

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Joško Bulum**

**Učinak manualne aspiracije tromba na  
učestalost pojave restenoze u stentu u  
bolesnika s akutnim infarktom miokarda  
liječenih primarnom perkutanom  
koronarnom intervencijom**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Aleksander Ernst  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila  
Klinički bolnički centar Zagreb i  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

## SADRŽAJ

<b>ZAHVALA</b>	5
<b>POPIS KRATICA</b>	6
<b>1. UVOD</b>	8
<b>1.1. Perkutana koronarna intervencija</b>	8
1.1.1. Opći dio	8
1.1.2. Restenoza	10
1.1.2.1. Patofiziologija nastanka restenoze	11
1.1.2.2. Prevencija i liječenje restenoze	13
<b>1.2. Akutni koronarni sindrom</b>	16
1.2.1. Definicija	16
1.2.2. Patofiziologija	16
1.2.3. Klasifikacija	19
1.2.3.1. Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom	20
1.2.3.2. Akutni infarkt miokarda bez ST elevacije	22
1.2.3.3. Nestabilna angina pectoris	25
<b>1.3. Primarna perkutana koronarna intervencija</b>	27
1.3.1. Opći dio	27
1.3.2. Indikacije	28
1.3.3. Procjena uspješnosti primarne PCI	30
1.3.4. Spriječavanje distalne embolizacije tromba	32
1.3.4.1. Mehanička trombektomija	33
1.3.4.2. Distalna i proksimalna protekcija	36
1.3.4.3. Manualna aspiracija tromba	40

<b>2. HIPOTEZA</b>	<b>45</b>
<b>3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>48</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE</b>	<b>51</b>
4.1. Ispitanici	51
4.2. Primarna perkutana koronarna intervencija	52
4.3. Kvantitativna koronarna analiza	54
4.4. Kliničko i laboratorijsko praćenje	55
4.5. Statističke metode	57
<b>5. REZULTATI</b>	<b>58</b>
5.1. Demografske osobine ispitanika	58
5.2. Kliničke osobine bolesnika	59
5.3. Angiografski rezultati	61
5.3.1. Početni angiografski rezultati	61
5.3.2. Angiografski podaci vezani za intervenciju	63
5.3.3. Kontrolni angiografski rezultati	65
5.4. Kontrolni klinički i laboratorijski rezultati	69
<b>6. RASPRAVA</b>	<b>74</b>
<b>7. ZAKLJUČCI</b>	<b>79</b>
<b>8. SAŽETAK</b>	<b>81</b>
<b>9. SUMMARY</b>	<b>83</b>
<b>10. LITERATURA</b>	<b>85</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS</b>	<b>107</b>
<b>12. BIBLIOGRAFIJA</b>	<b>109</b>

## ZAHVALA

Prije svega se želim zahvaliti svome mentoru i šefu, profesoru Aleksanderu Ernstu, za ukazano povjerenje i podršku ne samo tijekom izvođenja ove doktorske disertacije već i u našem svakodnevnom zajedničkom radu na odjelu i u kardiološkom laboratoriju.

Veliko hvala dugujem i pročelnici Odjela za invazivnu dijagnostiku i intervencijsku kardiologiju, docentici Maji Strozzi, koja me je nesebično podržavala i pomagala od mojih prvih dana u kardiološkom laboratoriju. Ovim putem se zahvaljujem svim djelatnicima našeg kardiološkog laboratorija koji su mi pomogli u izradi ove disertacije.

Osobito se zahvaljujem predstojniku Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb i dekanu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, profesoru Davoru Miličiću, na podršci za izvođenje ove doktorske disertacije i na stalnom pozitivnom poticaju tijekom moga stručnog i znanstvenog rada u Klinici. Posebno mu se zahvaljujem na ukazanom povjerenju i omogućavanju daljnjeg znanstveno nastavnog napredovanja.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj obitelji, supruzi Jeleni i djeci Luciji i Anti, čija nesebična ljubav i pažnja koju mi svakodnevno pružaju čini sve ovo još više vrijednim.

## POPIS KRATICA

ACS	akutni koronarni sindrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i> )
ADP	adenozin difosfat
AG	akutni dobitak lumena (engl. <i>acute gain</i> )
BMI	indeks tjelesne težine (engl. <i>body mass index</i> )
BMS	obični metalni stent (engl. <i>bare metal stent</i> )
CABG	aortokoronarno premoštenje (engl. <i>coronary artery bypass graft</i> )
CAD	ishemijska bolest srca (engl. <i>coronary artery disease</i> )
CCS	Kanadsko kardiovaskularno društvo (engl. <i>Canadian Cardiovascular Society</i> )
CK	kreatin kinaza
CK-MB	MB izoenzim kreatin kinaze
CMR	magnentna rezonanca srca (engl. <i>cardiac magnetic resonance</i> )
CRP	C-reaktivni protein (engl. <i>C-reactive protein</i> )
cTnI	kardioselektivni trponin I
cTnT	kardioselektivni troponin T
CVI	moždani udar (engl. <i>cerebrovascular insult</i> )
DES	stent koji luči lijek (engl. <i>drug eluting stent</i> )
DS	postotak suženja (engl. <i>diameter stenosis</i> )
EF	istisna frakcija (engl. <i>ejection fraction</i> )
EKG	elektrokardiogram
GRACE	registar akutnog koronarnog sindroma (engl. <i>global registry of acute coronary events</i> )
IRA	arterija odgovorna za infarkt (engl. <i>infarct related artery</i> )
IL-6	interleukin 6
IVUS	intravaskularni ultrazvuk (engl. <i>intravascular ultrasound</i> )
LBBB	kompletni blok lijeve grane (engl. <i>left bundle branch block</i> )
LIMA	lijeva unutarnja torakalna arterija (engl. <i>left internal mammary artery</i> )
LL	duljina lezije (engl. <i>lesion lenght</i> )
LP-PLA <sub>2</sub>	lipoprotein fosfolipaza A <sub>2</sub>
LTB	velika količina tromba (engl. <i>large thrombus burden</i> )
MACCE	veliki neželjeni kardiocerebrovaskularni događaji (engl. <i>major adverse cerebral and cardiovascular events</i> )
MBG	stupanj imbibicije miokarda kontrastom (engl. <i>myocardial blush grade</i> )
MI	infarkt miokarda (engl. <i>myocardial infarction</i> )
MLD	minimalni promjer koronarne arterije (engl. <i>minimal luminal diameter</i> )
NSTE-ACS	akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (engl. <i>non-ST-segment elevation acute coronary syndrome</i> )
NSTEMI	infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. <i>non-ST-segment elevation myocardial infarction</i> )
NT-proBNP	N terminalni pro-B tip natriuretskog peptida
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
PDGF	čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. <i>platelet-derived growth factor</i> )
pPCI	primarna perkutana koronarna intervencija (engl. <i>primary percutaneous coronary intervention</i> )

PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika (engl. <i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> )
RVD	referentni promjer koronarne arterije (engl. <i>referent vessel diameter</i> )
SPECT	pozitronska emisijska tomografija (engl. <i>single photon computed tomography</i> )
STEMI	infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. <i>ST- segment elevation myocardial infarction</i> )
STR	rezolucija ST segmenta (engl. <i>ST resolution</i> )
TGF- $\beta$	transformirajući faktor rasta $\beta$ (engl. <i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i> )
TLR	potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije (engl. <i>target lesion revascularisation</i> )
TVAC	kateter za vakumsku aspiraciju tromba (engl. <i>transvascular aspiration catheter</i> )
TVR	potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne žile (engl. <i>target vessel revascularisation</i> )
UA	nestabilna angina pectoris (engl. <i>unstable angina</i> )

## Poglavlje 1

### UVOD

#### 1.1 PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

##### 1.1.1. Opći dio

Unatoč velikom napretku u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti one i dalje predstavljaju glavni uzrok smrtnosti u industrijaliziranim zemljama svijeta. Između njih, ishemijska bolest srca (CAD, engl. *coronary artery disease*), je najčešća i povezana je s izrazito visokim poboljevanjem (morbiditetom) i smrtnošću (mortalitetom). Klinički oblici ishemijske bolesti srca su tiha ishemija (engl. *silent ischaemia*), stabilna angina pektoris, nestabilna angina pektoris, infarkt miokarda (MI, engl. *myocardial infarction*) i iznenadna srčana smrt. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije samo u 2001. godini je u 5 europskih država (Ujedinjeno Kraljevstvo, Francuska, Njemačka, Italija i Španjolska) od infarkta miokarda i ostalih oblika ishemijske bolesti srca umrlo 449 879 osoba (1). Pretpostavlja se da će do 2020. godine kardiovaskularne bolesti postati najčešći uzrok smrtnosti i u zemljama u razvoju (2).

Sve do 1977.g. jedina metoda liječenja obstruktivne koronarne bolesti srca je bila kardiokirurška revaskularizacija miokarda aortokoronarnim premoštenjem (CABG, engl. *coronary artery bypass graft*). Tehnika navedenog zahvata se sastoji u premoštenju suženih ili u potpunosti okludiranih koronarnih arterija upotrebom unutarnje torakalne arterije (LIMA, engl. *left internal mamary artery*), radijalne arterije, gastroepiploične arterije ili velikih vena nogu. U rujnu 1977.g. dr. Andreas Gruentzig je izveo prvu perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA, engl.



*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) na budnom bolesniku u Sveučilišnoj bolnici u Zurich-u (3). Zahvat se sastojao od perkutanog uvođenja tankog balona u stenozu koronarne arterije putem posebnog vodećeg katetera i širenja suženog mjesta napuhavanjem balona. U početku je PTCA dočekana u kardiološkoj zajednici sa skepsom da bi već sredinom 1980.-tih godina postala alternativa kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda. Sve do sredine 1990.-tih godina balonska PTCA je bila jedina kateterska revaskularizacijska metoda, potom dolazi do uvođenja niza novih tehničkih alata kao što su metalni stentovi ili proširnice (Sigwart 1986), uređaji za rotacijsku aterektomiju, režući baloni (engl. *cutting balloons*), aspiracijski kateteri i tako dalje (4). Danas sve navedene tehnike zajednički nazivamo perkutana koronarna intervencija (PCI, engl. *percutaneous coronary intervention*) (5, 6). Unatoč široj primjeni PCI na sve kompleksnije bolesnike zahvaljujući novim tehnikama i dodatnoj modernoj antitrombocitnoj farmakoterapiji danas je PCI uspješna u 98 % slučajeva uz izrazito nisku smrtnost: periproceduralni mortalitet iznosi 1 %, potreba za hitnom kardiokirurškom revaskularizacijom 0,5 % a potreba za ponovnom intervencijom unutar godinu dana od zahvata < 10 %.

Danas je perkutana koronarna intervencija jedan od najčešće izvođenih medicinskih zahvata uopće s procijenjenim brojem od 1 milijun procedura izvedenih u SAD 2004. godine te istim brojem zahvata u ostalom dijelu svijeta uz očekivani godišnji porast broja zahvata od 8% (7).

### 1.1.2. Restenoza

Jedan od glavnih problema nakon uvođenja perkutane koronarne intervencije u kardiologiju je pojava restenoze koja se definira kao ponovno suženje koronarne žile na mjestu intervencije. Restenoza u stentu se angiografski definira kao gubitak više od 50% maksimalnog promjera koronarne arterije dobivenog neposredno nakon uspješne PCI bilo da se suženje nalazi unutar stenta ili unutar 5 mm od proksimalnog ili distalnog kraja stenta (6, 8). Klinički se restenoza očituje kao potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije (TLR, od engl. *target lesion revascularisation*) ili ciljne koronarne arterije (TVR, od engl. *target vessel revascularisation*) zbog rekurentnih ishemičkih simptoma. Angiografski se restenoza u stentu klasificira prema Mehranu na fokalnu (duljina restenze  $\leq 10$  mm) koja se javlja u 42% slučajeva, difuznu (duljina  $> 10$  mm bez širenja izvan stenta) koja se javlja u 21% slučajeva, proliferativna (duljina  $> 10$  mm sa širenjem izvan granica stenta) koja se javlja u 30% slučajeva i okluzivna čija je učestalost 7% (8). Pojava restenoze je osobito bila česta u eri balonske dilatacije (u oko 50% slučajeva) a nakon uvođenja stentova dolazi do značajne redukcije učestalosti restenoze zbog čega je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) 1994. godine odobrila primjenu stentova u intervencijskoj kardiologiji (9,10). Međutim, unatoč tome značajnom napretku restenoza se i dalje javlja u prosjeku kod 25-35% bolesnika nakon PCI s ugradnjom običnog metalnog stenta (BMS, engl. *bare metal stent*) (11). U raznim studijama učestalost restenoze varira čak od 20-50% (10, 12). Upravo zbog toga se restenoza u stentu slikovito naziva „Ahilovom tetivom“ perkutane koronarne intervencije. Kod 15% bolesnika će zbog pojave restenoze biti potrebna ponovna intervencija na ciljnoj žili (13). Osim potrebe za ponovnom intervencijom rezultati

novijih studija pokazuju da je restenoza u stentu nezavisni predskazatelj 4-godišnjeg mortaliteta nakon ugradnje stenta (14).

#### **1.1.2.1. Patofiziologija nastanka restenoze**

Točan uzrok nastanka restenoze do danas nije poznat ali se smatra da u njezinom nastanku glavnu ulogu imaju tri procesa: negativno remodeliranje tj. pasivno suženje koronarne arterije na mjestu dilatacije (tzv. elastični „recoil“), neointimalna proliferacija i rano formiranje tromba (15,19). Relativni doprinos pojedinog od ovih procesa u nastanku restenoze ovisi o tipu ozljede koronarne arterije (11,16). Elastični „recoil“ je bio uzrokom  $\frac{3}{4}$  restenoza u eri balonske dilatacije bez ugradnje stenta. Nakon uvođenja stentova u intervencijsku kardiologiju praktički nema pojave elastičnog „recoil-a“ a glavni mehanizam restenoze postaje neointimalna proliferacija. Nakon ozljede koronarne arterije stentom u roku nekoliko minuta dolazi do odlaganja trombocita i fibrina na mjestu ozljede a u roku nekoliko sati ili dana do infiltracije leukocita. Trombociti i leukociti imaju centralnu ulogu u nastanku restenoze jer luče citokine i faktore rasta koji stimuliraju migraciju, rast i proliferaciju glatkih mišićnih stanica koje migriraju iz medije prema lumenu žile. Glatke mišićne stanice i fibroblasti pod utjecajem citokina hipertrofiraju, proliferiraju te počinju lučiti ekstracelularni matriks što dovodi do reendotelizacije (17,18). Na animalnim modelima je dokazano da je proliferativni odgovor najjači nakon 8 tjedana od ugradnje stenta, serijske angiografske i angioskopske studije na ljudima su pokazale da se najizraženija proliferacija i restenoza odvija između 1. i 6. mjeseca nakon ugradnje stenta dok tek u manjem broja bolesnika dolazi do daljnje progresije restenoze između 6. i 12. mjeseca (12,38). Restenoza se klinički obično očituje kao rekurentna angina pectoris u naporu ali češće nego što se misli može dovesti i do

akutnog koronarnog sindroma (20,21). To se prema rezultatima novijih studija događa kod čak trećine bolesnika. Postoji jasna diskrepanca između učestalosti restenoze procijenjene angiografski ili klinički prema potrebi za revaskularizacijom ciljne lezije (TLR, engl. *target lesion revascularisation*). Dokazano je da u 10-50% bolesnika postoji nijema restenoza nakon ugradnje stenta a do ponovne revaskularizacije ciljne lezije dolazi u 50% bolesnika s angiografski prisutnom restenozom.

Čimbenici koji predisponiraju nastanak restenoze su šećerna bolest (osobito inzulin ovisna), perkutana koronarna intervencija u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, polimorfizam gena za enzim angiotenzin konvertazu, poremećaji ekspresije gena koji kodiraju glikoproteinski IIb/IIIa receptor na trombocitima, promjer koronarne arterije (RVD, engl. *reference vessel diameter*) < 2.8 mm, minimalni promjer koronarne arterije (MLD, engl. *minimal luminal diameter*) prije i nakon intervencije te dužina same lezije (LL, engl. *lesion length*) (22,23). Perkutana koronarna intervencija u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom je, uz šećernu bolest, klinički najjači predskazatelj pojave restenoze u stentu što se objašnjava prisutnom upalom i protrombotskim stanjem koji su „*conditio sine qua non*“ akutnog koronarnog sindroma. Navedena patofiziološka odstupanja se dodatno pojačavaju nakon ugradnje stenta što dovodi do ubranog stvaranja tromba i neointimalne proliferacije te posljedično učestalog razvoja restenoze (24). Manji minimalni promjer koronarne arterije nakon intervencije je jasno povezan s povećanom učestalošću restenoze u stentu zbog čega se teži postići što veći promjer krvne žile na mjestu intervencije („*bigger is better*“ koncept) (11,25,26). Specifične koronarne lezije koje povećavaju učestalost pojave restenoze su restenotične lezije, aorto-ostijalne lezije,

bifurkacijske stenoze, kronične totalne okluzije i lezije u venskim premosnicama (27,28,29,30,31).

### **1.1.2.2. Prevencija i liječenje restenoze**

Više vrsta lijekova sa sistemskim učincima uključujući antitrombocitne, antikoagulacijske, antiproliferativne i antiinflamatorne su ispitivani za spriječavanje pojave restenoze. Međutim rezultati su kod većine od tih lijekova, s iznimkom probucola i prednisolona, bili razočaravajući (32,33). U najvećoj studiji za prevenciju pojave restenoze protuupalni lijek tranilast (selektivni inhibitor sinteze kolagena) nije poboljšao niti parametre kvantitativne koronarne analize (engl. QCA, *quantitative coronary analysis*) kao niti kliničke ishode (34). Primjena intrakoronarne radijacije s beta ili gama zrakama (brahiterapija) je pokazala značajnu redukciju ponovne pojave restenoze u stentu (30-70%) (35,36). Iako je brahiterapija bila jedina metoda liječenja restenoze u običnim metalnim stentovima odobrena od strane FDA rezultati studija s dugotrajnijim praćenjem bolesnika su pokazali da se rani postintervencijski povoljni učinci brahiterapije tijekom kliničkog praćenja bolesnika potpuno gube zbog pojave kasnih komplikacija, u prvom redu tromboze u stentu, zbog čega je navedena metoda postupno napuštena (37).

Početak 2000. godine počinje upotreba stentova koji na sebi imaju jedan od antiproliferativnih ili imunosupresivnih lijekova koji se nakon ugradnje stenta otpuštaju u stijenku krvne žile te svojim antiproliferativnim učinkom spriječavaju neointimalnu proliferaciju i pojavu restenoze (DES, engl. *drug eluting stent*). Prvi su se pojavili stentovi presvučeni imunosupresivnim lijekom sirolimusom koji su u prvoj randomiziranoj studiji (RAVEL) pokazali praktički potpunu odsutnost restenoze u odnosu na učestalost od 27% u skupini bolesnika liječenih običnim metalnim stentom

(38). Od tada počinje prava ekspanzija upotrebe stentova koji otpuštaju lijek i danas je za kliničku upotrebu odobreno čak 22 vrste različitih DES stentova uz napomenu da su rezultati objavljenih studija (do danas je objavljeno više od 100 randomiziranih kliničkih studija s DES stentovima na više od 100 000 bolesnika) pokazali da kod DES stentova ne postoji efekt klase, tj. neki od njih su se pokazali neučinkoviti a drugi čak i štetni. Samo manji broj stentova koji otpuštaju lijek ima dokazanu sigurnost i učinkovitost u randomiziranim studijama bilo da se radi o kliničkim i/ili angiografskim učincima pa se može reći da upotreba slijedećih DES stentova ima uporište u medicini temeljenoj na dokazima (engl. *evidence based medicine*): sirolimus (*Cypher, Nevo*), paclitaxel (*Taxus Liberte/Element*), everolimus (*Xience V*), zotarolimus (*Endeavor/Resolute*) i biolimus A9 (*BioMatrix Flew/Nobori*) (39,40). Tijekom Europskog kardiološkog kongresa 2006.g prezentirani su podaci o povećanoj učestalosti kasne tromboze u stentovima koji otpuštaju lijek , često s fatalnim ishodom, što je dovelo do velike sumnje u sigurnost primjene DES stentova i naglog pada broja ugrađenih stentova (41). Navedena pojava je vjerojatno uzrokovana nedovoljnom reendotelizacijom krvne žile zbog djelovanja lijeka što može dovesti do tromboze osobito ukoliko se ranije prekine dvojna antiagregacijska terapija acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom koja je nužna tijekom 12 mjeseci nakon ugradnje stentova koji otpuštaju lijek. Kasnije metaanalize su pokazale da je najčešći uzrok pojave tromboze bio upravo prijevremeni prekid dvojne antiagregacijske terapije a nakon toga mehanički razlozi vezani za suboptimalnu implantaciju stenta, kao što su nedovoljna ekspanzija stenta (hipoekspanzija) ili malapozicija (nedovoljno prijanjanje stenta uz stijenku krvne žile) pri čemu se lijek ne može otpuštati u stijenku žile zbog čega se javlja restenoza (42,43,44). Obzirom na navedeno jasno je da se prije odluke o ugradnji ove vrste stentova mora procijeniti

bolesnikova spremnost na suradnju i uzimanje lijekova, mogućnost razvoja nuspojava dvostruke antiagregacijske terapije u prvom redu gastrointestinalnih te eventualna potreba za operativnim zahvatom u skorijoj budućnosti koji bi zahtijevao prekidanje dvojne antiagregacijske terapije. Također je nužna optimalna ekspanzija stenta često uz dodatnu dilataciju (postdilataciju) posebnim balonima pod visokim tlakom (engl. *non-compliant balloons*) te po potrebi i provjera optimalnog rezultata intervencije stent boost tehnikom ili intravaskularnim ultrazvukom (IVUS, engl. *intravascular ultrasound*).

Iako upotreba stentova koji otpuštaju lijek u usporedbi s običnim metalnim stentovima značajno smanjuje pojavu restenoze u stentu i potrebu za ponovnom revaskularizacijom ciljne arterije (TVR, engl. *target vessel revascularisation*) rezultati randomiziranih kliničkih studija (RCTs, engl. *randomized clinical trials*) nisu pokazali značajnu redukciju dugoročne smrtnosti ili infarkta miokarda (45,46). Iako su DES stentovi u randomiziranim studijama koje uglavnom uključuju bolesnike s novonastalim stenozama (engl. „*on-label*“ indikacije: simptomatske novonastale stenoze nativnih koronarnih arterija promjera 2.5 – 4.25 mm i duljine do maksimalno 30 mm) pokazali praktički odsutnost pojave restenoze, rezultati kliničkih registara koji uključuju i bolesnike s kompleksnim lezijama poput stenoza na venskim premosnicama, bifurkacijskim lezijama ili restenozama u običnim metalnim stentovima pokazuju postotak pojave restenoze u DES stentovima do 10% (47,48).

Zbog svega navedenoga, visoke cijene stentova koji otpuštaju lijek te potrebe za dugotrajnom dvostrukom antiagregacijskom terapijom danas se u većini zemalja svijeta, a tako i u Hrvatskoj, još uvijek u većem postotku koriste obični metalni stentovi, osobito kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda.

## **1.2. AKUTNI KORONARNI SINDROM**

### **1.2.1. Definicija**

Akutni koronarni sindrom (ACS, engl. *acute coronary syndrome*) obuhvaća klinički sindrom iznenadne i/ili dugotrajne boli u prsima zbog naglo nastale ishemije miokarda. Bol u prsima (*angina pectoris*) tipična za akutni koronarni sindrom je iznenadna, dugotrajna, javlja se uglavnom retrosternalno i može se širiti u vrat, donju čeljust i niz ularnu stranu obje ruke te interskapularno. Bolesnici karakter bolova obično opisuju kao stezanje, pritisak, težinu u prsima uz često prisutno znojenje, mučninu, blijedilo, dispneju i anksioznost. Navedene tegobe su uzrokovane naglo nastalom teškom ishemijom miokarda zbog smanjene perfuzije miokarda uslijed okluzivne koronarne aterotrombotske bolesti (49).

