

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Behija Hukeljić Berberović

**Ishod bolesti u bolesnika s akutnim
infarktom miokarda sa ST-elevacijom
i šećernom bolesti tipa 2 liječenih
primarnom perkutanom koronarnom
intervencijom i ishemijskim
postkondicioniranjem**

DISERTACIJA

Zagreb, 2015.

Disertacija je izrađena na Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Sarajevo

Voditelj rada: prof. dr. sc. Izet Aganović, Zavod za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Sumentor: Doc. dr. sc. Mehmed Kulić, Klinika za kardiologiju,
Univerzitetskog kliničkog centra Sarajevo i Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Sarajevu

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Izetu Aganoviću i sumentoru prof. dr. sc. Mehmedu Kuliću na sugestijama i savjetima pri izradi disertacije. Također zahvaljujem kolegama iz Instituta za bolesti srca na njihovoj potpori.

Moji roditelji i sestra pružili su mi svekoliku pomoć koja mi je olakšala rad na disertaciji i bodrili me da ustrajem. Stoga im veliko hvala.

Posebno se zahvaljujem mojoj obitelji, suprugu Mirzi na podršci i djeci Umi i Tariku. Oni su bili stalni poticaj i davali smisao mom radu.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Šećerna bolest tipa 2	1
1.2. Ateroskleroza	3
1.3. Patofiziologija ateroskleroze kod pacijenata sa šećernom bolesti	3
1.3.1. Makrovaskularne promjene	4
1.3.2. Mikrovaskularna bolest	5
1.3.3. Upala	6
1.3.4. Oksidativni stres	7
1.3.5. Aktivirani leukociti	8
1.3.6. Hiperkoagulabilnost	8
1.3.7. Srčano zatajivanje	9
2. INFARKT MIOKARDA	12
2.1. Etiologija i patofiziologija infarkta miokarda	12
2.2. Klasifikacija akutnog infarkta miokarda	13
2.3. Dijagnostički postupci kod akutnog infarkta miokarda	14
2.4. Klinička slika akutnog infarkta miokarda	15
2.5. Elektrokardiogram kod infarkta miokarda	16
2.6. Ehokardiografija u dijagnozi akutnog infarkta miokarda	17
2.7. Biomarkeri u dijagnozi akutnog infarkta miokarda	17
2.7.1. Mioglobin	18
2.7.2. Kreatin kinaza	18
2.7.3. Kreatin kinaza izoenzimi	18
2.7.4. Srčani troponini	18

2.7.5.	BNP i NT-proBNP	19
2.7.6.	WBC	19
2.8.	Procjena pacijenta s infarktom miokarda	19
2.8.1.	SINTAX SCORE – procjena koronarografskog nalaza	19
2.8.2.	TIMI Risk Score	22
2.8.3.	WMSI (Wall Motion Score Index)	25
2.9.	Liječenje akutnog infarkta miokarda	26
2.9.1.	Primarna perkutana koronarna intervencija	26
2.9.2.	Korištenje stenta u bolesnika sa STEMI	27
2.9.3.	Preporuke uporabe lijekova nakon PCI-STEMI prema smjernicama	27
2.9.4.	Preporuke reperfuzijskog liječenja kada se pPCI ne može primijeniti	28
3.	ISHEMIJSKO REPERFUZIJSKA OZLJEDA	29
3.1.	Patofiziologija miokardne reperfuzijske ozljede	30
4.	POSTKONDICIONIRANJE	31
5.	KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA	33
5.1.	Aritmije/Srčani blokovi	33
5.2.	Hipotenzija	33
5.3.	Mehaničke komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda	34
5.3.1.	Akutna mitralna regurgitacija (AMR)	34
5.3.2.	Ruptura septuma LV-a	35
5.3.3.	Ruptura stijenke slobodnog zida ventrikula i pseudoaneurizma	35
5.4.	Nastanak aneurizme LV-a	35
5.5.	Perikarditis	36

6. MEDICINSKI TRETMAN PACIJENTA NAKON PREBOLJELOG AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA	37
6.1. Preporuke za antitrombotičku terapiju nakon ACS/STEMI – ESC 2012.	37
6.2. Beta blokatori	38
6.3. Nitrati	38
6.4. ACE inhibitori i ARB (blokatori receptora angiotenzina)	39
6.5. Statini	39
6.6. Selektivni blokatori aldosterona	39
7. KONTROLA GLIKEMIJE, VRIJEDNOSTI KRVNOG TLAKA I LIPIDA NAKON AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA	41
8. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	42
9. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	43
10. ISPITANICI I NAČIN ISTRAŽIVANJA	44
10.1. Ispitanici	44
10.2. Protokol ispitivanja	44
10.3. Laboratorijske metode	46
10.3.1. Određivanje razine troponina	46
10.3.2. Određivanje razine kreatin kinaze MB izoenzima (CK-MB)	47
10.4. Metode istraživanja	47
10.4.1. Koronarografija	47
10.4.2. Ehokardiografski pregled	48
10.4.3. Ergometrija – test opterećenja	48

11.	STATISTIČKA ANALIZA	49
12.	REZULTATI	50
13.	RASPRAVA	67
14.	ZAKLJUČAK	74
15.	SAŽETAK	77
16.	SUMMARY	80
17.	LITERATURA	84
18.	ŽIVOTOPIS	111

Popis korištenih kratica

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

ACS – akutni koronarni sindrom (engl. *Acute Coronary Syndrome*)

AHA – (engl. *American Heart Association*)

AIM – akutni infarkt miokarda

APTT – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (engl. *Activated Partial Thromboplastin Time*)

ARB – blokatori receptora angiotenzina

ASE – (engl. *American Society of Echocardiography*)

ATP – adenozin trifosfat

AV čvor – atrioventrikularni čvor

CABG – aortokoronarno premoštenje (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting*)

CK – kreatin kinaza

CK-MB – kreatin kinaza-MB izoenzim

CX – cirkumfleksna koronarna arterija (engl. *Circumflex Coronary Artery*, lat. *ramus circumflex arteriae coronariae sinistrae*)

DAN – dijabetička autonomna neuropatija

DAPT – dvojna antiagregaciona terapija

DES – stent obložen lijekom (engl. *Drug-eluting stent*)

DM – šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus*)

DV – desni ventrikul

ECHO – ehokardiografija

EF – ejekcijska frakcija

EKG – elektrokardiogram

HbA_{1c} – glikozilirani hemoglobin A_{1c}

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *High Density Lipoprotein*)

IPC – ishemijsko postkondicioniranje

KAN – kardiovaskularna autonomna neuropatija

KVB – kardiovaskularne bolesti

LAD – anteriorna silazna koronarna arterija (engl. *Left Anterior Descending*, lat. *ramus interventricularis anterior arteriae coronariae sinistrae*)

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *Low Density Lipoprotein*)

LM – glavno stablo lijeve koronarne arterije (engl. *Left Main*, lat. *arteria coronaria sinistra*)

LV – lijeva klijetka

MACCE – zbroj (engl. *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event*)

mPTP – otvaranje mitohondrijskih pora

MR – mitralna regurgitacija

Na⁺ – Natrij

NADPH – nikotinamid adenin dinukleotid fosfataza (engl. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*)

NO – dušikov oksid

NSTEMI – (engl. *Non ST–elevation Myocardial Infarction*)

NYHA – (engl. *New York Heart Association Classes*)

oGTT – oralni glukoza tolerans test

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)

PPCI – primarna perkutana koronarna intervencija

RCA – desna koronarna arterija (engl. *Right Coronary Artery*, lat. *a. coronaria dextra*)

ROS – reaktivna vrsta kisika

RV – desna klijetka

SR – sarkoplazmatski retikulum

STEMI – (engl. *ST–elevation Myocardial Infarction*)

SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija

TIMI RISK SCORE – (engl. *Thrombolysis in Myocardial Infarction Score*)

TTE – transtorakalna ehokardiografija

UHF – nefrakcionirani heparin

VF – ventrikularna fibrilacija

VLDL – lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. *Very Low Density Lipoprotein*)

VSD – ventrikularni septalni defekt

WMSI – (engl. *Wall Motion Score Index*)

WPC – leukociti

1. UVOD

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2008. godinu pokazuju da je od srčanožilnih bolesti u cijelom svijetu umrlo 17,3 milijuna ljudi, od toga 7,3 milijuna ljudi umrlo je od koronarne bolesti srca, (1). Bolesti srca i krvnih žila nisu samo vodeći uzrok smrti i bolničkog liječenja, nego su na drugom mjestu i po broju dana bolničkog liječenja i morbiditetu registriranom u djelatnostima primarne zdravstvene zaštite, (2).

Šećerna bolest također je jedan od značajnijih javnozdravstvenih problema. Sama bolest dovodi do razvoja ubrzane ateroskleroze i do pojave kasnijih komplikacija kao što su retinopatija, nefropatija, neuropatija. Ubrzana ateroskleroza predstavlja rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, (3). Epidemiju šećerne bolesti najbolje oslikava podatak da je u 2000. godini od šećerne bolesti bolovalo više od 151 milijuna ljudi. Procjenjuje se da će do 2025. godine broj oboljelih iznositi čak 324 milijuna, pri čemu šećerna bolest tipa 2 predstavlja čak 90 do 95% incidentnih slučajeva, (4).

Važnost šećerne bolesti tipa 2 leži u činjenici da:

- a) četvrtina bolesnika s akutnim infarktom miokarda boluje od šećerne bolesti tipa 2,
- b) dijabetički bolesnici s akutnim infarktom miokarda imaju dvostruko veću smrtnost u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti,
- c) dugoročni mortalitet dijabetičkih bolesnika i dalje je značajno viši u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti,
- d) dokazano je da pacijenti sa šećernom bolesti tipa 2 imaju povećani rizik za koronarnu arterijsku bolest, povećan mortalitet, te da nakon PCI imaju veliku incidenciju restenoza, (5).

1.1. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest neovisna o inzulinu karakterizirana je s trajnom hiperglikemijom koja rijetko dovodi do ketoacidoze, (6) i dijagnosticira se određivanjem glukoze u krvi (GUK viši od 7,8 mmol/L u najmanje dva odvojena mjerenja) te testom oralnog opterećenja glukozom (OGTT). Nakon oralnog opterećenja s 75 grama glukoze u prahu, GUK mora biti viši od 11,1 mmol/L. Šećerna bolest tipa 2 obično se manifestira poslije 40.-te godine života, a u zadnje

vrijeme pojavljuje se i u djece i adolescenata, (7). Vjerojatno je rezultat genetskog djelovanja koje uzrokuje inzulinsku rezistenciju i nemogućnost stanica gušterače da kompenziraju inzulinsku rezistenciju povećanom sekrecijom inzulina, (8). Dokaz tome je veća incidencija šećerne bolesti kod članova obitelji u kojima se šećerna bolest pojavljuje (9), veća incidencija pojavljivanja šećerne bolesti kod jednojajčanih u odnosu na dvojajčane blizance, (10) te povećana incidencija u određenim etničkim skupinama (Pima Indians, Mexican Americans), (11). Postoje dva glavna oblika šećerne bolesti tipa 2:

1. šećerna bolest udružena s debljinom,
2. šećerna bolest koja nije udružena s debljinom.

Postoji jaka korelacija između debljine i šećerne bolesti tipa 2, koja je dokazana mnogim prospektivnim studijama. U najvećoj od njih „Nurses Health Study“ koja je trajala 14 godina dokazano je da incidencija šećerne bolesti raste s povećanjem tjelesne težine (BMI), (12). Treba naglasiti da sama debljina ne vodi inzulinskoj rezistenciji, nego postoji genetska uloga u istom. Simptomi šećerne bolesti (polifagija, poliurija, polidipsija, gubitak na težini, umor itd.) razvijaju se polagano, te se zbog toga bolest vrlo često dijagnosticira prekasno, (13). Oko 30% bolesnika u trenutku postavljanja dijagnoze već ima kronične komplikacije (generalizirana ateroskleroza, neuropatija, nefropatija, retinopatija). Najbolji način sprječavanja kroničnih komplikacija je dobra regulacija šećerne bolesti te smanjenje svih drugih rizičnih čimbenika. Desetogodišnje praćenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 pokazuje da dobra regulacija šećerne bolesti smanjuje za 12% sve dijabetičke komplikacije, za 25% komplikacije na sitnim krvnim žilama, za 24% kataraktu, za 21% retinopatiju, za 33% albuminuriju i za 16% infarkt srca. Dobrom metaboličkom kontrolom šećerne bolesti smatra se kada su vrijednosti glukoze na tašte ispod 5 mmol/L, vrijednosti glukoze nakon obroka do 8,0 mmol/L, vrijednosti HbA_{1c} manje od 6,5%, vrijednosti ukupnog kolesterola manje od 5,2 mmol/L i vrijednosti triglicerida na tašte manje od 1,7 mmol/L. BMI (body mass index = odnos težine u kilogramima i visine u metrima na kvadrat) bi trebao biti manji od 25 za muškarce i manji od 24 za žene, te krvni tlak bi trebao biti manji od 140/90 mm Hg. Šećerna bolest tipa 2 je teška i progresivna bolest čije kronične komplikacije uzrokuju dva puta češće razvoj krvožilnih bolesti, 30 puta češće amputacije noge, 4–10 puta češći cerebrovaskularni inzult, te 5 puta češću nefropatiju u odnosu na zdravu populaciju.

1.2. Ateroskleroza

Ateroskleroza je sustavno upalno fibroproliferirajuće oštećenje arterija u kojem sudjeluju stanice stijenke krvne žile, poglavito endotelne i glatke mišićne stanice, ali i leukociti (monociti i limfociti) kao i trombociti, (5).

Najvažnija posljedica aterosklerotskog procesa jest lokalno suženje lumena arterija nakupinom koja se zove aterom ili plak. Aterom sadrži meku kašastu jezgru građenu od lipida, uz čiji se rub nalaze upalne stanice i makrofazi. Jezgru prekriva „kapa“ sastavljena od veziva (kolagen, elastin) i izmijenjenih glatkih mišićnih stanica, (5). Ateroskleroza počinje oštećenjem ili promjenom funkcije endotelnih stanica. Različiti su uzroci oštećenja stanica, ali ih možemo podijeliti u kemijske (hiperkolesterolemija, pušenje, ...), mehaničke (hipertenzija, ...) i infektivne (H. pylori, virusi herpesa ...), (5). Glavnim rizičnim čimbenicima za nastanak aterosklerotskih promjena krvnih žila smatraju se: hipertenzija, šećerna bolest, visoke vrijednosti LDL, a smanjene vrijednosti HDL kolesterola, spol (dominantnija je u muškog spola), pušenje, godine života (ateroskleroza je proces za koji se smatra da započinje odmah nakon rođenja, stoga je izrazitija u starijoj životnoj dobi), velika konzumacija alkohola, smanjena fizička aktivnost uz nepravilnu prehranu te izloženost stresu, (14).

1.3 Patofiziologija ateroskleroze kod pacijenata sa šećernom bolesti

Patofiziologija povezanosti šećerne bolesti (DM) i kardiovaskularnih bolesti (KVB) je složena i višečimbenična.

Etiologija povećanog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti nije posve jasna. Dokazi ukazuju da iako hiperglikemija doprinosi oštećenju miokarda nakon ishemičnih događaja i doprinosi ubrzanoj aterosklerozi, ona očito nije jedini čimbenik, jer čak i normoglikemični pacijenti s prisutnim metaboličkim sindromom i intolerancijom glukoze imaju povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti, (15–20).

Razumijevanje kompleksnih i višečimbeničnih uzroka kardiovaskularnih bolesti u šećernoj bolesti je tek u počecima. Ovaj pregled će pokušati sažeti trenutne znanstvene spoznaje u tom području, od mehanizma oštećenja velikih krvnih žila (makrovaskularnih), malih krvnih žila (mikrovaskularnih), te staničnih i molekularnih mehanizama KVB u bolesnika sa šećernom bolesti, (21).

1.3.1. Makrovaskularne promjene

Ateroskleroza je glavni čimbenik nastanka KVB u bolesnika s i bez šećerne bolesti. Patogeneza ateroskleroze je već objašnjena, (22), ali nekoliko čimbenika specifičnih za šećernu bolest vrijedni su spomena. Dislipidemija visoko korelira s aterosklerozom, a čak do 97% pacijenata sa šećernom bolesti je dislipidemično, (23). Osim karakterističnog povišenja triglicerida i smanjenja HDL kolesterola koji se nalaze u plazmi pacijenata sa šećernom bolesti, abnormalnosti se vide i u strukturi lipoproteinskih čestica. U šećernoj bolesti glavni oblik LDL kolesterola su čestice male gustoće. Male LDL čestice su aterogenije od velikih LDL čestica, jer one mogu lakše prodrijeti i jače se vezati za stijenke arterije, te su i više osjetljivije na oksidaciju, (24). Oksidirani LDL je proaterogen jer jednom oksidirane čestice stječu nova svojstva koja imunološki sustav označava kao „strane“. Dakle, oksidirani LDL dovodi do nekoliko abnormalnih bioloških odgovora: privlače se leukociti na intimu krvnih žila, dolazi do povećanja sposobnosti leukocita da ingestiraju lipide te se diferenciraju u pjenaste stanice, zatim dolazi do proliferacije endotelnih stanica, leukocita, i glatkih mišićnih stanica, (25), a to su svi koraci u formiranju aterosklerotskog plaka. Kod pacijenata sa šećernom bolesti, LDL može biti glikoziliran, u postupku koji je sličan glikozilaciji proteina hemoglobina (mjereno kod hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] testu). Glikoziliranjem LDL-a, LDL produljuje svoj poluživot, (26), i time se povećava sposobnost LDL-a za promicanje aterogeneze. Paradoksalno je, međutim da glikoziliranje HDL-a skraćuje vrijeme njegovog poluživota, i time ga čini manje zaštitnim protiv ateroskleroze, (27). Također je povećanim šećerom u krvi veća vjerojatnost da će biti visoka razina i triglicerida u krvi. Hipertrigliceridemija kod šećerne bolesti se dijelom javlja i zato jer djelovanje inzulina regulira protok lipida. Inzulin potiče aktivnost enzima lipoprotein lipaze, koja posreduje unos slobodnih masnih kiselina u masno tkivo (skladištenje), zatim potiskuje aktivnost senzitivne lipaze, što rezultira smanjenjem oslobađanja slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji, (28). Hipertrigliceridemija također, može dovesti do povećane proizvodnje malih, gustih čestica LDL-a i smanjenje transporta HDL kolesterola natrag u jetru, (29). Stoga, i nedostatak inzulina i otpornost na inzulin, povećava dislipidemiju praćenu povećanom oksidacijom i glikozilacijom, što obogaćuje trigliceride lipoproteinima. Osim toga, svi ovi čimbenici doprinose povećanju aterogenosti i na taj način doprinose povećanju makrovaskularnih bolesti, prisutnih kod pacijenata sa šećernom bolesti.

1.3.2. Mikrovaskularna bolest

Obično kada čujemo izraz „mikrovaskularna bolest“ povezanu sa šećernom bolesti, mislimo na retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Međutim, i na druge male krvne žile u tijelu utječe šećerna bolest, uključujući one u mozgu, srcu i perifernoj cirkulaciji. Ova oštećenja malih krvnih žila obično nisu povezana s aterosklerozom i razinama lipida. Dok je ateroskleroza glavna prijetnja makrovaskularnim oštećenjima, razni stanični i molekularni mehanizmi doprinose mikrovaskularnoj bolesti kod šećerne bolesti. Mikrocirkulacija regulirana je središnjim i lokalnim regulatornim mehanizmima. Središnja regulacija izvodi se putem autonomnih simpatičkih i parasimpatičkih živaca koji se spuštaju do glatkih mišićnih stanica krvnih žila. Lokalna regulacija regulirana je proizvodnjom tvari od strane endotelne stanice (endotel proizvodi vazodilatator, dušični oksid NO i vazokonstriktor) i lokalnim proizvodima metabolizma. Da bi se trenutno mogle zadovoljiti metaboličke potrebe tkiva ovi regulatorni mehanizmi reguliraju mikrovaskularni protok, (27). Šećerna bolest doprinosi promjenama u autonomnom živčanom sustavu, endotelu, kao i lokalnom metabolizmu, a sve to može dovesti do mikrovaskularne bolesti. Dijabetička autonomna neuropatija (DAN) je čimbenik povezan s oštećenjem autoregulacije protoka krvi u različitim spletovima krvnih žila, uključujući kožu i srce, (27, 28). Kod bolesnika s DAN-om povećana je stopa iznenadne srčane smrti, kao i ukupna stopa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, (29). Klinički najvažniji oblik dijabetičke neuropatije je kardiovaskularna autonomna neuropatija (KAN). Dijagnoza KAN-a se postavlja temeljem anamnestičkih podataka, kliničkih znakova i dijagnostičkih testova. KAN je prisutan u 20–40% bolesnika sa šećernom bolesti i predstavlja neovisni čimbenik rizika kako mortaliteta tako i nefatalnog infarkta miokarda. Američko društvo za šećernu bolest preporučuje ispitati postojanje dijagnoze KAN odmah nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2. Osim poremećaja regulacije vaskularnog tonusa uzrokovanog DAN-om, kod osoba sa šećernom bolesti pronađena je smanjena biorasploživost NO, potentnog vazodilatatora, kao i povećana sekrecija vazokonstriktorskog endotelina-1. To rezultira vazokonstrikcijom, a koja je pronađena u osoba s metaboličkim sindromom, kao i u onih sa šećernom bolesti, (31). Ne samo da vazokonstrikcijom rezultira hipertenzija i njezine popratne komplikacije, već se i sam protok krvi ograničava na pojedinim tkivima. Šećerna bolest smanjuje biorasploživost NO, zbog nedostatka inzulina ili pogrešnog inzulinskog signaliziranja (otpornost na inzulin) u endotelne stanice, (32). Hiperglikemija također i akutno inhibira proizvodnju NO arterijskih endotelne stanice, (33). Zatim, zadebljana kapilarna bazalna membrana koja je specifična kod dugotrajne

hiperglikemije strukturni je znak dijabetičke mikrovaskularne bolesti. Zadebljanje bazalne membrane umanjuje količinu i selektivnost transporta metaboličkih proizvoda i hranjivih tvari između cirkulacije i tkiva, (34, 35). Prijevoz tvari iz cirkulacije, preko zida krvnih žila u intersticij tkiva, reguliran je različitim međuovisnim mehanizmima, uključujući tlak, veličinu protoka, veličinu i naboj tvari. Paradoksalno, zadebljanje bazalne membrane povećava mikrovaskularnu propusnost koja dopušta prijevoz velikih molekula, (36–38). U kliničkim uvjetima, transkapilarno propuštanje albumina u bubregu pruža važan pokazatelj mikrovaskularne bolesti, (38). Test mikroalbuminurije u urinu, osim što služi za rano otkrivanje dijabetičke nefropatije, zapravo odražava zdravlje cijelog mikrovaskularnog sustava organizma, (39).

1.3.3. Upala

Upala je normalan odgovor tkiva nakon izloženosti patogenu, te je ključan čimbenik u sposobnosti tijela da se izliječi ili da se bori s infekcijom. Upalni odgovor uključuje aktiviranje leukocita, a posredovano je jednim dijelom pomoću citokina i kemokina. Iako je upala korisna, ako postoji kronično stanje, ona može imati štetan učinak. Šećerna bolest je odavno smatrana stanjem blage kronične upale, (40), koje povećava kardiovaskularni rizik, (41), a postoje i dokazi koji ukazuju da ova imunološka aktivacija može prethoditi inzulinskoj rezistenciji kod dijabetičkih bolesnika i intoleranciji glukoze.

Nedavna istraživanja upućuju na međusobnu povezanost između molekularnih puteva koji su uključeni u upalnom i inzulinskom signaliziranju. Ta međusobna povezanost može objasniti povezanost između stanja inzulinske rezistencije (kao što je metabolički sindrom i šećerna bolest tipa 2), upale i kardiovaskularne bolesti, (42). Kao što je prethodno objašnjeno, istraživači su pronašli reduciranu produkciju vazodilatatora NO i povećanu sekreciju vazokonstriktora i faktora rasta endotelina–1 u ispitanika s metaboličkim sindromom, a ovi poremećaji ne samo da poboljšavaju vazokonstrikciju, nego su povezani i s otpuštanjem pro-upalnih citokina, (43).

Proupalni citokini uzrokuju ili pogoršavaju ozljede različitim mehanizmima, uključujući povećanu propusnost krvnih žila, programiranu smrt stanice (apoptozu), regrutiranje leukocita i produkciju reaktivnih vrsta kisika (ROS), (44).

Nedavno, Pickup i Mattock, (45), pronašli su u serumu sialičnu kiselinu, biljeg niskog stupnja upale, (46), kao snažan prediktor šećerne bolesti tipa 2 u 128 bolesnika iz Velike Britanije koji su bili praćeni u prosjeku 12,8 godina. Osim predviđanja šećerne bolesti tipa 2,

ovaj biljeg je također predvidio kardiovaskularnu smrtnost neovisno o drugim poznatim čimbenicima rizika za kardiovaskularne bolesti, uključujući i već postojeću KVB, (47). Ova zapažanja su dovela da istraživači posumnjaju na postojanje zajedničkog, nepoznatog biljega, (48), kao prekursora kronične upale. Uz šećernu bolest, pretilost je povezana s povećanom razinom različitih adipokina (citokina koji se oslobađaju iz masnog tkiva), uključujući faktor nekroze tumora- α , interleukina 1β , interleukina 6 i aktivatora plazminogen inhibitora 1 (PAI-1), koji su povezani s upalnim odgovorom, (45). Razinu tih upalnih citokina obično povećava povećana količina masnog tkiva, međutim, izuzetak je adipokin adiponektin, koji ima protuupalna svojstva i njegova je koncentracija smanjena u pretilih ispitanika, (49). Znači, pretilost pogoršava kroničnu upalu. Osim svojih endokrinih svojstava, otkriveno je također da lokalno proizvedeni citokini posjeduju autokrini i parakrini svojstva koja mogu utjecati na susjedna tkiva, kao i cijeli organizam.