### **1.2.2. Patofiziologija**

Danas je prilično dobro poznato da svi klinički oblici akutnog koronarnog sindroma dijele zajedničku patofiziološku osnovu. Patohistološka, angiografska i biološka ispitivanja su pokazala da je zajednička patofiziološka osnova akutnog koronarnog sindroma u najvećeg broja bolesnika erozija, ruptura ili disekcija od prije postojećeg aterosklerotskog plaka s različitim stupnjem superponirane tromboze i distalne embolizacije tromba. Sve navedeno dovodi do kritične opstrukcije koronarnog protoka i posljedične ishemije miokarda. U manjeg broja bolesnika uzrok ishemije miokarda može biti nesrazmjer između potrošnje i opskrbe miokarda kisikom bez fiksne opstrukcije koronarnih arterija do čega može dovesti spazam koronarnih arterija, teška anemije, srčane aritmije, izrazita hipertenzija ili hipotenzija (50).



Ateroskleroza je kronična, multifokalna, imuno-upalna i fibroproliferativna bolest srednje velikih i velikih koronarnih arterija koja uglavnom nastaje zbog nakupljanja lipida (51). Akutni koronarni sindrom predstavlja po život opasnu manifestaciju ateroskleroze obično precipitiranu akutnom trombozom koja je inducirana erozijom aterosklerotskog plaka, s ili bez popratne vazokonstrukcije što sve dovodi do kritične redukcije koronarnog protoka. U kompleksnom procesu erozije i rupture aterosklerotskog plaka upala ima ključnu ulogu. Povišene serumske koncentracije cirkulirajućeg C-reaktivnog proteina (CRP, engl. *C-reactive protein*), lipoprotein fosfolipaze A<sub>2</sub> (LP-PLA<sub>2</sub>) i interleukina 6 (IL-6) dobro koreliraju sa stupnjem aktivnosti upale i imaju prognostičku značajnost za buduća ishemijska zbivanja (52,53,54). U rijetkim slučajevima akutni koronarni sindrom može biti uzrokovan ne-aterosklerotskim promjenama kao što su arteritis, trauma, disekcija koronarne arterije, tromboembolija, kongenitalne anomalije, zlouporaba kokaina te komplikacije kateterizacije srca.

Pokazano je da ateroskleroza nije kontinuirani proces već ima faze stabilnosti i nestabilnosti. Danas se u modernoj kardiologiji za aterosklerotske plakove sklone rupturi koristi izraz nestabilni aterosklerotski plak koje karakterizira velika lipidna jezgra, mala gustoća glatkih mišićnih stanica, visoka koncentracija upalnih stanica i tanka fibrozna kapa koja prekriva lipidnu jezgru (55). Fibrozna pokrovna kapa obično sadrži visoke koncentracije kolagena tip 1 i može podnijeti visoke sile napinjanja bez pucanja, međutim to je dinamična struktura u stalnom balansiranju između sinteze kolagena potaknute faktorima rasta i degradacije kolagena proteazama podrijetlom iz aktiviranih makrofaga (56). Apoptoza glatkih mišićnih stanica također dovodi do slabljenja pokrovne kape i sklonosti rupturi. Infiltracija makrofazima je učestali nalaz na patohistološkim studijama s udjelom makrofaga 6-9 puta većim u rupturiranim

nestabilnim aterosklerotskim plakovima u usporedbi s plakovima bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću. Povećana koncentracija makrofaga dovodi do nazočnosti aktiviranih T limfocita na strani rupturiranog plaka koji mogu lučiti razne citokine koji dalje aktiviraju makrofage i potiču proliferaciju glatkih mišićnih stanica (57).

Rupturu ili eroziju nestabilnog plaka najčešće uzrokuje naglo povećanje intrakoronarnog tlaka, porast vazomotornog tonusa koronarne arterije prilikom izraženog intrakoronarnog spazma ili ruptura nutritivnih arterija (engl. *vasa vassorum*) (58). Pri tome dolazi do izlaganja izrazito trombogenih sastojaka lipidne kore plaka (lipidi, kolagen i subendotelijalni ekstracelularni matriks) koja sadrži visoke koncentracije tkivnog faktora, struji krvi s posljedičnim razvojem intrakoronarne tromboze. Brojne patohistološke, angiografske i angioskopske studije su dokazale centralnu ulogu tromboze na mjestu „culprit“ lezije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (59, 60, 61). U slučaju erozije plaka trombi adheriraju na površinu samog plaka dok u slučaju rupture dolazi do prodora tromba u jezgru plaka što može dovesti do naglog povećanja samog plaka i kritične opstrukcije koronarnog protoka. Trombi su obično bogati fibrinom i potpuno okluzivni kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) dok su kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije (NSTE – ACS) trombi bogati trombocitima te samo djelomično ili intermitentno okluzivni. Spontana endogena tromboliza može objasniti prolazne epizode trombotske okluzije ili subokluzije koronarne arterije i pridružene prolazne ishemije miokarda. Trombocitima bogati trombi na površini plaka se mogu fragmentirati u manje sastojke koji se potom emboliziraju u distalne arteriole i kapilare dovodeći do manjih područja nekroze miokarda s posljedičnim otpuštanjem

markera nekroze (srčani troponin I ili T). Ovisno o količini tromba u koronarnoj arteriji i stupnju okluzije žile ovisiti će klinička slika kao i promjene u elektrokardiogramu.

### 1.2.3. Klasifikacija

Prije uvođenja fibrinolitičke terapije kliničari su infarkt miokarda dijelili u infarkt miokarda s Q zubcem (engl. *Q-wave MI*) i infarkt miokarda bez Q zubca (engl. *non-Q-wave MI*) ovisno pojavi Q zubaca u EKG-u tijekom nekoliko dana. Termin infarkt miokarda s Q zubcem je bio sinonim za transmuralni infarkt dok je infarkt miokarda bez Q zubca označavao netransmuralni ili subendokardijalni infarkt miokarda. Suvremene studije s upotrebom nuklearne magnetske rezonance (CMR, engl. *cardiac magnetic resonance*) su pokazale da razvoj Q zubaca u EKG-u više ovisi o veličini infarkta nego o dubini zahvaćanja miokarda (62). Suvremena klasifikacija infarkta miokarda prvenstveno uzima u obzir promjene ST-T segmenta u elektrokardiogramu i porast troponina u krvi.

U slučaju potpune okluzije koronarne arterije trombom uz kontinuiranu bol u prsima u trajanju dužem od 20 minuta u pravilu dolazi do perzistentne (> 20 minuta) elevacije ST segmenta u elektrokardiogramu te porasta kardioselektivnih troponina I ili T u krvi kao biljega miokardijalne nekroze, te tada govorimo o infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI, engl. *ST-segment elevation myocardial infarction*). U navedenom zbivanju određenu patofiziološku ulogu igra i popratna koronarna vazokonstrikcija i mikroembolizacija trombotskog materijala u periferiju koronarnih arterija.

U slučaju nepotpune opstrukcije koronarne arterije trombom uz pojavu tipičnih ishemijskih bolova u prsima u EKG-u može doći do negativizacije T valova, denivelacije ST segmenta, kratkotrajne i prolazne ST elevacije (< 20 minuta) ali EKG

u određenog broja bolesnika može biti i normalan. U početku se u toj skupini bolesnika postavlja radna dijagnoza akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije (NSTE-ACS, engl. *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*). U slučaju naknadnog porasta kardioselektivnih troponina I ili T u krvi uz prisustvo navedenih EKG promjena govorimo o akutnom infarktu miokarda bez ST elevacije (NSTEMI, engl. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*). U slučaju da je nalaz kardioselektivnih enzima nakon višekratnih određivanja u granicama normale radi se o nestabilnoj angini pektoris (63).

#### **1.2.3.1. Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom**

Akutni infarkt miokarda je patohistološki karakteriziran odumiranjem srčanih kardiomiocita zbog dugotrajne ishemije miokarda. Do nekroze miokarda zbog kompletne opstrukcije koronarnog protoka dolazi nakon 15 – 30 minuta teške ishemije u odsutnosti anterogradnog protoka kroz koronarnu arteriju ili kolateralizacije. Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je klinički definiran kontinuiranom tipičnom ishemijskom boli u prsima u trajanju dužem od 20 minuta, elektrokardiografski perzistentnom elevacijom ST segmenta u najmanje dva susjedna odvoda u EKG-u (elevacija J točke  $\geq 0.2$  mV ili 2 mm u muškaraca ili  $\geq 0.15$  mV ili 1.5 mm u žena u odvodima V2 i V3, odnosno  $\geq$  do 1 mV ili 1 mm u ostalim odvodima) ili novonastalim kompletnim blokom lijeve grane (LBBB, engl. *left bundle branch block*) te biološki porastom biljega miokardijalne nekroze (po mogućnost kardioselektivni troponin I – cTnI, ili kardioselektivni troponin T – cTnT) od kojih je barem jedna vrijednost iznad 99.-te percentile gornje referentne vrijednosti (64).

Kao što je već ranije istaknuto glavni uzrok opstrukcije koronarnog protoka je tromboza superponirana na rupturirani aterosklerotski plak. Koronarni trombi u ovih

bolesnika su najčešće dugi oko 1 cm, prilježu uz intraluminalnu površinu arterije i sastoje se od trombocita, fibrina, eritrocita i leukocita. Rani trombi su uglavnom građeni od trombocita i fibrina te su makroskopski bijeli dočim su stariji trombi predominantno građeni od eritrocita, fibrina, trombocita i leukocita te su crvene boje.

Pokazano je da je u čak  $\frac{3}{4}$  slučajeva akutne koronarne tromboze ona nastala na hemodinamski neznčajnim plakovima koji uzrokuju blago do umjereno suženje koronarne arterije bez značajne kompromitacije koronarnog protoka. Rizik rupture plaka ovisi o sastavu i vulnerabilnosti plaka (tip plaka) te o stupnju stenoze (veličina plaka) (65). Patohistološka analiza plakova obduciranih bolesnika umrlih od akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom je pokazala kompleksniju građu i veću nepravilnost u odnosu na plakove bolesnika sa stabilnom anginom pektoris. Obično postoji odgoda do 2 tjedna između rupture nestabilnog plaka i njegovog kliničkog očitovanja (66). Cirkardijalna varijacija pojave STEMI-a s povećanom učestalošću u ranim jutarnjim satima može se objasniti kombinacijom beta adrenergičke stimulacije (što dovodi do povišenog vaskularnog tonusa i porasta krvnog tlaka) hiperkoagulabilnosti krvi i hiperreaktivnosti trombocita. Aktivnosti povezane s pojačanom stimulacijom simpatikusa i vazokonstrikcijom, kao što su fizički ili emocionalni stres, mogu također trigerirati disrupciju plaka i koronarnu trombozu (58).

Osnova liječenja akutnog STEMI infarkta je urgentna mehanička (primarna PCI) ili medikamentozna (fibrinolitici) reperfuzijska terapija uz dodatne antiishemijske, antitrombocitne i antikogulacijske lijekove. Unatoč golemom napretku u dijagnosticiranju i liječenju STEMI i dalje predstavlja vodeći javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama zapada ali postaje sve veći problem i u zemljama u razvoju (67). Broj oboljelih od akutnog infarkta miokarda u SAD se procjenjuje na 1 120 000

godišnje (68). Pravi prirodni tijek bolesti je teško odrediti iz više razloga: česte pojave klinički oligosimptomatskog infarkta miokarda, učestale nagle srčane smrti izvan bolnice i različitih metoda i definicija korištenih za postavljanje dijagnoze STEMI. Unutarbolnički mortalitet bolesnika sa STEMI infarktom se dramatično smanjio od 25-30% tijekom 1960.-tih prije uvođenja koronarnih jedinica do jednomjesečnog mortaliteta od svega 4-6 % kod bolesnika uključenih u recentne randomizirane studije koji su liječeni jednom od metoda reperfuzijske terapije, suvremenim antitrombocitnim lijekovima i lijekovima za sekundarnu prevenciju (69). Međutim, mortalitet u kliničkim registrima je znatno veći i iznosi 15 – 20 % što znači da se u randomizirane studije uglavnom uključuju bolesnici nižeg rizika i s manje komorbiditeta u odnosu na bolesnike u svakodnevnom kliničkom radu. Studije provedene u zajednici pak konstantno pokazuju da se ukupna smrtnost od pretpostavljenog infarkta miokarda ili akutnog koronarnog sindroma po slučaju unutar prvog mjeseca kreće i dalje oko 50 %, dočim polovica od ovih bolesnika umire unutar prva 2 sata od početka simptoma, najčešće od malignih aritmija (70).

Sve gore navedeno jasno ukazuje na činjenicu da je unatoč svim postignutim rezultatima potrebno dodatno poboljšavanje i usavršavanje liječenja ove skupine bolesnika (71).

### **1.2.3.2. Akutni infarkt miokarda bez ST elevacije**

Bolesnike s akutnim infarktom bez ST elevacije karakterizira odsustvo trajne (> 20 minuta) ST elevacije u elektrokardiogramu, ona može biti prolazna (< 20 minuta) ili češće dolazi do ST denivelacije ili promjena u morfologiji T valova: izravnavanje, negativizacija ili pseudonormalizacija). Dio bolesnika nema promjena u EKG-u ali za postavljanje dijagnoze NSTEMI nužan je porast kardioselektivnih

troponina T ili I u krvi. Patofiziologija je ista kao kod akutnog koronarnog sindroma sa ST elevacijom uz češći nalaz bijelih tromba bogatijih trombocita koji su skloniji fragmentiranju i mikroembilizacijama. Veliki broj registara konstatntno potvrđuje porast učestalosti NSTEMI u odnosu na STEMI osobito nakon uvođenja osjetljivih markera miokardijalne nekroze u kliničku praksu (cTnT i cTnI) (72,72). Godišnja incidencija hospitalizacija zbog akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije prema navedenim registrima se kreće oko 3 na 1000 stanovnika. Iako je unutar bolnička smrtnost bolesnika sa STEMI veća od smrtnosti onih s NSTEMI (7% vs. 5%) nakon 6 mjeseci dolazi do izjednačavanja mortaliteta (12% vs. 13%) da bi nakon 4 godine bolesnici s NSTEMI imali dvostruko veću smrtnost u odnosu na STEMI (74,75). To se objašnjava činjenicom da su bolesnici s NSTEMI prosječno starije dobi i imaju više komorbiditeta, osobito šećerne bolesti i kronične renalne insuficijencije. Razlika je također uzrokovana većom proširenošću koronarne bolesti ili prisustvom trajnih okidača koronarne bolesti kao što je upala (76,77). Angiografski podaci iz studija TIMI-3B i FRISC-2 pokazuju da u populaciji bolesnika s NSTEMI čak 44-59% ima višezilnu koronarnu bolest a 4-8 % njih ima značajnu stenozu glavnog debla lijeve koronarne arterije (78,79).

Obzirom da se kod bolesnika s NSTEMI za razliku od bolesnika sa STEMI uglavnom ne radi o potpunoj trombotskoj okluziji koronarne arterije odgovorne za infarkt (IRA) nije indicirana reperfuzijska terapija fibrinolizom, a invazivno liječenje (PCI ili CABG) se kod većine bolesnika može odložiti za nekoliko sati ili dana. Ostale 3 kategorije lijekova su iste: antiishemijski lijekovi (beta blokatori, nitrati, blokatori kalcijских kanala), antitrombocitni lijekovi (acetilsalicilna kiselina, tienopiridini, reverzibilni blokatori ADP receptora, blokatori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora) i antikoagulantni lijekovi (nefrakcionirani heparin, niskomolekulski heparin – LMWH,

inhibitor faktora Xa fondaparinux, direktni inhibitori trombina). Danas se posebno naglašava procjena rizika svakog pojedinog bolesnika u svrhu optimalnog vremena izvođenja koronarne angiografije i eventualne revaskularizacije bilo perkutane (PCI) ili kardiokirurške (CABG). Rizik se procjenjuje na osnovu jasno definiranih parametra pomoću jedne od priznatih skala rizika (GRACE, TIMI, FRISC, PURSUIT) (80,81,82,83).

Nakon procjene rizika bolesnici s NSTEMI-ACS se liječe jednom od 3 navedene strategije: urgentna invazivna strategija liječenja pri kojoj se koronarografija treba učiniti unutar 2 sata od dolaska bolesnika u bolnicu, rana invazivna strategija liječenja kada se ona može odgoditi do 3 dana te konzervativna strategija pri kojoj se bolesnik liječi medikamentozno a o invazivnoj obradi se odlučuje nakon učinjenog testa opterećenja (84).

*Indikacije za urgentno invazivno liječenje su slijedeće:*

1. Refraktorna angina pectoris
2. Rekurentna angina pectoris unatoč primjenjenoj maksimalnoj antiishemijskoj terapiju uz ST denivelaciju  $\geq 2$  mm ili duboke negativne T valove u EKG-u
3. Klinički simptomi srčanog popuštanja ili hemodinamske nestabilnosti (šok)
4. Pojava zloćudnih aritmija (fibrilacija ventrikula ili ventrikulska tahikardija)

*Rana invazivna strategija liječenja je indicirana u slučaju:*

1. Povišene razine kardioselektivnih troponina u krvi
2. Dinamičkih ST-T promjena  $\geq 0.5$  mm u EKG-u
3. Šećerne bolesti
4. Reducirane bubrežne funkcije
5. Reducirane sistoličke funkcije lijeve klijetke (EF < 40%)
6. Preboljelog infarkta miokarda



7. Rane post-infarktne angine pektoris
8. Prethodne PCI unazad 6 mjeseci
9. Prethodne kardiokirurške revaskularizacije miokarda

*Konzervativna strategija liječenja se primjenjuje u slučaju:*

1. Neponavljanja angine pektoris nakon primjene lijekova
2. Odsustva znakova srčanog popuštanja
3. Normalnog inicijalnog i kontrolnih EKG zapisa
4. Normalnog nalaza troponina u krvi

### **1.2.3.3. Nestabilna angina pektoris**

U skupini bolesnika s NSTEMI kod kojih nije došlo do porasta kardioselektivnih enzima I ili II u krvi postavlja se dijagnoza nestabilne angine pektoris (UA, engl. *unstable angina*). Patofiziologija nestabilne angine pektoris zajednička je onoj kod akutnog infarkta miokarda kojim se dio bolesnika i komplicira. Slijedeće karakteristike bolova u prsima pomažu nam pri kliničkom razlikovanju nestabilne od stabilne angine pektoris:

1. Bolovi su dužeg trajanja (protrahirana angina)
2. Bolovi se javljaju u mirovanju (dekubitalna angina)
3. Novonastala (de novo) teška angina pektoris najmanje 3. stupnja prema klasifikaciji Kanadskog kardiološkog društva (engl. CCS, *Canadian Cardiovascular Society*)
4. Pogoršanje prethodno stabilne angine pektoris s tegobama koje su najmanje CCS III stupnja (crescendo angina)
5. Postinfarktna angina pektoris (85).

Bolesnici s nestabilnom anginom pectoris se liječe istom medikamentoznom terapijom kao i ostali bolesnici s NSTEMI-ACS, dok se o vremenu invazivne kardiološke obrade odlučuje na osnovu stratifikacije rizika svakog pojedinog bolesnika prema ranije navedenim skalama rizika.

Važno je naglasiti da je klinička slika nepouzdana za sigurno razlučivanje nestabilne angine od NSTEMI te je nalaz kardiospecifičnih enzima ključan za dijagnozu. Klinička slika može biti i atipična s bolovima u epigastriju, dispeptičkim tegobama, probadajućim bolovima u prsima ili dispnejom što je osobito učestalije u mlađih bolesnika (dobna skupina od 25 do 40 godina), bolesnika starijih od 75 godina, žena i u bolesnika sa šećernom bolešću, kroničnom renalnom insuficijencijom i demencijom. Žene se češće prezentiraju s nestabilnom anginom i predstavljaju 30-45% bolesnika u više studija s UA, u odnosu na 25-30% u skupini NSTEMI i 20 % koji se prezentiraju sa STEMI (86). Bolesnici s nestabilnom anginom također imaju češću anamnezu preboljelog infarkta miokarda, prethodne revaskularizacije miokarda i ekstrakardijalne vaskularne bolesti. Čak 80 % njih imaju anamnezu kardiovaskularne bolesti i većina ima poznate čimbenike rizika za razvoj koronarne bolesti srca (87).

## **1.3. PRIMARNA PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA**

### **1.3.1. Opći dio**

Iako kod manjeg broja bolesnika sa STEMI dolazi do spontane rekanalizacije okludirane koronarne arterije kod većine bolesnika okluzija perzistira dovodeći do nekroze opskrbnog područja miokarda (88). Reperfuzija ugroženog miokarda u što kraćem vremenu predstavlja najučinkovitiji način uspostavljanja ravnoteže između potrebe i potrošnje kisika u miokardu. Jasno je pokazano da je u pogledu spašavanja miokarda i smrtnosti ključno što ranije započinjanje reperfuzijskog liječenja. Nakon objavljivanja GISSI studije 1986.g. u kojoj je na 11 000 bolesnika sa STEMI pokazano da primjena streptokinaze u prvih 6 sati od početka bolova značajno smanjuje smrtnost počinje era reperfuzijske terapije. Neki centri su istovremeno uspješno upotrebljavali primarnu balonsku dilataciju kod bolesnika s kontraindikacijama za fibrinolizu. Nakon uvođenja stentova u intervencijsku kardiologiju 1993.g. istovremeno su objavljene 3 studije koje su pokazale uspješnost primarne PCI i dovele do ekspanzije daljnjeg istraživanja, usavršavanja i primjene pPCI u bolesnika sa STEMI. U najvećoj od tih studija (PAMI) postignuta je uspješna reperfuzija u 97 % slučajeva s TIMI 3 koronarnim protokom u čak 94 bolesnika% (89). Iako je dokazano da je odlaganje reperfuzije povezano s većom smrtnošću, pokazano je da učinkovitost primarne PCI manje opada s vremenom u odnosu na medikamentoznu fibrinolitičku terapiju. Navedeno se tumači promjenom sastava koronarnog tromba s protjecanjem vremena od početka okluzije i s time povezane smanjene učinkovitost reperfuzijske terapije (90). Svako 30-minutno odlaganja započinjanja primarne PCI nakon nastupa simptoma povećava relativni rizik smrtnosti nakon godinu dana za 8 % (91).

### 1.3.2. Indikacije

Prema današnjim smjernicama hitna ili takozvana „primarna“ perkutana koronarna intervencija (pPCI, engl. *primary percutaneous coronary intervention*) s ugradnjom metalne proširnice (engl. *stent*) je zlatni standard u liječenju bolesnika s akutnim infarktom miokarda praćenog perzistentnom elevacijom ST segmenta u elektrokardiogramu (92). Primarna PCI se smatra samo ona koja je izvedena bez prethodno ili istovremeno primjenjene fibrinolitičke terapije. U slučaju da se PCI izvodi nakon neuspjele fibrinolitičke terapije ona se klasificira kao spašavajuća PCI (engl. *rescue PCI*). Preporuke Američkih stručnih kardioloških udruženja (ACC, engl. *American College of Cardiology* i AHA, engl. *American Heart Association*) savjetuju da primarnu PCI trebaju izvoditi samo iskusni intervencijski kardiolozi koji godišnje izvode > 75 elektivnih PCI i najmanje 11 primarnih PCI, u centrima u kojima se godišnje izvodi > 400 elektivnih PCI i > 36 primarnih PCI (93). Klasična indikacija za primarnu PCI je bol u prsištu u trajanju do 12 sati s perzistentnom elevacijom ST segmenta ili novonastalim kompletnim blokom lijeve grane u EKG-u. Danas postoji konsenzus da se primarna PCI treba učiniti i u bolesnika sa simptomima u trajanju od 12-24 sata ukoliko postoje klinički i elektrokardiografski znaci trajne ishemije miokarda. U odnosu na ranije upotrebljavanu sistemska fibrinolitičku terapiju primarna PCI dovodi do postizanja boljeg i dugotrajnijeg epikardijalnog protoka kroz prethodno okludiranu koronarnu arteriju s manjim postotkom re-okluzije, boljeg očuvanja rezidualne sistoličke funkcije lijeve klijetke, manje učestalosti moždanog udara (osobito hemoragijskog) i što je najvažnije dovodi do smanjenja smrtnosti (94). Dokazano je da primarna PCI u usporedbi sa sistemskom fibrinolitičkom terapijom dovodi do spašavanja dodatnih 20 života na 1000 liječenih bolesnika što je jednako učinku fibrinolitičke terapije u donosu na placebo (95).