1.3.4. Oksidativni stres

Kao što je objašnjeno ranije, pro-upalni citokini mogu povećati proizvodnju ROS. Pojam se odnosi na podskup molekula pod nazivom „slobodni radikali“. Ovaj pojam se odnosi na bilo koju molekulu koja sadrži neparni elektron u vanjskoj orbiti. Ovaj pojedinačni elektron čini molekulu visoko reaktivnom, uzimajući ili elektron ili proton iz drugog spoja da bi se dobio stabilan par elektrona, (50). Ova visoka reaktivnost dovodi do stvaranja veze između ROS i drugih spojeva, mijenjajući strukturu i funkciju tkiva. Zbog reaktivnosti tih molekula, ROS može izravno oštetiti niz staničnih komponenti, kao što su plazmatske membrane i organele.

ROS su proizvedeni od strane imunološkog sustava kao sredstvo da se unište patogeni, ali oni se također generiraju kao rezultat svakodnevnog života. Oksidativni stres nastaje kada stanična proizvodnja ROS-a prelazi kapacitet obrane antioksidansima unutar stanice. Brojne studije su pokazale kronični oksidativni stres kod šećerne bolesti u ljudi i u životinja, koji nastaje zbog viška supstrata (glukoza i masne kiseline) u hiperglikemičkom stanju, (51), kao i zbog mitohondrijske disfunkcije koja je povezana s inzulinskom rezistencijom, (50). Na primjer, razina hidroperoksidima u plazmi (jedan od ROS-a) je veća u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 u odnosu na zdravu populaciju, (51). Glavni izvor ROS-a su mitohondriji. Gledajući na substaničnoj razini, etiologija inzulinske rezistencije i šećerne bolesti, kao i njihove komplikacije, duboko je povezana s nedostacima u mitohondrijskoj funkciji, (52). Mitohondriji putem procesa oksidativne fosforilacije proizvode većinu adenozin trifosfata koji

je potreban organizmu. Oksidativna fosforilacija je glavni izvor ROS-a pod normalnim fiziološkim uvjetima, (53).

Oksidativni stres je trenutno najvažniji čimbenik u razvoju komplikacija šećerne bolesti. 1994. godine Michael Brownlee je dobio najprestižniju nagradu ADA, Banting Medal for Scientific Achievement, za njegov središnji rad o nastanku komplikacija šećerne bolesti. Prema Brownlee-ju, postoje četiri mehanizma kojima kronična hiperglikemija uzrokuje komplikacije šećerne bolesti: aktivacijom putem poliola, povećanim stvaranjem krajnjih produkata glikozilacije, aktivacijom protein kinaze C (enzima koji su uključeni u brojnim molekularnim signalnim putovima) i aktivacijom hexosaminskog puta. Kroz desetljeća istraživanja Brownlee i njegove kolege otkrili su da hiperglikemijom mitohondrijski proizveden ROS, aktivira svaki od četiri glavna puta komplikacije šećerne bolesti. Štoviše, blokirajući ROS proizvodnju ili ROS signalizaciju dolazi do slabljenja aktivnosti sva četiri puta, (54). Dakle, oksidativni stres je presudan pojam u patofiziologiji kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti.

1.3.5. Aktivirani leukociti

Kao što je prethodno objašnjeno, čini se da upalni odgovor aktivira šećernu bolest i inzulinsku rezistenciju. Leukociti su glavni posrednici upale. Oni također doprinose oksidativnom stresu koji je povezan sa šećernom bolesti. ROS se generira ne samo iz mitohondrija, nego i iz aktiviranih leukocita. Hokama i sur. pronašli su da je ekspresija adhezijskih proteina na površini neutrofila, (što ukazuje na aktivaciju i ROS proizvodnju), bila značajno povećana u šećernoj bolesti, (55). Pod ishemijskim uvjetima, Hokama i suradnici, otkrili su, da je akumulacija leukocita tijekom reperfuzije povećana u dijabetičke koronarne mikrocirkulacije, te da leukocitima generirani ROS pogoršava oštećenje tkiva nakon eksperimentalnog infarkta miokarda (IM), (55,56). Kronični oksidativni stres u hiperglikemičkom stanju proizveden je u mitohondrijima, dok akutni oksidativni stres posredovan akumuliranim leukocitima, može objasniti mehanizam povećanog oksidacijskog oštećenja povezanog s ishemijskom bolešću srca u šećernoj bolesti. Ovo objašnjenje, pak, pomaže u razumijevanju prekomjernog obolijevanja i smrtnosti u bolesnika sa šećernom bolesti nakon srčanog udara u odnosu na pacijente bez šećerne bolesti.

1.3.6. Hiperkoagulabilnost

Osim što utječe na leukocite u krvi, šećerna bolest također utječe i na hiperkoagulabilnost. Koagulacija krvi od presudne je važnosti u ishemijskim kardiovaskularnim događajima, jer je

većina IM i moždanih udara uzrokovana rupturom aterosklerotskog plaka, koje rezultira začepljenjem velike arterije krvnim ugruškom (trombom).

Oko 80% bolesnika sa šećernom bolesti umire zbog trombotičke smrti. Sedamdeset i pet posto tih smrti rezultat je infarkta miokarda, a ostatak rezultat cerebrovaskularnih događaja i komplikacijama u vezi s perifernim vaskularnim događajima, (57). Prva obrana protiv tromboze je vaskularni endotel. Kao što je prethodno objašnjeno, šećerna bolest doprinosi endotelnoj disfunkciji. Endotel i komponente krvi usko su vezani, tako da signali zgrušavanja započeti na endotelijskim stanicama mogu aktivirati trombocite i druge krvne komponente, (58). Pacijenti sa šećernom bolesti pokazuju pojačanu aktivaciju trombocita i faktora zgrušavanja u krvi. Povećana agregacija trombocita, kao odgovor na agoniste trombocita, i prisutnost visokih razina koagulacijskih proizvoda trombocita u plazmi, kao što je β -tromboglobulin, faktor 4 trombocita i tromboksana B2 pokazuju hiperaktivnost trombocita kod šećerne bolesti. Koagulacijska aktivacija markera, kao što je aktivacija protrombinskog fragmenta 1 i trombin-antitrombinskog kompleksa, također je povišena u šećernoj bolesti. Osim toga, pacijenti sa šećernom bolesti imaju povišene razine brojnih faktora zgrušavanja uključujući fibrinogen, faktor VII, faktor VIII, faktor XI, faktor XII, faktor kalikreina i von Willebrandov faktor. S druge strane, antikoagulacijski mehanizmi smanjeni su u šećernoj bolesti. Fibrinolitički sustav, osnovno sredstvo za uklanjanje ugrušaka, poremećen je u šećernoj bolesti, zbog nenormalne strukture ugrušaka koji su otporniji na degradaciju, a zbog povećanja PAI-1, (59).

Liječnici takvo hiperkoagulabilno stanje pokušavaju liječiti uporabom aspirina u terapiji, te se on zato široko preporučuje u primarnoj prevenciji protiv tromboze u bolesnika sa šećernom bolesti. Međutim, brojne su studije pokazale da aspirin u preporučenim dozama adekvatno ne inhibira aktivnost trombocita u bolesnika sa šećernom bolesti. Ovaj koncept „otpornosti prema aspirinu“ je kontroverzan i nije pronašao dosljednost u cijeloj populaciji bolesnika, ali može objasniti visoku stopu tromboembolija u bolesnika sa šećernom bolesti, čak i među onima koji su bili odgovarajuće tretirani aspirinom, (60).

Ukratko, porast kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti složeni je proces i obično povezan s kombinacijom i makrovaskularne i mikrovaskularne disfunkcije.

1.3.7. Srčano zatajivanje

Kronično zatajenje srca je složen klinički sindrom koji može nastati ili iz strukturnog ili funkcionalnog srčanog poremećaja, koji umanjuje sposobnost funkcije ventrikula, (61).

Sistoličko zatajenje srca nastaje promjenama u kontraktilnosti srca, a definirano je ejskijskom frakcijom manjom od 45%. Dijastolički poremećaj ometa sposobnost srca da se dilatira i napuni krvlju, (62). Zatajenje srca u bolesnika sa šećernom bolesti može nastati zbog infarkta miokarda uslijed ishemije ili tromboze. U tom slučaju, endotelna disfunkcija, oksidacija i glikozilacija aterogenih lipida, te hiperkoagulabilnost krvi, glavni su doprinosi nastalog zatajenja srca. U mnogim slučajevima, međutim, zatajenje srca kod pacijenata sa šećernom bolesti mogu imati netrombogenu etiologiju, kao u slučaju dijabetičke kardiomiopatije.

Dijabetička kardiomiopatija može se definirati kao bolest miokarda kod pacijenata sa šećernom bolesti, koja se ne može objasniti drugim poznatim uzrokom, (63). Zbog strukturnih i funkcionalnih promjena koje se događaju u dijabetičkoj kardiomiopatiji, pacijenti sa šećernom bolesti osjetljivi su na zatajenje srca čak i rano u tijeku njihove bolesti. Najmanje dvije različite epidemiološke studije, koristeći osjetljive dijagnostičke metode, pronašle su učestalost asimptomatske dijastoličke disfunkcije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (između 52% i 60%) unatoč ispunjavanju kliničkih kriterija za prihvatljive glikemijske kontrole, (64, 65). Disfunkcija lijeve klijetke dijastoličkom disfunkcijom karakterizira smanjeno rano dijastoličko punjenje, produljeno izovolometrijsko opuštanje i povećano atrijsko punjenje, koji su prisutni čak i u mladih bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti, (66).

Oštećenje miokarda u odsutnosti makrovaskularnih promjena (KVB) najvjerojatnije je povezano s mikrovaskularnom disfunkcijom. Mikrovaskularna dijabetička oštećenja u srcu mogu dovesti do ozljeda miokarda, hipertrofije i fibroze, koje su opažene kod dijabetičke kardiomiopatije, (67). U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 bez CAD, oslabljena rezerva koronarnog protoka (ovisno o mikrovaskulaturi) predviđa dijastoličku disfunkciju, a može se odnositi i na autonomnu neuropatiju, (68). Sličan odnos između smanjenja koronarnog protoka i miokardijalne dijastoličke disfunkcije utvrđen je u jednostavnoj hipertenziji, (69). Druga stanja karakterizirana su poremećenom koronarnom mikrocirkulacijom. Ovaj odnos ne čudi, jer se koronarni protok javlja pretežno tijekom dijastole, (70), tako da su normalni koronarni protok i dijastolička disfunkcija međusobno ovisne.

Osim mikrovaskularne bolesti, hiperglikemija je očito još jedan čimbenik koji povećava rizik za razvoj zatajenja srca u bolesnika sa šećernom bolesti. U Velikoj Britaniji je prospektivna „Diabetes Study“ pokazala da je svako povećanje od 1% u koncentraciji HbA1c bilo povezano s porastom od 12% u srčanom zatajivanju, (71). „Strong Heart Study“ dokazala je da je prisutnost šećerne bolesti tipa 2 povezana s proširenjem lijeve klijetke i smanjenjem

funkcije miokarda u muškaraca i žena. Osim toga, veličina i učestalost dijastoličke disfunkcije, izravno je proporcionalna s vrijednostima HbA1c, (72). Postoji nekoliko mehanizama kojim hiperglikemija može doprinijeti razvoju i progresiji dijabetičkog zatajenja srca. Dijastolička disfunkcija u dijabetičkoj kardiomiopatiji smatra se rezultatom miostanične hipertrofije i miokardne fibroze, (73, 74, 75, 76). U laboratoriju je dokazano da se u šećernoj bolesti smanjuje učinkovitost srčane funkcije zbog povećanja iskoristivosti masnih kiselina, a što dovodi do povećane proizvodnje ROS-a. Povećanje oksidativnog stresa u miokardima bolesnika sa šećernom bolesti smanjuje razinu NO, što pogoršava funkciju endotela, i dovodi do miokardnog oštećenja uslijed stimulacije medijatora upale, (77). Osim toga, postoji jaka korelacija između hipertrofije lijeve klijetke i markera kronične upale u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. U „Strong Heart Study“, u kojoj je uključeno 1.299 odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2, dokazano je da oni s hipertrofijom lijeve klijetke imaju višu razinu fibrinogena i C–reaktivnog proteina (koji su biljezi kronične upale) i urinarnog albumina neovisno o drugim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, (78).

Osim toga, fibrinogen i C–reaktivne bjelančevine bile su neovisne i značajno veće u bolesnika s lijevom ventrikularnom hipertrofijom kod onih bez patološke albuminurije, sugerirajući na povezanost između hipertrofije i niskog stupnja upale kojemu prethodi razvoj krvožilne disfunkcije, (79). Ukratko, dijabetička kardiomiopatija pokazuje više mehanizama kojima šećerna bolest utječe na kardiovaskularni sustav.

2. INFARKT MIOKARDA

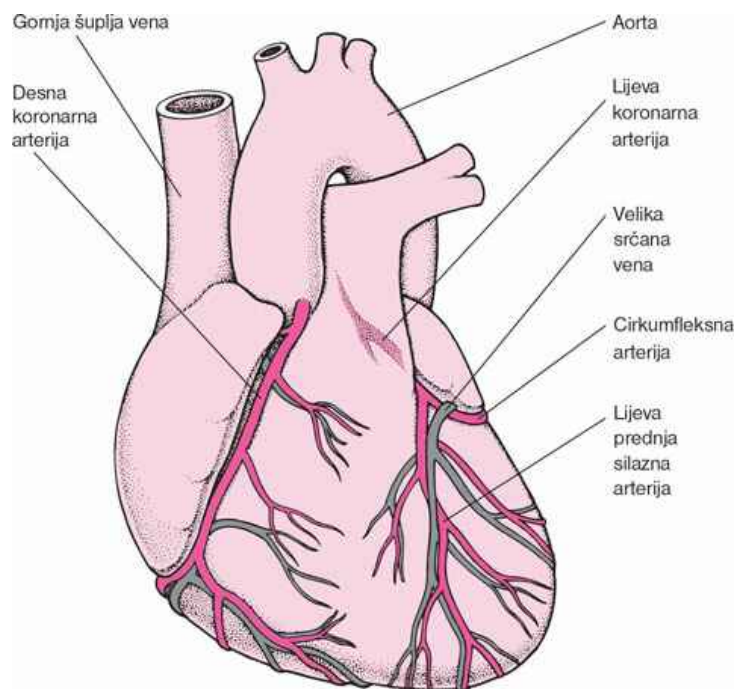
Infarkt miokarda je česta i opasna komplikacija ishemijske bolesti srca. Čini ga nekroza dijela miokarda nastala zbog kritične ishemije. Velika važnost infarkta miokarda leži u činjenici njegove velike smrtnosti, invalidnosti te u sredstvima koja se troše za njegovo liječenje i profilaksu. Bolesnici s akutnim infarktom miokarda umiru najčešće u prvom satu bolesti (oko 50% cjelokupnog letaliteta od akutnog infarkta miokarda) i to najčešće zbog srčanih aritmija. Bolnička smrtnost iznosi 10–15%, najčešće zbog zatajenja lijevog ventrikula, (5).

2.1. Etiologija i patofiziologija infarkta miokarda

U najvećem broju infarkta miokarda nalazi se aterosklerotsko suženje krvne žile s dodatkom tromboze. U četvrtine bolesnika mlađih od 35 godina nema aterosklerotskih lezija i oni čine oko 5% svih akutnih infarkta miokarda, (5). Polovica takvih bolesnika ima normalne koronarne arterije, a u druge polovice nalazi se jedan od drugih mogućih uzoraka akutnog infarkta miokarda (arteritis, embolija, spazam, trauma...).

Ishemija miokarda nastaje kada postoji neravnoteža potrebe za kisikom, što dovodi do posljedične hipoksije i anaerobnog metabolizma stanica. Potreba miokarda za kisikom ovisi o nekoliko čimbenika kao što su srčana frekvencija, kontraktilnost miokarda, tlačno opterećenje („afterload“) i volumno opterećenje („preload“).

Opskrba miokarda kisikom s druge strane ovisi o koronarnoj cirkulaciji. Lijeve koronarne arterije bifurkacijom se dijeli na cirkumfleksnu arteriju, koja opskrbljuje lateralne i posteriorne segmente lijeve klijetke (LV), te na lijevu anteriornu silaznu arteriju, koja opskrbljuje prednji zid LV-a, prednji dio intraventrikularnog septuma i dio anteriornog zida desne klijetke (RV). Desna koronarna arterija (RCA) opskrbljuje desnu klijetku i dijelove posteriornog zida lijeve klijetke preko svojih terminalnih grana (slika 1.).



Slika 1. Vaskularizacija srca

Normalna koronarna cirkulacija ima dovoljnu vazodilacijsku rezervu za povećanje protoka kako bi zadovoljila svaku povećanu potrebu za kisikom. Aterosklerotski promijenjene koronarne arterije već i u ranim stadijima gube normalnu vazodilacijsku rezervu. U toj fazi bolesti to je prije svega posljedica disfunkcije endotela (smanjenje stvaranja dušikova oksida – NO). Napredovanjem aterosklerotskog procesa dolazi i do značajnijeg suženja, te je koronarni krvotok smanjen već i u mirovanju. Suženje koronarne arterije uzrokuje aterosklerotski plak, a on prema svojoj građi i ponašanju može biti stabilan i nestabilan, (5). Kod određenog stupnja stenozе protok krvi se smanjuje u tolikoj mjeri da to dovodi do oštećenja stanica. Ako je takvo stanje dugotrajno, dolazi do dugotrajne ishemije, te oštećenje postaje ireverzibilno, što dovodi do nekroze. Infarkt miokarda najčešće zahvaća lijevi ventrikul i intraventrikularni septum. Infarkt DV-a javlja u oko 50% bolesnika s inferiornim infarktom, ali se hemodinamske promjene razvijaju u manje od jedne polovice takvih slučajeva. Desna klijetka se krvlju uglavnom opskrbljuje marginalnim ograncima RCA te proksimalna okluzija RCA rezultira u ishemijskoj disfunkciji desne klijetke.

2.2. Klasifikacija akutnog infarkta miokarda

Za definitivnu klasifikaciju AIM, koriste se kriteriji SZO iz 1992. godine, (80), opisani u X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-X):

- akutni transmuralni infarkt prednje stijenke miokarda – uključuje transmuralni infarkt prednje stijenke, anteroapikalni, anterolateralni i anteroseptalni,
- akutni transmuralni infarkt donje stijenke miokarda – uključuje transmuralni infarkt dijafragmalni, donji, inferolateralni i inferoposteriorni,
- akutni transmuralni infarkt miokarda ostalih lokalizacija – uključuje transmuralni infarkt apikolateralni, bazalnolateralni, visokolateralni, lateralne stijenke, stražnji, posterobazalni, posterolateralni, posteroseptalni i septalni,
- akutni subendokardijalni infarkt miokarda,
- akutni transmuralni infarkt miokarda nespecifične lokalizacije,
- uključuje transmuralni infarkt miokarda bez pobliže oznake.

Europsko kardiološko društvo 2007. godine utvrdilo je novu klasifikaciju akutnog infarkta miokarda prema patogenezi:

- *Tip 1*: spontani infarkt miokarda uzrokovan ishemijom zbog poremećaja koronarnog protoka (erozija/ruptura/fisura/disekcija plaka),
- *Tip 2*: sekundarni infarkt miokarda uzrokovan ishemijom zbog povećanja potrošnje ili smanjene opskrbe kisikom (koronarni spazam, koronarna embolizacija, anemija, hipertonija),
- *Tip 3*: iznenadna smrt zbog zastoja srca nastala pod simptomima ishemije miokarda i praćena novom ST–elevacijom ili novim blokom lijeve grane te dokazom novog koronarnog tromba na koronarografiji ili obdukciji,
- *Tip 4a (periproceduralni)*: perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) izazvan infarkt miokarda
- *Tip 4b*: infarkt uzrokovan trombozom stenta (dokazano koronarografijom),
- *Tip 5 (perioperacijski)*: kirurškom revaskularizacijom (premosnicama) izazvan infarkt miokarda.

2.3. Dijagnostički postupci kod akutnog infarkta miokarda

Akutni infarkt miokarda (AIM) tradicionalno se definira prema standardu „Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organisation Task Force on

Standardization of Clinical Nomenclature“ iz 1979. godine, (81), ukoliko bolesnik ima barem dva od tri sljedeća pokazatelja:

- klinička slika,
- elektrokardiografske promjene,
- enzimatski dokaz nekroze miokarda.

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda mora biti postavljena što ranije s obzirom da je najveći mortalitet tokom prvog sata i jer su sve intervencije efikasnije što se prije primjene.

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda postavlja se na temelju elevacije ST–segmenta koja je veća od 1,5 mm u dva i više elektrokardiografskih odvoda, (82). Ehokardiografija se također sve češće koristi sa sve većom točnošću u postavljanja dijagnoze AIM. Postavljanjem dijagnoze AIM, očekuje se i uključivanje procjene veličine infarkta, zahvaćenost pojedinih koronarnih krvnih žila kao i prisutnost nekih akutnih komplikacija. Dijagnostički proces treba obuhvatiti i brzu procjenu rizičnih čimbenika (šećerne bolesti, hipertenzije, bubrežne funkcije) kao i lijekove koje je pacijent već od ranije uzimao, jer sve to bitno utječe na pristup u liječenju.

2.4. Klinička slika akutnog infarkta miokarda

Pacijent s AIM je blijed, orošen hladnim ljepljivim znojem, uz ponekad prisutno povraćanje (ukoliko se radi o AIM donjeg zida). Bol u prsima je najčešći simptom koji pacijente s AIM potakne da potraže liječničku pomoć. Bol je jaka, difuzna, retrosternalna ili s propagacijom u ruke, vrat, čeljust, lopatice i abdomen. Bol ne popušta uporabom NTG ili ostalih analgetika. Oko 15–20% AIM može biti i bezbolno, posebno kod starijih osoba i dijabetičkih bolesnika. Posebno je važno znati razlikovati bol akutnog infarkta miokarda od ostalih hitnih stanja koja uzrokuju teške bolove u prsima, (83–85). Diferencijalno dijagnostički kod postavljanja dijagnoze AIM trebaju se uzeti u obzir i sljedeća klinička stanja koja se također prezentiraju bolovima u prsima, kao što su: perikarditis, disekcija aorte, embolija pluća, gastrointestinalni uzroci boli u prsima, mišićno-koštani sustav kao uzrok boli u prsima. Dakle, iako je bol akutnog infarkta miokarda sasvim prepoznatljiva, ona može biti prekrivena drugim uzrocima. Dobra anamneza o vrsti boli, njenom trajanju, pratećim simptomima, rizičnim čimbenicima kao i o aktivnostima koje su prethodile boli pomažu u postavljanju točne dijagnoze. Pregled pulsa i tlaka mora se učiniti svakom pacijentu uz

auskultaciju i palpaciju, koje se ne bi trebale preskočiti u cilju što bržeg snimanja EKG-a. Postavljanje dijagnoze infarkta miokarda je jednostavno i temelji se na jednostavnim načelima dobro uzete anamneze i fizikalnog pregleda, rane i kompletne 14-odvodne elektrokardiografije, rane uporabe ehokardiografije (koji bi trebala biti dostupni u slučaju nužde radi postavljanja diferencijalnih dijagnoza) i uporabom biomarkera. Također treba uvijek imati i na umu i ostale uzroke akutno jakih bolova u prsima te ih isključiti na temelju EKG-a, echo nalaza srca i biomarkera. S druge strane, treba imati na umu i to, da neki pacijenti imaju manje istaknutu bol u prsima. Presentacija simptoma često može zbunjivati pacijente, koji ih često pogrešno interpretiraju kao npr. simptome gastritisa, te se na taj način gubi terapijsko vrijeme koje je u uspješnosti terapije AIM presudno. Definicija akutnog IM sama je evoluirala te je promijenjena u posljednjih 30 godina s mogućnošću uporabe novijih markera.

2.5. Elektrokardiogram kod infarkta miokarda

Elektrokardiogram je općenito prva pretraga koja je na raspolaganju za postavljanje dijagnoze kod pacijenta s akutnom boli u prsima, (86–87). Stenokardija praćena elevacijom J–točke u dvama ili više uzastopnih odvoda za 2 ili više mV (tj. mm u EKG-zapisu) u V2 i/ili V3 odnosno za 1 mV ili više u ostalim odvodima sukladna je s dijagnozom STEMI. Protrahirana stenokardija i novonastali blok desne ili lijeve grane u EKG-u također se u hitnoj službi trebaju shvatiti kao STEMI. Isto vrijedi i za bolesnike s ritmom elektrostimulatora. Visoki T–valovi i novonastala ST–elevacija rana su obilježja AIM koja se prezentiraju u roku od nekoliko minuta od početka boli. Pojava Q–zubca je promjena na EKG-u koja se vidi najranije nekoliko sati nakon AIM, jer označava značajnu nekrozu miokarda. Inicijalna promjena na EKG-u je pojava visokih i uspravnih T–valova uz elevaciju ST–segmenta koji predstavljaju ishemiju miokarda i traju od jednog do najviše tjedan dana. Q–zubci su stalni i vidljivi su tijekom cijelog života jer, kako je već naglašeno, označavaju nekrozu miokarda. Također, aritmije su česte u ranim stadijima AIM, posebno ventrikularne tahikardije. Ako se radi o AIM inferiornog zida često se javlja bradikardija. Ubrzo nakon okluzije koronarne arterije mogu se uočiti promjene na EKG-u u odvodima pogođene ishemijske zone. Tako, npr. u AIM inferiorne stijenke promjene se mogu vidjeti u II, III, AVF odvodima, u AIM prednje stijenke u V1–V4 odvodima, a anterolateralne stijenke u VL, V5–V6. Akutni infarkt miokarda desnog ventrikula dijagnosticira se ST–elevacijom u V3R i V4R, (88–92). U nazočnosti bloka desne grane, EKG promjene za AIM nisu vidljive i tada bi se trebalo pristupiti drugim

metodama dijagnosticiranja istog. Pseudoinfarkt miokarda na EKG-u (lažno pozitivan) može se uočiti kod hipertrofične kardiomiopatije, Burgada sindromu, peri/miokarditisu i metaboličkim poremećajima kao što su hiperkalemija, te to treba također imati na umu kod postavljanja dijagnoze AIM.

2.6. Ehokardiografija u dijagnozi akutnog infarkta miokarda

Ehokardiografija je korisna u procjeni boli u prsima, posebno tijekom trajanja bolova u prsima. Nepostojanje abnormalnosti u gibanju zida LV-a, za vrijeme trajanja boli u prsima obično, mada ne uvijek, isključuje postojanje ishemije miokarda. Odnosno, prisutnost abnormalnosti u pokretima regionalnih zidova pomaže u potvrđivanju dijagnoze AIM. Ehokardiografija pomaže u postavljanju i isključivanju dijagnoze akutnog infarkta miokarda u bolesnika s dugotrajnom boli u prsima i nedijagnostičkim elektrokardiogramom, u procjeni konačne veličine infarkta miokarda nakon reperfuzijske terapije, evaluaciji bolesnika s nestabilnim hemodinamskim čimbenicima, u otkrivanju mehaničkih komplikacija, procjeni ejeckijske frakcije, te svih drugih pripadajućih abnormalnosti, (93).

Ehokardiografija također pomaže u pronalasku drugih uzoraka boli u prsima kao što je aortna disekcija, perikarditis i akutni *cor pulmonale* s pripadajućom plućnom embolijom. Bolesnici s hipertrofičnom kardiomiopatijom i aortnom stenozom također se mogu prezentirati s bolovima u prsima uz slične EKG promjene, kada ECHO itekako također dijagnostički pomaže.

2.7. Biomarkeri u dijagnozi akutnog infarkta miokarda

Srčani biomarkeri se konvencionalno koriste za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Također se koriste u bolesnika s nestabilnom anginom i NSTEMI radi pronalaženja visokorizičnih pojedinaca. Povećanje kreatin kinaze izoenzima MB (CK-MB) CPK, CPK-MB i troponina I i T javlja se kod svih bolesnika s miokardnom nekrozom te posljedično tome, viđa u infarktu miokarda. Serijsko mjerenje CK-MB prije ere ehokardiografije omogućavalo je procjenu veličine infarkta miokarda. Biomarkeri su korisni kod bolesnika s dvoznačnim EKG promjenama iako je njihova klinička relevantnost najvažnija u akutnom infarktu miokarda, (94). Oni su još uvijek izuzetno korisni u pacijenata s NSTEMI radi procjena rizika. U periproceduralnom infarktu miokarda porast CK-MB je važna za dijagnosticiranje infarkta, (95). Kod pacijenata s AIM CK-MB i troponini se obavljaju rutinski i to služi samo u

dokumentaciji. U današnje vrijeme kada se sve reperfuzijske strategije u hitnim slučajevima s ST–elevacijom moraju obaviti u roku od nekoliko minuta od dolaska bolesnika, uloga biomarkera se smanjuje, jer oni počinju rasti nakon 3–6 sati te laboratorijski izvještaj može potrajati. Količina tih makromolekula u perifernoj cirkulaciji ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući molekularnu težinu, o protoku krvi i o protoku limfe, kao i stupnju eliminacije iz krvi, (96–97). Najčešći korišteni biomarkeri opisani su u narednom tekstu.

2.7.1. Mioglobin

Mioglobin je vrlo senzitivan pokazatelj srčane nekroze. To je prvi biomarker koji počinje rasti s infarktnom nekrozom, ali budući da je niske specifičnosti danas se rijetko koristi u kliničkoj praksi.

2.7.2. Kreatin kinaza

Aktivnost serumske CK raste u roku od 4–8 sati nakon početka STEMI, a vraća se u fiziološke vrijednosti u roku od 2 do 3 dana. Vrh povećanih vrijednosti CK u prosjeku postiže se oko 24 sata nakon AIM, ali se vrh povišenih vrijednosti (peak) može pojaviti i ranije i to u pacijenata s postignutom reperfuzijom, postignutom primjenom fibrinolitičke terapije ili mehaničkom rekanalizacijom (PTCA; PCI), kao i u bolesnika s postignutom spontanom fibrinolizom, (98). Lažno pozitivni rezultati vide se u bolesnika s bolešću mišića, trovanjem s alkoholom, šećernom bolesti, traumom skeletnih mišića, nakon napornog vježbanja, konvulzija, intramuskularnih injekcija i plućne embolije, (99). Stoga se CK izoenzimi smatraju puno preciznijima.

2.7.3. Kreatin kinaza izoenzimi

Postoje tri CK izoenzima (MM, BB, i MB). Ekstrakti mozga i bubrega sadrže pretežno BB izoenzim. Skeletni mišići načelno sadrže MM izoenzim, ali također i MB izoenzim (1% do 3%), dok srčani mišić sadrži i MM i MB izoenzime. Procjena CPK-MB koristi se za dijagnozu miokardne nekroze u akutnom koronarnom sindromu. Izoenzim CK-MB također u malim količinama može biti prisutan u tankom crijevu, jeziku i dijafragmi. Naporno vježbanje, posebno u dugoprugaških trkača ili profesionalnih sportaša, može izazvati povišenje obje CK, CK i CK-MB, (99).

2.7.4. Srčani troponini

Srčano-specifični troponini I i T točno razlikuju skeletna od oštećenja srčanog mišića. Troponini se sada smatraju najvažnijim biomarkerom za dijagnosticiranje AIM, (100). Ostali

uzroci povišenog troponina su ozljede srčanog mišića nastale miokarditisom, traumom, kateterizacijom, kardiogenim šokom i kardijalnom kirurgijom. Dok se CK-MB povećava 10 do 20 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti, cTnT i cTnI obično se povećavaju više od 20 puta iznad referentnih vrijednosti. Dakle, troponini su osjetljivi i specifični markeri za akutni infarkt miokarda. Uporaba CK-MB je korisna za dijagnosticiranje reinfarkta kada vrijednost troponina ostaje povišena duže vrijeme, (101–103).

2.7.5. BNP i NT-proBNP

Iako su prvobitno BNP i NT-proBNP smatrani biomarkerima samo za zatajivanje srca, sada se također smatraju biomarkerima miokardne ishemije. Iako BB / NP i NT-proBNP nisu markeri za postavljenje dijagnoze ACS, oni se upotrebljavaju kao prognostički pokazatelj dugotrajne smrtnosti nakon akutnog koronarnog događaja, (103–105).

2.7.6. WBC

Povećanje broja stanica bijelih zrnaca u krvi obično se razvija unutar 2 sata nakon pojave boli u prsima, te doseže vrhunac 2 do 4 dana nakon infarkta, a vraća u normalu prvi tjedan nakon AIM. Vrhunac broja bijelih stanica krvi obično se kreće od 12 do $15 \times 10^9/L$, ali povremeno čak $20 \times 10^9/L$ u bolesnika s velikim STEMI, (106).

2.8. Procjena pacijenta s infarktomiokarda

2.8.1. SINTAX SCORE – procjena koronarografskog nalaza

Syntax score je angiografsko gradiranje radi određivanja složenosti bolesti koronarnih arterija. Syntax score je zbroj bodova dodijeljen svakoj pojedinoj leziji (suženju koronarne krvne žile) koja je veća od 50% promjera suženja u žilama koje su promjera većeg od 1,5 mm.

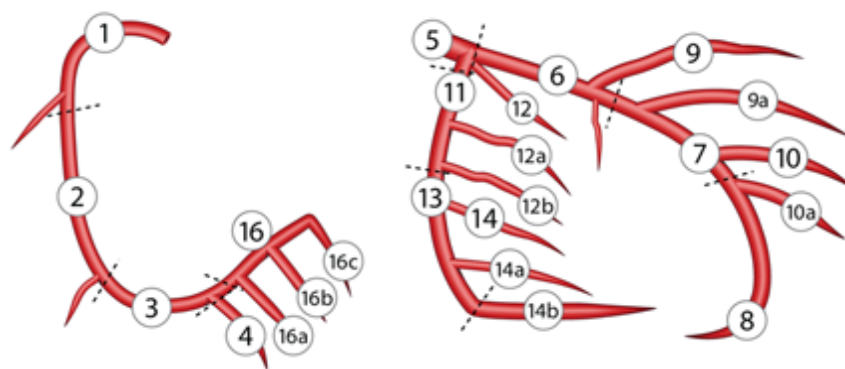
Prema AHA klasifikaciji koronarno stablo je podijeljeno u 16 segmenata (slika 2.). Svakom se segmentu daje 1 ili 2 boda na temelju prisutnosti bolesti, a taj rezultat se zatim množi s vrijednostima u rasponu od 3,5 za proksimalnu lijevu anteriornu silaznu arteriju (LAD), 5,0 za lijevu glavnu arteriju LM, i 0,5 za manje grane. Grane koje su manje od 1,5 mm u promjeru, unatoč tome što mogu biti teško promijenjene, nisu uključene u syntax score.

Postotak stenozе se ne razmatra u syntax score-u, samo se razmatra prisutnost stenozе (od 50–99% promjera), suženje manje od 50 % promjera te ukupno začepljenje. Faktor množenja 2 se koristi za neokluzivne lezije, dok se 5 koristi za okluzivne lezije. Nadalje, trajanje okluzije više od 3 mjeseca, tupi batrljak, prisutnost kolateralnih krvnih žila, vidljiv početni dio

krvne žile prije okluzije i bočni ogranak > 1,5 promjera boduje se s 1 bodom, koji se dodaje umnošku. Za trifurkacije lezije, vrijedi sljedeći način bodovanja: jedan oboljeli segment dobiva tri boda, dva bolesna segmenta četiri boda, tri bolesna segmenta pet bodova, a četiri bolesna segmenta šest bodova, koji se dodaju prethodnom umnošku. Za bifurkacijske lezije jedan bod se boduje lezija tipa A, B i C, dva boda lezije tipa D, E, F i G. Nagib koji je veći od 70 stupnjeva također se boduje jednim bodom (slika 2.).

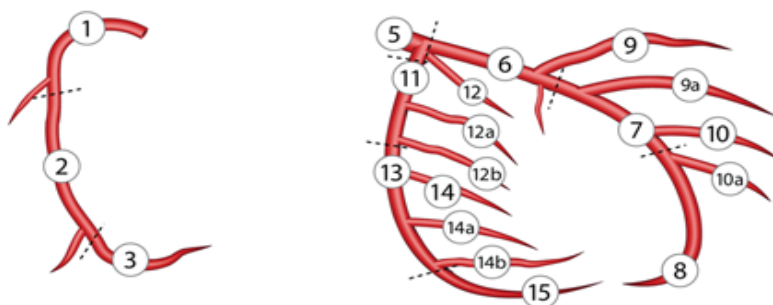
Desna dominacija:

posteriorna descendentna koronarna arterija je ogranak od desne koronarne arterije (segment 4)



Lijeve dominacije:

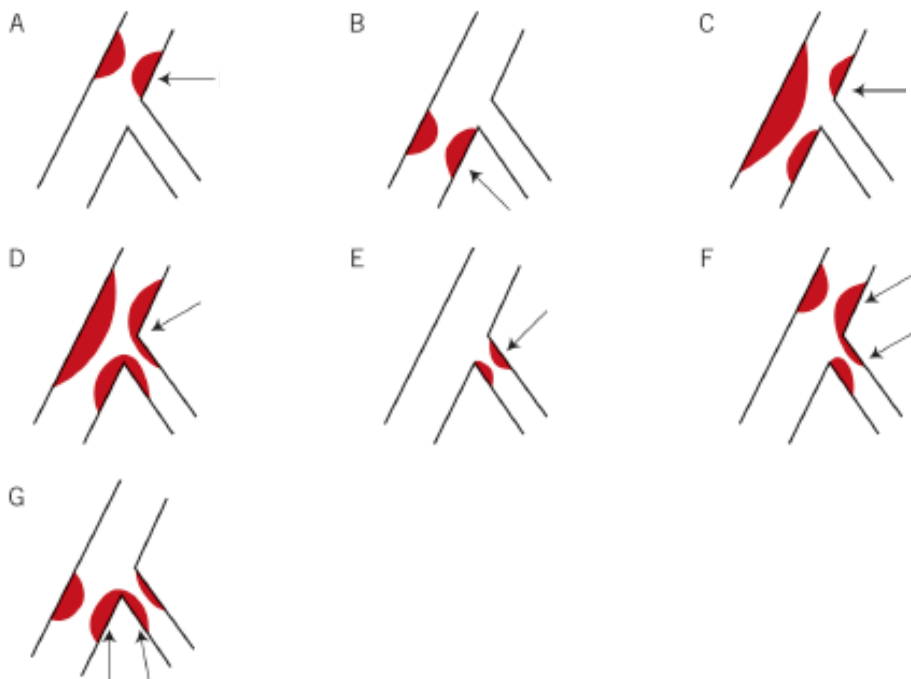
posteriorna descendentna arterija je ogranak od lijeve koronarne arterije (segment 15)



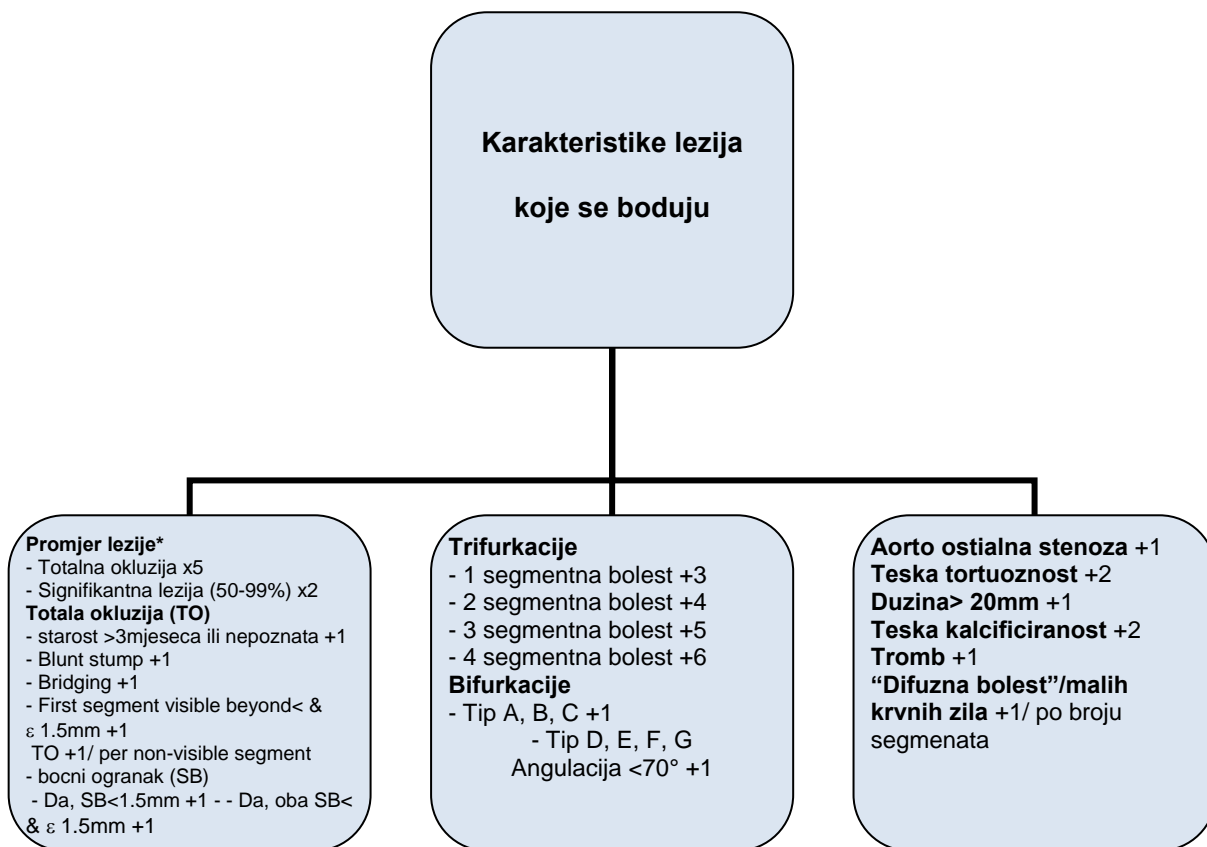
Slika 2. Syntax score kod desne i lijeve dominacije

Ovisno o angiografskim karakteristikama, lezijama se daje odgovarajuća vrijednost, a krajnji rezultat predstavlja zbroj pojedinih oštećenja (niski: 0–22, srednji: 23–32, visoki: > 32). Rezultati su pokazali da pacijenti sa syntax zbrojem većim od 32 i pacijenti složenijeg koronarografskog nalaza, poput difuznog CAD, imaju bolju prognozu s CABG u odnosu na PCI, zbog niže stope smrtnosti, infarkta miokarda i ponovljene revaskularizacije u usporedbi s PCI.

Osim toga, aorto-ostijalne lezije boduju se jednim bodom, jako izvijugane krvne žile boduju se s dva boda, lezija dužine veće od 20 mm s jednim bodom, teške kalcifikacije s 2 boda, tromb s 1 bodom, te difuzna bolest ili male krvne žile boduju se s jednim bodom po leziji. Multiple lezije koje su manje od tri promjera označavaju se kao jedna lezija. Međutim udaljenosti koje su veće od trostrukog promjera žile smatraju se odvojenim lezijama. Segmenti u kojima se ocjenjuju bifurkacijske lezije su one koje uključuju proksimalnu LAD i LM, srednji dio LAD, proksimalni dio cirkumfleksne, sredinu cirkumfleksne i crux desne koronarne arterije. Kao i trifurkacijske lezije koje se također boduju prema segmentima, (107), (slika 3.).



Slika 3. Tipovi lezija u koronarografiji



Slika 4. Način bodovanja SINTAX SCOR-a

Značenja oznaka na slici 4. su:

- „x“: multiplikacija
- „+“: dodatak
- U Syntax algoritmu nema pitanja o % u redukciji promjera lumena krvne žile. Signifikantnim lezijama smatraju se one lezije s 50–99% redukcijom u lumenu ili okluzijom.
- „**“ Ako su svi bočni ogranaci 1,5 mm u promjeru, ne dodaje su niti jedan bod dok se lezija ne smatra bifurkacijom i boduje onda kao takva.

2.8.2. TIMI Risk Score

Svim pacijentima sa ST–elevacijom infarkta miokarda (STEMI) trebala bi se odrediti procjena rizika ubrzo nakon hospitalizacije. Rana procjena rizika osigurava bolesniku i njegovoj obitelji, kao i medicinskom osoblju informaciju o očekivanoj prognozi stanja

bolesnika. Kasna procjena rizika pokušava identificirati pacijente koji su pod povećanim rizikom za kasne aritmije i ostalu smrtnost.

TIMI ocjena rizika za STEMI je kliničko izračunavanje rizika s podacima dobivenim u bolnici koje pacijente klasificiraju u pacijente s niskim i visokim rizikom za predviđenu 30 dnevnu smrtnost, te ostale velike kardiogene događaje (108).

TIMI Risk Score nastao je jednostavnim aritmetičkim zbrojem (zatajivanje srca, razvoj kardiogenog šoka, ..) nezavisnih prediktora mortaliteta (tablice 1. i 2.).

Tablica 1.

TIMI Risk Score za STEMI	
<i>Anamneza</i>	
Godine: 65–74	2 boda
≥ 75	3 boda
DM/HTA ili Angina	1 bod
<i>Fizikalni pregled</i>	
SBP < 100	3 boda
P > 100	2 boda
Killip II–IV	2 boda
Težina < 67 kg	1 bod
<i>Prezentacija</i>	
Anteriorna ST or LBBB	1 bod
Vrijeme liječenja > 4 h	1 bod

Značenja u tablici 1. su:

– DM: šećerna bolest,

- HTN: hipertenzija,
- SBP: sistolički krvni tlak,
- p: srčani puls,
- ST: ST–elevacija,
- LBBB: blok lijeve grane.

Tablica 2. TIMI RISK SCORE za predviđanje 30 dnevnog mortaliteta za STEMI

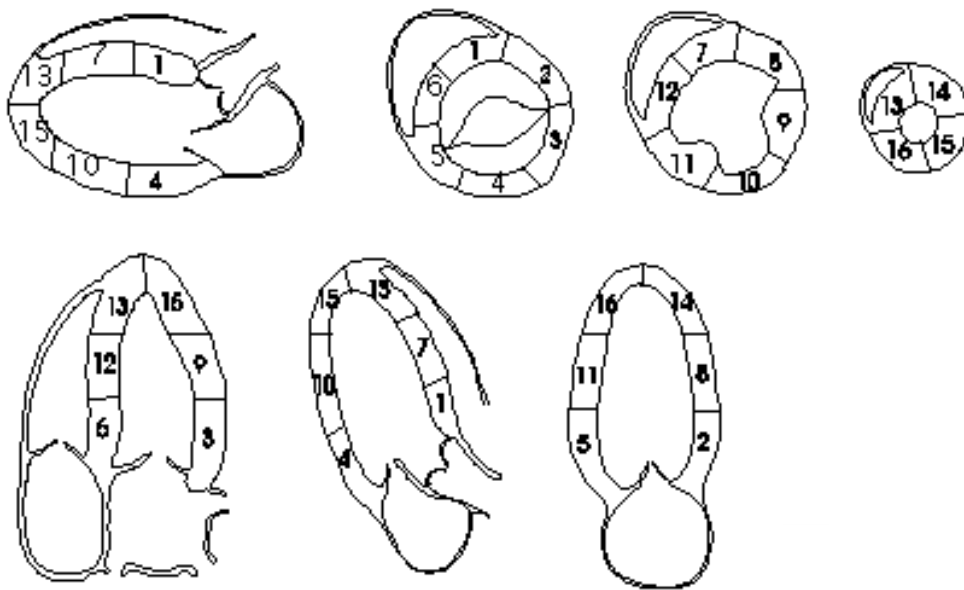
Risk Score	TIMI Risk Score za STEMI za predviđanje 30 dnevnog mortaliteta
0	0,8%
1	1,6%
2	2,2%
3	4,4%
4	7,3%
5	12,4%
6	16,1%
7	23,4%
8	26,8%
> 8	35,9%

TIMI RISK SCORE:

- zbroj od 2 i manje predstavlja mali rizik,
- zbroj od 3–4 predstavlja srednji rizik,
- zbroj od 5–7 predstavlja visoki rizik.

2.8.3. WMSI (Wall Motion Score Index)

Za potrebe procjene pokreta regionalnih srčanih zidova, ASE (American Society of Echocardiography) preporučuje uporabu 16-segmentnog modela ili, prema izboru, 17-segmentnog modela s dodatkom apeksa (slika 5.). WMSI se koristi na način da se svaki segment boduje na temelju svoje sistoličke funkcije (1 = normalna pokretljivost, hipokineza = 2, akinezija = 3, aneurizmatски promijenjen = 4). Indeks (WMSI) izračunava se dijeljenjem zbroja ukupnog bodovanja pokretljivosti promatranih zidova s 16.



Slika 5. Segmentna podjela regionalnih srčanih zidova za procjenu pokreta istih

Normalno, lijeva klijetka ima WMSI od 1, a indeks se povećava kako abnormalnosti zidnih pokreta rastu, (109). Stoga je razumno predvidjeti da pacijenti s visokim WMSI imaju veći rizik za daljnji razvoj srčanih incidenata. Većina pacijenata u Killip klasi II–IV imaju WMSI od 1,7 pa više.

2.9. Liječenje akutnog infarkta miokarda

Cilj liječenja je postizanje brzog, potpunog i postojanog protoka krvi u koronarnoj arteriji zahvaćenoj infarktom, radi ograničenja veličine infarkta i rizika za nastanak i održavanje malignih srčanih aritmija, poboljšanja funkcije lijeve klijetke i smanjenja smrtnosti i invalidnosti.

2.9.1. Primarna perkutana koronarna intervencija

Primarna PCI (primarna perkutana koronarna intervencija, PPCI) je zlatni standard u reperfuzijskom liječenju akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST–segmenta (STEMI), (110, 111). Kada se uspoređi s trombolitičkom terapijom, PPCI dovodi do značajnog smanjenja ponovne ishemije s 21% uz trombolizu na 6% nakon primarnog PCI, te smanjenja kardijalnih zbivanja: smanjenja općeg mortaliteta (9% prema 7%), smanjenja reinfarkta (7% prema 3%), moždanog udara (2% prema 1%) i kombinacije ovih događaja (14% prema 8%), u kratkoročnom i dugoročnom praćenju, (112–114).

Liječenje bolesnika s akutnim infarktom miokarda – STEMI ima izrazitu vremensku ovisnost. Vrijeme od prvog medicinskog kontakta do „balona“ trebalo bi biti manje od 2 sata te manje od 90 minuta kod pacijenata koji se javljaju rano (npr. u vremenu kraćem od 2 sata) s opsežnim infarktom i niskim rizikom krvarenja, (115–118). Na temelju velikih kliničkih istraživanja, današnji stav intervencijske kardiologije daje značajnu prednost direktnoj implantaciji stentova, zbog značajno manje učestalosti akutnih komplikacija poput akutne okluzije koronarne arterije, te značajno manje učestalosti restenoza u dužem periodu, u odnosu na balonsku angioplastiku, (119, 120).

U današnjoj eri DES-ova („drug–eluting“ stentova), odnosno stentova obloženih lijekom (antiupalni, antihiperplazijski učinci) koji se sporo otpušta u intimu koronarne arterije, još značajnije se smanjio postotak „*in stent*“ restenoza u odnosu na obične metalne stentove. Međutim, i danas je najveći predmet istraživanja upravo još značajnije smanjene restenoza, odnosno kasnih tromboza stenta. ACC Foundation (ACCF) i American Heart Association zajednički su izdali kliničke smjernice za pacijente s akutnim infarktom miokarda – (STEMI). Smjernice su usredotočene na kliničkom odlučivanju, počevši od početka simptoma, kako bi se osiguralo da pacijenti dobiju hitno liječenje, uz preporuke za brzu reperfuziju tek začepljene koronarne arterije i uz preporuke post-hospitalizacijske skrbi.