Superiornost primarne PCI nasuprot fibrinolizi i činjenica da veliki broj lokalnih bolnica nema PCI mogućnosti dovele se do razvoja koncepta inter-bolničkog transporta bolesnika sa STEMI bez primjene fibrinolize u lokalnoj bolnici. Dvije studije objavljene 2003. godine (DANAMI-2 i PRAGUE-2) su pokazale da bolesnici transportirani u PCI centre imaju bolji ishod i manje komplikacija od bolesnika koji su u lokalnoj bolnici liječeni fibrinolitičkom terapijom uz zanemarivo malo komplikacija tijekom transporta (96,97). Kvantitativna analiza studija koje su uspoređivale transport u PCI centre radi pPCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju u lokalnoj bolnici je pokazala da se za svakih 100 transportiranih bolesnika sprječava 7 velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja definiranih kao smrt, nesmrtonosni srčani udar i nesmrtonosni moždani udar (98). Prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva vrijeme odgode započinjanja reperfuzijskog liječenja radi transporta u bolnicu s mogućnošću izvođenja primarne PCI iznosi 120 minuta od prvog medicinskog kontakta. U skupini bolesnika mlađih od 75 godina s niskim rizikom krvarenja i velikim anteriornim infarktom miokarda koji se prezentiraju u ne-PCI bolnicu unutar 2 sata od početka bolova dozvoljava se maksimalna odgoda reperfuzijske terapije od tek 90 minuta. Ukoliko se u zadanom vremenu ne može realizirati transport u PCI centre bolesnici moraju odmah dobiti fibrinolitičku terapiju u lokalnoj bolnici, u slučaju uspješne fibrinolize svi se bolesnici unutar 3 – 24 sata od prvog medicinskog kontakta transportiraju u PCI centre radi izvođenja koronarografije i ovisno o nalazu i ev. PCI (99). U slučaju neuspjele fibrinolize bolesnici se odmah transportiraju u PCI centre radi spašavajuće PCI jer se ponovna primjena fibrinolize pokazala neuspješna (100). Gradovi i države koji su sustavno prešli s fibrinolitičke terapije na primarnu PCI zabilježili su nagli pad smrtnosti bolesnika sa STEMI (101,102).

### 1.3.3. Procjena uspješnosti primarne PCI

Tehnički uspješna rekanalizacija epikardijalne koronarne arterije odgovorne za nastanak infarkta (IRA, engl. *infarct related artery*) ne podrazumijeva i uspješnost primarne PCI u smislu očuvanja sistoličke funkcije miokarda i smanjenja smrtnosti. Cilj liječenja bolesnika sa STEMI nije samo uspostava protoka u epikardijalnoj koronarnoj arteriji već i kompletna i postojana obnova perfuzije infarciranog miokarda. U značajnog broja bolesnika unatoč uspješnoj rekanalizaciji „culprit“ lezije dolazi do začepjavanja koronarne mikrocirkulacije aterotrombotskim materijalom s posljedičnom suboptimalnom reperfuzijom miokarda. Navedeni fenomen se naziva „*no-reflow*“ i povezan je s lošijim kratkoročnim i dugoročnim ishodom bolesnika jer dovodi do povećanja veličine infarkta, redukcije stupnja oporavka funkcije lijeve klijetke i što je najvažnije do povećanja smrtnosti (103). Kod čak do 40 % bolesnika s postignutim TIMI 3 protokom nakon primarne PCI dolazi do „*no-reflow*“ fenomena (104). Zbog toga se danas koriste dodatni parametri kojima procjenjujemo uspješnost pPCI. Angiografski pokazatelji kojima procjenjujemo uspješnost primarne PCI su brzina koronarnog protoka kontrasta prema TIMI klasifikaciji (prema sustavu bodovanja korištenog u TIMI studiji, engl. *thrombosis in myocardial infarction*) i stupanj miokardijalnog blushinga tj. imbibicije miokarda kontrastom (MBG, engl. *myocardial blushing grade*).

TIMI koronarni protok se klasificira na slijedeći način: TIMI 0 znači da nema protoka kontrasta anterogradno iza mjesta okluzije; TIMI 1 označava prolazak kontrasta preko mjesta okluzije ali bez ispunjavanja cijele distalne žile; TIMI 2 znači da kontrast ispunjava cijelu žilu ali je protok kontrasta značajno sporiji u usporedbi s nezahvaćenom koronarnom arterijom ili s brzinom protoka u segmentu žile proksimalno od mjesta okluzije; TIMI 3 označava normalan protok kontrasta poput

onoga u nezahvaćenoj koronarnoj koronarnoj arteriji (105). Međutim čak i u bolesnika s TIMI 3 protokom ne mora doći do adekvatne perfuzije miokarda zbog ozljede mikrovaskulature koja nastaje zbog mikroemboliziranja tromba i aktiviranih trombocita. Aktivirani trombociti luče vazoaktivne supstance koje spazmom dodatno pogoršavaju perfuziju miokarda. Zbog toga je razvijena angiografska metoda procjene perfuzije miokarda koja se temelji se na stupnju imbibicije miokarda kontrastom (MBG, engl. *myocardial blush grade*). Stupanj imbibicije miokarda kontrastom se klasificira na slijedeći način: MBG 0 označava odsustvo imbibicije miokarda kontrastom ili trajnu imbibiciju kontrasta što znači rupturu koronarne arterije; MBG 1 znači minimalnu imbibiciju miokarda kontrastom; MBG 2 znači umjerenu imbibiciju kontrastom ali manju u odnosu na stupanj imbibicije prilikom snimanja nezahvaćene ipsilateralne ili kontralateralne koronarne arterije; MBG 3 označava normalnu imbibiciju miokarda kontrastom poput one prilikom snimanja nezahvaćene ipsilateralne ili kontralateralne koronarne arterije (106). TIMI koronarni protok i miokardijalni blush nakon primarne PCI su u kliničkim studijama jasno povezani s redukcijom mortaliteta.

Klinički pokazatelj uspješnosti primarne PCI je stupanj rezolucije, tj. spuštanja ST segmenta u elektrokardiogramu (STR, engl. *ST resolution*) 1 sat nakon završetka intervencije (kompletna rezolucija označava spuštanje ST segmenta > 70%, parcijalna rezolucija spuštanje ST segmenta 30-70%, izostanak rezolucije znači spuštanja ST segmenta za manje od 30% sat vremena nakon intervencije). Stupanj rezolucije ST segmenta nakon primarne PCI je također statistički značajno povezan sa smanjenjem mortaliteta (107). Prema recentnim podacima iz 2008.g. 13% bolesnika s akutnim infarktom miokarda koji su liječeni primarnom PCI ima nezadovoljavajući završni TIMI protok 0-2, 15% ima angiografski vidljivu distalnu

embolizaciju, 40% ima nezadovoljavajući miokardijalni blush stupnja 0-1, dok kod čak 45% bolesnika ne dolazi do kompletne rezolucije ST segmenta unatoč maksimalnoj antitrombotskoj i antikoagulantnoj terapiji kojoj su bolesnici podvrgnuti prije, tijekom i nakon intervencije (aspirin, klopidogrel, heparin, antagonisti glikoproteinskih IIb/IIIa receptora). Također je poznato da kod čak 40% bolesnika nakon primarne PCI perzistira elevacija ST segmenta u EKG-u unatoč postignutom TIMI 3 protoku. Iz navedenoga je razvidno da još uvijek rezultate primarne PCI ne možemo smatrati idealnim i da postoji potreba za tehničkim poboljšavanjem same intervencije (108).

#### **1.3.4. Sprječavanje distalne embolizacije tromba**

Danas se veliki interes pridaje upravo distalnoj embolizaciji trombotskog materijala kao glavnom predskazatelju oslabljene miokardijalne perfuzije i lošijeg kliničkog ishoda nakon primarne PCI sa značajnim učinkom na dugotrajno preživljenje (109,110). Tijekom izvođenja primarne PCI do embolizacije trombotskog materijala najčešće dolazi prilikom širenja tj. dilatacije mjesta okluzije koronarne arterije (engl. *culprit* lezija) balonom i to u 54.7% slučajeva, potom prilikom rekanalizacije tj. prolaska žicom preko mjesta okluzije koronarne arterije (u 23.4% slučajeva), u 17.1% slučajeva do embolizacije dolazi prilikom implantacije stenta dok 4.7% bolesnika ima prisutnu distalnu embolizaciju na dijagnostičkoj koronarografiji prije početka intervencije (111). Zbog svega navedenog tijekom zadnjih 10-tak godina ispitivana je upotreba raznih naprava kako za sprječavanje distalne embolizacije tako i za aktivno odstranjivanje tromba iz koronarne arterije. Generalno se metode zbrinjavanja tromba tijekom izvođenja primarne PCI mogu podijeliti u 3 kategorije:



1. Mehanička trombektomija
2. Distalna i proksimalna protekcija
3. Manualna ili aspiracijska trombektomija

#### **1.3.4.1. Mehanička trombektomija**

U skupinu uređaja za mehaničku ili ne-manualnu trombektomiju ubrajamo one naprave koje se koriste mehaničkim fragmentiranjem tromba prije aspiracije ili se za aspiraciju koristi vakum proizveden motorom. Mehaničkim fragmentiranjem tromba se koriste slijedeći uređaji: AngioJet (Medrad Interventional/Possis Medical, Minneapolis, MN, UCA), X-Sizer (EndiCOR Medical Inc., San Clementine, CA, USA) i Rinspiration System (Kerberos Proximal Solutions, Cupertino, CA, USA). AngioJet sistem za reolitičku trombektomiju koristi Bernoullijev efekt pri kojemu se u zoni oko jeta tekućine velike brzine stvaraju zone niskog tlaka. Pomoću pumpe se kroz kateter ubrizgava fiziološka otopina visoke brzine i potom drugim lumenom istog katetera otopina i fragmentirani trombi usisavaju. Navedeno je testirano u dvije randomizirane studije kod bolesnika sa STEMI. U manjoj studiji Antoniucci-a i autora AngioJet je u odnosu na klasičnu pPCI postigao bolju STR (engl. *ST resolution*), bolji TIMI protok i manju veličinu infarkta prema SPECT-u (engl. *single photon computed tomography*) (112). Međutim veća studija pod nazivom AIMI je neočekivano pokazala lošiji rezultat u odnosu na klasičnu pPCI, nije bilo razlike u TIMI protoku, miokardijalnom blush-u te u stupnju rezolucije ST segmenta, bolesnici u kontrolnoj skupini su imali manju veličinu infarkta a učestalost neželjenih događaja nakon 30 dana je bila veća u grupi bolesnika liječenih reolitičkom trombektomijom (113). U studiji je zamijećena visoka učestalost perforacije koronarnih arterija od 0.9 %. Zaključno možemo reći da su potrebne dodatne studije da bi se definirala prava uloga reolitičke trombektomije

upotrebom AngioJet uređaja tijekom pPCI i ona se za sada ne može rutinski preporučiti. Primjena X-Sizer uređaja se pokazala učinkovitom u manje 3 studije uz značajna tehnička ograničenja uređaja koji je rigidan i velikog profila što otežava pristup manjim i tortuotičnim koronarnim arterijama uz povišeni rizik od perforacije (114,115,116).

U uređaje za mehaničku trombektomiju bez fragmentacije tromba se spadaju Rescue (Boston Scientific, Maple Grove, MN, USA) i TransVascular Aspiration Catheter (TVAC, Nipro, Osaka, Japan). Navedeni uređaji za aspiraciju koriste vakum prozveden motorom. Prva mala randomizirana studija s upotrebom Rescue uređaja je pokazala pozitivne rezultate glede boljeg postotka kompletne rezolucije ST spojnice koji su opovrgnuti u slijedećoj randomiziranoj studiji u kojoj primjena Rescue trombektomije nije pokazala učinke na smanjenje veličine infarkta prema SPECT-u (117,118). Također se kao glavni limit pokazalo otežano korištenje uređaja kod kompleksne koronarne anatomije uz čak 11 % neuspjelih procedura. TVAC je testiran u VAMPIRE studiji u kojoj je pokazao veću učestalost TIMI 3 protoka i MBG 3 u odnosu na konvencionalnu PCI bez statističke razlike u velikim neželjenim kardiovaskularnim događajima (MACE) nakon 30 dana. Praćenjem bolesnika nakon 8 mjeseci došlo je do statistički značajnog smanjenja MACE u grupi bolesnika podvrgnutoj trombektomiji prvenstveno na račun manje učestalosti potrebe za ponovnom revaskularizacijom cilje lezije (119). Potrebne su dodatne studije za potvrđivanje ovih obećavajućih rezultata primjene trombektomije uz upotrebu TVAC uređaja.

U tablici 1 su skupno prikazane najvažnije randomizirane studije s upotrebom mehaničke ne-manualne trombektomije u liječenju bolesnika sa STEMI.

Studija	Uređaj	Broj bolesnika pPCI vs tromb.	Primarni ishod	Rezultati
Antoniucci <sup>112</sup>	AngioJet	50 vs 50	STR $\geq$ 50%	90% vs 72% (p=0,022)
AIMI <sup>113</sup>	AngioJet	240 vs 240	Veličina infarkta	12.5% vs 9.8% (p=0,03)
Beran, et al <sup>114</sup>	X-sizer	23 vs 23	TIMI protok	18.3 vs 24.7 (p<0,05)
Napodano <sup>115</sup>	X-sizer	46 vs 46	STR $\geq$ 50% MBG 3	82.6% vs 52.2% (p=0,001) 71.7% vs 36.9% (p=0,006)
X-AMINE ST <sup>116</sup>	X-Sizer	101 vs 100	STR $\geq$ 50%	68% vs 53% (p=0,037)
Kaltoft, et al <sup>118</sup>	Rescue	107 vs 108	Spašeni miokard (SPECT)	13% vs 18% (p=0,12)
VAMPIRE <sup>119</sup>	TVAC	175 vs 180	TIMI < 3 MBG 3	12.4% vs 19.4% (p=0,07) 46% vs 20.5% (p<0,001)

**Tablica 1.** Zbirni prikaz najvažnijih randomiziranih studija s upotrebom mehaničke, ne-manualne trombektomije nasuprot standardnoj primarnoj PCI (pPCI = standardna primarna PCI, tromb = mehanička trombektomija)

#### **1.3.4.2. Distalna i proksimalna protekcija**

Naprave za zaštitu od embolizacije aterotrombotskog debrisa se generalno dijele u distalne i proksimalne. Distalna protekcija se pak dalje dijeli u distalne okluzivne balone i distalne filtere. Mana svih distalnih uređaja za protekciju je činjenica da se za postavljanje samog uređaja mora s njime proći preko mjesta okuzije koronarne arterije što samo po sebi povećava rizik od embolizacije tromba kao što je i ranije navedeno (111). Također, navedene naprave ne štite od embolije u postranične ogranke arterije proksimalno od mjesta postavljanja distalnog balona ili filtera. Prednost uređaja za proksimalnu protekciju je upravo u tome da se postavljaju proksimalno od mjesta okluzije. U distalne okluzivne balonske naprave spada PercuSurge GuardWire (Medtronic AVE, Santa Rosa, CA, USA). Prve dvije nerandomizirane studije su pokazale obećavajuće rezultate tijekom pPCI (120,121). Međutim navedeni rezultati nisu potvrđeni u dvjema velikim multicentričnim studijama, EMERALD i ASPARAGUS (122,123). Iako je u obje studije pokazan visoki postotak uspješnog postavljanja balona uz visoki postotak dobivenog makroskopskog aterotrombotskog debrisa nije bilo razlike u veličini infarkta prema SPECT-u, niti u stupnju ST rezolucije i u miokardijalnom blush-u. Također nije bilo statistički značajne razlike u pojavi MACE-a nakon 30 dana i 6 mjeseci, međutim uz uočeni trend veće učestalosti MACE u grupi bolesnika kod koje je korišten okluzivni balon. Navedeno se, osim već navedenim prolaskom preko mjesta okluzije, objašnjava čestom (20 % u EMERALD studiji) potrebom za balonskom predilatacijom u slučaju TIMI 0 i 1 radi vizualizacije distalnog segmenta žile što je operateru neophodno prije postavljanja balona. Kao što je ranije navedeno upravo je balonska predilatacija mjesta okluzije tijekom pPCI glavni uzrok embolizacije (111). Osim toga

pojavi su se i izvještaji o kasnijoj pojavi stenoza na mjestu napuhavanja balona u distalnom segmentu žile. Obzirom na sve izneseno ovaj tip distalne protekcije se ne može preporučiti na rutinsku primjenu tijekom pPCI.

U distalne filtere spadaju Filterwire EX (Boston Scientific, Maple Grove, MN, USA), Spider RX (ev3 Inc, Plymouth, MN, USA) i Angioguard (Cordis, Warren, NJ, USA). Iako je prva nerandomizirana studija s upotrebom Filterwire EX pokazala obećavajuće rezultate dvije kasnije randomizirane studije (UPFLOW-MI i DEDICATION) nisu pokazale prednost ovog načina distalne protekcije u reperfuziji miokarda i 30-dnevnom MACE-u u usporedbi sa standardnom pPCI (124,125,126). Spider RX nije pokazao razliku u stupnju rezolucije ST segmenta, miokardijalnom blush-u i u 6-mjesečnom mortalitetu u PREMIAR studiji (127). Studija DIPLOMAT u kojoj je korišten Angioguard je pokazala visoku uspješnost postavljanja distalne protekcije (94%) i visoki postotak hvatanja tromba (92%) uz trend bolje rezolucije ST segmenta nakon 60 minuta u skupini bolesnika kod koje je korišten Angioguard (128). Distalni filteri imaju prednost pred distalnim balonima jer je tijekom njihove uporabe očuvan anterogradni protok kroz arteriju i omogućena stalna vizualizacija distalne žile.

U naprave za proksimalnu protekciju spada Proxis Embolic Protection System (St Jude Medical). Sistem rada se temelji na okluziji i zaustavljanju protoka kroz žilu tijekom intervencije te potom aspiraciji trombotskih masa prije ponovne uspostave protoka. Sigurnost i izvodljivost je testirana u registru koji je uključio 172 bolesnika s pozitivnim rezultatima (129). Na osnovu rezultata navedenog registra provedena je randomizirana studija pod nazivom PREPARE koja je u odnosu na standardnu PCI pokazala značajnu prednost u kompletnoj rezoluciji ST spojnice i trend boljeg TIMI 3 protoka dok nije bilo razlike u stupnju miokardijalnog blush-a, učestalosti angiografski

vidljive distalne embolizacije te velikim neželjenim kardiocerebrovaskularnim događajima (MACCE) nakon 30 dana (130). Navedeni sistem za proksimalnu protekciju se pokazao iznimno sigurnim, nije bilo komplikacija, uspješnost primjene sustava je iznosila 94% a vidljivi trombi su odstranjeni u 75 % slučajeva. Iako je prednost u odnosu na distalnu protekciju u tome što se izbjegava prolazak uređajem preko mjesta okluzije i zaštita postokluzivnih ogranaka arterije od embolije mana je u tome što zbog okluzije protoka nije moguća vizualizacija arterije tijekom intervencije što može biti problem u slučaju kompleksne koronarne anatomije ili koronarne disekcije. Druga ograničavajuća okolnost je nemogućnost primjene u ostijalnim i proksimalnim lezijama jer sami sustav zahtijeva slobodan proksimalni dio žile za postavljanje.

Zaključno možemo reći da prema dostupnim podacima u literaturi uređaji za distalnu i proksimalu protekciju ne poboljšavaju perfuziju miokarda niti kliničke ishode pa se shodno tome ne mogu preporučiti za rutinsku primjenu u primarnoj PCI. Njihova eventualna koristnost kod selekcioniranih bolesnika (primjerice kod koronarnih arterija velikog promjera s velikom količinom tromba) tek treba biti dokazana kliničkim studijama.

U tablici 2 su skupno prikazane najvažnije randomizirane studije s upotrebom distalne i proksimalne protekcije liječenju bolesnika sa STEMI.

Studija	Uređaj	Broj bolesnika pPCI vs prot.	Primarni ishod	Rezultati
EMERALD <sup>122</sup>	GuardWire	249 vs 252	STR > 70% veličina infarkta	63.3% vs 61.9% (p=0,78) 12.0% vs 9.5% (p=0,15)
ASPARAGUS <sup>123</sup>	GuardWire	170 vs 171	STR > 70% MBG > 3	38.2% vs 35.5% (p=0,81) 25.2% vs 20.3% (p=0,26)
UPFLOW MI <sup>125</sup>	Filterwire EZ	49 vs 51	STR > 70% TIMI 3 MBG 3	65.5% vs 64.3% (p=ns) 88.2% vs 93.9% (p=ns) 68.1% vs 66% (p=ns)
DEDICATION <sup>126</sup>	Filterwire EZ	314 vs 312	STR ≥ 70%	76% vs 72% (p=0,29)
PREMIAR <sup>127</sup>	Spider RX	77 vs 74	STR ≥ 70%	61,2% vs 60.3% (p=0,85)
DIPLOMAT <sup>128</sup>	Angioguard XP	31 vs 25	STR (mm) pre PCI vs. 1 h post PCI	15.8 mm vs 9.6 mm (p=0,05)
PREPARE <sup>130</sup>	Proxis	143 vs 141	STR (mm) pre PCI vs nakon PCI	P=0,009 u korist proxis grupe

**Tablica 2.** Zbirni prikaz najvažnijih randomiziranih studija s upotrebom distalne i proksimalne protekcije nasuprot standardnoj primarnoj PCI (pPCI = standardna primarna PCI, prot = distalna ili proksimalna protekcija)

### 1.3.4.3. Manualna aspiracija tromba

U zadnjih nekoliko godina došlo je do razvoja jednostavnijih katetera za aspiraciju tromba koji uz lumen za koronarnu žicu imaju i širi lumen za aspiraciju tromba koji distalno završava s jednom ili više otvora a proksimalno se spaja na običnu špricu kojim se ručno stvara vakum. Za razliku od mehaničke trombektomije aspiracijska trombektomija se koristi samo vakumom prozvedenim običnom špricom uz prolazak kateterom preko mjesta okluzije bez dodatnog mehaničkog fragmentiranja tromba.