Naime, smjernice preporučuju:

1. Primarna PCI trebala bi biti izvedena u svih bolesnika sa STEMI i ishemijskim simptomima koji su počeli prije manje od 12 sati, (121, 122).
2. Primarna PCI trebala bi biti izvedena u bolesnika sa STEMI i ishemijskim simptomima čije trajanje traje i više od 12 sati, a koji imaju kontraindikaciju za fibrinolitičnu terapiju, (123, 124).
3. Primarna PCI trebala bi biti izvedena u bolesnika sa STEMI i kardiogenim šokom ili akutnim teškim zatajenjem srca, neovisno o vremenskom trajanju od početka simptoma infarkta miokarda (MI), (125, 128).

Primarna PCI se također preporučuje u liječenju bolesnika sa STEMI ako postoji klinički i/ili EKG dokaz o tijeku ishemijske i između 12 i 24 sata nakon početka simptoma.

PCI ne treba raditi u koronarnim arterijama koje nisu uzrok infarkta miokarda, u vrijeme primarne PCI u bolesnika sa STEMI koji su hemodinamski stabilni, (129–132). Također, treba naglasiti da je aspiracijska trombektomija razuman način liječenja za svakog bolesnika podvrgnutog primarnoj PCI, gdje je to potrebno, (134–136).

2.9.2. Korištenje stenta kod bolesnika sa STEMI

Plasiranje stenta (bare–metal stent ili drug–eluting stent) preporučuje se u primarnoj PCI u bolesnika sa STEMI, (137,138), uz preporuku da tijekom jedne godine koriste dvojni antiagregacijsku terapiju (DAPT), te u pacijenata s očekivanim invazivnim ili kirurškim zahvatima u idućih godinu dana. Drug–eluting stent ne bi trebao biti korišten u primarnoj PCI u bolesnika sa STEMI koji nisu u stanju tolerirati ili odgovoriti na produljeno trajanje DAPT zbog povećanog rizika od instent tromboze, (139–145).

2.9.3. Preporuke uporabe lijekova nakon PCI-STEMI prema smjernicama

Prema preporukama ACC Foundation (ACCF) American Heart Association (AHA) prije primarne PCI aspirin bi se trebao davati u dozi od 300 mg, (145–147). Nakon PCI, aspirin treba nastaviti kontinuirano davati u dozi od 100 mg 1x1, (145–157).

Preporučenu dozu inhibitora P2Y12 receptora treba dati što je prije moguće ili tijekom primarne PCI u bolesnika sa STEMI, a opcije uključuju: Klopido­grel u dozi od 600 mg, (151), Prasugrel u dozi od 60 mg, (152), ili Ticagrelor u dozi od 180 mg, (153). Terapiju P2Y12 inhibitora treba davati godinu dana u bolesnika sa STEMI koji su dobili stent (bare–metal ili drug–eluting) tijekom primarne PCI koristeći sljedeće doze održavanja: Klopido­grel 75 mg jedanput dnevno, (157), Prasugrel 10 mg jedanput dnevno, (158), Ticagrelor 90 mg dva puta

dnevno, (159). Preporučuje se također koristiti 81 mg aspirina dnevno nakon osnovne PCI, (149–158).

Također se preporučuje početi liječenje s intravenoznim antagonistima glikoproteina (GP) IIb/IIIa receptora kao što je abciximab, (157–159), visokom dozom u bolusu, tirofiban, (160,161), ili dva puta bolus eptifibatide, (162), u vrijeme primarne PCI (s ili bez stenta ili predproceduralnom uporabom klopidoigrela) u odabраних bolesnika sa STEMI koji primaju nefrakcionirani heparin (UHF). Prasugrel se ne smije davati bolesnicima s anamnezom prethodnog moždanog udara ili tranzitorne ishemijske atake, (163). Za bolesnike sa STEMI, koji prolaze primarnu PCI, preporučuje se sljedeća antikoagulantna terapija: UHF, s dodatnim bolusima koliko je potrebno za održavanje APTT u terapijskim vrijednostima, Bivalirudin s ili bez prethodne terapije UFH, (164).

U bolesnika sa STEMI i pPCI s visokim rizikom od krvarenja, preporučuje se koristiti bivalirudin kao monoterapiju. Fondaparinux ne treba koristiti kao jedini antikoagulans za podršku pPCI zbog rizika od tromboze, (165).

2.9.4. Preporuke reperfuzijskog liječenja kada se pPCI ne može primijeniti

Fibrinolitička terapija se preporučuje u AIM kada se nakon 120 minuta od početka simptoma AIM ne može primijeniti pPCI, zatim bolesnicima sa STEMI i pojavom ishemijskih simptoma unutar prethodnih 12 sati, te kada je predviđeno da se primarna PCI ne može obaviti u roku od 120 minuta, (166–173). U nedostatku kontraindikacija i kad pPCI nije dostupna, fibrinolitička terapija se preporučuje za bolesnike sa STEMI ako postoji klinički i/ili elektrokardiografski dokaz o ishemijskoj od 12 do 24 sata od početka simptoma.

3. ISHEMIJSKO REPERFUZIJSKA OZLJEDA

U pacijenata s AIM, izbor liječenja za smanjenje akutne ishemije te smanjenje veličine infarkta miokarda je ovisno o vremenu reperfuzije i ovisi o uspostavljanju reperfuzije trombolitičkom terapijom ili PPC, (174). Također, proces reperfuzije može sam inducirati smrt miocita, poznatu kao reperfuzijska ozljeda. Akutna okluzija koronarne arterije u STEMI pacijenata, ukoliko je prolongirana (> od 20 minuta) dovodi do smrti kardiomiocita koja počinje prvo u subendokardu s nastavljanjem transmuralno do epikarda. Pojam ishemijsko-reperfuzijska (I/R) ozljeda označava pogoršanje tkivnog oštećenja tijekom reperfuzije organa ili tkiva koje je prethodno bilo izloženo određenom razdoblju ishemije (prestanu krvnog optjecaja). Smanjenje opskrbljenosti kisikom i hranjivim tvarima u miokardu dovodi do biokemijskih i metaboličkih promjena. Pritom dolazi do dodatnog oštećenja stanica koje su u razdoblju ishemije bile samo reverzibilno oštećene. Patogeneza ishemijsko-reperfuzijske ozljede je složena i u njoj sudjeluje više čimbenika kao što su suvišak slobodnih radikala kisika, aktivacija neutrofila, aktivacija komplementa, citokini i drugi upalni posrednici te vazoaktivne tvari NO i endotelin. Smanjenje kisika dovodi do oksidativne fosforilacije, smanjenja ATP-a i smanjenja kontraktilne funkcije miokarda. U odsutnosti kisika, stanični metabolizam prebacuje se na anaerobnu glikolizu, što rezultira nakupljanjem laktata i smanjenjem unutarstaničnog pH (< 7,0). Unutarstanično nakupljanje protona aktivira Na^+-H^+ ionskog izmjenjivača, koji zamjenjuje proton iz stanice u zamjenu za Na^+ unos. Nedostatkom ATP tijekom ishemije prestaje funkcija $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ ATP-aze, čime se pogoršava unutarstanično preopterećenje natrijem. Zatim se, kao odgovor na to, aktivira $2\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ ion čime se pokušava smanjiti preopterećenje Na u samoj stanici, (175). Kiselo stanje tijekom ishemije prevenira otvaranje MPTP i hiperkontraktilnost kardiomiocita u tom periodu. Tijekom reperfuzije, ponovno se aktivira lanac prijenosa elektrona stvarajući ROS. Drugi izvori ROS-a uključuju ksantin oksidazu (endotelne stanice) i NADPH oksidazu (neutrofila). ROS posreduju u miokardnoj reperfuzijskoj ozljedi induciranjem otvaranja MPTP, djelujući kao kemoatraktant neutrofila i posredovanjem disfunkcije sarkoplazmatskog retikuluma (SR). Ovo doprinosi međustaničnom Ca^{2+} preopterećenju i oštećuje staničnu membranu peroksidacijom lipida, koji izazivaju enzimsku denaturaciju i uzrokuju izravno oksidativno oštećenja DNA.

3.1. Patofiziologija miokardne reperfuzijske ozljede

Nakon akutne miokardne ishemije u pacijenata sa STEMI, brza reperfuzija postignuta pomoću PPCI je najznačajnija u spašavanju vijabilnosti miokarda, u smanjenju veličine samog AIM, u očuvanju LV sistoličke funkcije i u samoj prevenciji naknadno nastalog srčanog zatajivanja. Evidentno je također, da sama reperfuzija može dovesti do smrti miocita, (176). Eksperimentalne studije identificirale su nekoliko kritičnih čimbenika koji doprinose reperfuzijskoj ozljedi miocita.

Oksidativni stres

U prvim minutama miokardne reperfuzije dolazi do stvaranja oksidativnog stresa iz brojnih izvora, (177, 178). Štetni oksidativni stres posreduje miokardnoj ozljedi i kardiomiocitnoj smrti kroz nekoliko različitih mehanizama. Na temelju tih opažanja, antioksidantna terapija može biti odgovarajuća opcija u sprječavanju takve ozljede. Međutim, obje eksperimentalne i kliničke studije izvijestile su različite rezultate s uporabom antioksidantsne terapije na početku infarkta. Razlog tome može biti djelomično i zbog slabe mogućnosti antioksidanasa da uđu u samu stanicu.

Unutarstanično preopterećenje Ca^{2+}

Unutarstanično i mitohondrijsko opterećenje Ca^{2+} započinje tijekom akutne miokardijalne ishemije i pogoršava se u vrijeme miokardne reperfuzije zbog poremećaja plazmatske membrane i oštećenjem sarkoplazmatskog retikuluma induciranim oksidativnim stresom. Kliničke studije koje su istraživale uporabu blokatora kalcijevih kanala primijenjene na početku reperfuzije infarkta nisu pokazale pozitivne rezultate, (179).

Smanjenje PH

Tijekom akutne miokardijalne ishemije unutarstanični pH smanjuje se na manje od 7,0, a kod reperfuzije, fiziološki pH brzo se obnavlja ispiranjem laktata i aktivacijom Na^+H^+ izmjenjivača, kao što su Na^+HCO^- . Ovaj pomak pH doprinosi kardiomiocitnoj smrti miokardnom reperfuzijskom ozljedom, (180). Reperfuzija ishemijskog miokarda u životinja s kiselim puferom može smanjiti veličinu IM, (181). Stoga, potencijalni tretman prevencije smrtonosne miokardne reperfuzijske ozljede bio bi usporiti normalizaciju fiziološkog pH u vrijeme miokardne reperfuzije, koja se može postići pomoću farmakološke inhibicije Na^+H^+ izmjenjivača, (182), ili usporiti proces miokardne reperfuzije ishemijskim post-kondicioniranjem (IPost), (183), koji su Cohen i Downey nazvali „ph hipoteza“, (184).

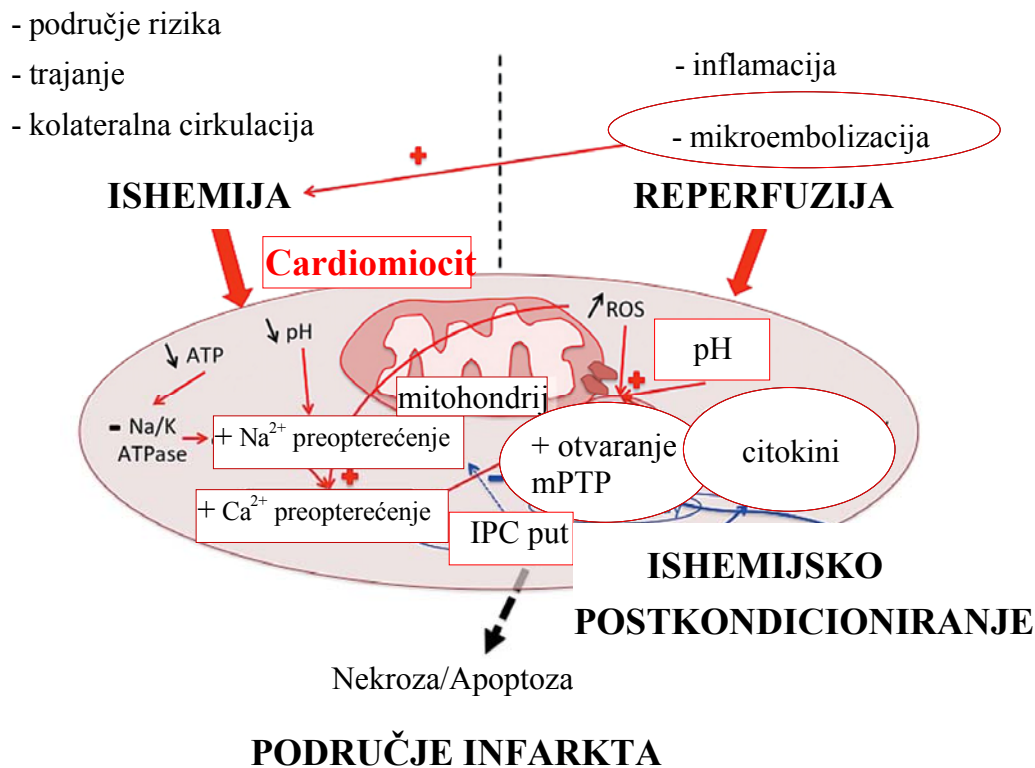
4. POSTKONDICIONIRANJE

Dokazano je da reperfuzija dovodi do dodatnih ozljeda koje nisu prisutne na kraju same ishemije, (185). Reperfuzijska ozljeda izražena je kao i endotelna disfunkcija, mikrovaskularnim oslabljenim protokom krvi, poremećajem u metabolizmu, staničnom apoptozom i nekrozom. Tu je impresivan niz mehanizama koji pridonose reperfuzijskoj ozljedi.

Otkrićem snažnog antiishemijskog učinka prekondicioniranja 1996. godine postavljen je revolucionarni koncept, (186): ponavljanje kratke ishemije prije nastanka samog IM, može zaštititi miokard umjesto logično očekivanog oštećenja, te je 75% histološko smanjenje veličine infarkta istinski bilo revolucionarno, (187, 188). Rane laboratorijske studije snažno su sugerirale da bi se ovo važno otkriće ubrzo trebalo primjenjivati u kliničkoj praksi. Iako se tako prvobitno mislilo, prošao je dug put do njene primjene, a problem je njena uporaba prije samog ishemijskog događaja. Vinten-Johansenova grupa je došla na ideju uporabe postkondicioniranja kao niza ponavljajućih okluzija i reperfuzija, u prvim minutama nakon akutnog infarkta miokarda, (189). Oni su dokazali smanjenje srčanih biljega u krvi, kao pokazatelja veličine infarkta, za trećinu. Nakon toga, Staat i sur. objavili su pionirsku studiju u kojoj je bilo uključeno 30 ispitanika s AIM i planiranom pPCI, a koji su bili podvrgnuti ishemijskom postkondicioniranju po protokolu od 1 min reperfuzije, praćeno s 1 minutom okluzije i tako s ponavljanjem četiri puta, a kojom su dokazali smanjenje CK-MB za 36% u grupi ispitanika s primjenjivanim postkondicioniranjem, (190). Tek Shimizu i sur. postkondicioniranje definiraju kao četiri kratka razdoblja reperfuzije i četiri kratka razdoblja okluzije koja se međusobno izmjenjuju, svaka u trajanju po 30 sekundi, (191). Takvo postkondicioniranje primjenjuje se tijekom vrlo ranih minuta reperfuzije, te mehanički mijenja hidrodinamiku početka reperfuzije.

Postkondicioniranje aktivira fosfatidilinozitol 3–kinazu i ekstracelularnu signalom reguliranu kinazu. Postkondicioniranje potiče unutarnje mehanizme koji smanjuju reperfuzijsku ozljedu, normaliziraju pH tkiva, te smanjuju oksidativni stres. Ovi mehanizmi uključuju ligande, kao što su adenzin i opioidi, koji djeluju kao aktivatori, a oni pak imuliraju molekularne putove te uključuju posrednike kao što su protein kinaza C, mitohondrijski ATP – osjetljivih kalijevih kanala. Postkondicioniranje također inhibira štetne puteve, kao što su p38 i JNK mitogenom aktivirane protein kinaza (MAP), te tako smanjuje oštećenja na endotelnim stanicama i kardiomiocitima s oksidansima, citokinima, proteazama i

upalnim stanicama. Postkondicioniranje također inhibira permeabilnost mitohondrijskih pora, (slika 6.).



Slika 6. Mehanizam ishemijskog postkondicioniranja na staničnom nivou

Dakle, postkondicioniranje potiče različite endogene mehanizme koji djeluju na različitim razinama i koje su usmjerene na široki spektar patoloških mehanizama. Puno kliničkih istraživanja u bolesnika s akutnim infarktomiokarda pokazalo je da je postkondicioniranje učinkovito u smanjivanju veličine infarkta. Postkondicioniranje smanjuje reperfuzijsku ozljedu te vrši kardioprotekciju koja je jednaka onoj kod ishemičnog prekondicioniranja.

5. KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Komplikacije akutnog IM se izravno odnose na anatomiju srčanog mišića koji je pogođen smanjenom opskrbom krvlju začepljene koronarne arterije. Komplikacije se mogu pojaviti zbog ishemije ili zbog oštećenja pogođenog tkiva. Stoga one mogu početi u roku od 20 minuta od početka AIM kada i počinje oštećenje tkiva miokarda. Ove komplikacije uključuju aritmije srca i srčane blokove (uslijed oštećenog tkiva ili ishemije srčanog provodnog sustava) te hipotenziju i kongestivno zatajenje srca (zbog ishemijskog ili ozlijeđenog mišićnog tkiva, što rezultira nenormalnim punjenjem – „dijastolička disfunkcija“ ili nenormalnim pražnjenjem – „sistolika disfunkcija“). Nekoliko dana kasnije, komplikacije AIM mogu nastati zbog oštećenja miokardijalnog tkiva, što rezultira mehaničkim „komplikacijama“ AIM, koje su opisane u nastavku. Osim toga, upala okolnog oštećenog srčanog tkiva nakon AIM može dovesti do perikarditisa.

5.1. Aritmije/Srčani blokovi

Gotovo svaka srčana aritmija se može pojaviti u toku AIM. LAD opskrbljuje većinu sustava ispod AV čvora (His – Prukinjov sustav), dok RCA opskrbljuje većinu provodnog sustava iznad AV čvora (uključujući i SA čvor i AV čvor).

Bilo koja vrsta infarkta može dovesti do abnormalne interferencije srčanog provođenja (gdje je normalno tkivo u susjedstvu oštećenog tkiva), što može dovesti do re-entry ritmova uključujući ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atriya. Isto tako, bilo koji infarkt može dovesti do oslabljenog punjenja LV, što će dovesti do akutnog atrijalnog proširenja i nastanka atrijske fibrilacije.

5.2. Hipotenzija

Hipotenzija se može pojaviti iz nekoliko razloga u toku akutnog IM. To uključuje:

- 1) hipovolemiju,
- 2) prekomjerno vazodilatacijsko djelovanje nitrata iz propisane terapije,
- 3) smanjeno punjenje lijevog ventrikula, sekundarno zbog AIM desne klijetke,

- 4) značajno smanjenje rada srca zbog opsežnog infarkta ili mehaničkih komplikacija AIM, kao što je opisano u nastavku.

Važno je razlikovati različite uzroke nastanka hipotenzije tokom akutnog IM, jer se s njima postupa sasvim drugačije. Jedan od načina na koji se može odrediti dalje postupanje uključuje korištenje hemodinamskog praćenja (Swan – Ganz kateterom) radi shvaćanja Frank – Starling zakona u bolesnika nakon AIM.

5.3. Mehaničke komplikacije nakon akutnog infarkta miokarda

Najveća učestalost sljedećih komplikacija događa se obično između 3.-eg i 7.-og dana nakon AIM, kada je tkivo miokarda najmekše, te je najosjetljivije na pucanje.

5.3.1. Akutna mitralna regurgitacija (AMR)

Akutna mitralna regurgitacija povezana je s globalnim ili regionalnim remodelingom LV, disfunkcijom papilarnih mišića i rupturom papilarnih mišića (djelomično ili potpuno). AMR može se pojaviti naglo, s pucanjem papilarnog mišića lijeve klijetke, što dovodi do nefunkcionalnosti mitralnog kuspisa, obično stražnjeg kuspisa. To rezultira naglim padom srčanog minutnog volumena, što dovodi do kongestivnog zatajivanja srca i često kardiogenog šoka. Ruptura papilarnih mišića zahtjeva hitnu zamjenu ili plastiku mitralne valvule, dok se MR zbog disfunkcije papilarnih mišića ili dilatacije anulusa može poboljšati sa smanjenjem tlačnog opterećenja ili koronarnom revaskularizacijom. Hemodinamski, ruptura papilarnih mišića je najteža komplikacija uključujući mitralnu valvulu. To se češće događa kod AIM inferiornog zida, jer RCA i cirkumfleksna arterija opskrbljuju postero–medijalnu glavu papilarnog mišića, koja je više sklona pucanju nego antero–lateralna glava papilarnog mišića. Pošto se postero–medijalni papilarni mišić opskrbljuje iz samo jedne koronarne arterije (u usporedbi s dvojnomo opskrbom antero–lateralnog papilarnog mišića), ruptore postero–medijalnog papilarnog mišića su češće.

AMR obično uzrokuje AIM u području desne koronarne ili cirkumfleksne koronarne arterije. Dijagnoza se postavlja prema novootkrivenom sistoličkom šumu i prema pojavi divovskih „V–valova“ plućnog kapilarnog tlaka. Dijagnoza se može postaviti i preko transtorakalne ili transezofagealne ehokardiografije.

5.3.2. Ruptura septuma LV-a

Akutna ruptura klijetke septuma može se pojaviti obično nekoliko dana nakon akutnog infarkta zbog omekšivanja nekrotičnog dijela septuma. Glasan sistolički žubor obično se događa i rezultira zbog akutnog lijevo–desnog „shunta“ s kongestivnim zatajivanjem srca i obično kardiogenim šokom. Prednji AIM je povezan s apeksnim VSD, a inferiorni AIM je povezan s bazalnim VSD. Dijagnoza obično može biti postavljena uz pomoć dvodimenzionalnog TTE pregleda, a sumnju na nastalu rupturu LV-a pobuđuje detekcija novog sistoličko–ejekcijskog šuma. Dijagnostička desnostrana-kateterizacija (Swan–Ganz kateter) će pokazati „step-up“ zasićenost kisika između desnog atrija i desne klijetke najmanje za 5%.

5.3.3. Ruptura stijenke slobodnog zida ventrikula i pseudoaneurizma

Ruptura slobodnog zida je fatalna komplikacija. To se javlja u 1% pacijenata s AIM i čini i do 7% svih smrtnih slučajeva povezanih s infarktom miokarda. Karakteristično za rupturu slobodnog zida miokarda je nagli hemodinamski kolaps uslijed srčane tamponade (s hemoperikardiumom) i elektromehaničke disocijacije. Uglavnom se javlja u prvih tjedan dana i češća je u starijih ženskih osoba, (192). Uz pomoć 2D–TTE ne mora biti moguće vizualizirati mjesto rupture, ali se može pokazati perikardni izljev s ili bez perikardne tamponade. Sama prisutnost perikardnog izljeva nije dovoljna za dijagnozu rupture slobodnog zida miokarda jer je perikardni izljev čest nakon AIM. Kontrastna ehokardiografija ili prikaz color dopplerskog mlaza može pomoći u prepoznavanju rupture. U nekim slučajevima pseudoaneurizma nakon rupture slobodnog zida sadržava kontrast u ograničenom dijelu perikardnog prostora (najčešće u stražnjem zidu i bočnim zidovima apeksa). Pseudoaneurizmu karakterizira mala (vratna) komunikacija između lijeve klijetke i aneurizmatске šupljine (omjer promjera vrata pseudoaneurizme i maksimalnog promjera pseudoaneurizme je manji od 0,5). Tu se protok krvi može dokumentirati color Doppler-om.

5.4. Nastanak aneurizme LV-a

Formiranje aneurizme apeksa LV-a obično se događa nakon antero–apikalnog infarkta miokarda, nakon okluzije LAD. To rezultira u slabljenju apikalnog zida što dovodi do diskinezije vrha srca tijekom sistole. Zastoj krvi u diskinetički promijenjenom segmentu može rezultirati u formiranju tromba i sistemske embolizacije. Smanjena ejekcijska frakcija može dovesti do kongestivnog zatajenja srca s predispozicijom za ventrikularne aritmije.

Liječenje formirane aneurizme apeksa LV-a uključuje antikoagulacijske lijekove kako bi se spriječila embolizacija te smanjenje „afterload“-a kako bi se smanjila napetost zida LV-a.

5.5. Perikarditis

Nakon infarkta miokarda perikarditis obično počinje nekoliko dana nakon infarkta zbog upalnog eksudata u perikardu. Bol perikarditisa treba razlikovati od infarktne boli zbog svojih obilježja, kao što su propagacija boli prema lijevom trapeziusu, blaga groznica i perikardno trenje. Tretman za post-IM perikarditis uključuje nesteroidne protuupalne lijekove.

6. MEDICINSKI TRETMAN PACIJENTA NAKON PREBOLJELOG AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Medicinski tretman pacijenata nakon preboljelog IM često zahtijeva promjene u nepoželjnom načinu života, uključivanje nove medicinske terapije te redovne kontrole medicinskog stanja pacijenta kod kardiologa. Vrlo je važno ozbiljno pristupiti pacijentu s preboljelim IM da bi se spriječili daljnji kardiološki događaji uključujući smrt, reinfarkt i rehospitalizacije kao i minimizirali remodeling LV-a, prevenirali aritmije i srčano zatajivanje.

6.1. Preporuke za antitrombotičku terapiju nakon ACS/STEMI – ESC 2012.

Nakon preboljelog infarkta miokarda–STEMI indicirana je trajna antitrombotička terapija acetilsalicilnom kiselinom (75–100 mg). Ako postoji alergija na ASK, može se dati klopidogrel kao alternativa ASK. Dvojna antitrombotička terapija ASK⁺ prasugrel ili ASK⁺ tikagrelor ima prednost pred kombinacijom ASK⁺ klopidogrel za pacijente kod kojih je učinjen PCI.

Dvojna antitrombotička terapija se uzima 12 mjeseci nakon STEMI, a minimalno:

- 1 mjesec nakon postavljanja standardnog metalnog stenta (BMS, *bare metal stent*), te
- 6 mjeseci nakon postavljanja stenta koji luči lijek (DES, *drug-eluting stent*).

Za pacijente s trombom u lijevom ventrikulu minimum trajanja antikoagulantne terapije je 3 mjeseca. Kod pacijenata s jasnom indikacijom za antikoagulantnu terapiju (npr. AF s CHA₂DS₂–VASc Score ≥ 2 ili s umjetnom mehaničkom valvulom), antitrombotičkoj terapiji se mora dodati i antikoagulantna terapija. Ukoliko je indicirana trojna terapija (dvojna antitrombotička terapija i oralni antikoagulans), trajanje antitrombotičke terapije se minimizira kako bi se smanjio rizik krvarenja. U pojedinim pacijenata koji primaju ASK uz klopidogrel, mogu se dodati niske doze rivaroksabana (2,5 mg 2 x dnevno) ukoliko je rizik krvarenja nizak. Ukoliko kod pacijenata sa STEMI nije postavljen stent dvojna antitrombotička terapija je indicirana kroz 12 mjeseci. Kod pacijenata s visokim rizikom za krvarenje tijekom trajanja dvojne antitrombotičke terapije treba razmotriti davanje inhibitora protonske pume radi zaštite želučane sluznice

6.2. Beta blokatori

Beta blokatori umanjuju potrebu miokarda za kisikom smanjenjem otkucaja srca, sistemskog arterijskog tlaka i kontraktilnosti miokarda, a osim toga, produljenjem diastole, može se povećati perfuzija ishemičnog miokarda. Klinička ispitivanja pokazuju da terapija beta blokatorima smanjuje veličinu infarkta i učestalost rekurentnog infarkta i poboljšava prognozu pacijenta.

Oralnim beta blokatorima treba započeti u prva 24 sata u bolesnika sa STEMI koji nemaju znakova zatajivanja srca te povećanog rizika za kardiogeni šok ili druge kontraindikacije za korištenje oralnih beta blokatora (PR interval veći od 0,24 sekunde, srčani blok drugog ili trećeg stupnja, aktivna astma ili reaktivne bolesti dišnih putova). Faktori rizika za kardiogeni šok su sljedeći: dob > 70 godina, sistolički BP < 120 mm Hg, sinus tahikardija > 110 bpm ili broj otkucaja srca < 60 otkucaja u minuti – što je prisutan veći broj faktora rizika, to je veći rizik od razvoja kardiogenog šoka.

Beta blokatorima treba nastaviti liječenje tijekom i nakon hospitalizacije za sve bolesnike sa STEMI i bez kontraindikacija za njihovo korištenje, (194, 195, 196). Preporučuje se ordinirati intravenozne beta blokatore u vrijeme hospitalizacije pacijenta sa STEMI koji nemaju kontraindikacije za njihovo korištenje, a koji su hipertenzivni ili su u tijeku ishemije. Učinkovitost i sigurnost ranog rutinskog korištenja intravenoznih beta blokatora ispitana je u COMMIT/CCS-2 studiji (klopidogrel i metoprolol u infarkta miokarda Trial), (197, 198). Korist od beta blokatora u sekundarnoj prevenciji je ispitana u brojnim studijama i čini se da je ona najveća kod pacijenata s IM uz srčano popuštanje, LV disfunkcijom ili ventrikularnim aritmijama, (196). Dugotrajno rutinsko ordiniranje beta blokatora nakon nekompliciranog IM u bolesnika bez srčanog zatajivanja ili hipertenzije nije opravdano.

6.3. Nitrati

Vazodilacijsko djelovanje nitroglicerina pokazalo je da rezultira u smanjenju „preload“-a i smanjenju „afterload“-a, smanjenju srčanog rada i manjim zahtjevima miokarda za kisikom. Izravan učinak vazodilatacije na koronarne krvne žile poboljšava protok krvi miokarda. Njihova uporaba se preporučuje ukoliko je na koronarografskom nalazu uz target leziju AIM evidentirana signifikantna stenoza na drugim mjestima i drugim koronarnim žilama. Njihova uporaba u postinfarktnom periodu smanjuje učestalost boli u prsima.

6.4. ACE inhibitori i ARB (blokatori receptora angiotenzina)

ACE inhibitori angiotenzin–konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) dovode do proširenja krvnih žila i snižavanja razine angiotenzina II. Klinička ispitivanja pokazuju da ACE inhibitori značajno smanjuju rizik reinfarkta i drugih vaskularnih događaja. Kao i ACE inhibitori, ARB poboljšavaju klinički ishod u bolesnika s akutnom IM kompliciranim zatajenjem srca i LV sistoličkom disfunkcijom. Inhibitori angiotenzin–konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) trebaju se propisati unutar prva 24 sata svim pacijentima sa STEMI anteriorne stijenke, srčanim zatajivanjem ili smanjenjem ejekcijske frakcije (EF) manjom ili jednakom 40%, ukoliko nisu kontraindicirani, (199–201). Blokatore receptora angiotenzina (ARB) treba uključiti pacijentima sa STEMI koji imaju indikacije za ACE inhibitore, ali su netolerantni prema ACE inhibitorima, (202). Naime, u VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) studiji, utvrđeno je da Valsartan nije inferioran od Kaptoprila (203, 204, 205). Oralni ACE inhibitori smanjuju fatalne i nefatalne velike kardiovaskularne događaje u bolesnika sa STEMI, (206). Također, primjena ACE inhibitora se preporučuje za sve bolesnike sa STEMI i bez kontraindikacija za njihovo korištenje (207–211). Svoje zaštitno djelovanje pokazali su neovisno o korištenju drugih farmaceutika (tj. fibrinolitici, aspirin, beta blokatori i statini). Njihova klinička korist je najveća u skupini bolesnika visokog rizika (tj. prednji MI, $EF \leq 0,40$, HF, raniji MI i tahikardijom). Uloga rutinske dugoročne terapije ACE inhibitora u pacijenata niskog rizika nakon STEMI koji su revaskularizirani i tretirani s agresivnom terapijom za snižavanje lipida nije toliko sigurna.

6.5. Statini

Statini se koriste za snižavanje LDL kolesterola, povećavaju udio lipoproteina visoke gustoće (HDL), a smanjuju vrijednosti triglicerida. U bolesnika nakon IM, terapija statinima poboljšava stabilizaciju plaka i smanjuje rizik za moguće buduće koronarne događaje.

6.6. Selektivni blokatori aldosterona

Selektivni blokatori aldosterona ograničavaju formiranje kolagena i remodeling lijeve klijetke nakon akutnog IM, a također imaju povoljan učinak na neurohormonalni profil. Unatoč tretmanu s ACE inhibitorima i beta blokatorima, pacijenti s oslabljenom sistoličkom funkcijom LV nakon AIM imaju povećan rizik zbog zatajenja srca i povećanu smrtnost, dijelom zbog progresivnog pogoršanja funkcije LV-a koje proizlazi iz strukturne pregradnje

lijeve klijetke. Treba imati na umu da antagoniste aldosterona treba koristiti s velikim oprezom ili uopće ne u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili hiperkalijemijom.

Antagoniste aldosterona treba dati pacijentima sa STEMI, bez kontraindikacija za njihovu primjenu, koji su već primali ACE inhibitore i beta blokatore, koji imaju EF manju ili jednaku 40% i simptomatično srčano zatajivanje ili šećernu bolest. EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival) studija pokazala je korist uporabe antagonista aldosterona, eplerenona, uz ostalu optimalnu medicinsku terapiju (ukoliko je kreatinin $\leq 2,5$ mg/dl u muškaraca i $\leq 2,0$ mg/dl u žena, kalij $\leq 5,0$ mmol/L) 3 do 14 dana nakon STEMI s EF $\leq 0,40$ i simptomatičnim srčanim zatajenjem ili šećernom bolesti. Post hoc analiza EPHEUS studije pokazala je vremensku ovisnost učinka liječenja od eplerenona. Ranije uvođenje lijeka (< 7 dana) dovodi do značajno smanjene stope od svih uzroka smrti, iznenadne srčane smrti, i kardiovaskularne smrtnosti/hospitalizacije.

7. KONTROLA GLIKEMIJE, VRIJEDNOSTI KRVNOG TLAKA I LIPIDA NAKON AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA

Za pacijente koji su preboljeli IM, kontrola glikemije, krvnog tlaka i kolesterola je vrlo važna za oporavak i smanjenje KVB. U bolesnika sa šećernom bolesti, cilj glikemije sastoji se od postizanja vrijednosti HbA1c < 7,0%. Hiperglikemija doprinosi mikrovaskularnoj bolesti, te je poznati faktor rizika za IM. Željene vrijednosti krvnog tlaka su one manje od 135/85 mm Hg (a manje od 130/80 mm Hg u bolesnika sa šećernom bolesti, renalnom insuficijencijom ili zatajenjem srca). U bolesnika sa šećernom bolesti i u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolesti (sekundarna prevencija) ciljevi liječenja su: ukupni kolesterol treba biti niži od 4,5 mmol/L, a LDL-kolesterol niži od 2,5 mmol/L.

8. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Pacijenti s akutnim infarktom miokarda sa ST–elevacijom i šećernom bolesti tipa 2 liječeni primjenom ishemijskog postkondicioniranja u toku primarne perkutane koronarne intervencije imaju:

- bolji ishod kardiovaskularne bolesti,
- bolju ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (manju zonu lezije akutnog infarkta miokarda),
- manju incidenciju reinfarkta miokarda,

u odnosu na pacijente s akutnim infarktom miokarda sa ST–elevacijom koji su liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom bez primjene ishemijskog postkondicioniranja.

9. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati da li uporaba ishemijskog postkondicioniranja u toku primarne perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 s akutnim infarktom miokarda – STEMI smanjuje zonu lezije akutnog infarkta miokarda u odnosu na bolesnike sa šećernom bolesti tipa 2 i akutnim infarktom miokarda – STEMI, koji su liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom bez uporabe ishemijskog postkondicioniranja.
2. Ispitati incidenciju ranih komplikacija, incidenciju reinfarkta, te ispitati zastupljenost postinfarktne angine pectoris kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda – STEMI i šećernom bolesti tipa 2 koji su u toku primarne perkutane koronarne intervencije tretirani ishemijskim postkondicioniranjem u odnosu na bolesnike sa šećernom bolesti tipa 2 i akutnim infarktom miokarda – STEMI koji nisu u toku primarne perkutane koronarne intervencije tretirani ishemijskim postkondicioniranjem.

10. ISPITANICI I NAČIN ISTRAŽIVANJA

10.1. Ispitanici

U ovo prospektivno randomizirano ispitivanje uključeno je ukupno 100 pacijenata s akutnim infarktom miokarda – STEMI (infarkt miokarda sa ST elevacijom) i šećernom bolesti tipa 2, podijeljenih u dvije skupine. Prvu skupinu pacijenata čine pacijenti prosječne dobi od 60 godina s akutnim infarktom miokarda – STEMI i šećernom bolesti tipa 2, liječeni ishemijskim postkondicioniranjem u tijeku primarne perkutane koronarne intervencije. Drugu skupinu pacijenata čine pacijenti prosječne dobi od 60 godina s akutnim infarktom miokarda – STEMI i šećernom bolesti tipa 2 liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom bez primjene ishemijskog postkondicioniranja. Pacijenti su se nasumično uvrstili u kontrolnu i istraživačku skupinu. Svi pacijenti su potpisali informirani pristanak prema preporukama Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ključni kriteriji za ulazak pacijenata u istraživanje bili su sljedeći. Pacijenti su morali biti liječeni inzulinskom terapijom najmanje godinu dana prije ulaska u istraživanje, koja je ordinirana zbog neadekvatne regulacije šećerne bolesti oralnim antidijabeticima. Vrijeme proteklo od početka simptoma do početka primarne perkutane koronarne intervencije kod svih pacijenata uključenih u istraživanje manje je od 120 minuta, prema preporukama American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA). Isključni kriteriji za ulazak pacijenata u istraživanje su bili sljedeći: ranije preboljeli infarkt miokarda, ranije srčane dekompenzacije (odnosno pacijenti s NYHA III, IV), te pacijenti kojima se zbog ozbiljnosti koronarografskog nalaza odmah pristupilo aortokoronarnom premoštenju – CABG.

10.2. Protokol ispitivanja

Istraživanje je provedeno prospektivno na Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centru Sarajevo (KCUS), Sarajevo, Bosna i Hercegovina, u razdoblju od siječnja 2013. do prosinca 2014. godine. Bolesnici uključeni u ispitivanje su prema aktualnim smjernicama imali indikaciju za dijagnostičku koronarografiju i perkutanu koronarnu intervenciju kojoj su podvrgnuti unutar manje od 120 minuta, prema preporukama American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA). Svi bolesnici prije PCI-a primili su dozu zasićenja (engl. Loading dose) od 600 mg klopidogrela i 300 mg acetilsalicilne kiseline uz nefrakcionirani heparin za vrijeme intervencije. Tokom perkutane

koronarne intervencije svim pacijentima na ciljanu leziju postavljen je „drug-eluting stent“, stent koji luči lijek (Cypher Sirolimus eluting Coronary stent). Prvoj grupi pacijenta u tijeku perkutane koronarne intervencije učinjeno je postkondicioniranje, četiri kratka razdoblja reperfuzije i četiri kratka razdoblja okluzije koja se međusobno izmjenjuju, svaka u trajanju od po 30 sekundi, prema protokolu koji su postavili Shimitzu i suradnici, (191).

Neposredno nakon perkutane koronarne intervencije vršila se procjena koronarografskog nalaza svim pacijentima prema Syntax score-u (angiografsko gradiranje radi određivanja složenosti bolesti koronarnih arterija). Zatim, prvog dana hospitalizacije svim pacijentima određivana je procjena rizika kardiovaskularnih incidenata TIMI RISC SCOR za STEMI (kliničko izračunavanje rizika koji pacijente klasificira u pacijente s niskim i visokim rizikom za predviđenu 30 dnevnu smrtnost, te ostale velike kardiogene događaje). Rana procjena rizika osigurava bolesniku i njegovoj obitelji, kao i medicinskom osoblju, informaciju o očekivanoj prognozi stanja bolesnika, a kasna procjena rizika pokušava identificirati pacijente koji su pod povećanim rizikom za kasne aritmije i ostalu smrtnost.

Tijekom prve hospitalizacije bilježio se biohumoralni porast enzima (troponin, kreatin kinaze MB izoenzim) i to: inicijalni troponin i kreatin kinaze MB izoenzim (CK-MB), zatim nakon 12 sati, nakon 24 sata, te svaki drugi dan do 8-og dana hospitalizacije, čime se nastojala evidentirati maksimalna vrijednost (peak) biohumoralnog porasta enzima kao i brzina njegovog pada. Sedmog dana hospitalizacije ispitala se zona lezije ehokardiografskim pregledom kojim se utvrđivala ejijska frakcija lijeve klijetke (prema Simpsonu) i prema Wall Motion Score Index-u (WMSI-u) procjena pokreta regionalnih srčanih zidova. Tijekom čitave hospitalizacije bilježili su se sljedeći kardijalni incidenti koji su nastali za vrijeme hospitalizacije pacijenta: poremećaji ritma – ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija (VF, VT), poremećaji provođenja impulsa, rana restenoza stenta, rana dekompenzacija, kardiogeni urušaj i smrt. Svim pacijentima, ukoliko nisu postojale kontraindikacije, kroz 12 mjeseci ordinirana je, prema preporukama ACC Foundation (ACCF) American Heart Association (AHA), slijedeća medikamentozna terapija: dvojna antitrombotička terapija: acetilsalicilna kiselina (100 mg) uz klopidogrel (75 mg), (kod pacijenata s jasnom indikacijom za antikoagulantnu terapiju, npr. AF s CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 2 ili s umjetnom mehaničkom valvulom; antitrombotičkoj terapiji dodavala se i antikoagulantna terapija), zatim ACE-inhibitor (klinička ispitivanja pokazala su da ACE inhibitori značajno smanjuju rizik reinfarkta i drugih vaskularnih događaja), beta-blokator (klinička ispitivanja pokazuju da terapija beta blokatorima smanjuje veličinu infarkta i

učestalost rekurentnog infarkta i poboljšava prognozu pacijenta), statini (u bolesnika nakon akutnog infarkta miokarda terapija statinima poboljšava stabilizaciju plaka i smanjuje rizik za moguće buduće koronarne događaje). Nitrati su ordinirani pacijentima ukoliko se na koronarografskom nalazu uz target leziju akutnog infarkta miokarda evidentirala signifikantna stenoza na drugim mjestima i drugim koronarnim krvnim žilama. Zatim, svim pacijentima tijekom otpusta dana su detaljna uputstva za redovnu kontrolu glikemije, krvnog tlaka i kolesterola, koji su vrlo važni za oporavak i smanjenje kardiovaskularne bolesti. Cilj glikemije sastojao se od postizanja vrijednosti HbA1c < 7,0%, željene vrijednosti krvnog tlaka manje od 135/85 mm Hg, ukupni kolesterol niži od 4,5 mmol/L, a LDL-kolesterol niži od 2,5 mmol/L.

Follow-up je učinjen godinu dana nakon akutnog infarkta miokarda – STEMI. Tijekom follow-up pregleda kontrolnim ehokardiografskim pregledom utvrdila se ejekcijska frakcija lijeve klijetke (prema Simpsonu) i izračunao se WMSI. U tijeku kontrolnog pregleda anamnestičkim ispitivanjem utvrdilo se postojanje dotadašnjih kardiovaskularnih događaja (stabilna i nestabilna angina pectoris, reinfarkt miokarda, poremećaji srčanog ritma i dekompenzacija srca) zbog kojih je pružena hitna medicinska pomoć ili je pacijent bolnički liječen. Zatim, ergometrijom – testom opterećenja objektiviziralo se postojanje postinfarktne angine pectoris.

10.3. Laboratorijske metode

10.3.1. Određivanje razine troponina

U doktorskoj disertaciji se za određivanje vrijednosti troponina koristio Siemens Healthcare Global, Stratus CS 200 Acute Cardiac Care troponin Analyzer. U tijeku istraživanja biohumoralni porast troponina pratio se na sljedeći način: mjerio se inicijalni troponin, a zatim nakon 12 sati, nakon 24 sata, te svaki drugi dan do 8-og dana hospitalizacije, čime se željelo evidentirati peak biohumoralnog porasta troponina kao i brzina njegovog pada. Troponini se smatraju najvažnijim biomarkerom za dijagnosticiranje AIM. Riječ je o srčanom troponinu I, ili cTnI, čije se povišenje očekuje obično unutar 8 sati. Povišenje troponina iznad normalne vrijednosti je praktički uvijek srčanog podrijetla i riječ je o vrlo specifičnom i osjetljivom pokazatelju nekroze miokarda (srčanih stanica). Dok se CK-MB povećava 10 do 20 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti, cTnT i cTnI obično se povećavaju više

od 20 puta iznad referentnih vrijednosti. Dakle, troponini su osjetljivi i specifični markeri za akutni infarkt miokarda.

10.3.2. Određivanje razine kreatin kinaze MB izoenzima (CK-MB)

U doktorskoj disertaciji se za određivanje vrijednosti CK-MB koristio Siemens Healthcare Global, Stratus CS 200 Acute Cardiac Care troponin Analyzer. U tijeku istraživanja biohumoralni porast CK-MB pratio se na sljedeći način: mjerio se inicijalni CK-MB, a zatim nakon 12 sati, nakon 24 sata, te svaki drugi dan do 8-og dana hospitalizacije, čime se željelo evidentirati peak biohumoralnog porasta CK-MB enzima kao i brzina njegovog pada. Među laboratorijskim pokazateljima bitnim za dijagnozu srčanog infarkta smatra se enzim kreatin kinaza (CK), odnosno izoenzim – MB. Važno je napomenuti da povišenje CK-MB-a kod infarkta miokarda možemo očekivati otprilike 2–6 sati nakon početka tegoba, a može postizati povišenja i 2–3 dana nakon infarkta. Uporaba CK-MB je korisna za dijagnosticiranje reinfarkta kada vrijednost troponina ostaje povišena duže vrijeme.

10.4. Metode istraživanja

10.4.1. Koronarografija

Koronarografski pregled i pPCI vršili su se pomoću kardiološkog stroja za kateterizaciju srca Siemens Healthcare Global, Artis Zee. Primarna PCI (primarna perkutana koronarna intervencija, PPCI) je zlatni standard u reperfuzijskom liječenju akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST–segmenta (STEMI). Kad se uspoređi s trombolitičkom terapijom, PPCI dovodi do značajnog smanjenja ponovne ishemije s 21 % uz trombolizu na 6 % nakon primarnog PCI, te smanjenja kardijalnih zbivanja: smanjenja općeg mortaliteta (9 % prema 7 %), smanjenja reinfarkta (7 % prema 3 %), moždanog udara (2 % prema 1 %) i kombinacije ovih događaja (14 % prema 8 %), u kratkoročnom i dugoročnom praćenju. Predilatacija lezije običnim balonom nije obvezujuća prema protokolu, te je odluka o njenoj primjeni do sada bila diskrecijsko pravo intervencijskog kardiologa. **Ishemijsko postkondicioniranje** je postupak koji se izvodi u tijeku primarne perkutane koronarne intervencije. Sastoji se od četiri kratka razdoblja reperfuzije i četiri kratka razdoblja okluzije koja se međusobno izmjenjuju, svaka u trajanju po 30 sekundi, prema protokolu koji su postavili Shimitzu i suradnici, (191). Postkondicioniranje potiče unutarne mehanizme koji smanjuju reperfuzijsku ozljedu, normaliziraju pH tkiva, te smanjuju oksidativni stres. Baloni kojima su se obavljale okluzije u stalnoj su uporabi u našem Laboratoriju za invazivnu i intervencijsku kardiologiju, pa stoga

ovo ispitivanje nije predstavljalo dodatni rizik za ispitanike u odnosu na standardni rizik koji nosi dijagnostička koronarografija i PCI kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom.

10.4.2. Ehokardiografski pregled

Ehokardiografski pregled vršio se na GE Healthcare, Vivid 7 ultrazvučnom aparatu, N-3191 Horten, Norway. Ehokardiografskim pregledom utvrdila se ejekcijska frakcija lijeve klijetke i izračunao se WMSI – procjena pokreta regionalnih srčanih zidova. Ejekcijska frakcija (EF) je dobivena modificiranom biplane Simpsonovom metodom iz apikalnog presjeka 2 i 4 šupljine. Izračunavanje WMSI radilo se tako da je zid lijevog ventrikula podijeljen na 16 segmenata i kontraktilnost svakog segmenta je vizualno procijenjena i bodovana prema ljestvici od 1 = normalno, 2 = hipokinezija, 3 = akinezija, 4 = diskinezija. Navedena mjerenja radila su se sedmog dana hospitalizacije nakon akutnog infarkta miokarda – STEMI, i u follow up-u, godinu dana nakon preboljenog akutnog infarkta miokarda – STEMI.

10.4.3. Ergometrija – test opterećenja

Godinu dana nakon preboljelog akutnog infarkta miokarda – STEMI, u toku follow up-a, vršila se ergometrija – test opterećenja. Test se izvodio na pokretnoj traci (protokol po Bruceu, Treadmill T2100 s Cardiosoftom V6.7 EKG Stress). Ova neinvazivna metoda služi za dijagnosticiranje koronarne bolesti. Njome se pacijent podvrgava standardiziranom i mjerljivom opterećenju u uvjetima oksidativnog stresa. Potreba miokarda za kisikom u određenom naporu je fiksna pa se u odgovarajućem opterećenju mogu javiti tipična anginozna bol te ishemijske promjene ST–segmenta, čime dolazi do objektiviziranja postojanja angine pectoris.

11. STATISTIČKA ANALIZA

Podaci su analizirani statističkim postupcima ispitivanja razlika i povezanosti s pomoću programa SPSS 21 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) i MedCalc Statistical Software version 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgija; <http://www.medcalc.org>; 2014). Normalnom raspodjelom kontinuirane varijable smatrala se svedenost i zaobljenost raspodjela manja od 1. Također se pravilnost raspodjele provjerila Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Mjere centralne tendencije i raspršenja kontinuiranih varijabla opisno su izražene medijanom i rasponom za dob odnosno medijanom i 25. te 75. percentilom za varijable koje su imale raspodjelu različitu od normalne. Mjere centralne tendencije i raspršenja kontinuiranih varijabla koje nisu imale raspodjelu drugačiju od normalne opisno su izražene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Nominalni pokazatelji prikazani su raspodjelom učestalosti po skupinama i udjelom. Za utvrđivanje razlika između dva nezavisna uzorka s normalnom raspodjelom uporabljen je Studentov t-test, a s nenormalnom raspodjelom Mann-Whitneyjev U-test za neparametrijsku analizu. Za utvrđivanje razlika između dvaju zavisnih uzoraka nepravilne raspodjele korišten je Wilcoxonov test. Za utvrđivanje razlika među proporcijama između više od dva nezavisna uzorka uporabljen je Pearsonov χ^2 , a onda χ^2 za post hoc analizu. Za utvrđivanje povezanosti uzorka uporabljeni su Kendallov tau-koeficijent i Spearmanov rho-test za neparametrijsku analizu, Pearsonov koeficijent povezanosti za pravilno raspodijeljene kontinuirane varijable te metoda parcijalne korelacije za analizu utjecaja pojedine varijable na povezanost drugih, uz kontrolu. Prediktivne vrijednosti kontinuiranih varijabla, osjetljivost i specifičnost testa, kao i pozitivni te negativni omjeri vjerojatnosti i prediktivne vrijednosti dobiveni su ROC-analizom. Vjerojatnost pod pretpostavkom nul-hipoteze za dobivanje rezultata jednakog ili različitog od opaženoga postavljena je na granicu od 0,05.

12. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 99 ispitanika. Podijeljeni su u dvije skupine, kontrolnu s 49 ispitanika i skupinu nazvanu „Ispitivana“ u kojoj je bilo 50 ispitanika kojima je prije primarne PCI učinjeno ishemijsko postkondicioniranje.