Danas su u kliničkoj upotrebi slijedeći kateteri za manualnu aspiraciju tromba: Export (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA), Diver CE (Invatec, Brescia, Italy) i Pronto (Vascular Solutions Inc, Minneapolis, Minnesota, USA). Navedeni kateteri su se u kliničkoj upotrebi pokazali sigurni, jeftini i iznimno jednostavni za korištenje bez potrebe za posebnom edukacijom operatera. Prva randomizirana studija u ovoj skupini naprava je bila REMEDIA s upotrebom Diver CE katetera. Rezultati su pokazali visoki postotak uspješnosti primjene (98 %) uz značajno češći MBG  $\geq 2$  i STR  $\geq 2$  ali bez razlike u MACE-u nakon 30 dana (131). U podstudiji s upotrebom kontrastne ehokardiografije u skupini bolesnika s trombektomijom je dokazana statistički značajna redukcija „no-reflow“ fenomena (132). U istom razdoblju su sva tri navedena aspiracijska katetera u malim monocentričnim studijama pokazala povoljne učinke na reperfuziju miokarda u odnosu na standardnu pPCI (133,134,135). Potom je u dvije multicentrične studije (EXPORT i PIHRATE) pokazana učinkovitost Export i Diver CE katetera na poboljšanje reperfuzije miokarda u bolesnika s TIMI protokom 0 – 1 na inicijalnom koronarogramu (136,137). Studija EXPIRA s upotrebom Export katetera je pokazala značajno češću pojavu TIMI 3



protoka, MBG 3 i STR > 70 % nakon 60 minuta u selekcioniranoj skupini bolesnika s velikom količinom tromba na inicijalnom koronarogramu (138). U istoj studiji je primjećen i trend manje smrtnosti nakon 9 mjeseci u skupini s aspiracijskom trombektomijom. Meta analize objavljene tijekom 2007. godine su potvrdile navedene povoljne učinke manualne aspiracijske trombektomije na spriječavanje distalne embolizacije kao i na poboljšanje miokardijalne perfuzije procijenjene TIMI koronarnim protokom, miokardijalnim blushingom i stupnjem rezolucije ST segmenta (139). Međutim do nedavno nije bilo dokaza o učinku aspiracije tromba na takozvane tvrde kliničke ishode, prvenstveno na smrtnost bolesnika s akutnim infarktom miokarda. 2008. g. su objavljeni rezultati velike monocentrične randomizirane studije koja je provedena na ukupno 1071 bolesniku s akutnim infarktom sa ST elevacijom koji su randomizirani na manualnu aspiraciju tromba Export aspiracijskim kateterom u odnosu na klasičnu primarnu PCI s ili bez balonske predilatacije mjesta okluzije prije postavljanja stenta (TAPAS – Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study) (140). Studija je osim već dokazanih povoljnih učinaka aspiracije tromba na perfuziju miokarda nakon jednogodišnjeg praćenja bolesnika pokazala i statistički značajnu redukciju smrtnosti u odnosu na bolesnike u kojih je učinjena standardna primarna PCI bez aspiracije tromba (3.6% u skupini trombektomije u odnosu na 6.7% u skupini pPCI,  $p=0,02$ ) (141). Na osnovu rezultata navedene studije 2008. su objavljene dvije velike metaanalize (De Luca, Bavry) koje pokazuju da manualna aspiracija tromba s upotrebom jednog od dostupnih katetera statistički značajno smanjuje smrtnost kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, primjena naprava za distalnu protekciju nema utjecaja na smrtnost dočim aktivna ili mehanička trombektomija pomoću naprava koje mehanički fragmentiraju tromb (AngioJet i X-

Sizer) povećava smrtnost bolesnika (142,143). Recentna združena analiza bolesnika iz ukupno 11 kliničkih studija Burzzotae i suradnika (ATTEMPT ) u kojoj su analizirani podaci ukupno 2686 bolesnika s akutnim infarktom također potvrđuje manju smrtnost u bolesnika kod kojih je tijekom primarne PCI učinjena manualna aspiracija tromba jednim od 3 aspiracijska katetera (Diver CE, Pronto i Export) uz povoljan učinak na preživljenje i kod bolesnika koji su primali antagoniste glikoproteinskih IIb/IIIa receptora (144). Obzirom na rezultate TAPAS studije i navedenih meta analiza danas se preporučuje rutinska primjena manualne aspiracije tromba prilikom primarne PCI odmah nakon rekanalizacije mjesta okluzije koronarne arterije odgovorne za infarkt žicom uz izbjegavanje balonske predilatacije.

U studiji s najvećim broj bolesnika (TAPAS) kao i u većini ostalih studija uključenih u metaanalize korišten je Export Medtronic aspiracijski kateter. Aspiracijom tromba nastoji se omogućiti direktni stenting arterije bez balonske predilatacije a sve u cilju spriječavanja distalne embolizacije aterotrombotskog materijala. Prema preporukama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog infarkta miokarda s perzistentnom ST elevacijom iz 2008.g. aspiracija tromba sa svrhom prevencije sporog koronarnog protoka (engl. *no-reflow* fenomen) ima stupanj preporuke IIA (konfliktni dokazi i/ili razlike u mišljenima glede učinkovitosti i efikasnosti određenog zahvata, međutim težina dokaza i preporuka govori u prilog učinkovitosti i korisnosti metode) uz razinu dokaza B (podaci dobiveni iz jedne randomizirane studije ili iz više velikih nerandomiziranih studija) (92). Valja napomenuti da su navedene smjernice izdane prije objavljivanja navedene dvije velike metaanalize i ATTEMPT analize. U nedavno objavljenim zajedničkim smjericama za revaskularizaciju miokarda Europskog kardiološkog društva i Europskog udruženja za kardio-torakalnu kirurgiju manualna aspiracija tromba

prilikom izvođenja primarne PCI u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom ima stupanj preporuke IIA (konfliktni dokazi i/ili razlike u mišljenima glede učinkovitosti i efikasnosti određenog zahvata, međutim težina dokaza i preporuka govori u prilog učinkovitosti i korisnosti metode) uz razinu dokaza A (podaci dobiveni iz više randomiziranih kliničkih studija ili meta analiza) (145). Zaključno možemo reći da rezultati do sada dostupnih studija i nedavno objavljenih meta analiza govore u prilog rutinske manualne aspiracije tromba prilikom primarne PCI osim u slučaju anatomskih kontraindikacija o čemu odlučuje intervencijski kardiolog tijekom samog zahvata. Još uvijek su potrebne dodatne randomizirane studije kako bi uz rezultate citiranih meta analiza manualna aspiracija tromba u slijedećem izdanju smjernica Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog infarkta miokarda s perzistentnom ST elevacijom dobila stupanj preporuke I (dokazi i generalno suglasje da je terapijski postupak učinkovit i koristan) uz razinu dokaza A (podaci dobiveni iz više randomiziranih studija ili meta analiza).

U tablici 3 su skupno prikazane najvažnije randomizirane studije s upotrebom manualne aspiracijske trombektomije u liječenju bolesnika sa STEMI.

Studija	Uređaj	Broj bolesnika aspir. vs pPCI	Primarni ishod	Rezultati
REMEDIA <sup>131</sup>	Diver CE	50 vs 49	MBG $\geq$ 2 STR $\geq$ 70 %	68% vs 58% (p=0,020) 44.9% vs 36.7% (p=0,034)
De Luca, et al. <sup>133</sup>	Diver CE	38 vs 38	LV end-dijast. volumen nakon 6 mj.	138 ml vs 152 ml (p=0,0001)
PIHRATE <sup>137</sup>	Diver CE	94 vs 102	STR $\geq$ 70%	41% vs 27% (p=0,037)
DEAR-MI <sup>134</sup>	Pronto	31 vs 29	STR > 70% MBG 3	68% vs 50% (p<0,05) 88% vs 44% (p<0,0001)
Export study <sup>135</sup>	Export	26 vs 24	STR > 70%	50% vs 12% (p<0,01)
EXPORT Study <sup>136</sup>	Export	129 vs 120	MBG 3 STR > 50%	85% vs 71% (p=0,025)
EXPIRA <sup>138</sup>	Export	87 vs 88	MBG 3 STR $\geq$ 70%	70.3% vs 28.7% (p<0,0001) 80% vs 37.5% (p<0,01)
TAPAS <sup>140</sup>	Export	536 vs 535	MBG 0 ili 1	17.1% vs 26.3% (p<0,001)

**Tablica 3.** Zbirni prikaz najvažnijih randomiziranih studija s upotrebom manualne aspiracijske trombektomije nasuprot standardnoj primarnoj PCI (pPCI = standardna primarna PCI, aspir = manualna aspiracijska trombektomija)

## Poglavlje 2

### HIPOTEZA

U ovom istraživanju postavljamo hipotezu da manualna aspiracija tromba u akutnom infarktu miokarda može dovesti do smanjenja pojave restenoze u običnim metalnim stentovima putem dva mehanizma. Prvi je smanjenje količine tromba na mjestu intervencije i samim time manje lokalno lučenje citokina i faktora rasta koji dovode do migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica. Naime u slučaju kada nakon rekanalizacije koronarne arterije žicom na mjesto okluzije bude implantiran stent s ili bez balonske predilatacije određena količina tromba ostaje zarobljena između stenta i stijenke krvne žile. Na životinjskom modelu je pokazano da je ekstenzivnost tromba direktno proporcionalna sa kasnije nastalom hiperplazijom, odnosno restenozom (146). Poznato je da aktivirani trombociti luče brojne faktore rasta, adhezijske molekule, citokine i kemokine kao što su faktor rasta porijeklom iz trombocita (PDGF, engl. *platelet-derived growth factor*), transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ , engl. *transforming growth factor- $\beta$* ), serotonin, tromboksan A<sub>2</sub>, P-selektin, histamin, interleukin 6 i interleukin 8 (147,148). Najvažniji medijator koji luče trombociti je faktor rasta podrijetlom iz trombocita koji je snažan stimulus proliferacije i migracije glatkih mišićnih stanica medije. Dokazano je da je stupanj aktivacije trombocita kod bolesnika s akutnim infarktom miokada povezan s učestalošću pojave restenoze. Naša je hipoteza da aspiracija tromba sprječava lučenje navedenih medijatora i samim time smanjuje proces proliferacije neointime. Tijekom aspiracije tromba uklanja se i aterosklerotski debris i nakupljeni leukociti koji također lučenjem raznih čimbenika sudjeluju u aktivaciji proliferacije neointime. Da trombociti imaju

ključnu ulogu u nastanku restenoze potvrđuju i eksperimentalne studije s trombocitopenijom koja reducira pojavu restenoze.

Drugi hipotetski mehanizam redukcije pojave restenoze nakon manualne aspiracijske trombektomije je postizanje većeg minimalnog promjera krvne žile (MLD) nakon intervencije zbog smanjenja količine tromba na mjestu implantacije stenta. Naime, u slučaju klasične primarne PCI između stenta i stijenke krvne žile ostaje zarobljeni tromb za čiju je debljinu smanjen maksimalni mogući promjer krvne žile nakon intervencije. Kao što je ranije navedeno maksimalni postignuti promjer krvne žile nakon intervencije je obrnuto proporcionalno povezan s učestalošću pojave restenoze („bigger is better“ koncept) (11). Istim mehanizmom se objašnjava i pojava kasne malapozicije stenta. Radi se naime o tome da nakon određenog vremena od ugradnje stenta pod djelovanjem endogenog fibrinolitičkog sustava dolazi do otapanja zarobljenog tromba nakon čega stent gubi kontakt sa stijenkom krvne žile i dolazi do strujanja krvi između stenta i krvne žile što zovemo malapozicija. Primarni stenting u akutnom infarktu miokarda je nezavisni prediktor pojave kasne malapozicije stenta neovisno o tome o kojoj se vrsti stenta radi, običnom metalnom stentu ili stentu koji luči lijek. Javlja se 2-3 puta češće nego kod elektivne ugradnje stenta. Sianos i suradnici su pokazali da nalaz velikog tromba (veličina tromba veća od dvostrukog promjera krvne žile) na mjestu okluzije kod bolesnika s akutnim infarktom sa ST elevacijom liječenih ugradnjom stentova koji luče lijek statistički značajno povećava rizik rane i kasne stent tromboze što se tumači upravo pojavom kasne malapozicije stenta (149). Podaci u literaturi o povezanosti pojave stent tromboze i malapozicije običnih metalnih stentova nisu jednoznačni. U studiji Honga i autora kasna malapozicija nakon ugradnje običnog metalnog stenta nije dovela do negativnih posljedica tijekom trogodišnjeg praćenja, međutim druge studije s

upotrebom intravaskularnog ultrazvuka u bolesnika s akutnom stent trombozom navode malapoziciju kao jedan od tipičnih uzroka (26,42). Smanjenje pojave kasne malapozicije stenta nakon uspješne trombektomije i time smanjenje incidencije stent tromboze hipotetski može biti jedan od uzroka redukcije mortaliteta dokazane u TAPAS studiji. Kasna malapozicija običnog metalnog stenta za sada nije direktno povezana s pojavom in-stent restenoze iako je u studiji MUSIC u kojoj su bolesnici podvrgnuti PCI s ugradnjom običnog metalnog stenta uz provjeru optimalne ekspanzije stenta intravaskularnim ultrazvukom zabilježena najniža stopa in-stent restenoze od 8.3% (22).

### Poglavlje 3

#### CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA

U literaturi nema niti jedne studije koja je kao primarni ishod uspoređivala angiografsku pojavu restenoze u stentu nakon manualne aspiracije tromba u bolesnika s akutnim infarktom miokarda liječenih primarnom PCI s ugradnjom običnih metalnih stentova. Samo je u jednoj studiji Ikaria i autora (VAMPIRE studija) kao sekundarni ishod nakon 6 mjeseci angiografski istraživana restenoza i nije nađena statistički značajna razlika u bolesnika s učinjenom aspiracijom tromba ili bez nje (119). Međutim u navedenoj studiji nije korištena manualna nego vakumska mehanička aspiracija tromba TVAC kateterom koji nije korišten u drugim studijama izvan Japana a i recentna ATEMPT analiza navedeni kateter svrstava u skupinu ne-manualnih trombektomija (144). Autori su u skupinu bolesnika s trombektomijom uključili i bolesnike kod kojih aspiracija tromba nije uspjela ili se nije dobio makroskopski trombotski materijal (dobiven u 75% bolesnika). Slična se učestalost uspješnih aspiracija tromba navodi i u ostalim studijama koje su također u skupinu bolesnika randomiziranih na trombektomiju ubrajali i one bolesnike s neuspješnom aspiracijom. Za razliku od svih navedenih studija u ovom istraživanju smo u skupinu bolesnika s aspiracijom tromba uključiti samo one bolesnike kod kojih je aspiracijom dobiven makroskopski trombotski materijal upravo zbog primarnog cilja istraživanja, redukcije pojave restenoze. Međutim, Ikari i autori u navedenoj studiji izvještavaju da je nakon 8 mjeseci u skupini bolesnika kod kojih je učinjena trombektomija utvrđena statistički značajna redukcija potrebe za revaskularizacijom ciljne lezije što je u potpunoj kontradikciji s angiografski utvrđenom jednakom učestalošću restenoze nakon 6 mjeseci. To je osobito nelogično ako se podsjetimo da je angiografska



učestalost restenoze upravo dvostruko češća nego klinička, tj. pojava potrebe za revaskularizacijom ciljne lezije. Druga važna zamjerka studiji je to što bolesnici nisu dobili dozu zasićenja (engl. *loading* dose) tienopiridina (blokatora ADP receptora) prije intervencije niti je bila dozvoljena upotreba antagonista glikoproteinskih IIb/IIIa receptora koji su vrlo moćni blokatori trombocita i danas se primjenjuju gotovo rutinski tijekom pPCI u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, uz napomenu da su bolesnici primali tienopiridin prve generacije tiklopidin koji se danas praktički više ne upotrebljava zbog dokazano slabije učinkovitosti i veće učestalosti nuspojava u odnosu na klopidogrel koji je korišten kod naših ispitanika. Kod bolesnika u navedenoj studiji sukladno trenutno važećim smjernicama i preporukama nije bila primjenjena optimalna antitrombocitna terapija i samim time se eventualni pozitivan učinak uklanjanja tromba sa mjesta okluzije umanjio zbog nepotpune inhibicije agregacije preostalih cirkulirajućih trombocita koji se mogu agregirati na mjesto implantacije stenta i potom lučiti sve gore navedene čimbenike.

Do sada nije objavljena niti jedna randomizirana studija u kojoj je rađena angiografska kontrola nakon manualne aspiracije tromba jednim od 3 najčešće korištena aspiracijska katetera (Export, Diver CE i Pronto). Zbog svega navedenoga smatramo da ovo istraživanje u kojemu je kao primarni cilj ispitivana učestalost angiografske restenoze u stentu nakon 6 mjeseci od manualne aspiracije tromba predstavlja originalni znanstveni doprinos u području aspiracije tromba u akutnom infarktu miokarda.

Iako se manualna aspiracija tromba prema preporukama autoriteta u struci danas praktički preporuča kao rutinski dodatak primarnoj PCI još uvijek su potrebne dodatne randomizirane studije u svrhu postizanja razine preporuke IA u službenim smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnog infarkta miokarda

sa ST elevacijom. Iz tog razloga smo kao sekundarni cilj studije nakon 6 mjeseci ispitali učestalost pojave velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja (MACCE, engl. *major adverse cardiac and cerebrovascular events*): smrti, reinfarkta miokarda, moždanog udara (CVI, engl. *cerebrovascular insult*) ili potrebe za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije (TLR, engl. *target lesion revascularisation*) bilo perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) ili aorto-koronarnim premoštenjem (CABG).

## Poglavlje 4

### ISPITANICI I METODE

#### 4.1. Ispitanici

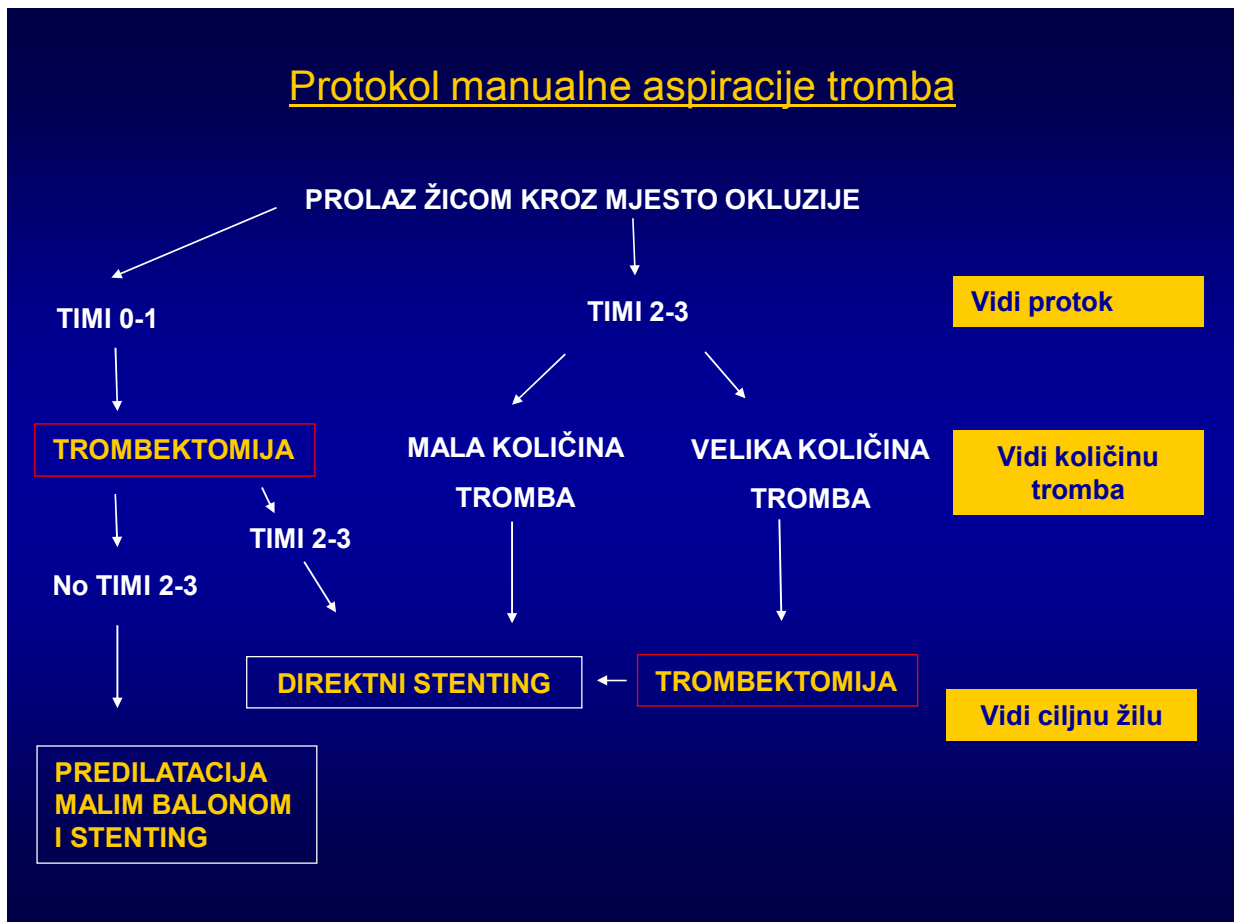
Navedeno istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu. U istraživanje je uključeno ukupno 60 bolesnika s dijagnozom akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom koji su hospitalizirani unutar 12 sati od početka bolova i kod kojih je postavljena indikacija za primarnu PCI (u svakoj skupini je uključeno po 30 bolesnika). Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je definiran kao kontinuirana bol u prsima u trajanju dužem od 20 minuta uz perzistentnu elevaciju ST segmenta za više od 0.1 mV (1 mm) u dva susjedna odvoda u EKG-u ili uz novonastali kompletni blok lijeve grane. Iz studije su isključeni bolesnici s kardiogenim šokom, nakon neuspješne fibrinolitičke terapije, s trožilnom koronarnom bolešću ili stenozom glavnog stabla lijeve koronarne arterije, nakon prethodne PCI arterije odgovorne za infarkt (IRA, engl. *infarct related artery*), nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda, u slučaju postojanja popratne bolesti s očekivanim preživljavanjem kraćim od 6 mjeseci ili u slučaju bolesnikovog nepristanka. Bolesnici su randomizirani kompjutorskim putem prije početka hitne koronarografije na skupinu 1 u kojoj je učinjena standardna primarna PCI (skupina 1 = PCI), i na skupinu 2 u kojoj je tijekom primarne PCI učinjena manualna aspiracija tromba Export kateterom (skupina 2 = tromb). U istraživanju smo koristili danas najčešće upotrebljavani Export aspiracijski kateter tvrtke Medtronic (korišten i u do sada najvećoj i najvažnijoj studiji TAPAS koja je uključila 1071 bolesnika i jedina do sada pokazala redukciju mortaliteta nakon godinu dana u bolesnika kod kojih je učinjena aspiracija tromba). Bolesnici su primali

punu dvojni antiagregacijsku terapiju aspirinom i klopidogrelom prije intervencije i tijekom svih 6 mjeseci praćenja sukladno važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje infarkta miokarda sa ST elevacijom uz slobodnu primjenu antagonista glikoproteinskih IIb/IIIa receptora eptifibatida tijekom zahvata prema odluci intervencijskog kardiologa (145).

#### **4.2. Primarna perkutana koronarna intervencija**

Primarna PCI kod bolesnika randomiziranih na trombektomiju je započeta standardnom rekanalizacijom ciljne lezije mekom koronarnom žicom nakon čega je procijenjen postignuti TIMI protok prema gore navedenoj klasifikaciji. U slučaju TIMI 0-1 protoka učinjena je aspiracija tromba Export kateterom uz trajnu sukciju. Jedino u slučaju da se unatoč višestrukim prolascima kateterom preko mjesta okluzije nije uspio postići TIMI 2-3 protok bila je dozvoljena predilatacija malim balonom (po mogućnosti ne većeg promjera od 1.5 mm). Nakon što je postignut TIMI 2-3 protok bilo nakon aspiracije tromba ili predilatacije malim balonom učinjena je implantacija stenta. U slučaju da je nakon rekanalizacije lezije koronarnom žicom odmah uspostavljen TIMI protok 2-3 daljnji postupak ovisio je o količini tromba (engl. *thrombus burden*). U slučaju male količine tromba (promjer tromba manji od dvostrukog promjera krvne žile) pristupalo se direktnom stentingu lezije. U slučaju velike količine tromba (LTB, engl. *large thrombus burden*) prije implantacije stenta je učinjena aspiracija tromba unatoč postignutom TIMI 2-3 protoku. Bolesnici kod kojih se aspiracija tromba nije uspjela iz nekog tehničkog razloga (primjerice ukoliko se zbog nedovoljne potpore aspiracijskim kateterom nije moglo proći mjesto okluzije aspiracijskim kateterom) ili se nakon najmanje 3 prolaska aspiracijskog katetera

preko mjesta okluzije unatoč višekratnim sukcijama nije uspio dobiti makroskopski vidljivi trombotski materijal su bili isključeni iz istraživanja (slika 1).