U uzorku nije bilo razlike u dobi ispitanika između kontrolne skupine i ispitivane skupine, kako je prikazano u tablici 3.

Tablica 3. Dobi ispitanika po skupinama

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	Minimum	Maksimum	Z	P
Dob (god.)	Kontrolna	58	40	81	-1,251	0,211
	Ispitivana	62	44	83		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

Nije bilo razlike u učestalosti korištenja terapije u ispitanika po skupinama prije infarkta miokarda, kako je prikazano u tablici 4.

Tablica 4. Učestalost korištenja terapije između skupina ispitanika prije infarkta miokarda

			Terapija prije infarkta		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	37 (75,5)	12 (24,5)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	32 (64,0)	18 (36,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	69 (69,7)	30 (30,3)	99 (100)

$$\chi^2 = 1,552; P = 0,213.$$

Ispitanici u ispitivanoj i kontrolnoj skupini nisu se međusobno razlikovali u učestalosti ranijih infarkta miokarda (tablica 5.).

Tablica 5. Učestalost prethodnih kardijalnih incidenata po skupinama

			Dotadašnji kard. incidenti		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	46 (93,9)	3 (6,1)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	44 (88,0)	6 (12,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	90 (90,9)	9 (9,1)	99 (100)

$$\chi^2 = 1,034; P = 0,309.$$

Tablica 6. prikazuje vrijednosti ejekeijske frakcije i WMSI sedmog dana nakon infarkta miokarda između skupina ispitanika. Ispitanici u ispitivanoj skupini nisu se znakovito razlikovali od ispitanika u kontrolnoj skupini po vrijednostima ejekeijske frakcije i WMSI sedmog dana nakon infarkta miokarda.

Tablica 6. Vrijednosti ejekeijske frakcije i WMSI sedmog dana nakon infarkta miokarda između skupina ispitanika

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Ejekeijska frakcija (%)	Kontrolna	45,00	35,00	50,00	-0,423	0,673
	Ispitivana	45,00	35,00	50,00		
WMSI	Kontrolna	1,90	1,70	2,10	-0,377	0,706
	Ispitivana	1,80	1,70	2,10		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

U tablici 7. prikazane su vrijednosti kretanja troponina od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Znakovita razlika postojala je u vrijednostima troponina 4. dana nakon infarkta. Ispitanici u kontrolnoj skupini imali su veće vrijednosti u odnosu na ispitanike u ispitivanoj skupini.

Tablica 7. Koncentracije troponina po skupinama ispitanika

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Troponin, multi dan (ng/mL)	Kontrolna	16,00	7,00	23,00	-1,254	0,210
	Ispitivana	11,50	3,00	23,00		
Troponin (24 sata) (ng/mL)	Kontrolna	58,00	33,00	94,00	-1,123	0,261
	Ispitivana	44,50	27,00	71,00		
Troponin 4. dan (ng/mL)	Kontrolna	28,00	18,00	47,00	-2,027	0,043
	Ispitivana	18,50	10,00	34,00		
Troponin 7. dan (ng/mL)	Kontrolna	4,00	0,00	12,00	-0,700	0,484
	Ispitivana	3,50	0,00	9,00		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

U tablici 8. prikazane su vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB, također od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Nije bilo razlike između kontrolne i ispitivane skupine ispitanika.

Tablica 8. Koncentracije kreatin kinaze izoenzima MB po skupinama ispitanika

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
CK-MB, nulti dan (U/L)	Kontrolna	32,00	25,00	52,00	-1,082	0,279
	Ispitivana	38,00	27,00	57,00		
CK-MB 24 sata (U/L)	Kontrolna	114,00	79,00	317,00	-1,064	0,287
	Ispitivana	190,50	97,00	325,00		
CK-MB 4. Dan (U/L)	Kontrolna	25,00	20,00	31,00	-0,403	0,687
	Ispitivana	24,00	21,00	29,00		
CK-MB 7. Dan (U/L)	Kontrolna	21,00	19,00	24,00	-0,549	0,583
	Ispitivana	21,00	19,00	24,00		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost

Ukupni broj komplikacija do sedmog dana nakon infarkta miokarda nije se razlikovao između ispitanika u kontrolnoj i ispitivanoj skupini kako je prikazano u tablici 9.

Tablica 9. Učestalost komplikacija po skupinama

			Komplikacije		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	48 (98,0)	1 (2,0)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	48 (96,0)	2 (4,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	96 (97,0)	3 (3,0)	99 (100)

$$\chi^2 = 0,323; P = 0,570.$$

U tablici 10. je prikazana učestalost aritmija unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike između kontrolne i ispitivane skupine.

Tablica 10. Učestalost aritmija po skupinama

			Aritmija		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	41 (83,7)	8 (16,3)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	42 (84,0)	8 (16,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	83 (83,8)	16 (16,2)	99 (100)

$$\chi^2 = 0,002; P = 0,965.$$

Tablica 11. prikazuje učestalost rane stenoze po skupinama. Nije bilo razlike u učestalosti stenoze unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika.

Tablica 11. Učestalost rane stenoze po skupinama

			Rana stenoza		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	47 (95,9)	2 (4,1)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	48 (96,0)	2 (4,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	95 (96,0)	4 (4,0)	99 (100)

$$\chi^2 < 0,001; P = 0,984.$$

Između ispitanika u ispitivanoj skupini nije bilo znakovite razlike u dekompenzaciji srca unutar sedam dana od infarkta miokarda u odnosu na ispitanike u kontrolnoj skupini. U tablici 12. prikazana je učestalost dekompenzacije srca ispitanika.

Tablica 12. Učestalost dekompenzacije srca u ispitanika unutar sedam dana od infarkta miokarda

			Dekompenzacija srca		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	49 (100)	0 (0)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	47 (94)	3 (6)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	96 (97)	3 (3)	99 (100)

$$\chi^2 = 3,032; P = 0,082.$$

U tablici 13. prikazana je učestalost smrtnog ishoda u ispitanika po podskupinama. U kontrolnoj skupini ispitanika nije bilo smrtnih ishoda, dok su u ispitivanoj skupini dva ispitanika umrla.

Tablica 13. Učestalost smrtnog ishoda u ispitivanoj i kontrolnoj skupini ispitanika

			Stanje		Ukupno
			Živ/ Živa	Umro/ umrla	
Skupina	Kontrolna	N (%)	49 (100)	0 (0)	49 (49,5)
	Ispitivana	N (%)	48 (96,0)	2 (4,0)	50 (50,5)
Ukupno		N (%)	97 (98,0)	2 (2,0)	99 (100)

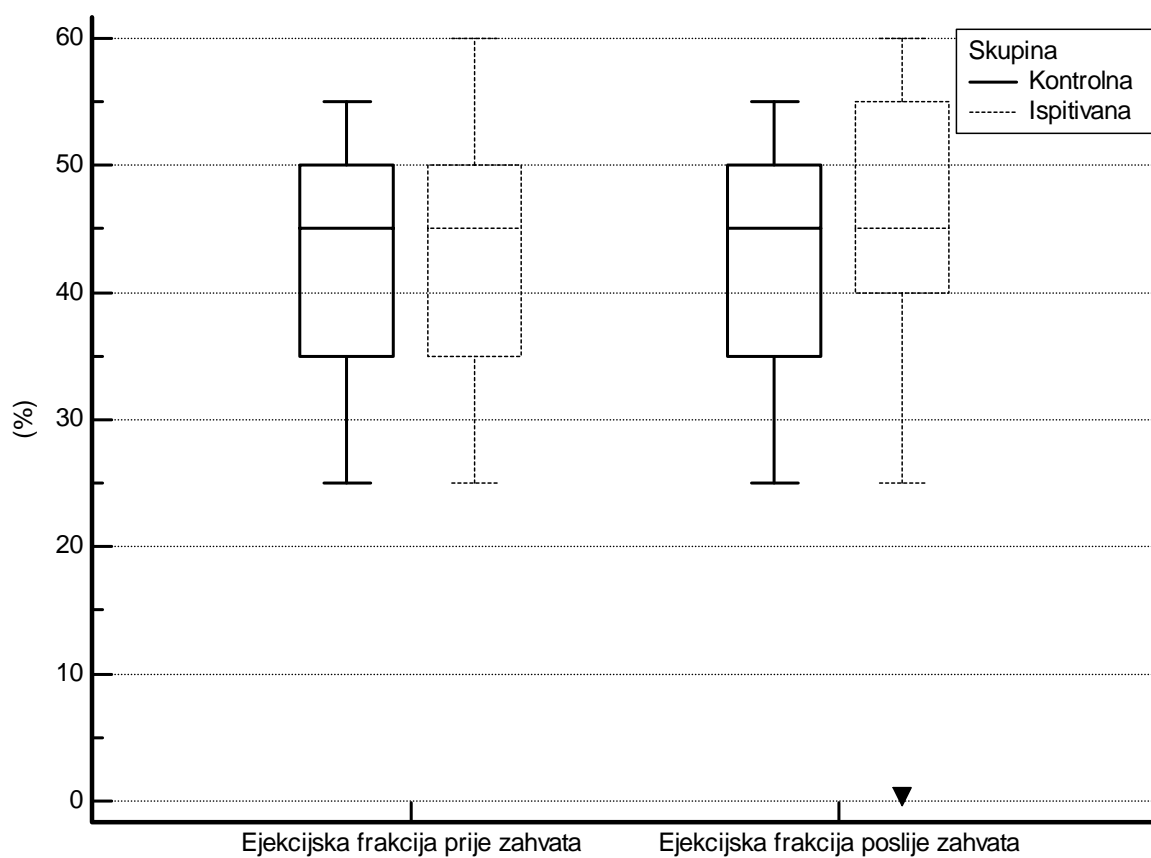
$$\chi^2 = 2,000; P = 0,157.$$

Nakon godinu dana, na kontrolnom pregledu, nije pokazana znakovita razlika u ejekcijskoj frakciji i WMSI između skupina ispitanika. U tablici 14. prikazane su vrijednosti spomenutih varijabli, kao i na slici 7.

Tablica 14. Vrijednosti ejakcijske frakcije i WMSI pri kontrolnom pregledu po skupinama ispitanika

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Ejakcijska frakcija, kontrolni pregled (%)	Kontrolna	45,00	35,00	50,00	-1,235	0,217
	Ispitivana	45,00	40,00	55,00		
WMSI, kontrolni pregled	Kontrolna	1,90	1,60	2,10	-1,456	0,145
	Ispitivana	1,75	1,50	2,00		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Mann-Whitney), P – statistička vjerojatnost



Slika 7. Vrijednosti ejakcijskih frakcija prije i poslije zahvata između skupina ispitanika

Pronađena je malena, ali statistički znakovita razlika u ejeckijskoj frakciji u ukupnom uzorku u prvoj hospitalizaciji i pri kontrolnom pregledu ($Z = -2,135$; $P = 0,033$) kako je prikazano u tablici 15. Ejeckijska frakcija u ukupnom uzorku bila je nešto veća pri kontrolnom pregledu u odnosu na ejeckijsku frakciju pri prvoj hospitalizaciji. Analizirajući ejeckijsku frakciju po skupinama pri prvoj hospitalizaciji i kontrolnom pregledu, nije pokazana razlika ni u kontrolnoj ($Z = -1,115$; $P = 0,248$), ni u ispitivanoj skupini ($Z = -1,812$; $P = 0,070$).

Tablica 15. Ejeckijska frakcija u ukupnom uzorku ispitanika

Varijabla	Vrijeme pregleda	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Ejeckijska frakcija (%)	Inicijalno	45,00	35,00	50,00	-2,135	0,033
	Kontrolno	45,00	40,00	52,00		

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Wilcoxon), P – statistička vjerojatnost

Pronađena je statistički znakovita negativna povezanost TIMI risk zbroja i ejeckijske frakcije pri infarktu miokarda ($r_s = -0,262$; $P = 0,009$). Što je TIMI risk zbroj bio veći, to je vrijednost ejeckijske frakcije bila manja. Slična povezanost pokazana je za Sintax zbroj i ejeckijsku frakciju pri infarktu miokarda ($r_s = -0,318$; $P = 0,001$) odnosno kontrolnom pregledu ($r_s = -0,293$; $P = 0,004$).

U tablici 16. je prikazana učestalost ponovnog infarkta miokarda po skupinama pri kontrolnom pregledu. Analizirajući komplikacije pri kontrolnom pregledu ustanovljeno je da nije bilo ponovljenog infarkta miokarda.

Tablica 16. Učestalost ponovnog infarkta miokarda po skupinama pri kontrolnom pregledu

			Ponovni infarkt miokarda		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	49 (100)	0 (0)	49 (50,5)
	Ispitivana	N (%)	48 (100)	0 (0)	48 (49,5)
Ukupno		N (%)	99 (100)	0 (0)	97 (100)

U tablici 17. je prikazana učestalost ponovne stenoze po skupinama pri kontrolnom pregledu. Nije pokazana razlika u učestalosti ponovne stenoza krvnih žila srca između ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini pri kontrolnom pregledu.

Tablica 17. Učestalost ponovne stenoze po skupinama pri kontrolnom pregledu

			Ponovna stenoza		Ukupno
			Ne	Da	
Skupina	Kontrolna	N (%)	49 (100)	0 (0)	49 (50,5)
	Ispitivana	N (%)	47 (97,9)	1 (2,1)	48 (49,5)
Ukupno		N (%)	96 (99,0)	1 (1)	97 (100)

$$\chi^2 = 1,031; P = 0,310.$$

U tablici 18. je prikazan ishod ergometrije poslije intervencije po skupinama pri kontrolnom pregledu. Nije bilo razlike u ishodu ergometrije pri kontrolnom pregledu između ispitanika u ispitivanoj u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini.

Tablica 18. Ishod ergometrije poslije intervencije po skupinama pri kontrolnom pregledu

			Ergometrija		Ukupno
			Uredna	Patološka	
Skupina	Kontrolna	N (%)	45 (91,8)	4 (8,2)	49 (50,5)
	Ispitivana	N (%)	42 (87,5)	6 (12,5)	48 (49,5)
Ukupno		N (%)	87 (89,7)	10 (10,3)	97 (100)

$$\chi^2 = 0,493; P = 0,483.$$

U tablici 19. prikazan je tijek kretanja vrijednosti troponina unutar sedam dana od infarkta miokarda u kontrolnoj skupini ispitanika. Vidljiv je trend pada vrijednosti.

Tablica 19. Koncentracije troponina u kontrolnoj skupini ispitanika tijekom hospitalizacije nakon infarkta miokarda

Varijabla	Skupina	Statistika		
		Medijan	25. P.	75. P.
Troponin, nulti dan (ng/mL) (A)	Kontrolna	16,00	7,00	23,00
Troponin (24 sata) (ng/mL) (B)	Kontrolna	58,00	33,00	94,00
Troponin 4. dan (ug/mL) (C)	Kontrolna	28,00	18,00	47,00
Troponin 7. dan (ng/mL) (D)	Kontrolna	4,00	0,00	12,00

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Wilcoxon), P – statistička vjerojatnost

A : B – Z = -5,984, P < 0,001; A : C – Z = -4,433, P < 0,001; A : D – Z = -4,145, P < 0,001.

B : C – Z = -5,821, P < 0,001 ; B : D – Z = -6,093, P < 0,001.

C : D – Z = 6,094, P < 0,001.

U tablici 20. prikazan je tijek kretanja vrijednosti troponina unutar sedam dana od infarkta miokarda u ispitivanoj skupini ispitanika. Također je vidljiv trend pada vrijednosti kao i u kontrolnoj skupini.

Tablica 20. Koncentracije troponina u ispitivanoj skupini ispitanika tijekom hospitalizacije nakon infarkta miokarda

Varijabla	Skupina	Statistika		
		Medijan	25. P.	75. P.
Troponin, nulti dan (ng/mL) (A)	Ispitivana	11,50	3,00	23,00
Troponin (24 sata) (ng/mL) (B)	Ispitivana	44,50	27,00	71,00
Troponin 4. dan (ng/mL) (C)	Ispitivana	18,50	10,00	34,00
Troponin 7. dan (ng/mL) (D)	Ispitivana	3,50	0,00	9,00

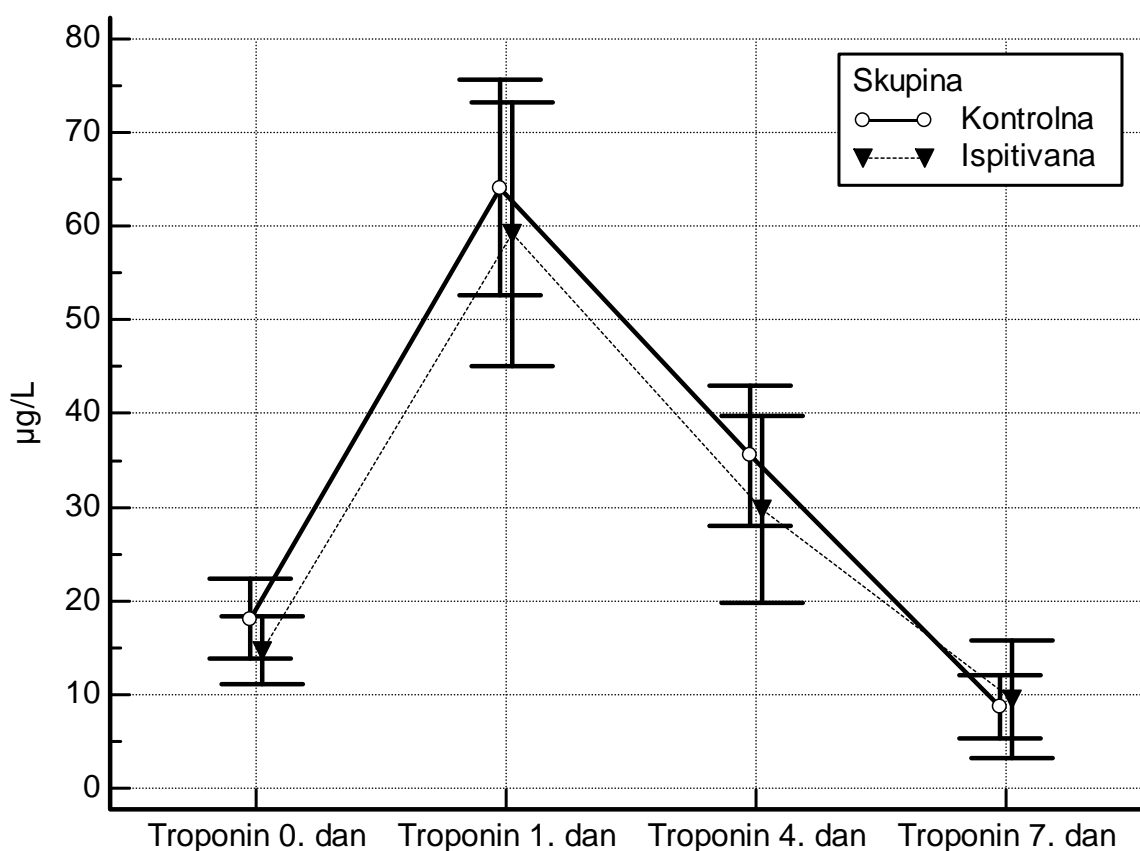
25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Wilcoxon), P – statistička vjerojatnost

A : B – Z = -5,675, P < 0,001; A : C – Z = -4,246, P < 0,001; A : D – Z = -3,810, P < 0,001.

B : C – Z = -6,121, P < 0,001; B : D – Z = -6,155, P < 0,001.

C : D – Z = -5,969, P < 0,001.

Na slici 8. grafički je prikazano kretanje vrijednosti kreatin kinaze između skupina ispitanika tijekom sedam dana nakon infarkta miokarda



Slika 8. Vrijednosti troponina tijekom nultog, prvog, četvrtog i sedmog dana između skupina ispitanika

U tablici 21. prikazan je tijek kretanja vrijednosti kreatin kinaze unutar sedam dana od infarkta miokarda u kontrolnoj skupini ispitanika. Pronađena je znakovito manja vrijednost sedmog dana nakon infarkta miokarda u odnosu na prvi dan nakon infarkta miokarda. Sličnu raspodjelu vrijednosti imali su ispitanici u ispitivanoj skupini što je prikazano u tablici 22.

Tablica 21. Koncentracije kreatin kinaze izoenzima MB u kontrolnoj skupini ispitanika tijekom hospitalizacije

Varijabla	Skupina	Statistika		
		Medijan	25. P.	75. P.
CK-MB, nulti dan (U/L)	Kontrolna	32,00	25,00	52,00
CK-MB 24 sata (U/L)	Kontrolna	114,00	79,00	317,00
CK-MB 4. Dan (U/L)	Kontrolna	25,00	20,00	31,00
CK-MB 7. Dan (U/L)	Kontrolna	21,00	19,00	24,00

CK-MB – Kreatin kinaza izoenzim MB (*Creatine Kinase – Myocardial Band*),

25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Wilcoxon), P – statistička vjerojatnost

A : B – Z = -6,093, P < 0,001; A : C – Z = -2,338, P = 0,019; A : D – Z = -4,204, P < 0,001.

B : C – Z = -6,093, P < 0,001; B : D – Z = -6,093, P < 0,001.

C : D – Z = -4,975, P < 0,001.

Tablica 22. Koncentracije kreatin kinaze izoenzima MB u ispitivanoj skupini ispitanika tijekom hospitalizacije nakon infarkta miokarda

Varijabla	Skupina	Statistika		
		Medijan	25. P.	75. P.
CK-MB, nulti dan (U/L)	Ispitivana	11,50	3,00	23,00
CK-MB 24 sata (U/L)	Ispitivana	44,50	27,00	71,00
CK-MB 4. Dan (U/L)	Ispitivana	18,50	10,00	34,00
CK-MB 7. Dan (U/L)	Ispitivana	3,50	0,00	9,00

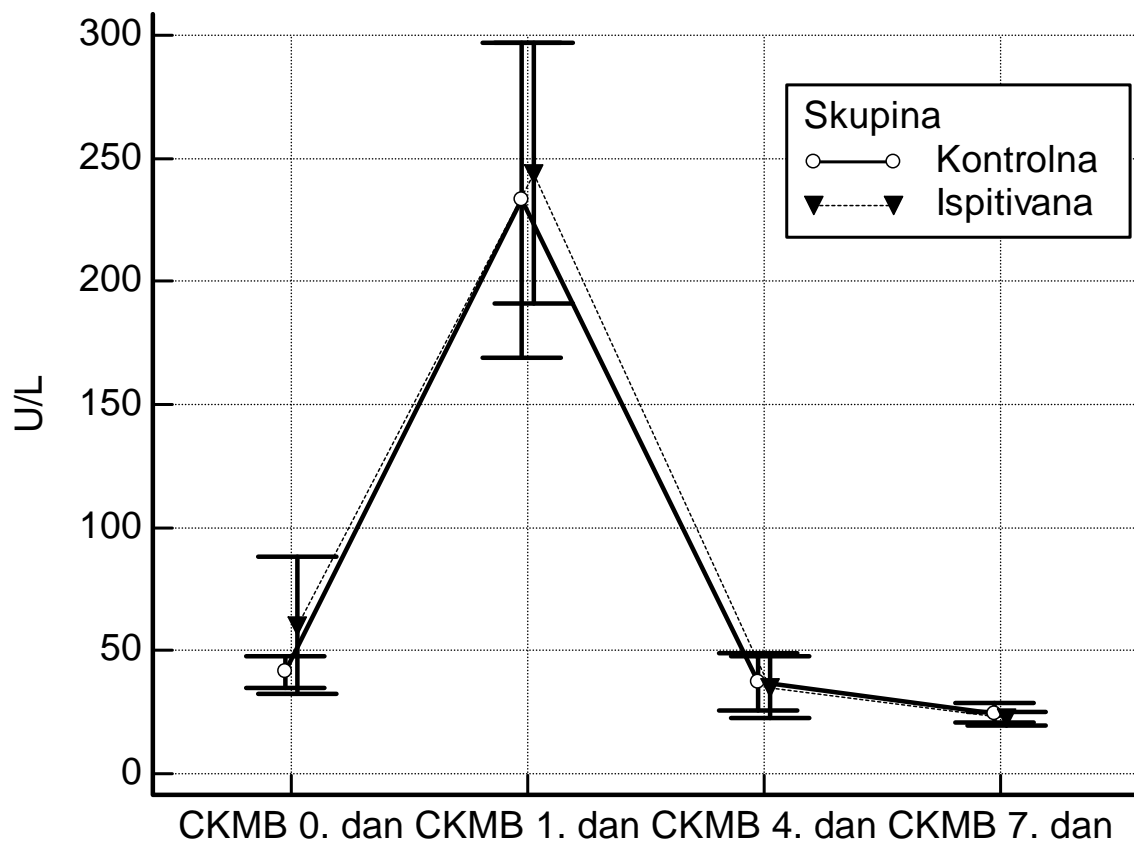
25. P. – 25. percentila, 75. P. - 75. percentila, Z – vrijednost testa (Wilcoxon), P – statistička vjerojatnost

A : B – Z = -5,913, P < 0,001; A : C – Z = -4,543, P < 0,001; A : D – Z = -5,982, P < 0,001.

B : C – Z = -6,125, P < 0,001; B : D – Z = -6,083, P < 0,001.

C : D – Z = -4,784, P < 0,001.

Na slici 9. grafički je prikazano kretanje vrijednosti kreatin kinaze između skupina ispitanika tijekom sedam dana nakon infarkta miokarda.



Slika 9. Vrijednosti kreatin kinaze tijekom nultog, prvog, četvrtog i sedmog dana između skupina ispitanika

U tablici 23. prikazana je raspodjela zahvaćenosti krvnih žila u infarktu miokarda između skupina ispitanika. Nije bilo statistički znakovite razlike između skupina.

Tablica 23. Raspodjela zahvaćenosti krvnih žila ispitanika s obzirom na skupine

			Skupina		Ukupno
			Kontrolna	Ispitivana	
Zahvaćena krvna žila	LAD	N (%)	27 (54,0)	23 (46,0)	50 (50,5)
	Ostale	N (%)	22 (44,9)	27 (55,1)	49 (49,5)
Ukupno		N (%)	49 (49,5)	50 (50,5)	99 (100)

$$\chi^2 = 0,820; P = 0,365.$$

LAD – lijeva prednja silazna arterija (*Left Artery Descending*).