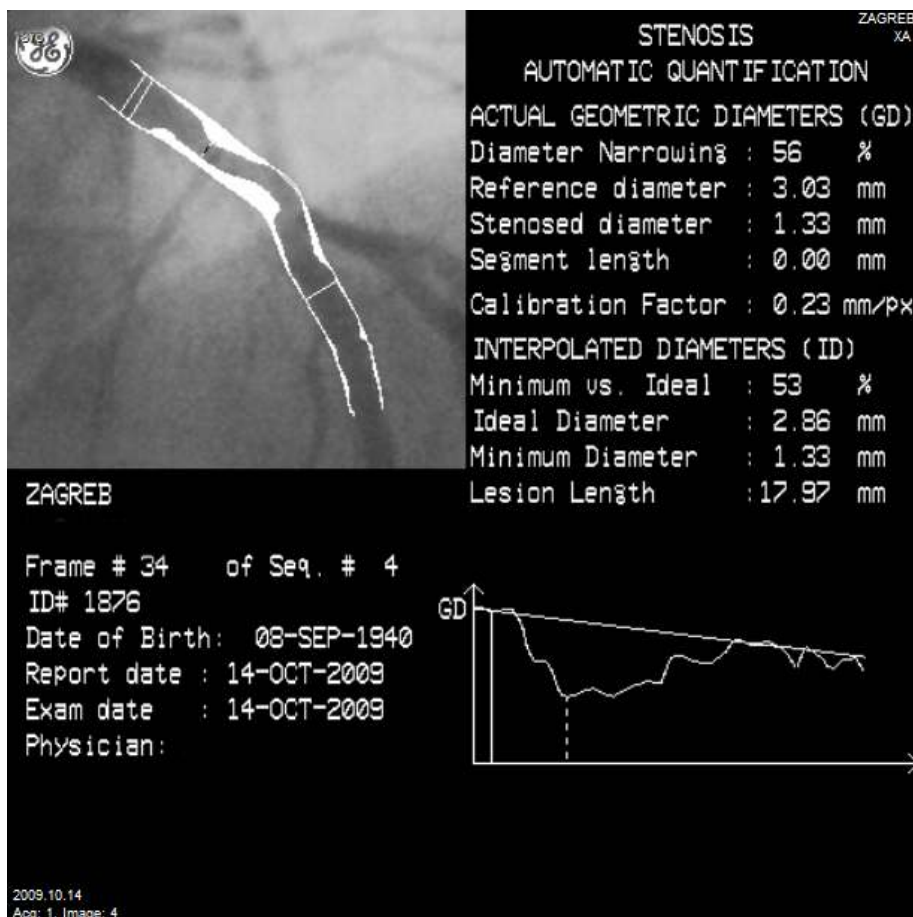


**Slika 1.** Protokol izvođenja manualne aspiracije tromba tijekom primarne PCI

U kontrolnoj skupini bolesnika učinjena je standardna primarna PCI s ili bez balonske predilatacije ovisno o odluci operatera. Važno je još jednom naglasiti da su skupinu bolesnika randomiziranih za aspiraciju tromba činili samo bolesnici kod kojih je aspiracijom tromba dobiven makroskopski vidljiv trombotski materijal.

### 4.3. Kvantitativna koronarna analiza

Nakon dijagnostičke koronarografije i završetka primarne PCI u obje skupine bolesnika učinjena je kvantitativna koronarna analiza (QCA, engl. *quantitative coronary analysis*) dilatirane koronarne arterije korištenjem kompjutorskog softverskog sustava (Advantx General Electrics – GEMNET review station). Određivani su slijedeći parametri: duljina ciljne lezije (engl. *lesion length*), referentni promjer ciljne koronarne arterije (RVD, engl. *referent vessel diameter*), minimalni promjer žile na stenozu prije i nakon ugradnje stenta (MLD, engl. *minimal luminal diameter*) te postotak stenozе (DS, engl. *diameter stenosis*) – (slika 2).



**Slika 2.** Prikaz kvantitativne koronarne analize (QCA)

Sva navedena mjerenja ponovljena su i na kontrolnoj rekonarografiji nakon 6 mjeseci. Iz navedenih mjerenja smo izračunali akutni dobitak lumena nakon intervencije (AG, engl. *acute gain*) koji se izračunava kao razlika MLD nakon i prije intervencije, te kasni gubitak lumena nakon 6 mjeseci (LL, engl. *late loss*) koji predstavlja razliku između MLD nakon intervencije i MLD na kontrolnoj rekonarografiji nakon 6 mjeseci. Također smo odredili postotak restenoze nakon 6 mjeseci te broj, srednji promjer i duljinu ugrađenih stentova kod svakog pojedinog bolesnika.

#### **4.4. Kliničko i laboratorijsko praćenje**

Bolesnici su nakon učinjenog zahvata bili podvrgnuti standardnom liječenju u Koronarnoj jedinici i kasnije na kardiološkim odjelima prije otpusta. Kod bolesnika su tijekom boravka uz standardne laboratorijske nalaze određene maksimalne vrijednosti kreatin kinaze (CK), MB izoenzima kreatin kinaze (CK-MB), maksimalne vrijednosti kardioselektivnog troponina T (cTnT), vrijednosti NT-proBNP-a i istisne frakcije lijeve klijetke (EF) tijekom prve i ponovljene hospitalizacije. Svi su bolesnici bili pozvani na ponovnu hospitalizaciju 6 mjeseci nakon zahvata kada je ponovljena koronarografija i kvantitativna koronarna analiza, određeni su rutinski laboratorijski nalazi te učinjen kontrolni ehokardiografski pregled što je standard u kliničkom praćenju bolesnika s akutnim infarktom miokada.

Cilj istraživanja je utvrditi da li manualna aspiracija tromba utječe na smanjenje učestalosti pojave restenoze u stentu nakon primarne PCI. Navedeno smo istražili usporedbom kasnog gubitka lumena i postotka restenoze između skupine bolesnika kod kojih je učinjena manualna aspiracija tromba i skupine kod kojih je učinjena standardna primarna PCI. Značajnom restenozom je smatran postotak restenoze

veći od 50% na mjestu ugradnje stenta. Sekundarni cilj je bio usporediti učestalost velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja (smrt, reinfarkt miokarda, moždani udar i potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije – TLR) između ove dvije skupine bolesnika. TLR se definira kao bilo koja ponovna PCI ciljne lezije (ciljna lezija podrazumijeva područje prethodno ugrađenog stenta te segmente 5 mm proksimalno i 5 mm distalo od stenta) ili zahvat aortokoronarnog premoštenja ciljne žile zbog pojave restenoze ili neke druge komplikacije na ciljnoj leziji.

U ovom ispitivanju se koristila klinička indikacija za ponovnu revaskularizaciju ciljne lezije prema kojoj je TLR indicirana u slučaju postotka restenoze većeg od 70 % neovisno o dokazu ishemije miokarda ili u slučaju postotka restenoze na kontrolnoj koronarografiji većeg od 50 % uz prisustvo jednog od 3 navedena parametra:

1. pozitivna anamneza rekurentnih simptoma angine pectoris koji se mogu pripisati ciljnoj koronarnoj arteriji
2. objektivni znaci ishemije miokarda u mirovanju (promjene u EKG-u) ili tijekom testa opterećenja koji se mogu pripisati ciljnoj koronarnoj arteriji
3. abnormalan rezultat jednog od invazivnih funkcijskih testova (npr. FFR, engl. *fractional flow reserve ili Doppler flow velocity*) (150).



#### 4.5. Statističke metode

U statističkoj obradi podataka i za izradu grafičkih prikaza raspodjela korišten je program SPSS verzija 11 (SPSS Inc, USA). Vrijednosti brojčanih pokazatelja praćenih tijekom istraživanja prikazani su u tablicama i grafikonima parametrijski, tj. srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom odnosno frekvencijama i postotkom ovisno je li bilo riječ o kontinuiranim ili dihotomnim varijablama

Obzirom da su sve kontinuirane varijable bile normalno distribuirane (Kolmogorov-Sminrovljev test) rezultati su prikazani srednjom vrijednosti i standardnom devijacijom, a vrijednosti između skupina testirane su t-testom i to t-testom za nezavisne uzorke za usporedbu varijabli između dvije skupine i t-testom za zavisne uzorke za dva ponavljana mjerenja. Vrijednosti skupnih pokazatelja, tj. apsolutne frekvencije mjerenja, prikazane su u tablicama kontingencije, a njihove raspodjele uspoređene su  $\chi^2$  testom.

Statistički značajnima smatrane su one razlike u svim korištenim analizama za koje je testiranjem utvrđena granica pouzdanosti od najmanje 95% vjerojatnosti ( $p < 0,05$ ).

## Poglavlje 5

### REZULTATI

#### 5.1. Demografske osobine ispitanika

U ispitivanje je uključeno ukupno 60 bolesnika, po 30 u svakoj skupini. Skupine su međusobno uspoređivane prema slijedećim demografskim pokazateljima: dob, spol, indeks tjelesne težine (BMI; engl. *body mass index*), obiteljska anamneza koronarne bolesti, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, preboljeli infarkt miokarda, preboljeli CVI, prethodna PCI, šećerne bolest i liječenje inzulinom. Navedene demografske karakteristike su prikazane u tablici 3:

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
N (%)	30 (50%)	30 (50%)	NS
Dob (godine)	58,53 ± 9,66	54,27 ± 8,59	t=1,81; df=58; 95% CI (0,46-8,99); p=0,076
Spol			
muški	22 (73,3%)	25 (83,3%)	$\chi^2=0,884$ ; df=1; p=0,347
ženski	8 (26,7%)	5 (16,7%)	
Indeks tjelesne težine (BMI)	28,85 ± 3,79	28,32 ± 3,79	t=0,034; df=58; 95% CI (1,93-1,99); p=0,973
Obiteljska anamneza			
pozitivna	11 (36,7%)	14 (46,7%)	$\chi^2=0,617$ ; df=1; p=0,432
negativna	19 (63,3%)	16 (53,3%)	
Hipertenzija			
da	13 (43,3%)	12 (40%)	$\chi^2=0,069$ ; df=1; p=0,793
ne	17 (56,7%)	18 (60%)	
Hiperlipidemija			
da	26 (86,7%)	25 (83,3%)	$\chi^2=0,131$ ; df=1; p=0,718
ne	4 (13,3%)	5 (16,7%)	

Pušenje da ne	15 (50%) 15 (50%)	16 (53,3%) 14 (46,7%)	$\chi^2=0,067$ ; df=1; p=0,796
Preboljeli infarkt miokarda	1	1	NS
Preboljeli moždani udar	1	0	$\chi^2=1,017$ ; df=1; p=0,313
Prethodna PCI	0	1	$\chi^2=1,017$ ; df=1; p=0,313
Šećerna bolest da ne	3 (10%) 27 (90%)	3 (10%) 27 (90%)	NS
Terapija inzulinom	1	0	$\chi^2=1,017$ ; df=1; p=0,313

**Tablica 4.** Demografske osobine ispitanika

Prema rezultatima statističke obrade demografskih i kliničkih podataka koji su prikazani u tablici 4 razvidno je da se skupine nisu međusobno razlikovale prema niti jednom ispitivanom parametru. Većinu ispitanika su činili muškarci, prosječne dobi između 54 i 59 godina, povišenog indeksa tjelesne težine s podjednakom učestalošću arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, šećerne bolesti i pušenja u anamnezi.

## 5.2. Kliničke osobine ispitanika

Skupine su međusobno uspoređivane prema slijedećim kliničkim osobinama: ukupno vrijeme trajanja ishemijske (engl. *total ischemic time*), koronarna arterija odgovorna za infarkt, upotreba eptifibatida tijekom intervencije, maksimalna vrijednost CK, maksimalna vrijednost CK-MB, maksimalna vrijednost kardiospecifičnog troponina T (cTnT), istisna frakcija lijeve klijetke, vrijednost NT-

proBNP-a i vrijednost C-reaktivnog proteina. U tablici 5 prikazana je statistička analiza navedenih parametara prema kojoj nema razlike među skupinama:

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
Ukupno vrijeme ishemije (min)	293,67 ± 160,1	234,83 ± 127,99	t=1,572; df=58; 95% CI (16,07-133,74); p=0,121
Koronarna arterija odgovorna za infarkt			
LAD	11	14	$\chi^2=1,737$ ; df=2; p=0,42
LCX	8	4	
RCA	11	12	
Upotreba eptifibatida			
da	25	29	$\chi^2=2,963$ ; df=1; p=0,085
ne	5	1	
Maksimalni CK (U/L)	2713,97 ± 2607,11	3075,20 ± 2880,05	t=0,509; df=58; 95% CI (1058,51-1780,98); p=0,612
Maksimalni CK-MB (U/L)	190,07 ± 163,07	271,03 ± 233,83	t=1,519; df=56; 95% CI (25,8-187,72); p=0,134
Maksimalni cTnT (ug/L)	5,92 ± 4,88	4,96 ± 2,97	t=0,903; df=55; 95% CI (1,17-3,10); p=0,375
NT-proBNP (pg/ml)	1244,84 ± 1272,65	1225,98 ± 2050,47	t=0,36; df=43; 95% CI (1039,88-1077,59); p=0,972
CRP (mg/L)	9,74 ± 21,03	4,56 ± 3,66	t=1,328; df=54; 95% CI (2,64-13,0); p=0,190
Istisna frakcija – EF (%)	54,23 ± 13,89	53,11 ± 10,29	t=0,355; df=35; 95% CI (6,71-9,55); p=0,725

**Tablica 5.** Kliničke osobine ispitanika

## 5.3. ANGIOGRAFSKI REZULTATI

### 5.3.1. Početni angiografski rezultati

Kod svih bolesnika je prije i nakon izvođenja primarne PCI učinjena kvantitativna koronarna analiza koronarne arterije odgovorne za infarkt miokarda. Izračunavani su slijedeći parametri: referentni promjer koronarne arterije (RVD), postotak stenozе prije intervencije (DS 1), duljina lezije, minimalni promjer na mjestu okluzije prije intervencije (MLD 1), minimalni promjer na mjestu okluzije nakon intervencije (MLD 2). Iz navedenih podataka je izračunavan akutni dobitak lumena nakon intervencije (AG) kao razlika između MLD 2 i MLD 1. Početni angiografski podaci po skupinama su prikazani u tablici 6.

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
Referentni promjer koronarne arterije (mm)	3,22 ± 0,37	3,18 ± 0,41	t=0,414; df=58; 95% CI (0,16-0,24); p=0,680
Postotak stenozе prije intervencije-DS 1 (%)	95,07 ± 11,7	93,01 ± 13,65	t=0,627; df=58; 95% CI (4,51-8,63); p=0,533
Duljina lezije (mm)	15,57 ± 5,03	17,95 ± 6,87	t=1,535; df=58; 95% CI (0,73-5,50); p=0,130
Minimalni promjer prije intervencije - MLD 1 (mm)	0,48 ± 0,39	0,47 ± 0,50	t=0,77; df=58; 95% CI (0,22-0,24); p=0,939

Minimalni promjer nakon intervencije – MLD 2 (mm)	2,80 ± 0,31	2,98 ± 0,36	t=2,025; df=58; 95% CI (0,002-0,35); p=0,048
Akutni dobitak lumena – AG (mm)	2,32 ± 0,56	2,51 ± 0,63	t=1,211; df=58; 95% CI (0,12-0,49); p=0,231

**Tablica 6.** Početni angiografski rezultati

Iz prikazanih rezultata statističke obrade podataka vidljivo je da se bolesnici u obje skupine nisu razlikovali po početnim angiografskim parametrima prije intervencije: prema referentnom promjeru koronarne arterije, prema postotku stenoze na mjestu okluzije, prema duljini lezije i prema minimalnom promjeru koronarne arterije prije početka intervencije. Na osnovu navedenoga možemo tvrditi da su skupine prije početka intervencije prema angiografskim pokazateljima jednake.

Međutim uočava se da je u skupini 2 u kojoj je tijekom izvođenja primarne PCI učinjena uspješna aspiracija tromba Export kateterom postignut statistički značajno veći minimalni promjer koronarne arterije na mjestu okluzije nakon intervencije (MLD 2) ( $p = 0,048$ ). Navedeno se uklapa u našu hipotezu i može se objasniti uklanjanjem tromba sa mjesta okluzije i samim time omogućavanjem bolje ekspanzije stenta jer u navedenom slučaju izostaje fenomen zarobljavanja tromba između stenta i stijenke koronarne arterije što je redovita pojava prilikom standardne primarne PCI bez manualne aspiracijske trombektomije. Unatoč postignutom statistički značajno većem MDL 2 to se nije odrazilo na akutni dobitak lumena koji se između skupina statistički ne razlikuje.

### 5.3.2. Angiografski podaci vezani za intervenciju

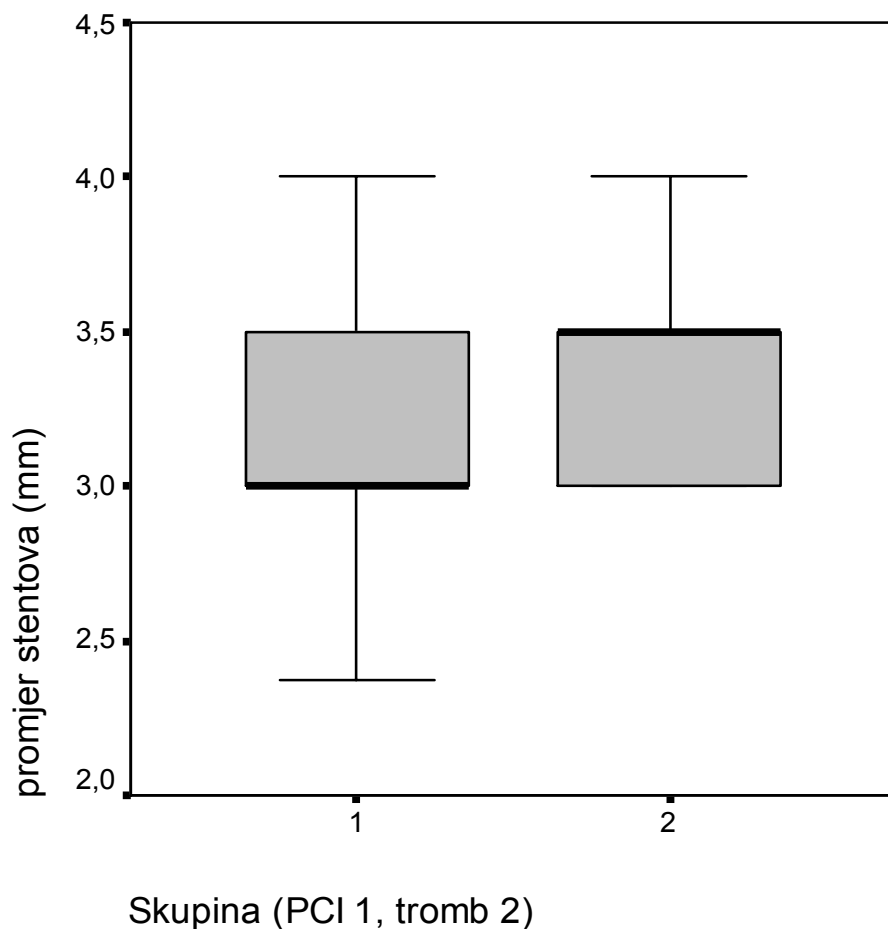
Kod svih bolesnika su analizirani slijedeći dodatni angiografski podaci vezani za intervenciju: broj ugrađenih stentova, promjer stentova i ukupna duljina stentova. Statistička analiza navedenih podataka prema skupinama je prikazana u tablici 7.

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
Broj stentova			
1	19	18	$\chi^2=2,027$ ; df=3; p=0,567
2	9	9	
3	1	3	
4	1	0	
duljina stentova (mm)	27,73 $\pm$ 13,14	29,00 $\pm$ 13,60	t=0,367; df=58; 95% CI (5,65-8,18); p=0,715
promjer stentova (mm)	3,14 $\pm$ 0,33	3,35 $\pm$ 0,28	t=2,737; df=58; 95% CI (0,06-0,37); p=0,008

**Tablica 7.** Angiografski podaci vezani za primarnu perkutanu koronarnu intervenciju

Iz podataka je jasno da se skupine ne razlikuju po broju ugrađenih stentova kao niti prema ukupnoj duljini stentova. Međutim, uočava se statistički značajna razliku u maksimalnom promjeru stentova u korist skupine 2 (p = 0,008). Navedeno se osim gore navedenog postizanja većeg minimalnog promjera krvne žile nakon intervencije zbog uspješnog uklanjanja tromba sa mjesta okluzije može i dodatno objasniti povoljnim učinkom uspješne aspiracije tromba na bolju vizualizaciju distalne žile i samim time bolju procjenu veličine stenta. Naime, poznato je da se tijekom

intervencija u akutnom infarktu miokarda često ugrađuju manji stentovi od stvarnog referentnog promjera arterije upravo zbog toga što se nakon rekanalizacije koronarne arterije žicom i predilatacije balonom u značajnog broja bolesnika ne postiže adekvatan TIMI protok kroz arteriju i ne može se adekvatno procijeniti veličina arterije. Prisutna vazokonstrikcija uzrokovana povišenim tonusom simpatikusa i oslobađanjem vazoaktivnih supstanci iz aktiviranih trombocita dodatno pogoduje podcjenjivanju veličine ciljane arterije. Manualna aspiracijska trombektomija dokazano dovodi do boljeg TIMI protoka a samim time i do mogućnosti češće intrakoronarne primjene vazodilatatora i bolje procjene veličine arterije.



**Slika 3.** Razlika u srednjoj vrijednosti promjera stentova između skupina



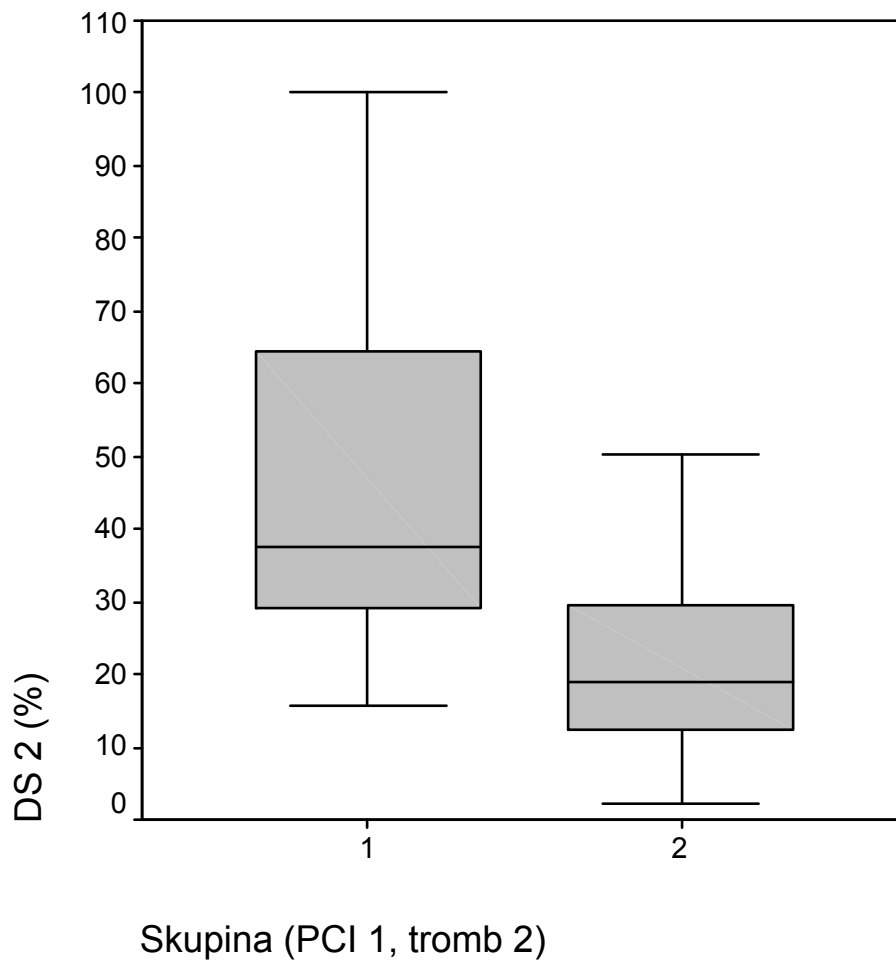
### 5.3.3. Kontrolni angiografski rezultati

Kod svih bolesnika je nakon 6 mjeseci učinjena rekoronarografija i kvantitativna koronarna analiza ciljne arterije s određivanjem slijedećih parametara: postotak stenozе na mjestu prethodne intervencije (DS 2) i minimalni promjer koronarne arterije na mjestu prethodne intervencije (MLD 3). Iz navedenih mjerenja je izračunavan kasni gubitak lumena kao razlika MLD 2 i MLD 3. Zasebno je između skupina analiziran broj bolesnika s postotkom restenozе većim od 50%. Statistička analiza kontrolnih angiografskih podataka je prikazana u tablici 8.