U tablici 24. prikazane su vrijednosti troponina s obzirom na raspodjelu zahvaćenosti krvnih žila. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti troponina s obzirom na raspodjelu zahvaćenosti krvnih žila.

Tablica 24. Vrijednosti troponina između skupina ispitanika s obzirom na zahvaćenu krvnu žilu

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Troponin 0. dan (ng/mL)	LAD	15,00	5,00	23,00	-0,154	0,878
	Ostale	12,00	5,00	24,00		
Troponin 1. dan (ng/mL)	LAD	55,00	32,00	94,00	-1,218	0,223
	Ostale	43,00	26,00	82,00		
Troponin 4. dan (ng/mL)	LAD	26,50	17,00	42,00	-1,026	0,305
	Ostale	19,00	12,00	46,00		
Troponin 7. dan (ng/mL)	LAD	4,00	0	10,00	-0,330	0,741
	Ostale	3,00	0	11,00		

LAD – lijeva prednja silazna arterija (*Left Artery Descending*)

Z – vrijednost testa Mann-Whitney, P – statistička vjerojatnost

Slično raspodjeli vrijednosti troponina, u tablici 25. prikazane su vrijednosti kreatin kinaze s obzirom na raspodjelu krvnih žila tijekom infarkta miokarda. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti kreatin kinaze s obzirom na raspodjelu zahvaćenosti krvnih žila.

Tablica 25. Vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB između skupina ispitanika s obzirom na zahvaćenu krvnu žilu

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
CK-MB 0. dan (U/L)	LAD	34,00	25,00	59,00	-0,354	0,724
	Ostale	37,00	25,00	54,00		
CK-MB 1. dan (U/L)	LAD	190,50	86,00	345,00	-0,549	0,583
	Ostale	145,00	86,00	302,00		
CK-MB 4. dan (U/L)	LAD	25,00	21,00	29,00	-0,225	0,822
	Ostale	24,00	21,00	29,00		
CK-MB 7. dan (U/L)	LAD	21,00	19,00	24,00	-0,665	0,506
	Ostale	21,00	19,00	24,00		

CK-MB – Kreatin kinaza izoenzim MB (*Creatine Kinase – Myocardial Band*),

LAD – lijeva prednja silazna arterija (*Left Artery Descending*),

Z – vrijednost testa Mann-Whitney, P – statistička vjerojatnost

Nije bilo razlike u vrijednostima ejekcijskih frakcija pri akutnom infarktu miokarda i kontrolnom pregledu između skupina ispitanika s obzirom na zahvaćenu krvnu žilu, što je prikazano u tablici 26.

Tablica 26. Vrijednosti ejakcijskih frakcija pri akutnom infarktu miokarda i kontrolnom pregledu između skupina ispitanika s obzirom na zahvaćenu krvnu žilu

Varijabla	Skupina	Statistika				
		Medijan	25. P.	75. P.	Z	P
Ejakcijska frakcija multi dan (%)	LAD	45,00	35,00	50,00	-1,485	0,138
	Ostale	45,00	35,00	50,00		
Ejakcijska frakcija pri kontrolnom pregledu (%)	LAD	45,00	35,00	50,00	-1,807	0,071
	Ostale	50,00	40,00	55,00		

LAD – lijeva prednja silazna arterija (engl. *Left Artery Descending*),

Z – vrijednost testa Mann-Whitney, P – statistička vjerojatnost

13. RASPRAVA

Ishemijska bolest srca i dalje je vodeći uzrok smrtnosti razvijenih zemalja. Najbolji i definitivni tretman akutnog infarkta miokarda i dalje ostaje reperfuzija. Zlatni standard u postizanju reperfuzije je primarna perkutana koronarna intervencija. Jedan od dokazanih vodećih rizičnih čimbenika ishemijske bolesti srca je šećerna bolest. Dokazano je da ona povećava incidenciju ishemijske bolesti srca kao i da ima negativnu prognozu samih pacijenata.

Protokol za terapijsku strategiju za STEMI, prije reperfuzije, tijekom reperfuzije u kateterizacijskom laboratoriju (PPCI), te nakon reperfuzije, posljednjih godina u interesu je istraživanja, te se itekako razvijao, što je dovelo do smanjenja srčane smrti i ukupnog kardiovaskularnog morbiditeta. Najveći napredak postignut je u smanjenju vremena ishemije, liječenju i prevenciji AIM, te remodelingu lijevog ventrikula. Unatoč ovim postignućima, koronarna arterijska bolest ostaje i dalje vodeći uzrok smrtnosti zapadnih zemalja, s godišnjom stopom smrtnosti od 10%. Također, jedna od posljedica AIM – srčano zatajivanje, povezana s ishemijom je u porastu. To se objašnjava činjenicom, da unatoč tome što promptna reperfuzija spašava miokard, ona može dovesti do nuspojava kao što je reperfuzijska ozljeda. Fenomen reperfuzijske ozljede je fenomen koji se opisuje u eksperimentalnim modelima, a uzrokuje dodatno oštećenje od čak 40% krajnjeg oštećenja miokarda nakon AIM i reperfuzije. U kliničkim studijama, ovaj se fenomen lako može ispitati neinvazivnim slikovnim tehnikama, kojima se precizno može izmjeriti veličina infarkta, miokardno krvarenje, edem i mikrovaskularna opstrukcija. Višestruki mehanizmi su uključeni u mehanizam miocitne nekroze inducirane ishemijom i reperfuzijom. Unutarstanično smanjenje ATP-a, povišenje unutarstaničnog Na^+ i Ca^{2+} , te povećanje krhkosti same membrane stanice, neke su od promjena koje se događaju tijekom ishemije i reperfuzije, a odgovorne su za nekrozu miocita. Najvažniji događaj je definitivno otvaranje mitohondrijskih pora (mPTP), potaknuto velikom količinom unutarstaničnog Ca^{2+} , koje tijekom reperfuzije dopuštaju ulazak velikoj količini kisikovih radikala, koji uzrokuju nepovratan gubitak mitohondrijske funkcije i na kraju nekrozu stanice. Jedan od novih terapijskih ciljeva jeste smanjenje opsega infarkta smanjenjem reperfuzijske ozljede, a dosadašnja ispitivanja pokazala su učinkovitost ishemijskog postkondicioniranja u tome. Ishemijsko postkondicioniranje je metoda koju prvi put na psima opisuje Zhao i suradnici, (212). Murry i

suradnici dokazuju da se s prekondicioniranjem, što uključuje kratke intervale reperfuzije i okluzije smanjuje reperfuzijska ozljeda.

Ovo se istraživanje naknadno dokazalo daljnjim brojnim istraživanjima na miševima, štakorima, zečevima, svinjama i ljudima. IPC se izvodi na početku reperfuzije bilo mehaničkim ili farmakološkim sredstvom. Zhou C, Yao Y., i suradnici u Eur. Heart J. iznijeli su 2012 godine rezultate meta analize kojim su istaknuli kardioprotektivno djelovanje IPC, (213).

Cilj ovog rada je ispitati uspješnost primjene ishemijskog postkondicioniranja u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti, kao jednog od navedenog rizičnog čimbenika, i akutnim infarktom miokarda, prije primjene primarne perkutane koronarne intervencije. Tijekom primarne perkutane intervencije prije samog postavljanja stenta u toku AIM, uporabom IPC pokušali smo pripremiti sam miokard pacijenata sa šećernom bolesti na reperfuziju i na taj način smanjiti već opisanu reperfuzijsku ozljedu miokarda. Staat i sur. 2005. godine, (214), objavljuju koncept ishemijskog PC u kliničkom ispitivanju, izvođenje IPC s 4 ciklusa od po 1 min. inflacije i 1 min. deflacije prije kontinuirane reperfuzije koje uspješno reducira reperfuzijsku ozljedu, a tek Shimitzu i suradnici, (191), ishemijsko postkondicioniranje definiraju kao četiri kratka razdoblja reperfuzije i četiri kratka razdoblja okluzije koja se međusobno izmjenjuju, svaka u trajanju po 30 sekundi. Taj protokol izvođenja IPC primijenili smo u ovom istraživanju. Obje ispitivane skupine pacijenta pokušali smo što više izjednačiti po njihovim rizičnim čimbenicima, tako da se one nisu međusobno razlikovale po dobi i po učestalosti uporabe terapije prije samog infarkta miokarda, (tablice 3. i 4.). U istraživanje je uključena probrana populacija pacijenata s AIM i šećernom bolesti, koja je bila liječena inzulinskom terapijom najmanje godinu dana prije infarkta miokarda. Iz istraživanja, zbog etičkih i praktičnih razloga, isključeni su pacijenti koji su došli pod slikom kardiogenog šoka, s kardiogenim arestom, zatim svi nestabilni pacijenti s plućnom kongestijom. Radi objektiviziranja težine koronarografskog nalaza, kao i kliničke težine stanja samih pacijenata, ispitanici u ispitivanoj skupini nisu se razlikovali po Syntax zbroju. Isto je pokazano za TIMI risk zbroj. Veličinu ozljede miokarda pokušali smo objektivizirati vrijednostima troponina i CK-MB, ejskijskom frakcijom mjerenom ehokardiografskim nalazom po Simpsonu, te uporabom WMSI poslije same procedure u obje skupine pacijenata.

Mjerene su vrijednosti kretanja troponina od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Razlike između vrijednosti kretanja troponina nije bilo između dvije skupine ispitanika. Takve rezultate iznose i istraživači Shanmuganathan Limalanathan, Geir

Ø. Andersen i sur., u Oslo University Hospital Ullevål koji su u periodu od svibnja 2009. do kolovoza 2012. ispitivali 272 pacijenta sa STEMI i ishemijskim postkondicioniranjem, (215).

U našem istraživanju znakovita razlika postojala je u vrijednostima troponina 4.-og dana nakon infarkta. Ispitanici u kontrolnoj skupini imali su više vrijednosti troponina u odnosu na ispitanike u ispitivanoj skupini. Khan i sur. su u svom istraživanju objavili niže vrijednosti troponina u skupini s primijenjenim IPC prije pPCI, (216), što je u suprotnosti s našim istraživanjem. Zatim, prikazali smo vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB, od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Također, nije bilo razlike između kontrolne i ispitivane skupine ispitanika u našem istraživanju. Liu TK i sur. međutim objavili su svoje istraživanje u kojemu je peak CK značajno manji u ispitivanoj grupi pacijenata s IPC u odnosu na CK kontrolne grupe, (217). U našem istraživanju CK-MB nije se značajno razlikovao među skupinama. Pošto je u njihovom istraživanju bilo uključeno više žena kao i populacija ispitanika koji ne boluju od šećerne bolesti, možemo zaključiti da je možda to uzrok različitim rezultatima. Khalili i sur., (218), meta analizom 15 randomiziranih istraživanja dokazali su da se EF povećava (neznatno) u ispitivanoj skupini pacijenata u follow-up (WMD = 4,15%, 95% CI = 0,19-8,12%, P = 0,04). U našem istraživanju nismo dokazali razliku u vrijednostima u EF i WMSI među skupinama koje su dokazali Khalili i sur. Također Ma i sur., (218), dokazuju signifikantno poboljšanje WMSI u ispitivanoj skupini s IPC, što je u suprotnosti s našim rezultatima.

Ukupni broj komplikacija do sedmog dana nakon infarkta miokarda nije se razlikovao između ispitanika u kontrolnoj i ispitivanoj skupini. Nije bilo razlike u učestalosti aritmija unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika, u učestalosti stenoze unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika, kao ni znakovite razlike u dekompenzaciji srca unutar sedam dana od infarkta miokarda u odnosu na ispitanike u kontrolnoj skupini. To također dokazuju Khalili i sur., koji u svom istraživanju nisu zabilježili različitosti u učestalosti komplikacija nakon AIM, uključujući mortalitet, ponovni IM i in stent tromboze, (218). Yetgin i sur. svojim istraživanjem su dokazali manju veličinu infarkta primjenom IPC kod pPCI u odnosu na one bez primjene IPC, ali nisu pokazali značajnu razliku tih dviju skupina u odnosu na klinički ishod nakon 4 godine kao ni razlike u MACCE zbroju, (219).

Galagudza i sur. dokazali su da uporaba IPC na miševima s prisutnim VF pomaže u konverziji u normalan ritam, odnosno da uporaba IPC ima jako antiaritmijsko djelovanje, dok mi nismo uočili različitost u učestalosti aritmija među skupinama, (220).

Lønborg i sur. su dokazali da uporaba IPC kod PPCI smanjuje veličinu infarkta, te također da je razvoj srčanog zatajivanja bio manji u grupi tretiranoj s PPCI i IPC, (221), što je u suprotnosti od našeg istraživanja. Nije bilo smrtnog ishoda u našoj kontrolnoj skupini ispitanika, dok su u ispitivanoj skupini dva ispitanika umrla. Na kontrolnom pregledu nakon godinu dana nije pokazana znakovita razlika u e젝cijskoj frakciji i WMSI između skupina ispitanika. Slične rezultate su prikazali i Khalili i sur., koji u meta analizi nisu otkrili bolji klinički ishod pacijenata s pPCI i IPC u odnosu na one tretiranim samo PPCI u follow up-u nakon 5 mjeseci, (218). Pronađena je statistički znakovita negativna povezanost TIMI risk zbroja i e젝cijske frakcije pri infarktu miokarda ($r_s = -0,262$; $P = 0,009$). Što je TIMI risk zbroj bio veći, to je vrijednost e젝cijske frakcije bila manja. Slična povezanost pokazana je za Syntax zbroj i e젝cijsku frakciju pri infarktu miokarda ($r_s = -0,318$; $P = 0,001$) odnosno kontrolnom pregledu ($r_s = -0,293$; $P = 0,004$). Analizirajući komplikacije pri kontrolnom pregledu ustanovljeno je da nije bilo ponovljenog infarkta miokarda (tablica 16.). Nije pokazana razlika u učestalosti ponovne stenozе krvnih žila srca između ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini pri kontrolnom pregledu, te nije bilo razlike u ishodu ergometrije pri kontrolnom pregledu između ispitanika u ispitivanoj u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini.

Pitanje je zašto je kardioprotektivnost koja je dokazana u mnogobrojnim studijama ovdje opovrgnuta, (222–224). U analizi pacijenata nakon godinu dana, nije bilo razlike u terapiji, odnosno svi pacijenti tretirani su prema preporučenim smjernicama; stoga neučinkovitost do sada opisanog IPC ne možemo objasniti lošim terapijskim djelovanjem nakon AIM. Jedan od razloga neuspješnosti PCI možemo objasniti terapijski loše reguliranim pacijentima prije AIM. Zabilježili smo da je vrlo mali broj pacijenata koristio beta blokatore ili antikoagulantnu terapiju prije IM. Također vrlo mali broj ispitanika koristio je statine u terapiji, a sadašnje studije pokazuju bolju efikasnost IPC s istodobnom uporabom statina rozuvastatina i simvastatina, (225, 226). Također Wu i sur. dokazali su da hiperkolesterolemija smanjuje učinak IPC, (227).

Drugi od razloga ovih oprečnih rezultata može biti razlika u samim protokolima IPC. Dokazano je da trajanje inflacije i deflacije kao i sami broj njihovih ciklusa u životinjskim modelima s AIM djeluju na njihovu uspješnost, (228-230). Darling i sur., (231), kao i Wang i sur. retrospektivnom analizom, (232), došli su do zaključka da veći broj balon inflacija/deflacija dovodi do veće kardioprotekcije u pacijenata s AIM. Pošto još uvijek nije prihvaćen određeni protokol za IPC u ljudskoj populaciji, mi smo se odlučili za onaj koji je

opisao Staat i sur., (214). Osim samog protokola za IPC, u laboratorijskim uvjetima, zapaženo je da protekcija s IPC u životinjskim modelima ovisi i o prisutnim komorbiditetima kao što su, dob, DM, hiperkolesterolemija i hipertenzija. Tako su Tsang i sur., (233), otkrili da u normalnim Winster štakorima jedan, dva i tri ciklusa IPC značajno smanjuju veličinu infarkta miokarda. Međutim kod Goto-Kakizaki (GK) štakora sa dijabetesom samo tri ciklusa IPC smanjuje veličinu infarkta. Njihovo istraživanje sugerira da je prag za IPC protektivnost povećan kod miokarda pogođenog šećernom bolešću. Liu i sur., (234), bili su prvi koji su istraživali učinak šećerne bolesti na IPC i koji su izvijestili postojanje kardioprotektivnosti IPC. Međutim, oni su koristili IPC protokol s mnogobrojnim ciklusima ishemije/reperfuzije. Ovim istraživanjem nismo dokazali citoprotektivni učinak postkondicioniranja kao što smo očekivali i koji je opisan kod pacijenata koji ne boluju od šećerne bolesti. Treći razlog gubitka kardioprotekcije s IPC može biti u samoj šećernoj bolesti. Pitanje je zašto je u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti izostao citoprotektivni učinak ishemijskog postkondicioniranja koji je opisan u normalnoj populaciji. Carrasco-Chinchilla i sur. u Medscape su objavili ispitivanje o utjecaju ishemijskog postkondicioniranja populacije bolesnika sa šećernom bolesti sa STEMI ne dokazujući njegovu uspješnost iako su ishemijsko postkondicioniranje izvodili petominutnim ciklusima inflacije i deflacije i to nakon primjene perkutane intervencije, (235). Znači postoji još neki uzrok smanjene očekivane kardioprotekcije IPC kod DM, osim ranije navedene dužine trajanja samog protokola a IPC. Učinkovitost IPC kod DM istraživao se kod mnogih životinjskih vrsta (štakora, zečeva i pasa) i različitih modela DM (STZ–induciran DM tip 1 i genetski modeli DM tip 2), (236–247). Lijekovi koji induciraju ishemijski IPC (diazoxide, erythropoietin, D-Ala², D-Leu⁵-enkephalin acetate [DADLE] i isoflurane) također su bili nedjelotvorni u limitaciji reperfuzijske ozljede u dijabetičkom miokardu, (248–251), potvrđujući da DM sprječava unutarstanične signalne mehanizme koji dovode do kardioprotekcije. U DM pronađeno je nekoliko koraka koji su promijenjeni u citoprotektivnom signaliziranju. Jedan od njih je blokirano ili oslabljeno signaliziranje kroz fosfoinositid–3 kinazu (PI3K) i ekstracelularnu signalom–reguliranu kinazu (ERK). Nedavne studije pokazale su da je fosforilacija JAK 2, kao i signalizacija putem PI3K inhibirana u modelu štakora s DM, (238, 239). Nadalje, uz to u mitohondrijima je povećana razina proteina GSK–3 β , pro–nekrotične i pro–apoptične kinaze, što dovodi do smanjenja praga za otvaranje MPTP kao odgovor na preopterećenje Ca²⁺, (239). Huhn i sur., (252), na miševima su također dokazali da hiperglikemija blokira kardioprotektivno djelovanje sevofluranom indiciranu PC, in vivo, ali i da se kardioprotektivno djelovanje može obnoviti blokiranjem mPTP s uporabom ciklosporina A. Takayuki Miki i sur. navode pristup zaštite od

reperfuzijske lezije srca kod DM uporabom ciklosporina A koji smanjuje otvaranje mPTP, (253). Znači dosadašnji rezultati II faze ispitivanja učinkovitosti IPC dali su različite rezultate učinkovitosti IPC kod DM, te postavili opravdanu sumnju u kardioprotektivno djelovanje IPC u DM. Upravo je cilj ovog istraživanja bio utvrditi da li je kardioprotektivno djelovanja IPC, opisanog u populaciji bolesnika koji ne boluju od šećerne bolesti, prisutno i kod bolesnika sa šećernom bolesti.

Još jedan od odgovora zašto su istraživanja kardioprotektivnog djelovanja IPC kod šećerne bolesti različita možemo naći u različitosti terapije samih pacijenata s DM. Mogući učinak inzulina na srčane događaje do sada nije ispitivan, ali učinak oralnih antidijabetika jeste. Ispitivanje učinka sulfonilureje na srčane događaje u DM razmatra se već desetljećima. Nedavne studije dokazale su da je kardiovaskularni rizik puno veći u pacijenata s DM liječenima sa sulfonilurejom nego u onih liječenima monoterapijom s metforminom, (254, 255). Izgleda da sulfonilureja inhibira protekciju IPC blokirajući ATP senzitivne K kanale, te učinak ishemijskog postkondicioniranja u uporabi sulfonilureje nije kardioprotektivan. Glibenklamid, nespecifični blokator kalijevih kanala smanjuje kardioprotektivnost u životinja, (256). Dok glimepirid, druga generacija sulfonilureje, ne smanjuje kardioprotektivnost IPC, (259–261). Glimepirid je pokazao kardioprotektivni učinak kroz PI3K/put, (262). Učinak sulfoniluree na IPC u DM istraživao se samo u nekoliko manjih studija pošto je dokazano njegovo kardioprotektivno djelovanje u životinjskim modelima s DM. Zanimljivo, Nieszner i sur., (244), su izvijestili da postoji kardioprotektivnost IPC kod malih doza glibemklamida koja se gubi kod većih. Istraživanja djelovanje metformina s IPC bila su kontroverzna s dva pozitivna izvješća, (263, 264), i jednim negativnim, (265). Zadnjih godina, mnoga istraživanja pokazala su učinkovitost agonista glucagon-like peptide-1, (GLP-1) receptora i inhibitora dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), (266, 241–244). Huisamen i sur., izvijestili su smanjenje veličine infarkta kod štakora tretiranim DPP-4 inhibitorima tijekom 4 tjedna, (267).

Drenger i sur. u svojoj su studiji pokazali da se kardioprotektivnost IPC i postkondicioniranje sa sevofluranom gubi u miševa sa šećernom bolesti tip I, te da kratkotrajno liječenje inzulinom (48 h) radi normalizacije koncentracije glukoze u krvi nije dovelo do vraćanja kardioprotektivnosti, (268). Autori također dokazuju da davanje inzulina neposredno prije IPC-a povećava zonu lezije, te preporučuju oprez kod davanja inzulina prije IPC. Autori također iznose da je glavni uzrok gubitka kardioprotekcije u bolesnika sa šećernom bolesti smanjenje STAT 3 fosforilacije signalnog transduktora i aktivatora

transkripcije. Istraživači Ke-xuan i sur., kao i Kehl i sur. su dokazali da uporaba N-acetincistein ponovno vraća kardioprotektivnost povećanjem STAT 3, (269).

Mi smo također u našem istraživanju koristili Cyber stentove, dok je većina drugih istraživača s pozitivnim krajnjim rezultatima istraživanja koristila bar-metal stentove. Da li razlika u vrsti stenta može dovesti do smanjenja kardioprotektivnosti IPC jedno je od pitanja na koje također moramo odgovoriti.

Ovim istraživanjem uočili smo da ishemijsko postkondicioniranje kod bolesnika sa šećernom bolesti nije dovelo do očekivane kardioprotektivnosti. IPC neupitno ima kardioprotektivnost u populaciji bez šećerne bolesti. Međutim, također prije nego što se potkondicioniranje može uvesti u svakodnevnu kliničku praksu, mora se riješiti nekoliko važnih pitanja. Treba se uzeti u obzir utječe li ishemijsko postkondicioniranje na druge aspekte reperfuzijskih ozljeda, kao što je mikrovaskularna opstrukcija, zatim treba naći najbolji modalitet reperfuzijske terapije, vrijeme uporabe ishemijskog postkondicioniranja, utjecaj kardiovaskularnih čimbenika rizika, utjecaj komorbiditeta i ko-tretmana, a zatim je potrebno usporediti kombinaciju ishemijskog postkondicioniranja s farmakološkim postkondicioniranjem. Ovo istraživanje može biti poticaj ostalim istraživačima za pronalazak odgovora na još brojna otvorena, a neodgovorena pitanja.

14. ZAKLJUČAK

Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2008. godinu pokazuju da je od srčanožilnih bolesti u cijelom svijetu umrlo 17,3 milijuna ljudi, od toga 7,3 milijuna ljudi umrlo je od koronarne bolesti srca. Bolesti srca i krvnih žila nisu samo vodeći uzrok smrti i bolničkog liječenja, nego su na drugom mjestu i po broju dana bolničkog liječenja i morbiditetu registriranom u djelatnostima primarne zdravstvene zaštite.

Šećerna bolest također je jedan od značajnijih javnozdravstvenih problema. Danas širom cijelog svijeta dolazi do porasta incidencije i prevalencije šećerne bolesti. Sama bolest dovodi do razvoja ubrzane ateroskleroze. Ubrzana ateroskleroza predstavlja rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Infarkt miokarda je česta i opasna komplikacija ishemijske bolesti srca. Cilj liječenja akutnog infarkta miokarda predstavlja postizanje brzog, potpunog i postojanog protoka krvi u koronarnoj arteriji zahvaćenoj infarktoma, radi ograničenja veličine infarkta i rizika za nastanak i održavanje malignih srčanih aritmija, poboljšanja funkcije lijeve klijetke i smanjenja smrtnosti i invalidnosti. Primarna PCI (primarna perkutana koronarna intervencija, PPCI) je zlatni standard u reperfuzijskom liječenju akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST-segmenta. U pacijenata s AIM, izbor liječenja za smanjenje akutne ishemije te smanjenje veličine infarkta miokarda je ovisno o vremenu reperfuzije i ovisi o uspostavljanju reperfuzije trombolitičkom terapijom ili PPC. Također, proces reperfuzije može sam inducirati smrt miocita, poznatu kao reperfuzijska ozljeda.