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
Minimalni promjer arterije nakon 6 mjeseci - MLD 3 (mm)	1,63 ± 0,76	2,25 ± 0,90	t=2,931; df=58; 95% CI (0,20-1,06); p=0,005
Postotak stenozе nakon 6 mjeseci - DS 2 (mm)	45,03 ± 24,43	28,81 ± 26,81	t=2,449; df=58; 95% CI (2,96-29,47); p=0,017
Kasni gubitak lumena - late loss (mm)	1,18 ± 0,79	0,73 ± 0,84	t=2,162; df=58; 95% CI (0,03-0,87); p=0,035
Postotak stenozе > 50% (N/%)	10 (33,33%)	6 (20%)	$\chi^2=1,364$ ; df=1; p=0,243

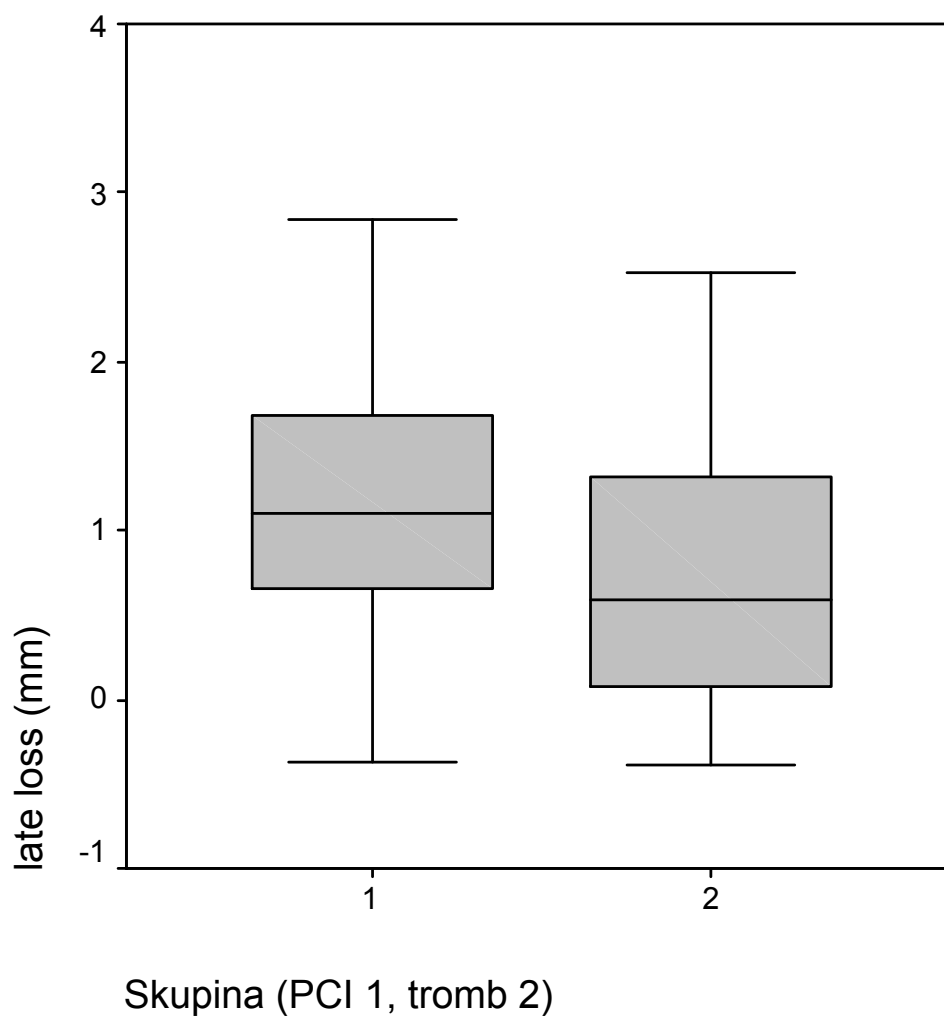
**Tablica 8.** Kontrolni angiografski rezultati

Iz rezultata je vidljivo da je u skupini 1 nakon 6 mjeseci statistički značajno veći postotak stenoze (DS2) u odnosu na skupinu 2 ( $P = 0,017$ ), (slika 4).



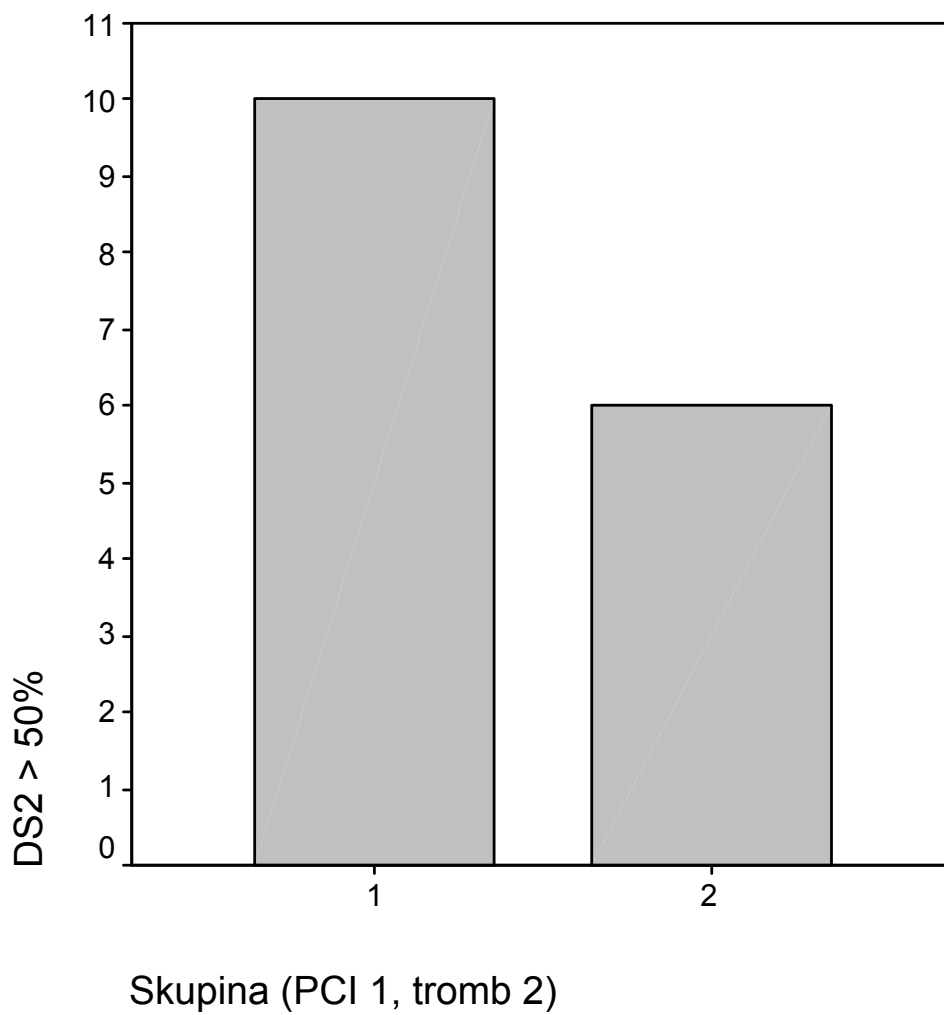
**Slika 4.** Usporedba postotka stenoze između skupina na kontrolnoj koronarografiji nakon 6 mjeseci

Također je nađen značajno veći kasni gubitak lumena u skupini 1 u odnosu na skupinu 2 ( $p = 0,035$ ) što je prikazano na slici 5.



**Slika 5.** Usporedba kasnog gubitka lumena između skupina

Iako je broj bolesnika sa značajnom restenozom (postotak stenoze > 50%) veći u skupini 1, za navedeno nije postignuta statistička značajnost ( $p = 0,243$ ), što je prikazano na slici 6.



**Slika 6.** Usporedba broja bolesnika sa značajnom restenozom (DS2 > 50%) između skupina

#### 5.4. Kontrolni klinički i laboratorijski podaci

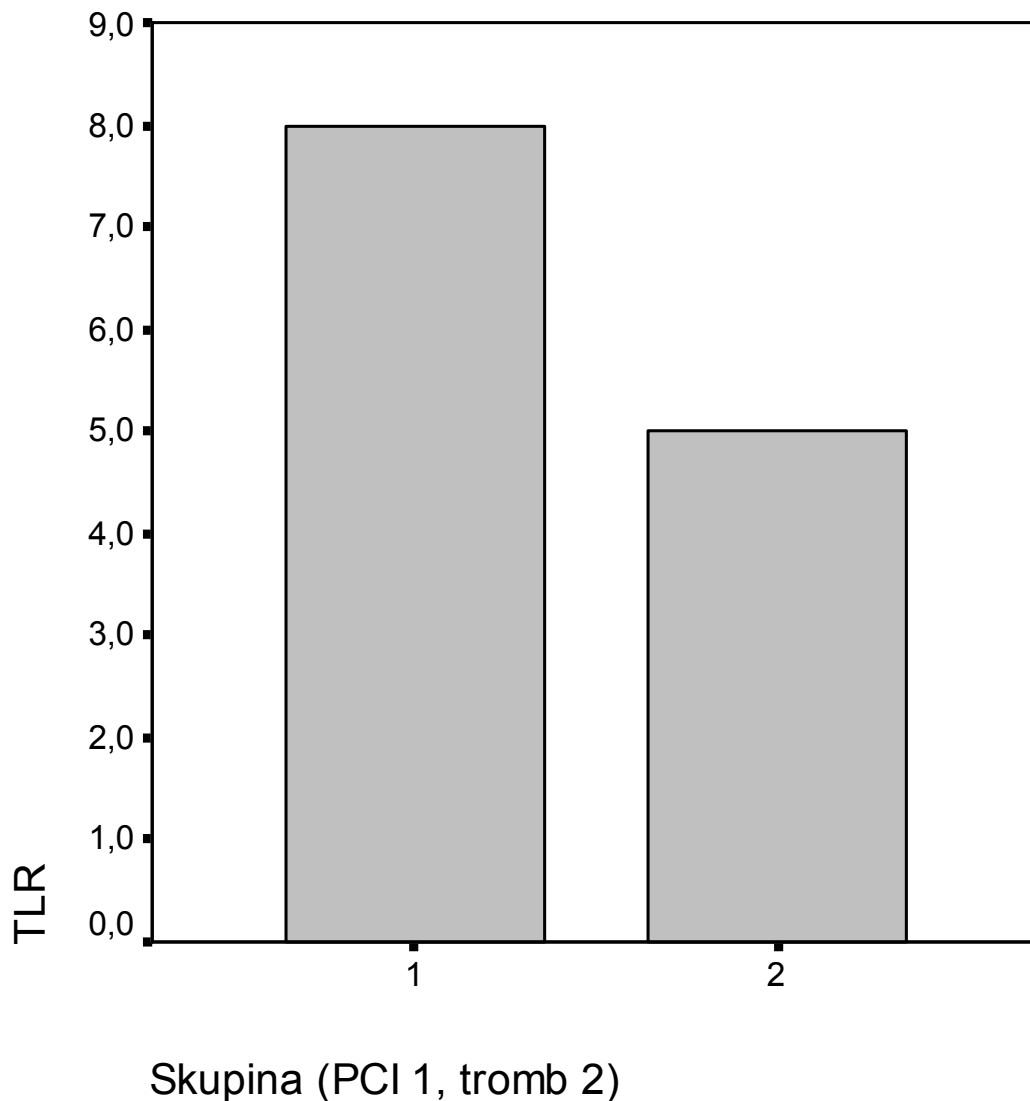
Svi su ispitanici klinički praćeni tijekom 6 mjeseci i bilježena je učestalost pojave velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja (smrt, reinfarkt miokarda, moždani udar i potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije – TLR). Navedeni podaci su prikazani u tablici 9.

	Skupina 1 (PCI)	Skupina 2 (trombektomija)	Statistika
Smrt	0	0	NS
Reinfarkt miokarda	0	0	NS
Moždani udar	0	0	NS
TLR	8 (26,67%)	5 (16,67%)	$\chi^2=0,884$ ; $df=1$ ; $p=0,347$
Ukupni MACCE	8 (26,67%)	5 (16,67%)	$\chi^2=0,884$ ; $df=1$ ; $p=0,347$

**Tablica 9.** Kontrolni klinički podaci

Iz rezultata je vidljivom da je jedina komponentna velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja koja je zabilježena kod bolesnika tijekom praćenja bila potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije perkutanom koronarnom intervencijom. Niti jedan bolesnik nije bio podvrgnut kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

Iako je broj bolesnika s TLR-om bio veći u skupini 1 nije dostignuta statistička značajnost ( $p = 0,347$ ) što je prikazano na slici 7.



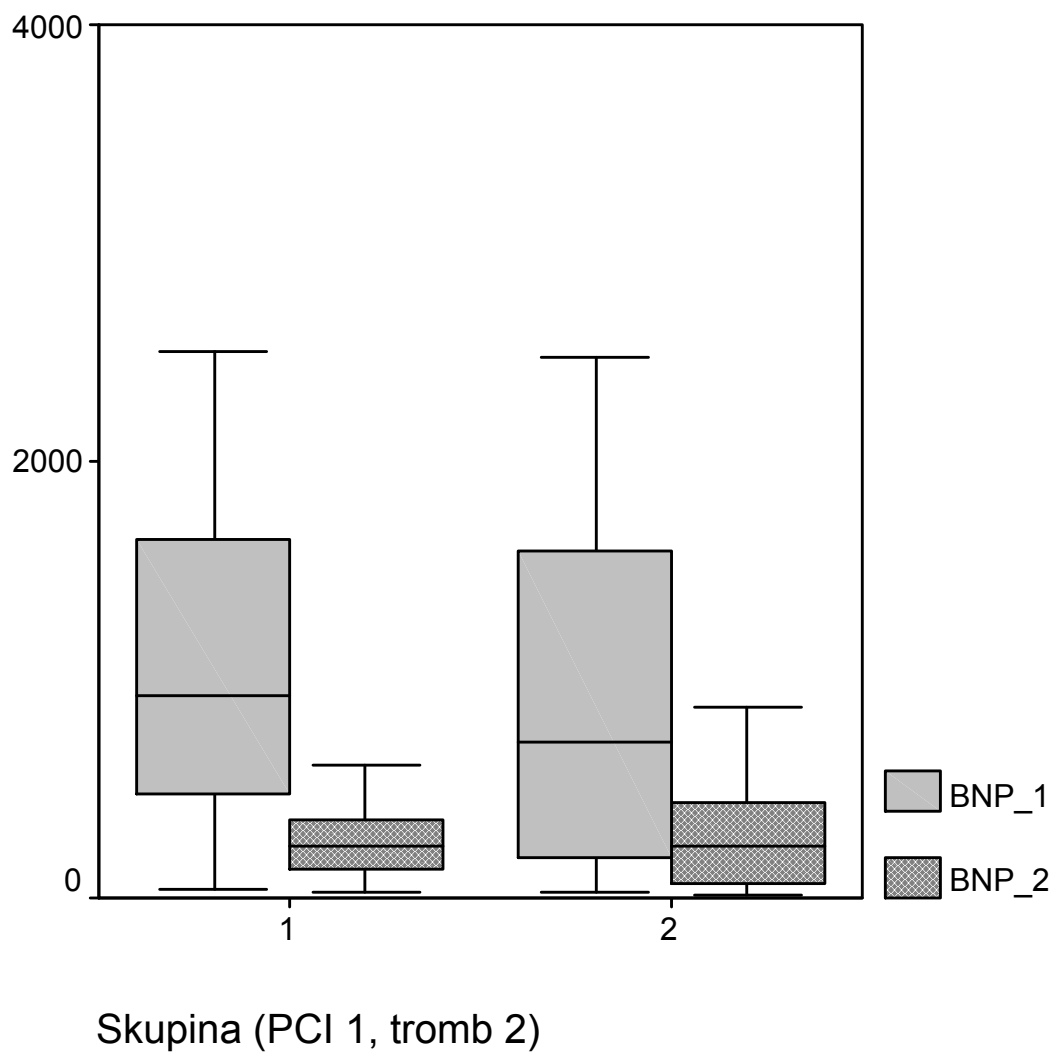
**Slika 7.** Usporedba broja bolesnika s potrebom za ponovnom revaskularizacijom ciljnih lezije po skupinama

Osim podataka o MACCE-u nakon 6 mjeseci analizirana je i tendencija kretanja vrijednosti CRP-a, NT-proBNP-a i istisne frakcije lijeve klijetke unutar svake skupine u odnosu na vrijednosti zabilježene tijekom prve hospitalizacije (tablica 10).

	Početna vrijednost	Nakon 6 mjeseci	Statistika
CRP (mg/L) skupina 1	9,74 ± 2,24	2,80 ± 3,20	t=1,713; df=29; 95% CI (1,70-17,88); p=0,101
CRP (mg/L) skupina 2	4,65 ± 3,76	2,04 ± 2,64	t=2,942; df=29; 95% CI (0,79-4,43); p=0,007
NT-proBNP (pg/ml) skupina 1	1276,20 ± 1299,56	377,30 ± 552,13	t=4,678; df=29; 95% CI (495,16- 1302,63); p<0.005
NT-proBNP (pg/ml) skupina2	1336,57 ± 2165,90	463,24± 696,96	t=2,062; df=29; 95% CI (7,39-1754,04); p=0,05
EF (%) skupina 1	55,23 ± 14,58	57,88 ± 8,03	t=0,666; df=29; 95% CI (6,04-11,34); p=0,518
EF (%) skupina 2	51,40 ± 10,07	55,33 ± 9,3	t=1,589; df=29; 95% CI (1,38-9,24); p=0,134

**Tablica 10.** Kontrolni laboratorijski podaci

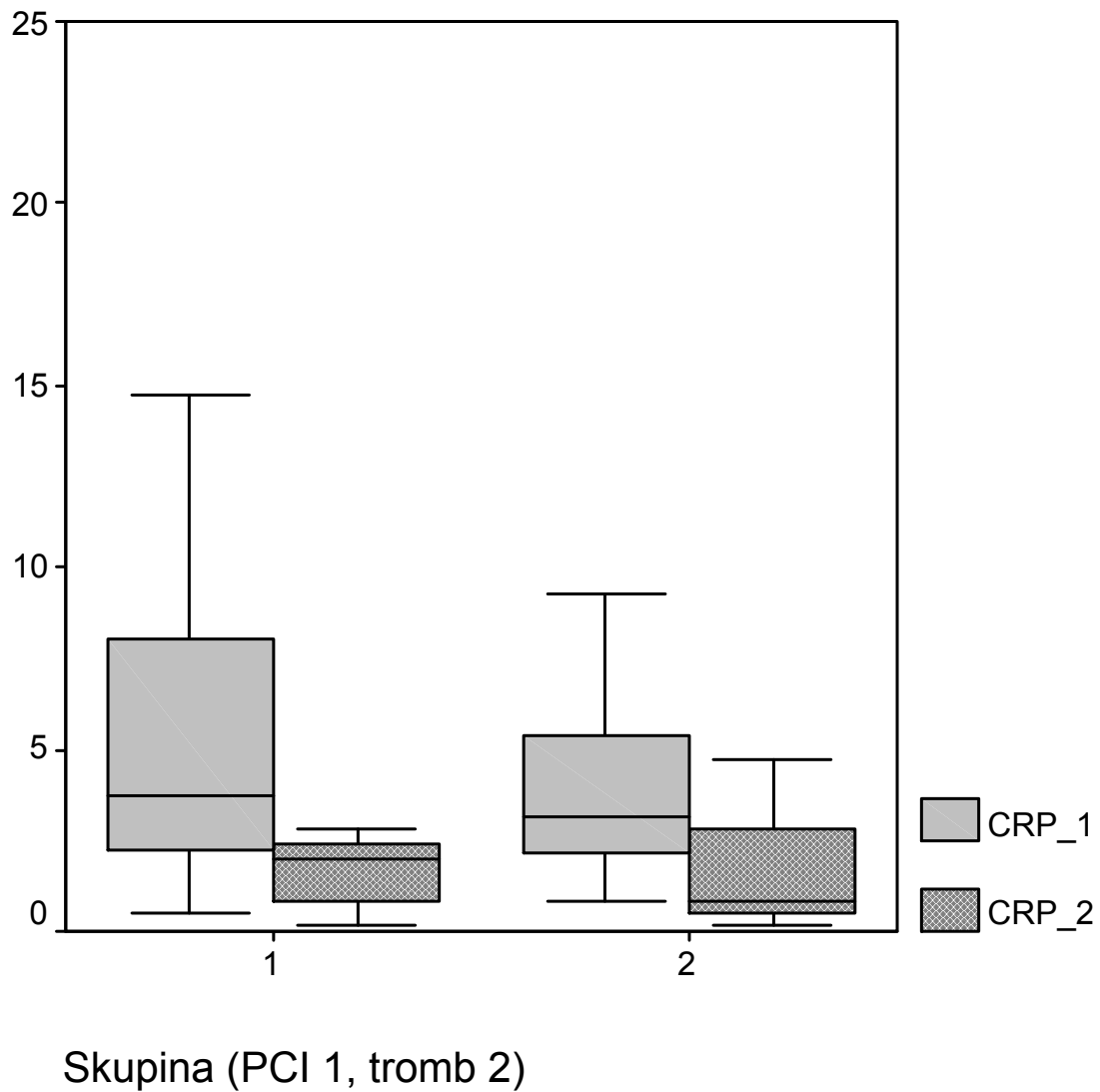
Iz rezultata je vidljivo da je unutar obje skupine ispitanika na kontrolnoj hospitalizaciji zabilježena značajna redukcija vrijednosti NT-proBNP-a u odnosu na inicijalnu hospitalizaciju, što je prikazano na slici 8.



**Slika 8.** Usporedba vrijednosti NT-proBNP-a tijekom početne i kontrolne hospitalizacije po skupinama



Također je vidljivo da je u skupini 2 došlo do statistički značajne redukcije vrijednosti CRP-a što se nije dogodilo u skupini 1 (slika 9).



**Slika 9.** Usporedba vrijednosti CRP-a tijekom početne i kontrolne hospitalizacije po skupinama

## Poglavlje 6

### RASPRAVA

U ovom istraživanju smo ispitivali učinak uspješne manualne aspiracije tromba na pojavu restenoze u stentu kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom liječenih primarnom PCI. Tijekom trajanja istraživanja sukladno rezultatima do sada objavljenih studija i meta-analiza nismo zabilježili komplikacije vezane za primjenu Export aspiracijskog katetera tijekom izvođenja primarne PCI (140). Za razliku od većine ostalih studija koje su uglavnom istraživale neposredne angiografske i kliničke rezultate primarne PCI (TIMI protok, stupanj miokardijalnog blushinga, stupanj rezolucije ST segmenta) nakon primjene jednog od 3 katetera za manualnu aspiracijsku trombektomiju (Export, Diver CE ili Pronto) ovo je prva randomizirana studija s upotrebom manualne aspiracijske trombektomije koja je kao primarni ishod istraživala angiografske rezultate nakon 6 mjeseci. Jedino je u studiji VAMPIRE Ikari-a i suradnika rađena kontrolna koronarografija, međutim u navedenoj studiji korišten je TVAC kateter koji se prema sadašnjoj klasifikaciji i svim recentnim meta-analizama (DeLuca 2008, Bavry 2008, Burzotta 2009) ubraja u skupinu ne-manualne mehaničke trombektomije (119). Sama studija je dala kontradiktorne rezultate jer je nakon 8 mjeseci nađena statistički značajno manja učestalost potrebe za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije unatoč tome što nije bilo statističke razlike u učestalosti restenoze. Ovaj rezultat je upravo suprotan uobičajenom pravilu da je angiografska učestalost restenoze veća od kliničke koja se očituje potrebom za TLR-om. Također je važno napomenuti da su u studiju bili uključeni i bolesnici s kasnom prezentacijom između 6-24 sata nakon početka bolova u prsima te da je navedeno smanjenje TLR-a nađeno upravo u toj skupini bolesnika. Autori su

zanemarili i činjenicu da je neophodno analizirati i uspoređivati angiografsku i kliničku restenozu u istom vremenskom periodu jer je poznato da između 6. i 12. mjeseca nakon PCI s ugradnjom običnih metalnih stentova dolazi do 70 %-tnog povećanja TLR-a (151).

Druga značajna razlika između našeg ispitivanja i svih ostalih do sada objavljenih randomiziranih studija je u tome što smo u skupinu s trombektomijom uključili samo one bolesnike kod kojih je aspiracija tromba uspjela s dobivenim makroskopskim aterotrombotskim materijalom. Kao što je poznato u većini do sada objavljenih studija s manualnom aspiracijskom trombektomijom postotak uspješne aspiracije tromba se kretao oko 75 %. Autori navedenih studija su u skupinu bolesnika s trombektomijom uključili i bolesnike kod kojih aspiracija tromba nije uspjela ili se nije dobio makroskopski trombotski materijal. Obzirom da je primarni cilj ovog istraživanja redukcija pojave restenoze u stentu koju hipotetski povezujemo s uspješnim uklanjanjem tromba s mjesta okluzije koronarne arterije u skupinu 2 su uključeni samo bolesnici kod kojih je učinjena uspješna aspiracija makroskopskog aterotrombotskog materijala.

Kao što je prikazano u prethodnom poglavlju nije bilo razlike u demografskim podacima između dvije skupine ispitanika i što je vrlo važno naglasiti nije bilo razlike u početnim angiografskim podacima, osobito referentnom promjeru koronarne arterije, postotku stenozе na početnom koronarogramu, minimalnom promjeru koronarne arterije prije početka intervencije i u duljini lezije. Na osnovu ovoga se može reći da su razlike u angiografskim podacima nakon 6 mjeseci uvjetovane uglavnom razlikom u tehnici izvođenja primarne PCI.

Rezultati kvantitativne koronarne analize nakon izvođenja primarne PCI su pokazali statistički značajno veći minimalni promjer koronarne arterije na mjestu

okluzije nakon intervencije (MLD 2) u skupini 2 u kojoj je tijekom izvođenja primarne PCI učinjena uspješna aspiracija tromba Export kateterom. Navedeno se uklapa u našu hipotezu i može se objasniti uklanjanjem tromba sa mjesta okluzije i samim time omogućavanjem bolje ekspanzije stenta jer u navedenom slučaju izostaje fenomen zarobljavanja tromba između stenta i stijenke koronarne arterije što je redovita pojava prilikom standardne primarne PCI bez manualne aspiracijske trombektomije. Unatoč postignutom statistički značajno većem MDL 2 to se nije odrazilo na akutni dobitak lumena koji se između skupina statistički ne razlikuje iako je u apsolutnom iznosu bio veći u skupini 2.

Također je pokazan statistički značajno veći promjer implantiranih stentova u skupini 2 unatoč tome što nije bilo razlike u referentnom promjeru koronarne arterije (RVD) prije početka intervencije. Navedeno se osim gore navedenim mehanizmom bolje ekspanzije stenta može objasniti boljom vizualizacijom postokluzivnog distalnog segmenta ciljne koronarne arterije nakon uspješne aspiracije tromba. Naime, prilikom izvođenja standardne primarne PCI nerijetko je nakon rekanalizacije mjesta okluzije koronarnom žicom zbog perzistiranja TIMI 0 protoka potrebna balonska predilatacija mjesta okluzije što je glavni uzrok nastanka distalne embolizacije tromba i razvoja no-reflow fenomena (111). Zbog hiperadrenergičkog stanja i dodatnog oslobađanja vazoaktivnih čimbenika iz aktiviranih trombocita u pravilu je prisutan superponirani spazam koronarne arterije što sve dovodi do čestog podcjenjivanja pravog promjera koronarne arterije i ugradnje stentova nedovoljno velikog promjera. To je vjerojatno jedan od mehanizama kojim se može objasniti povećana učestalost restenoze u stentu nakon PCI u akutnom infarktu miokarda. U slučaju uspješne aspiracije tromba s mjesta okluzije postiže se bolja vizualizacija distalnog dijela žile i omogućava češća

primjena vazodilatatora a time i implantacija stentova adekvatnog promjera čime tumačimo statistički značajno veći promjer implantiranih stentova u skupini 2.

Analizom kontrolnih angiografskih podataka nakon 6 mjeseci utvrđen je statistički značajno manji minimalnim promjer koronarne arterije nakon intervencije u skupini 1 (MLD 3), statistički značajno veći postotak stenoze u stentu (DS 2) u skupini 1 i statistički značajno veći kasni gubitak lumena u skupini 1. Poznato je da je kasni gubitak lumena dokazan i vrlo pouzdan surogatni marker neointimalne proliferacije koji se standardno koristi u studijama s upotrebom običnih metalnih stentova kao i stentova koji otpuštaju lijek (38,152,153). Navedeni rezultati potvrđuju našu hipotezu da uspješna manualna aspiracijska trombektomija pozitivno djeluje na smanjenje neointimalne proliferacije nakon ugradnje običnog metalnog stenta u akutnom infarktu miokarda. Analizom broja bolesnika sa značajnim postotkom restenoze (DS2 > 50%) utvrđen je veći broj ispitanika u skupini 1 u odnosu na skupinu 2 ali razlika nije dosegla statističku značajnost (33,33% vs 20%,  $p=0,243$ ). Slični podaci su dobiveni kliničkim praćenjem pojave velikih neželjenih kardiocerebrovaskularnih događaja (MACCE), u skupini 1 kod većeg broja bolesnika je bila potrebna ponovna revaskularizacija ciljne lezije ali bez statistički značajne razlike u odnosu na skupinu 2. Važno je napomenuti da smo u ispitivanju koristili kliničke kriterije za TLR a ne samo angiografske. Navedeni rezultati o učestalosti TLR-a su potpuno u skladu s rezultatima najveće do sada objavljene studije (TAPAS) u kojoj nakon jednogodišnjeg praćenja nije zabilježena značajna razlika u potrebi za ponovnom revaskularizacijom ciljne arterije (141).

Analizom laboratorijskih rezultata utvrđeno je da se skupine na početku ne razlikuju po svim mjerenim parametrima (maksimalni CK, CK-MB i cTnT, NT-proBNP, CRP, EF). Nakon 6 mjeseci došlo je do značajnog sniženja vrijednosti NT-proBNP-a

u obje skupine što je očekivano. Također nije nađena statistička značajna razlika u istisnoj frakciji lijeve klijetke nakon 6 mjeseci između skupina što se podudara s rezultatima do sada objavljenih studija s manualnom aspiracijskom trombektomijom. Međutim, analizom kretanja vrijednosti CRP-a nađena je statistički značajna redukcija nakon 6 mjeseci u skupini 2 u odnosu na skupinu 1. Obzirom da su obje skupine ispitanika primale jednaku farmakoterapiju uključujući visoke doze statina navedena se razlika u vrijednosti CRP-a hipotetski može tumačiti uspješnom aspiracijom tromba koji u sebi uvijek sadrži i veliki broj leukocita i ostalih upalnih stanica.

## Poglavlje 7

### ZAKLJUČCI

1. Primjena manualne aspiracije tromba Export aspiracijskim kateterom tijekom izvođenja primarne PCI u ovom se ispitivanju pokazala jednostavna i sigurna bez pojave značajnih komplikacija
2. Uspješna manualna aspiracija tromba tijekom primarne PCI je u našem ispitivanju dovela do statistički značajno većeg minimalnom promjera koronarne arterije nakon intervencije i do statistički značajno većeg promjera ugrađenih stentova u odnosu na skupinu bolesnika podvrgnutoj standardnoj pPCI što smo protumačili boljom pozicijom stenta uz stijenku koronarne arterije i boljom vizualizacijom postokluzivnog segmenta ciljne koronarne arterije nakon uspješne aspiracije tromba
3. Skupina ispitanika kod kojih je učinjena uspješna aspiracijska trombektomija je na kontrolnoj koronarografiji nakon 6 mjeseci imala statistički značajno manji postotak stenoze, statistički značajno manji kasni gubitak lumena i statistički značajno veći minimalni promjer koronarne arterije na mjestu intervencije
4. U istoj skupini ispitanika je bilo manje bolesnika sa značajnom restenozom (DS2 > 50%) ali bez statističke značajnosti u usporedbi sa skupinom 1
5. Kliničkim praćenjem bolesnika zabilježena je češća potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije u skupini bolesnika liječenom standardnom primarnom PCI u odnosu na skupinu bolesnika u kojoj je učinjena uspješna aspiracijska trombektomija, ali bez dosezanja statističke značajnosti
6. Laboratorijskim praćenjem ispitanika utvrđena je statistički značajna redukcija vrijednosti C-reaktivnog proteina u skupini 2 u odnosu na skupinu 1 bez

razlike u dinamici vrijednosti NT-proBNP-a i istisne frakcije lijeve klijetke između skupina tijekom praćenja

7. Zaključno možemo reći da je ovo istraživanje pokazalo povoljne učinke uspješne manualne aspiracije tromba na redukciju neointimalne proliferacije i posljedične restenoze u stentu nakon primarne PCI s ugradnjom običnih metalnih stentova u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom
8. Rezultati ovog ispitivanja idu u prilog sve većoj količini znanstvenih dokaza o opravdanosti rutinske primjene manualne aspiracijske trombektomije tijekom primarne PCI
9. Sukladno pozitivnim rezultatim ovog istraživanja koje je uključilo samo bolesnike s uspješnom manualnom aspiracijom tromba smatramo da je potrebno dodatno usavršavanje aspiracijskih katetera s ciljem postizanja još većeg postotka uspješne aspiracije tromba tijekom pPCI jer prema rezultatima većine do sada objavljenih studija ona ne uspijeva kod  $\frac{1}{4}$  bolesnika



## Poglavlje 8

### SAŽETAK

Unatoč ogromnom napretku u prevenciji i liječenju ishemijska bolest srca i dalje predstavlja glavni uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama svijeta. Danas je perkutana koronarna intervencija (PCI) s ugradnjom stenta postala zlatni standard u liječenju koronarne bolesti srca, osobito u slučaju njezine najdramatičnije prezentacije, akutnog koronarnog sindroma. Jedan od glavnih problema od uvođenja PCI s ugradnjom stenta je pojava restenoze koja se angiografski definira kao gubitak više od 50% maksimalnog promjera koronarne arterije dobivenog neposredno nakon intervencije. Patofiziologija restenoze u stentu do danas nije u potpunosti razjašnjena a neki od ključnih etioloških čimbenika su mali promjer koronarne arterije na mjestu intervencije, šećerna bolest i nakupljanje aktiviranih leukocita i trombocita na mjestu rupturiranog aterosklerotskog plaka u akutnom koronarnom sindromu.

Najrizičniju skupinu bolesnika s akutnim koronarnim sindromom čine bolesnici s infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI) kod kojih se takozvana primarna PCI mora učiniti unutar najkasnije 12 sati od početka bolova u prsima. Osobitost primarne PCI je u tome što se velikoj većini bolesnika radi o potpuno okludiranoj koronarnoj arteriji trombom zbog čega prilikom intervenciji kod značajnog broja bolesnika dolazi do distalne embolizacije tromba i posljedično lošijeg angiografskog i kliničkog ishoda. Zadnjih 10-tak godina je došlo je do razvoja raznih naprava za zbrinjavanje tromba tijekom pPCI a jedina do sada dokazano učinkovita metoda je kateterska manualna aspiracijska trombektomija.

U ovom istraživanju smo ispitivali učinak uspješne manualne aspiracije tromba Export aspiracijskim kateterom na pojavu restenoze u stentu kod bolesnika s akutnim

infarktom miokarda sa ST elevacijom liječenih primarnom PCI. Ispitanike smo randomizirali u dvije skupine, skupinu 1 kod kojih je učinjena standardna primarna PCI i skupinu 2 kod kojih je tijekom primarne PCI učinjena uspješna manualna aspiracija makroskopski vidljivog tromba. Kod svih je bolesnika nakon 6 mjeseci ponovljena koronarografija i kvantitativna koronarna analiza ciljne koronarne arterije. Osim angiografskih analizirane su i laboratorijske (maksimalni CK, CK-MB i troponin T, CRP, NT-proBNP, istisna frakcija lijeve klijetke) i kliničke osobine bolesnika (MACCE) između skupina.

Uspješna manualna aspiracija tromba tijekom primarne PCI je u našem ispitivanju dovela do statistički značajno manjeg postotka stenoze, statistički značajno manjeg kasnog gubitka lumena i statistički značajno većeg minimalnog promjera koronarne arterije na mjestu intervencije na kontrolnoj koronarografiji nakon 6 mjeseci. U istoj skupini ispitanika je bilo manje bolesnika sa značajnom restenozom (>50%) ali bez statističke značajnosti u odnosu na skupinu 1. Kliničkim praćenjem zabilježena je češća potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne lezije (TLR) u skupini 1 ali bez dostizanja statističke značajnosti. Laboratorijskim praćenjem utvrđena je statistički značajna redukcija vrijednosti CRP-a u skupini 2 bez razlike u dinamici vrijednosti NT-proBNP-a i istisne frakcije lijeve klijetke između skupina.

Zaključno možemo reći da je naše istraživanje pokazalo povoljne učinke uspješne manualne aspiracije tromba na redukciju neointimalne proliferacije i posljedične restenoze u stentu nakon primarne PCI s ugradnjom običnih metalnih stentova u bolesnika s akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom.

Ova disertacija je na tragu sa sve većim brojem objavljenih znanstvenih istraživanja koja idu u prilog dokaza o opravdanosti rutinske primjene manualne aspiracijske trombektomije tijekom primarne PCI.

## Poglavlje 9

### SUMMARY

*Joško Bulum, MD: The impact of successful manual thrombus aspiration on the occurrence of in stent restenosis in the patients with ST segment elevation acute myocardial infarction treated with primary PCI; 2011*

Despite huge improvement in prevention and treatment of coronary artery disease it remains the most common cause of death in the developed countries. Percutaneous coronary intervention with coronary stent implantation is the gold standard in the treatment of coronary artery disease, especially in the case of its most dramatic presentation; acute coronary syndrome. In-stent restenosis, angiographically defined as 50% loss of maximal luminal diameter achieved after intervention still represent one of the greatest problems after introduction of PCI. Pathophysiology of in-stent restenosis has not been completely understood yet, and some of key etiological factors are smaller minimal luminal diameter after intervention, diabetes mellitus and accumulation of activated platelets and leukocytes at the site of coronary plaques rupture in acute coronary syndromes.

Primary PCI should be performed within 12 hours after chest pain onset in the patients with ST segment elevation myocardial infarction, a particularly high risk group of patients with acute coronary syndrome. The specificity of primary PCI intervention is the presence of occlusive coronary thrombus in vast majority of patients with possible distal embolization and subsequent poorer angiographic and clinical outcome. Different approaches to manage the thrombus during pPCI have been studied during last 10 years, but only manual aspiration thrombectomy has been proved effective in randomized trials.

This thesis sought to study the impact of successful manual thrombus aspiration using the Export aspiration catheter, on the occurrence of in stent restenosis in the patients with ST segment elevation myocardial infarction treated with primary PCI. The patients were randomized to receive either standard primary PCI (group 1) or PCI with manual thrombus aspiration using Export aspiration catheter (group 2). All patients underwent follow-up coronary angiography with quantitative coronary analysis of infarct related artery after 6 months. Beside angiographic, laboratory (max. CK, CK-MB and cTnT, NT-proBNP, CRP and left ventricle ejection fraction) and clinical (MACCE) characteristics were analyzed.

In this thesis, the group of patients that underwent successful manual thrombus aspiration during primary PCI has significantly lower percent diameter stenosis, significantly lower late loss and significantly larger minimal luminal diameter at the site of intervention after 6 months. The number of patients with significant percent diameter stenosis ( $DS > 50\%$ ) was lower in the same group of patients but this difference hasn't reach the statistical significance. The same was found for 6-month TLR. Laboratory data analysis showed significant reduction of CRP level in the group 2 without difference in NT-proBNP and left ventricle EF level between two groups.

In conclusion, our thesis showed beneficial effect of successful manual thrombus aspiration on neointimal proliferation and subsequent in-stent restenosis in the patients with acute ST segment elevation myocardial infarction treated with primary PCI with bare metal stents implantation.

This thesis represents the part of growing scientific evidence that support the need for routine manual thrombus aspiration during primary PCI.

## Poglavlje 10

### LITERATURA

1. World Health Organization. Estimated deaths per 100,000 population by cause and Member State. <http://www.oint/research/en> (14 November 2008).
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
3. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis – percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1979;301:61.
4. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 1987;316:701-706.
5. Kern MJ. *The Cardiac Catheterization Handbook, 4th edition*. Philadelphia: Mosby, Inc; 2003.
6. Baim DS. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2006.
7. American Heart Association. *2004 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX; American Heart Association, 2003.
8. Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999;100:1872-1878.
9. McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. *N Eng J Med* 1988;318:1734.

10. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Eng J Med* 1994;331:489-495.
11. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, Baim DS. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25.
12. Serruys PW, Lijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, de Feyter PJ, van den Brand M, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time related phenomenon – a quantitative angiographic follow-up study of 342 patients. *Circulation* 1988;77:361.
13. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Eng J Med* 1994;331:496-501.
14. Schühlen H, Kastrati A, Mehilli J, Hausleiter J, Pache J, Dirschinger J, et al. Restenosis detected by routine angiographic follow-up and late mortality after coronary stent placement. *Am Heart J* 2004;147:317-322.
15. Karthikeyan G, Bhargava B. Prevention of restenosis after coronary angioplasty. *Cur Opin Cardiol* 2004;19:500-509.
16. Virmani R, Farb A. Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 499-506.
17. Ross R, Masuda J, Raines EW. Cellular interactions, growth factors, and smooth muscle proliferation in atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 598: 102-112.

18. Jaster M, Horstkotte D, Willich T, Stellbaum C, Knie W, Spencker S, et al. The amount of fibrinogen-positive platelets predict the occurrence of in-stent restenosis. *Atherosclerosis* 2008;197:190-196.
19. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, Hirayama A, Adachi T, Kitakaze M, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation* 1998;97:2003-2006.
20. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006;151:1260-1264.
21. Walters DL, Harding SA, Walsh CR, Wong P, Pomentsev E, Jang IK. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2002;89:491-494.
22. de Jaegere P, Mudra H, Figulla H, Almagor Y, Doucet S, Penn I, et al. Intravascular ultrasound-guided optimized stent deployment. Immediate and 6 months clinical and angiographic result from Multicenter Ultrasound Stenting in Coronaries Study (MUSIC study). *Eur Heart J* 1998;19:1214-1223.
23. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.
24. Sobel BE. Acceleration of restenosis by diabetes: pathogenetic implications. *Circulation* 2001;103:1185-1187.
25. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, et al. Outcome at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab

- during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TAGRET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355-360.
26. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YYH, Lee SW, Song JM, et al. Incidence, mechanism, predictors, and long-term prognosis of late stent malapposition after bare-metal stent implantation. *Circulation* 2004;109:881-886.
  27. Kitazume H, Ichiro K, Iwama T, Ageishi Y. Repeat coronary angioplasty as the treatment of choice for restenosis. *Am Heart J* 1996;132:711-715.
  28. Topol EJ, Ellis SG, Fishman J, Leimgruber P, Myler RK, Stertz SH, et al. Multicenter study of percutaneous transluminal angioplasty for right coronary artery ostial stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1214-1218.
  29. Mathias DW, Mooney JF, Lange HW, Goldenberg IF, Gobel FL, Mooney MR, et al. Frequency of success and complications of coronary angioplasty of a stenosis at the ostium of a branch vessel. *Am J Cardiol* 1991;67:491-495.
  30. Berger PB, Holmes DR Jr, Ohman EM, O'Hanesian MA, Murphy JG, Schwartz RS, et al. Restenosis, reocclusion and adverse cardiovascular events after successful balloon angioplasty of occluded versus nonoccluded coronary arteries. Results from the Multicenter American Research Trial With Cilazapril After Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MARCATOR). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1-7.
  31. Savage MP, Douglas JS Jr, Fischman DL, Pepine CJ, King SB 3rd, Werner JA, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial investigators. *N Eng J Med* 1997;337:740-747.
  32. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, Bourassa M, Lambert J, Doucet S, et al. Probucol and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary



- angioplasty. Multivitamins and Probucol Study group. *N Engl J Med* 1997;337:740-747.
33. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F, Ribichini F, Russo P, Proietti I, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary stent implantation (IMPRESS study). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1935-1942.
  34. Holmes DJ Jr, Savage M, LaBlanche JM, Grip L, Serruys PW, Fitzgerald P, et al. Results of the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) Trial. *Circulation* 2002;106:1243-1250.
  35. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, et al. Localised intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. *N Engl J Med* 2001;344:250-256.
  36. Waksman R, White LR, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz SG, et al. Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST) Investigators. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000;101:2165-2171.
  37. Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, et al. Declining long-term efficacy of vascular brachytherapy for in-stent restenosis: 5-years follow-up from the GAMMA-a Randomized trial (abstract). *Circulation* 2004;110:III-405.
  38. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularisation. *N Eng J Med* 2002;346:1773-1780.
  39. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for

- Percutaneous Coronary Intervention of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-847.
40. Daemen J, Simoons ML, Wijns W, Bagust A, Bos G, Bowen JM, et al. ESC Forum on Drug Eluting Stents European Heart House, Nice, 27 – 28 September 2007. *Eur Heart J* 2009;30:152-161.
  41. Nordmann A, Briel M, Bucher S. „Safety of Drug Eluting Stents: Insights from a meta-analysis“, In: *European Society of Cardiology*, Barcelona (2006).
  42. Alfonso F, Suarez A, Angiolillo DJ, Sabate M, Escaned J, Moreno R, et al. Findings of intravascular ultrasound during acute stent thrombosis. *Heart* 2004;90:1455-1459.
  43. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized control trials. *Am J Med* 2006;119:1056-1061.
  44. Cook S, Wenaweser P, Togni M, Billinger M, Morger C, Seiler C, et al. Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 2007;115:2426-2434.
  45. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting stents and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370:937-948.
  46. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198-3206.
  47. Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic

- restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation* 2004;109:1366-1370.
48. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Pinić S, Pache J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus or paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006;113:2293-2300.
  49. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008;372:570-584.
  50. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
  51. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333-366.
  52. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndromes: A GUSTO-IV substudy. *J Am Col Cardiol* 2003;41:916-9124.
  53. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> and its associations with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin evaluation and infection therapy – thrombolysis in myocardial infarction) trial. *Circulation* 2006;113:1745-1752.

54. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526-532.
55. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
56. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM, et al. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerosis plaques. *Lancet* 1997;349:769-771.
57. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-291.
58. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004;351:1716-1718.
59. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
60. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986;73:418-427.
61. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, et al. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:287-291.
62. Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG, et al. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:554.
63. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. *Braunwald's Heart Disease, 8th edition*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

64. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
65. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-954.
66. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KL, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:1160-1165.
67. Yusuf S, Vaz M, Paris P. Tackling the challenge of cardiovascular disease burden in developing countries. *Am Heart J* 2004;1:148.
68. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85-151.
69. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43-51.
70. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-events rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-years results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-1557.

71. Canto JG, Rogers WJ, Chandra NC, French WJ, Barron HV, Frederick PD, et al. The Association of sex and payers status on management and subsequent survival in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:587.
72. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-199.
73. Hasdai I, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes – the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189-1194.
74. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44.
75. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18-26.
76. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-216.
77. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062-3068.
78. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and

- non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
79. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. FRagmnin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
80. Fox KA, Dabbous OH, Goldeberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
81. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
82. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;91:1047-1052.
83. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557-2567.
84. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007;28:1598-1660.
85. Braunwald E: Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
86. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary

- syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226-232.
87. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:894-904.
  88. Faxon DP. Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:22-28.
  89. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:673.
  90. Schomig A, Ndrepa G, Mehilli J, Schwaiger M, Schuhlen H, Nekolla S, et al. A. Therapy-dependent influence of time-to-treatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003;108:1084-1088.
  91. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT, et al. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:991-997.
  92. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2008;29:2909-2945.
  93. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jakobs AK, Kern MJ, King SB III, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary



- intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006;113:e166-e286.
94. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
  95. Grines CL, Serruys O, O'Neill WW. Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? *Circulation* 2003;107:2538.
  96. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
  97. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized nationale multicentre trial – PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
  98. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: A quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J* 2003;24:21-23.
  99. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
  100. Gershlick AH, Stephensen-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.

101. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-2405.
102. Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Wienbergen H, Seidl K, et al. Decreasing hospital mortality between 1994 and 1998 in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty but not in patients treated with intravenous thrombolysis. Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry and the Myocardial Infarction Registry (MIR). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2064-2071.
103. De Luca G, van't Hof AW, Ottervanger JP, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrik JH, et al. Unsuccessful reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Am Heart J* 2005;150:557-562.
104. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon from the experimental laboratory to the catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;72:950-957.
105. The TIMI study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.
106. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Blush Grade. *Circulation* 1998;97:2302-2306.

107. van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997;350:615-619.
108. Prasad A, Gersch B. Management of microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Heart* 2005;91:1530-1532.
109. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van't Hof AW, Hoorntje JC, et al. Incidence and clinical significance of distal embolisation during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1112-1117.
110. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Coronary no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:281-292.
111. Napodano M, Ramondo A, Tarantini G, Peluso D, Compagno S, Fraccaro C, et al. Predictors and time-related impact of distal embolisation during primary angioplasty. *European Heart Journal* 2009;30 (3): 305-313.
112. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Parodi G, Memisha G, Santoro GM, et al. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:1033-1035.
113. Ali A, Cox D, Dib N, Brodie B, Berman D, Gupta N, et al. for the AIMI Investigators. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:244-252.
114. Beran G, Lang I, Shreiber W, Denk S, Stefenelli T, Syeda B, et al. Intracoronary thrombectomy with the X-Sizer catheter system improve epicardial flow and

- accelerates ST segment resolution in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:2355-2360.
115. Napodano M, Pasquetto G, Sacca S, Cernetti C, Scarabeo V, Pascotto P, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1395-1402.
116. Lefevre T, Garcia E, Reimers B, Lang I, di Mario C, Colombo A, et al. X-Sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution (X AMINE ST). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:246-252.
117. Dudek D, Mielecki W, Legutko J, Chyrchel M, Sorysz D, Bartus S, et al. Percutaneous thrombectomy with the RESCUE system in acute myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2004;61:523-533.
118. Kaltoft A, Bottcher M, Nielsen SS, Hansen HH, Terkelsen C, Maeng M, et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2006;114:40-47.
119. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus Removal) trial. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008;1:424-431.
120. Belli G, Pezzano A, De Biase AM, Bonacina E, Silva P, Salvade P, et al. Adjunctive thrombus aspiration and mechanical protection from distal embolisation in primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:362-370.

121. Kusuyama T, Kataoka T, Lida H, Uchida E, Matsuura H, Tanaka H, et al. Comparison of temporary occlusion and aspiration system versus the conventional method during coronary stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;94:1041-1043.
122. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005;239:1063-1072.
123. Muramatsu T, Kozuma K, Tsukahara R, Ito Y, Fujita N, Suwa S, et al. for the ASPARAGUS Trial Investigators. Comparison of myocardial perfusion by distal protection before and after primary stenting for acute myocardial infarction: angiographic and clinical results of a randomized controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:677-682.
124. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M, Amoroso G, Rossini R, Palagi C, et al. Mechanical prevention of distal embolisation during primary angioplasty. *Circulation* 2003;108:171-176.
125. Guetta V, Mosseri M, Shechter M, Matetzky S, Assali A, Almagor Y, et al. for the UpFlow MI Study Investigators. Safety and efficacy of the FilterWire EZ in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:911-915.
126. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:899-905.

127. Cura FA, Escudero AG, Berrocal D, Mendiz O, Trivi MS, Fernandez J, et al. for the PREMIAR Investigators. Protection of Distal Embolisation in High-Risk Patients with Acute ST-segment elevation Myocardial Infarction (PREMIAR). *Am J Cardiol* 2007;99:357-363.
128. Morice M. Filters in AMI may work where balloon occlusion/aspiration systems don't: DIPLOMAT trial; Personal communication, *TCT meeting 2004*.
129. Koch KT, Haeck JD, Van Der Schaaf RJ, Alidjan FM, Henriques JP, Baan J Jr, et al. Proximal embolic protection with aspiration in percutaneous coronary intervention using the Proxis device. *Rev Cardiovasc Med* 2007;8:160-166.
130. Koch KT. PREPARE: Proxis system: feasible, safe in STEMI; Personal communication, TCT Meeting 2008.
131. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuffi AG, De Vita M, et al. Manual Thrombus-aspiration Improves Myocardial Reperfusion. The Randomized evaluation of the Effect of Mechanical reduction of Distal Embolisation by Thrombus-Aspiration in Primary and Rescue Angioplasty (REMEDIA) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:371-376.
132. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, Lombardo A, Barchetta S, Rebuffi AG, et al. for the REMEDIA Investigators. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1355-1360.
133. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ, De Persio G, Beraldi M, Tommasone T, et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006;92:951-957.

134. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R, Gregori D, Delgado A, Salvade P, et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction. The DEAR-MI (Dethrombosis to Enhance acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1552-1559.
135. Noel B, Morice MC, Lefevre T, et al. Thrombus aspiration in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circulation* 2005;112 (Suppl 2):519.
136. Chevalier B, Gilard M, Lang I, Commeau P, Roosen J, Hanssen M, et al. Systematic primary aspiration in acute myocardial percutaneous intervention: a multicentre randomized controlled trial of the export aspiration catheter. *Eurointervention* 2008;4:222-228.
137. Dudek D, et al. Polish-Italian-Hungarian Randomized Thrombectomy Trial. PIHRATE trial, Expert slide presentation from Late Breaking Clinical Trials, TCT meeting 2007.
138. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, Agati L, Scardala R, Carbone I, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size. The EXPIRA (Thrombectomy With export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) Prospective, Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:309-315.
139. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolisation in patients undergoing mechanical revascularisation for acute myocardial infarction: a meta analysis of randomised trials. *Am Heart J* 2007;151:343-353.

140. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Eng J Med* 2008;358:557-567.
141. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
142. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised trials. *European Heart Journal* 2008;29:2989-3001.
143. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomised trials. *European Heart Journal* 2008;29:3002-3010.
144. Burzotta F, De Vita M, Gu Y, Isshiki T, Lefevre T, Kalltoft A, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *European Heart Journal* 2009;30:2193-2203.
145. Guidelines on myocardial revascularisation. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010;31:2501-2555.



146. Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, Valeri CR, Ryan TJ, Faxon DP. Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation* 1987;75:636-642.
147. Libby P, Warner SJ, Salomon RN, Birinyi LK. Production of platelet-derived growth factor –like mitogen by smooth-muscle cells from human atheroma. *N Eng J Med* 1988;318:1493-1498.
148. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:555-562.
149. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J, Vaina S, van Mieghem CA, van Domburg RT, et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:573-583.
150. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van ES GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: A case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
151. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-2089.
152. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ, Bertrand ME, Puel J, Rickards AF, et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary artery stent. *N Engl J Med* 1991;324:13-17.
153. Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation* 1993;88:1310-1323.
154. Mehilli J, Kastrati A, Wessely R, Dibra A, Hausleiter J, Jaschke B, et al. Randomized trial of a nonpolymer-based rapamycin-eluting stent versus a

polymer-based paclitaxel-eluting stent for the reduction of late lumen loss.

*Circulation* 2006;113:273-279.

## Poglavlje 11

### ŽIVOTOPIS

Joško Bulum, dr. med., rođen je u Splitu 10. lipnja 1973. godine. Osnovnu školu i Matematičko-informatičku gimnaziju završio je u Metkoviću s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, u trajanju od 6 godina, upisao je 1992. i diplomirao 1998. s prosječnom ocjenom 4,47. Tijekom studija radio je kao demonstrator u katedri za patofiziologiju. Nakon studija je završio jednogodišnji pripravnički staž u Domu zdravlja Metković i u KBC-u Zagreb (1998-1999), te je 1999. g. položio državni ispit.

Od 1999 - 2001. radi kao liječnik u Domu zdravlja Metković, jedinica Hitne medicinske pomoći. Od 2001- 2002. je bio zaposlen kao znanstveni novak projektu "Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica" u Zavodu za hematologiju, Klinike za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, voditelj projekta prof. dr. sc. Boris Labar. Od 2002 - 2004. radi kao sekundarac u Kliničkom odjelu Sveučilišne Klinike za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac" u Zagrebu. Od 2001– 2005. pohađao je doktorski poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo” na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, te završio doktorski studij s odličnim uspjehom. Od 2004. do 2008.g. zaposlen je kao specijalizant interne medicine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb, u istom periodu sudjeluje kao istraživač u slijedećim međunarodnim kliničkim studijama iz područja kardiologije: OASIS 5-UA/NSTEMI, OASIS 6-STEMI i ExTRACT-TIMI 25. 14.02.2008. je položio specijalistički ispit te nastavlja raditi kao specijalist internist u Klinici za bolesti srca i krvnih žila, KBC Zagreb. 2010.g. polaže subspecijalistički ispit iz kardiologije i stječe naziv kardiologa.

Uže područje interesa dr. Buluma je invazivna i intervencijska kardiologija, posebno transradijalni pristup pri perkutanom koronarnim intervencijama te intervencijsko liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda. Sudjelovao je kao predavač na više domaćih i međunarodnih kardioloških kongresa, autor je više znanstvenih radova i kongresnih sažetaka iz područja kardiologije objavljenih u časopisima s međunarodnom recenzijom. Član je Hrvatskog liječničkog zbora,

Hrvatskog katoličkog liječničkog društva, Hrvatskoga kardiološkog društva, Europskog kardiološkog društva (ESC) i Europskog udruženja za perkutane kardiovaskularne intervencije (EAPCI).

Od 2007.g. aktivno sudjeluje u znanstvenom projektu Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH : „Liječenje koronarne bolesti dijabetičara *drug eluting* stentovima nasuprot kirurgiji“ čiji je voditelj prof. dr. sc. Aleksander Ernst.

Joško Bulum, dr. med., izabran je 2010.g. u suradničko zvanje asistenta u kumulativnom radnom odnosu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Sudjeluje u izvođenju nastave na hrvatskom i engleskom programu pri Katedri za internu medicinu. Oženjen je, otac dvoje djece.

## Poglavlje 12

### BIBLIOGRAFIJA

#### Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents (CC):

1. Bulum J, Car N, Smircic-Duvnjak L, Gracin S, Metelko Z. Takayasu's arteritis and chronic autoimmune thyroiditis in patient with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Rheumatology* 2005; 24 (2):169-71. (1 citat)
2. Bulum J, Banfic Lj, Strozzi M, Aurer I, Jelasic D. Primary cardiac lymphoma presenting as atrial flutter and total heart block. *Heart and Vessels* 2007; 22 (1): 52-4. (4 citata)
3. Bulum J, Strozzi M, Smalcelj A. Spontaneous and catheter induced secondary coronary artery dissection: a single centre experience. *Acta Cardiologica* 2008; 63(2): 203-206.
4. Bulum J, Ernst A. Apical ballooning syndrome and myocardial bridging in the patient presented with pulmonary edema. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2009; 10 (6): 499-502.
5. Kirhmajer MV, Banfic L, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J, Mioviski Z. Correlation of Femoral Intima-Media Thickness and the Severity of Coronary Artery Disease. *Angiology* 2011; 62 (2): 134-139.

#### Radovi objavljeni u časopisima referiranim u Index Medicus, Excerpta Medica, Biological Abstract, Chemical Abstract:

1. Bulum J, Labar B, Mikulić M, Bogdanić V, Sertić D, Nemet D, Krečak-Gverić V, Kovačević J, Serventi-Seiwerth R, Mrišić-Davidović S, Zadro R, Boban D. Liječenje kronične mijeloične leukemije u uznapredovaloj fazi bolesti imatinibom. *Liječnički Vjesnik* 2003; 125 (7-8) 176-9.

2. Strozzi M, Bulum J. PCI of an ostial LCX stenosis, with protection of LAD, using two guiding catheters. *Acute Cardiac Care* 2006; 8 (3): 161.
3. Strozzi M, Bulum J, Ernst A, Margetić E, Skorak I, Putarek K, Gornik I. Razlike u mortalitetu bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog infarkta miokarda u KBC-u Zagreb ovisno o načinu liječenja. *Liječnički Vjesnik* 2007;129: 260-4.
4. Milicic D, Juretic A, Bulum J, Saric N, Bisof V, Jelic I, Jelasic D. Primary malignant fibrous histiocytoma of the heart with skeletal muscles metastases. *Journal of Cardiac Surgery* 2007; 22 (6): 513-16.

**Sažetci radova objavljeni u časopisima indeksiranima u Current Contents:**

1. Renata Z, Kastelic R, Bulum J, Rajic Lj, Stavljenic Rukavina A, Boris L. Molecular monitoring of aml1/eto transcript in aml patients at diagnosis and follow-up by quantitative PCR. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002; 40 (Suppl): S115.
2. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Ajduković R, Sabioncello A, Božikov J, Majdak P, Bulum J, Rabatić S, Labar B. Determination of P-glycoprotein profile in CML patients undergoing Imatinib mesylate therapy. *Haematologica the hematology journal* 2005; 90 (S2): 192.
3. Duvnjak L, Bulum J, Gracin S, Car N, Metelko Ž. C-reactive protein is associated with high-normal urinary albumin excretion in normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients. 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Athens, Greece, 10-15 September 2005. *Diabetologia* 2005; 48 (Suppl. 1): A375.
4. Vrkic-Kirhmajer M, Banfic Lj, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J, Putarek K, Simoncek T. Correlation of femoral atherosclerosis and severity of CAD quantified by Gensini score. *Circulation* 2008; Vol 117, No 19: 148.

### Sažetci radova objavljeni u ostalim indeksiranim časopisima:

1. Svoboda-Beusan I, Bulum J, Ajduković R, Rabatić S, Gačić M, Labar B. The relevance of multidrug resistance-associated Pgp expression and function in responses to Gleevec. 7. međunarodni kongres Europskog udruženja hematologa, Firenca, Italija, lipanj 2002. g. *The Hematology Journal* 2002; 3 ( Suppl 1): 313.
2. Sertić D, Nemet D, Bogdanić V, Mrišić M, Golubić-Čepulić B, Bojanić I, Batinić D, Aurer I, Zupančić-Šalek S, Radman I, Serventi-Seiwerth R, Mikulić M, Bulum J, Labar B. Autologous blood stem cell vs. marrow transplantation for acute myeloid leukaemia in first remission. 7. međunarodni kongres Europskog udruženja hematologa, Firenca, Italija, lipanj 2002. g. *The Hematology Journal* 2002; 3 (Suppl 1): 41.
3. Svoboda-Beusan I, Bulum J, Ajduković R, Rabatić S, Labar B. The relevance of multidrug resistance-associated Pgp expression and function in responses to Glivec. 17. sastanak Europskog udruženja za istraživanje karcinoma, Granada, Španjolska, lipanj 2002. g. *Revista de Oncologia* 2002; 4 (Suppl. 1): 161-161.
4. Bašić-Jukić N, Mikulić M, Đanić A, Bulum J, Bašić-Kinda S, Bogdanić V, Kovačević J, Radman I, Aurer I, Zupančić-Šalek S, Sertić D, Nemet D, Labar B. Primarni ekстранodalni limfomi: ukupno preživljenje u odnosu na lokalizaciju bolesti. Drugi hrvatski internistički kongres, Opatija, listopad 2002. g. *Liječnički Vjesnik* 2002; 124 (s 3): 39.
5. Svoboda-Beusan I, Pulanic D, Sabioncello A, Bulum J, Ajdukovic R, Majdak P, Rabatic S, Labar B. Could increased pgp-related activity predict outcome in patients undergoing Gleevec therapy? 8. međunarodni kongres Europskog udruženja hematologa, Lyon, Francuska, lipanj 2003. g. *The Hematology Journal* 2003; 4 ( Suppl 2): 40.
6. Zadro R, Kastelić R, Bulum J, Rajić Lj, Stavljenić-Rukavina A, Labar B. Otkrivanje aml1/eto prijepisa u bolesnika s t(8;21) pri dijagnozi i tijekom

- terapije pomoću kvantitativne polimerazne lančane reakcije. 4. Hrvatski kongres medicinskih biokemičara, Zadar, rujan 2003. g. *Biochemia Medica* 2003; 13 (S 1-2).
7. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Could increased pgp-related activity predict outcome in patients undergoing glivec therapy? 4. Hrvatski kongres hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, listopad 2003. g. *Liječnički Vjesnik* 2003; 125 (S3): 99-99.
  8. Pulanić D, Svoboda-Beusan I, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar, B. Clinical value of assessment the changes of P glycoprotein related multidrug resistance in CML patients undergoing Imatinib mesylate therapy. 9. kongres Europskog hematološkog udruženja, Ženeva, Švicarska, lipanj 2004. g. *The Hematology Journal* 2004: 5 (S2); 310-310.
  9. Svoboda Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Dugotrajno praćenje P-glikoproteinom posredovane rezistencije kod bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom liječenih s imatinibom. 3. Hrvatski internistički kongres, Opatija, listopad 2004. g. *Liječnički Vjesnik* 2004; 126 (S3): 61.
  10. Bulum J, Strozzi M, Ernst A, Skorak I, Margetic E, Putarek K, Milicic D, Smalcelj A, Skoric B, Lovric D, Gornik I. Overall and therapy specific in-hospital mortality of patients hospitalized for acute myocardial infarction in the Clinical Hospital Centre Zagreb during the year 2005. 14. Alpe Adria kardiološki kongres & 1. međunarodni kongres Hrvatskoga kardiološkog društva, Cavtat, svibanj 2006. *Liječnički Vjesnik* 2006: 128(S2): 51.
  11. Strozzi M, Bulum J, Steiner R, Kozmar D. PCI of an ostial LCx stenosis, with protection of LAD, using two guiding catheters. 14. Alpe Adria kardiološki kongres & 1. međunarodni kongres Hrvatskoga kardiološkog društva, Cavtat, svibanj 2006. *Liječnički Vjesnik* 2006: 128(S2): 104



12. Banfic Lj, Vrkic-Kirhmajer M, Vojkovic M, Strozzi M, Bulum J. Could common femoral artery wall thickness be the surrogate marker for coronary atherosclerosis. 14. Alpe Adria kardiološki kongres & 1. međunarodni kongres Hrvatskoga kardiološkog društva, Cavtat, svibanj 2006. *Liječnički Vjesnik* 2006: 128(S2): 137.
13. Skoric B, Skoric-Narancic K, Lovric D, Bulum J, Strozzi M, Milicic D. Essential thrombocythemia and recurrent myocardial infarction-a case report. 14. Alpe Adria kardiološki kongres & 1. međunarodni kongres Hrvatskoga kardiološkog društva, Cavtat, svibanj 2006. *Liječnički Vjesnik* 2006: 128(S2): 141.
14. Bulum J, Čikeš M, Šeparović-Hanževački J, Lovrić-Benčić M, Ernst A, Ivanac I, Strozzi M, Miličić D. Myocardial bridging and apical ballooning syndrome in the patient presented with pulmonary edema. 7. Kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, listopad 2008. *Liječnički Vjesnik* 2008: 130 (S3): 86.
15. Bulum J. Liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda – uloga i mjesto lijekova. 7. Kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, 1. Kongres Hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara, Opatija, listopad 2008. *Liječnički Vjesnik* 2008: 130 (S3): 106.
16. Strozzi M, Bulum J. Tree hours „hospital tour“ with STEMI. 8. Kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, listopad 2010. *Liječnički Vjesnik* 2010: 132 (S4): 21.
17. Strozzi M, Krpan M, Ernst A, Margetić E, Putarek K, Skorić B, Bulum J, Marić Bešić K. Comparison of primary PCI results in KBC Zagreb in 5 years period. 8. Kongres Hrvatskoga kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija, listopad 2010. *Liječnički Vjesnik* 2010: 132 (S4): 21.

## Radovi objavljeni u zbornicima:

1. Svoboda-Beusan I, Bulum J, Pulanić D, Ajduković R, Rabatić S, Labar B. The relevance of multidrug resistance-associated Pgp expression and function in responses to Gleevec. Godišnji sastanak Hrvatskog imunološkog društva, Trakošćan, studeni 2002. g. *HID Annual Meeting 2002*. 2002. 28-28.
2. Gracin S, Duvnjak L, Car N, Bulum J, Badžek S, Metelko Ž. Primjena aspart inzulina u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tip 1. Treći Hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Plitvice, lipanj 2003. g. *Knjiga sažetaka, Zagreb: studio HRG, 2003: 100*.
3. Duvnjak L, Kovačević I, Car N, Gracin S, Bulum J, Badžek S, Metelko Ž. Usporedba dvaju metoda mjerenja krvnog tlaka u bolesnika sa šećernom bolešću tip 1 bez i s početnom dijabetičkom nefropatijom. Treći Hrvatski endokrinološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Plitvice, lipanj 2003. g. *Knjiga sažetaka, Zagreb: studio HRG, 2003: 118*.
4. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Long-term follow-up of pgp-related multidrug resistance in chronic myeloid leukemia patients undergoing glivec therapy. The prognostic value of increased pgp activity. Godišnji sastanak Hrvatskog imunološkog društva, Brijuni, listopad 2003. g. *HID Annual Meeting 2003*. 2003. 54-54.
5. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Follow-up of Pgp-related multidrug resistance in chronic myeloid leukemia (CML) patients undergoing Glivec therapy. The prognostic value of increased Pgp activity. 15. međunarodni kongres o liječenju karcinoma, Pariz, veljača 2004. g. *Proceeding Book*. Paris, 2004.
6. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Ajduković R, Bulum J, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Longitudinal follow up of Pgp related multidrug resistance in patients undergoing Imatinib mesylate therapy. 18. sastanak Europskog

udruženja za istraživanje karcinoma, Innsbruck, Austrija, srpanj 2004. g. *Programme/Proceedings*. 2004.

7. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Bulum J, Ajduković R, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Long term assessment of Pgp-related multidrug resistance in chronic myeloid leukemia patients undergoing imatinib mesylate therapy. 7. seminar "New trends in the treatment of acute leukemia", Dubrovnik, srpanj 2004.
8. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Sabioncello A, Ajduković R, Bulum J, Majdak P, Rabatić S, Labar B. Longitudinal follow up of Pgp-related multidrug resistance in patients undergoing imatinib mesylate therapy. Godišnji sastanak Hrvatskog imunološkog društva, Opatija, listopad 2004.
9. Svoboda-Beusan I, Pulanic D, Ajdukovic R, Sabioncello A, Božikov J, Bulum J, Majdak P, Rabatic S, Labar B. Longitudinal follow up of Pgp-related multidrug resistance in CML patients undergoing imitanib mesylate therapy. 16. međunarodni kongres o liječenju karcinoma, Pariz, Francuska, veljača 2005. g. *Proceeding book*. Paris, 2005. 317-318
10. Barišić A, Gabrić N, Dekaris I, Knezović I, Bosnar D, Cerovski J, Lazić R, Bulum J. Izračun lomne jakosti za difraktivne intraokularne leće. 5. kongres Hrvatskog oftalmološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Hvar, svibanj 2005.
11. Svoboda-Beusan I, Pulanić D, Ajduković R, Sabioncello A, Božikov J, Majdak P, Bulum J, Rabatić S, Labar B. Determination of P-glycoprotein profile in CML patients undergoing Imatinib mesylate therapy. HID Annual Meeting 2005. *Proceeding Book*. Rijeka, 2005. 33-33.
12. Svoboda-Beusan I, Pulanic D, Ajdukovic R, Sabioncello A, Božikov J, Majdak P, Bulum J, Rabatic S, Labar B. Determination of P-glycoprotein profile in CML patients undergoing imatinib mesylate therapy. 10. međunarodni kongres Europskog udruženja hematologa, Stockholm, Švedska, lipanj 2005.