Reperfuzijsku ozljedu uzrokuju višestruki mehanizmi koji su uključeni u mehanizam miocitne nekroze inducirane ishemijom i reperfuzijom. Unutarstanično smanjenje ATP-a, povišenje unutarstaničnog Na^+ i Ca^{2+} , te povećanje krhkosti same membrane stanice, neke su od promjena koje se događaju tijekom ishemije i reperfuzije, a odgovorne su za nekrozu miocita. Najvažniji događaj je definitivno otvaranje mitohondrijskih pora (mPTP), potaknuto velikom količinom unutarstaničnog Ca^{2+} , koje tijekom reperfuzije dopuštaju ulazak velikoj količini kisikovih radikala, koji uzrokuju nepovratan gubitak mitohondrijske funkcije i na kraju nekrozu stanice. Otkrićem snažnog antiishemijskog učinka postkondicioniranja, postavljen je revolucionarni koncept: ponavljanjem kratke ishemije prije PPCI, može zaštititi miokard umjesto logično očekivanog oštećenja. Ranija učinkovitost ishemijskog postkondicioniranja u kardioprotektivnosti i smanjenju reperfuzijske ozljede nije istraživana u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti.

Analizom i uspoređivanjem dobivenih rezultata uspješnosti ishemijskog postkondicioniranja u skupini bolesnika sa šećernom bolesti i akutnim infarktom miokarda prije PPCI u odnosu na kontrolu skupinu pacijenata sa šećernom bolesti i akutnim infarktom miokarda liječenim samo PPCI, a na temelju prethodno postavljenih ciljeva istraživanja zaključeno je sljedeće:

1. Nema statistički značajne razlike između vrijednosti troponina između dvije skupine ispitanika od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta.
2. Vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB, također od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta nisu pokazali statističku razliku među skupinama.
3. Nema statističke razlike u vrijednosti u EF i WMSI među skupinama.
4. Ukupni broj komplikacija do sedmog dana nakon infarkta miokarda nije se razlikovao između ispitanika u kontrolnoj i ispitivanoj skupini
 - nije bilo razlike u učestalosti aritmija unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika,
 - nije bilo ni znakovite razlike u dekompenzaciji srca unutar sedam dana od infarkta miokarda u odnosu na ispitanike u kontrolnoj skupini,
 - smrtnog ishoda u kontrolnoj skupini ispitanika nije bilo, dok su u ispitivanoj skupini dva ispitanika umrla.

Poslije godinu dana, na kontrolnom pregledu:

5. Nije pokazana znakovita razlika u ejeckijskoj frakciji i WMSI između skupina ispitanika.
6. Pronađena je statistički znakovita negativna povezanost TIMI risk zbroja i ejeckijske frakcije pri infarktu miokarda ($r_s = - 0,262$; $P = 0,009$). Što je TIMI risk zbroj bio veći, to je vrijednost ejeckijske frakcije bila manja. Slična povezanost pokazana je za Sintax zbroj i ejeckijsku frakciju pri infarktu miokarda ($r_s = - 0,318$; $P = 0,001$), odnosno kontrolnom pregledu ($r_s = - 0,293$; $P = 0,004$).
7. Analizirajući komplikacije pri kontrolnom pregledu ustanovljeno je da:
 - nije bilo ponovljenog infarkta miokarda kod ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini pri kontrolnom pregledu,
 - nije pokazana razlika u učestalosti ponovne stenoze krvnih žila srca između ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini pri kontrolnom pregledu,

- nije bilo razlike u ishodu ergometrije pri kontrolnom pregledu između ispitanika u ispitivanoj skupini u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini.
8. Zaključak rada je da DM sprječava unutarstanične signalne mehanizme koji dovode do kardioprotekcije ishemijskog postkondicioniranja.

15. SAŽETAK

UVOD. Podaci Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) za 2005. godinu pokazuju da je od srčanožilnih bolesti u cijelom svijetu umrlo 17,5 milijuna ljudi, od čega 7,6 milijuna ljudi od koronarne bolesti srca. Bolesti srca i krvnih žila nisu samo vodeći uzrok smrti i bolničkog liječenja, nego su na drugom mjestu i po broju dana bolničkog liječenja i morbiditetu registriranom u djelatnostima primarne zdravstvene zaštite. Infarkt miokarda je česta i opasna komplikacija ishemijske bolesti. Čini ga nekroza miokarda nastala zbog kritične ishemije najčešće nastala uslijed aterosklerotskog suženja krvne žile s dodatkom tromba. Izuzetna je važnost infarkta miokarda zbog velike smrtnosti (približno četvrtina ukupne smrtnosti u razvijenim zemljama uzrokuje akutni infarkt miokarda) te invalidnosti. Bolesnici umiru najčešće u prvom satu od nastanka akutnog infarkta miokarda (oko 50% ukupnog letaliteta od akutnog infarkta miokarda) zbog srčanih aritmija. Dijagnosticira se promjenama na EKG-u, povišenim troponinom T i I, CK-MB, te invazivnom dijagnostičkom metodom – kateterizacijom srca. Cilj liječenja predstavlja postizanje brzog, potpunog i postojanog protoka krvi u koronarnoj arteriji zahvaćenoj infarkt, radi ograničenja veličine infarkta, poboljšanja funkcije lijeve klijetke i smanjenja smrtnosti i invalidnosti. Primarna PCI (primarna perkutana koronarna intervencija, PPCI) je zlatni standard u reperfuzijskom liječenju akutnog infarkta miokarda s elevacijom ST–segmenta (STEMI) Jedan od posebnih rizičnih čimbenika za nastanak infarkta miokarda je šećerna bolest. Više studija dokazalo je da su aterosklerotske promjene u koronarnim arterijama kod bolesnika sa šećernom bolesti teže, difuzno rasprostranjene, često na malim krvnim žilama i obično nepogodne za postupak perkutane koronarne intervencije. Bolesnici sa šećernom bolesti i s koronarnom bolesti srca, u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti, češće imaju dvožilnu ili trožilnu bolest koronarnih krvnih žila. Četvrtina bolesnika s akutnim infarkt miokarda boluje od šećerne bolesti tipa 2. Značajna osobitost tih bolesnika je postojanje atipičnih simptoma bolesti i razvoj srčanog zatajivanja, kao česte komplikacije akutnog infarkta miokarda. Bolesnici sa šećernom bolesti i s akutnim infarkt miokarda imaju dvostruko veću smrtnost u odnosu na bolesnike bez šećerne bolesti. Ishemijsko postkondicioniranje je intervencija u kojoj intermitentni periodi reokluzije u početku reperfuzije štite miokard od letalne reperfuzijske ozljede. Čine ga četiri balon okluzije u trajanju po 30 sekundi, praćene s po četiri balon reperfuzije. Mehanizam kardioprotektivnog djelovanja ishemičnog postkondicioniranja je još uvijek nedovoljno objašnjen, iako se čini da ishemijsko postkondicioniranje počinje specifičnim receptorima koji

se nalaze na površinama stanica koje su odgovorne za aktiviranje određenog broja signalnih puteva, a mnogi se od njih odvijaju na mitohondrijalnom nivou.

CILJ. Cilj ovog rada je ispitati da li uporaba ishemijskog postkondicioniranja u toku primarne perkutane koronarne intervencije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i akutnim infarktom miokarda – STEMI, rezultira u smanjenju incidencije restenoza, smanjenu zone lezije infarkta miokarda, te poboljšanju ukupnog ishoda kardiovaskularne bolesti, u odnosu na bolesnike sa šećernom bolesti tipa 2 i akutnim infarktom miokarda – STEMI, koji su liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom bez uporabe ishemijskog postkondicioniranja.

METODE. U istraživanju je sudjelovalo 100 pacijenata s akutnim infarktom miokarda – STEMI i šećernom bolesti tipa 2, podijeljenih u dvije skupine: 50 ispitanika, prosječne dobi od 60 godina, liječeni ishemijskim postkondicioniranjem u toku primarne perkutane koronarne intervencije, te 50 ispitanika, prosječne dobi od 60 godina, liječeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom bez primjene ishemijskog postkondicioniranja.

Uključni kriteriji za ulazak pacijenata u istraživanje bili su sljedeći. Pacijenti koji su uključeni u istraživanje morali su biti liječeni inzulinskom terapijom najmanje godinu dana prije ulaska u istraživanje. Vrijeme proteklo od početka simptoma do početka primarne perkutane koronarne intervencije kod svih pacijenata uključenih u istraživanje trebalo je biti < 120 min, prema preporukama ACC/AHA. Svim pacijentima na target leziju postavljen je „drug-eluting stent“ – stent obložen lijekom (Cypher stent).

Isključeni kriteriji za ulazak pacijenata u istraživanje bili su: ranije preboljeli infarkt miokarda, urađeni CABG, ranije srčane dekompenzacije (odnosno pacijenti s NYHA III, IV), te pacijenti kojima se zbog ozbiljnosti koronarografskog nalaza odmah pristupa aortokoronarnom premoštenju – CABG.

Tijekom prve hospitalizacije vršila se analiza podataka: anamnestički se ispitala terapija prije hospitalizacije, a za procjenu rizika kardiovaskularnih incidenata kod obje grupe pacijenata koristio se TIMI risk score. Koronarografski nalaz bodovao se prema Syntax score-u. Bilježio se biohumoralni porast enzima (troponin, CK-MB), na način da se mjerio inicijalni troponin i CK-MB, zatim nakon 24 sata, te svaki drugi dan do 7.-og dana hospitalizacije. Ehokardiografskim pregledom utvrdila se EF (prema Simpsonu) i WMSI, te su se zabilježili kardijalni incidenti nastali za vrijeme hospitalizacije pacijenta (poremećaji ritma – VF, VT, rana restenoza stenta, dekompenzacija ...).

Follow up bio je nakon godinu dana kada se kontrolnim ehokardiografskim pregledom utvrdila EF i WMSI. Anamnestičkim pregledom utvrdilo se postojane dotadašnjih eventualnih kardijalnih incidenata, te se uradio ergometrijski test kojim se objektiviziralo postojanje postinfarktne angine pectoris

REZULTATI: Mjerene su vrijednosti kretanja troponina od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Nije bilo statistički značajne razlike između vrijednosti troponina između dvije grupe ispitanika.

U istraživanju je postojala je znakovita statistička razlika u vrijednostima troponina 4.-og dana nakon infarkta. Ispitanici u kontrolnoj skupini imali su veće vrijednosti u odnosu na ispitanike u ispitivanoj skupini. Zatim, prikazane su vrijednosti kreatin kinaze izoenzima MB, također od dana kada se dogodio infarkt miokarda do 7.-og dana nakon infarkta. Također, nije bilo razlike između kontrolne i ispitivane skupine ispitanika. U istraživanju nije dokazana razlika u vrijednostima u EF i WMSI među skupinama.

Ukupni broj komplikacija do sedmog dana nakon infarkta miokarda nije se razlikovao između ispitanika u kontrolnoj i ispitivanoj skupini. Nije bilo razlike u učestalosti aritmija unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika, u učestalosti stenozе unutar sedam dana od infarkta miokarda između skupina ispitanika, kao ni znakovite razlike u dekompenzaciji srca unutar sedam dana od infarkta miokarda u odnosu na ispitanike u kontrolnoj skupini. Smrtnog ishoda u kontrolnoj skupini ispitanika nije bilo, dok su u ispitivanoj skupini dva ispitanika umrla. Poslije godinu dana, na kontrolnom pregledu, nije pokazana znakovita razlika u ejeckijskoj frakciji i WMSI između skupina ispitanika. Pronađena je statistički znakovita negativna povezanost TIMI risk zbroja i ejeckijske frakcije pri infarktu miokarda ($r_s = -0,262$; $P = 0,009$). Što je TIMI risk zbroj bio veći, to je vrijednost ejeckijske frakcije bila manja. Slična povezanost pokazana je za Syntax zbroj i ejeckijsku frakciju pri infarktu miokarda ($r_s = -0,318$; $P = 0,001$), odnosno kontrolnom pregledu ($r_s = -0,293$; $P = 0,004$). Analizirajući komplikacije pri kontrolnom pregledu ustanovljeno je da nije bilo ponovljenog infarkta miokarda (tablica 16.). Nije pokazana razlika u učestalosti ponovne stenozе krvnih žila srca između ispitanika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini pri kontrolnom pregledu, te nije bilo razlike u ishodu ergometrije pri kontrolnom pregledu između ispitanika u ispitivanoj u usporedbi s ispitanicima u kontrolnoj skupini.

16. SUMMARY

INTRODUCTION: Data from the World Health Organization (WHO) for 2005 indicates that 17.5 million people died of cardiovascular diseases in the world, of which 7.6 million died from coronary heart disease. Diseases of the heart and blood vessels are not only the leading cause of death and hospital treatment, but also rank second in terms of number of days of hospitalization and morbidity registered in the sectors of primary health care. Myocardial infarction is a common and dangerous complication of ischemic diseases. It consists of myocardial necrosis due to critical ischemia usually resulting from atherosclerotic narrowing of the blood vessels with the addition of a thrombus. Myocardial infarction is extremely significant due to high mortality (approximately a quarter of the total mortality in developed countries is caused by acute myocardial infarction) and disability. Patients usually die within the first hour of the occurrence of acute myocardial infarction (about 50% of the total mortality of acute myocardial infarction) due to cardiac arrhythmias. It is diagnosed by changes on the ECG, elevated troponin T and I, CK-MB, and invasive diagnostic method – cardiac catheterization. The goal of the treatment is to achieve rapid, complete and stable blood flow in the infarction affected coronary artery in order to limit infarct size, improvement of left ventricular function and reduction in mortality and disability. Primary PCI (primary percutaneous coronary intervention PPCI) is the golden standard in reperfusion treatment of acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) one of the specific risk factors for myocardial infarction is diabetes. Several studies demonstrate that atherosclerotic changes in the coronary arteries of diabetics are severe, diffusely distributed, often in small blood vessels and are usually unsuitable for percutaneous coronary intervention procedure. Diabetic patients with coronary heart disease, when compared with patients without diabetes, tend to have double or triple vessel coronary disease. A quarter of patients with acute myocardial infarction suffer from type 2 diabetes. A significant feature of these patients is the presence of atypical symptoms of the disease and the development of heart failure, a common complication of acute myocardial infarction. Diabetic patients with acute myocardial infarction have two times higher mortality rate than patients without diabetes. Ischemic postconditioning is an intervention in which brief, intermittent periods of reocclusion at the onset of reperfusion protect myocardium from lethal reperfusion injury. It consists of four balloon occlusions, each lasting 30 seconds, followed by 30 seconds of reperfusion. The mechanism of the cardio protective effects of ischemic postconditioning is

still not completely understood, however, it is perceived that ischemic postconditioning begins with specific cell-surface receptors responsible for activating a number of signalling pathways, many of which appear to converge at the mitochondrial level

GOAL: The aim of this paper is to examine whether the use of ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction – STEMI results in reduction in the incidence of restenosis, the reduced area of the lesion of myocardial infarction, and improvement of the overall outcomes of cardiovascular disease, when compared to patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction – STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention without the use of ischemic postconditioning.

METHODS: The study included 100 patients with acute myocardial infarction – STEMI and type 2 diabetes who were divided into two groups: 50 patients with an average age of 60 treated with ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention and 50 patients with an average age of 60 years treated with primary percutaneous coronary intervention without the use of ischemic postconditioning.

Study inclusion criteria for patients were as follows. Patients involved in the study had to be treated with insulin therapy for at least one year prior to study entry. The time elapsed from the onset of symptoms to the start of primary percutaneous coronary intervention in all patients included in the study had to be <120 min, as recommended by ACC / AHA. All patients had “drug-eluting stent” planted on the target lesion i.e. – drug-coated stent (Cypher stent).

Study exclusion criteria for patients were: previously suffered myocardial infarction, coronary bypass grafting done, prior cardiac decompensation (i.e. patients with NYHA class III and IV) and those patients who, due to the severity of coronarography findings, had to have an immediate coronary artery bypass grafting – CABG.

During the first hospitalization data analysis was carried out: anamnesis of the therapy before hospitalization, and TIMI risk score was used to assess the risk of cardiovascular events in both groups of patients. Coronary angiography was graded according to Syntax score. Recording the increase in the biohumoral enzymes (troponin, CK-MB), measuring the initial troponin and CK-MB, then measuring 24 h later and every other day up to 7th day of hospitalization. Echocardiography confirmed the EF (per Simpson) and WMSI, and they

recorded cardiac incidents occurred during the hospitalization of the patient (arrhythmias – VF, VT, early stent restenosis, decompensation, ...).

Follow up was undertaken after a year when the echocardiography found EF and WMSI. The anamnesis review determined the existence of what was up to that point potential previous cardiac incidents, hence the ergometry exercise test was carried out to objectify the existence of post-infarction angina pectoris.

RESULTS: The values of troponin were measured from the date of occurrence of the myocardial infarction up to 7th day following the infarction. There was no statistically significant difference between the values of troponin between the two groups.

The study noted a significant statistical difference in the values of troponin on the fourth day following the infarction. The subjects in the control group had higher values than those in the experimental group. The values of creatine kinase muscle fraction were presented, also from the occurrence of the myocardial infarction up to the 7th day following the infarction. There were, also, no differences between the control and experimental groups of subjects. The study has not proven the difference in the EF and WMSI between groups.

The total number of complications up to seven day following the myocardial infarction did not differ between the patients in the control and experimental group. There was no difference in the frequency of arrhythmias within seven days of myocardial infarction between the groups of subjects; the incidence of stenosis within seven days of myocardial infarction in the examination group, as well as the difference in rates of heart decompensation within seven days of myocardial infarction did not differ from those in the control group. There were no fatal outcomes in the control group of patients, while two patients died in the experimental group. After a year, the follow-up examination did not show significant differences in ejection fraction and WMSI between the two groups of subjects. A statistically significant negative correlation between the sum of the TIMI risk and ejection fraction in myocardial infarction ($r_s = -0.262$; $P = 0.009$). The higher the TIMI risk score was the value of the ejection fraction was lower. A similar correlation has been demonstrated for Syntax sum and ejection fraction in myocardial infarction ($r_s = -0.318$; $P = 0.001$), and in the follow-up examination ($r_s = -0.293$; $P = 0.004$). Analysis of the complications in the follow-up examination revealed that there were no repeated myocardial infarctions (Table 16). The differences in the incidence of restenosis of blood vessels between the subjects in the examination and the control group were not demonstrated at follow-up examination, and there was no difference in the outcome

of ergonomics at the follow up examination between patients in the examination and the control group.

17. LITERATURA

1. World Health Organisation [homepage on the Internet]. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. Available from:
URL:http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en. Accessed: March 19, 2007.
Global status report on noncommunicable diseases 2010 Geneva, World Health Organization, 2011.
2. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization, 2011.
3. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna Medicina*, 2008,6;423-640.
4. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study 1987-1993, *American Journal of Epidemiology* Vol. 146, No. 6, 1997;483-94.
5. Čustović F, Goldner V, Čikeš I. *Klinička kardiologija*, 1995;23:529-40.
6. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130-9.
7. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al. Type II diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000;136:664-72.
8. Semple RK, Savage DB, Cochran EK et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance, *Endocr Rev* 2011. Aug;32(4):498-514.
9. Harris H. The familial distribution of diabetes: a study of the relatives of 1241 diabetic propositi. *ANN Eugenet* 1950;15:95-119.
10. Newman B, Selby JV, King MC, et al. Concordance for type 2 diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987;30:763-8.
11. Flegal KM, Ezzati TM, Harris MI, et al. Prevalence of diabetes in Mexican, Americans, Cubans, and Puerto Ricans from Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982;84: *Diabetes Care* 1992;14:628-38.

12. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in woman. *ANN Intern Med* 1995;122:481-6.
13. Rewers M, Norris JM, Eisenbarth GS, et al. Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *J Autoimmun* 1996;9:405-10.
14. Stampfer MJ, Ridker PM, Dzaou VJ. Risk factor criteria. *Circulation* 2004;109 Suppl IV: IV-3-5.
15. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351-8.
16. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavík Study. *Diabetes Care* 2005;28:612-16.
17. Nielson C, Lange T. Blood glucose and heart failure in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:607-11.
18. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
19. Merz CN, Buse JB, Tuncer D, Twillman GB. Physician attitudes and practices and patient awareness of the cardiovascular complications of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1877-81.
20. Garber AJ. Attenuating cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Am Fam Phys* 2002;62:2633-42, 2645-6.
21. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-8.
22. Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles GL, Gregg EW, Narayan KM. Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in US adults with diabetes [Abstract]. *Diabetes* 2000;49 Suppl 1: A78.
23. Rosenson RS. Clinical role of LDL and HDL subclasses and apolipoprotein measurement. *ACC Curr J. Rev* 2004;May,33-7.
24. Chan AC. Vitamin E and atherosclerosis. *J Nutr* 1998;128:1593-6.

25. Napoli C, Triggiani M, Palumbo G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G. Glycosylation enhances oxygen radical-induced modifications and decreases acetylhydrolase activity of human low density lipoprotein. *Basic Res Cardiol* 1997;92:96-105.
26. Bucala R, Makita Z, Koschinski T, Cerami A. Lipid advanced glycosylated pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;91:9441-5.
27. Shen GX. Lipid disorders in diabetes mellitus and current management. *Curr Pharm Analysis* 2007;3:17-24.
28. Duell PB, Oram JF, Bierman EL. Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 1991;40:377-84.
29. Celermejer D. Endothelial dysfunction: does it matter? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
30. Lewis DH. The effect of trauma on the regulation of the microcirculation [Abstract]. *Pathophysiol* 1998;5 Suppl 1:191.
31. Smith SE, Smith SA, Brown PM. Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1981;21:525-8.
32. Ewing DJ, Campbell D, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
33. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HBW, Hilsted J. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 2002;51:3306-10.
34. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome [Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
35. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
36. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilatation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-701.

37. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol* 2005;4:9-29.
38. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2880-5.
39. Tooke JE. Microcirculation and diabetes. *British Med Bull* 1989;45:206-23.
40. Weir M. Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:581-590.
41. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-46.
42. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-7.
43. Kim J, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;46:1978-85.
44. Woods M, Mitchell JA, Wood EG, et al. Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol Pharmacol* 1999;55: 902-9.
45. Chung KF, Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-57.
46. Pickup JC, Mattock MB. Activation of the innate immune system as a predictor of cardiovascular mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003;20:723-6.
47. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
48. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;31:737-40.

49. Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33:1078-81.
50. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Comm* 1999;257:79-83.
51. Testa CM. Mitochondria in movement disorders. In *Movement Disorders*. 2nd ed. Watts RL, Koller WC, Eds., New York: McGraw Hill; 2004, 61-86.
52. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, et al. Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:647-53.
53. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
54. Nishikawa T, Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Antiox Redox Sig* 2007;9:343-53.
55. Sohal RS, Sohal BH. Hydrogen peroxide release by mitochondria increases during aging. *Mech Aging Dev* 1991;57:187-202.
56. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
57. Hokama J, Ritter LS, Davis-Gorman G, Cimetta AD, Copeland JG, McDonagh PF. Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia [Abstract]. *J Diabetes Comp* 2000;14:96-107.
58. Freedman SF, Hatchell DL. Enhanced superoxide radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes in a cat model of diabetes [Abstract]. *Exp Eye Res* 1992;55:767-73.
59. Gu K, Cowie CC, Harris ML. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.
60. Weyrich AS, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelets, endothelial cells, inflammatory chemokines, and restenosis: signaling in the vascular play book. *Circulation* 2002;106:1433-5.
61. Carr ME. Diabetes: a hypercoagulable state. *J Diabetes Comp* 2001;15:44-54.

62. Evangelista V, Totani L, Rotondo S, et al. Prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005;93:8-16.
63. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *Circulation* 2001;104:2996-3007.
64. Gutierrez C, Blanchard DG. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment. *Am Fam Phys* 2004;69:2609-16.
65. Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart* 2006;92:296-300.
66. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic Cardiomyopathy: The search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596-605.
67. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of manoeuvres in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001;24:5-10.
68. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, & Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA* 2003;289:194-202.
69. Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiol* 2002;98:33-9.
70. Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Ves* 1997;12:267-74.
71. Pop-Busui R, Kirkwood I, Schmid H, et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2368-74.
72. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:860-4.

73. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diabetic cardiomyopathy: evaluation by Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1548-51.
74. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
75. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study. *Circulation* 2000;101:2271-6.
76. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy: a unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care* 2003;18:5708-14.
77. Boudina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiol* 2005;21:250-8.
78. Szabo C. PARP as a drug target for the therapy of diabetic cardiovascular dysfunction. *Drug News Persp* 2002;15:197-205.
79. Palmiere V, Tracy RP, Roman MJ, et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2764-9.
80. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – deseta revizija, svezak 1. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
81. Frederick GK, Mary H, Sidney C, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2205-41.
82. Yusuf S, Pearson M, Sterry H, et al. The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984;5:690-6.
83. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342:1163-70.
84. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-95.

85. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6:63-74.
86. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-9.
87. Atar S, Barbagelata A, Birnbaum Y, et al. Electrocardiographic Diagnosis of ST-elevation Myocardial Infarction. *Cardiology Clinics* 2006;343-65.
88. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, et al. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:389-95.
89. Tamura A, Kataoka H, Mikuriya Y, Nasu M. Inferior ST segment depression as a useful marker for identifying proximal left anterior descending artery occlusion during acute anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995;16:1795-9.
90. Zimetbaum P, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP II, Josephson M. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:918-9.
91. Herz I, Assali AR, Adler Y, Solodky A, Sclarovsky S. New electrocardiographic criteria for predicting either the right or left circumflex artery as the culprit coronary artery in inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:1343-5.
92. Bairey CN, Shah K, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:456-9.
93. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, et al. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two dimensional echocardiography. *Circulation* 1991;84:185-92.
94. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2007;115:e356-75

95. Penttila K, Koukkunen H, Halinen M, et al. Myoglobin, creatine kinase MB isoforms and creatine kinase MB mass in early diagnosis of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Clin Biochem* 2002;35:647-28.
96. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:677.
97. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1.
98. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, et al. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331.
99. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999;284:151.
100. Panteghini M, Gerhardt W, Apple FS, et al. Quality specifications for cardiac troponin assays. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:175-9.
101. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med* 2002;346:2079.
102. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1.
103. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634.
104. Miller WL, Burnett JC Jr., Hartman KA, Henle MP, Burritt MF, Jaffe AS. Lower rather than higher levels of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) predict high short-term mortality in endstage heart failure patients treated with nesiritide. *Am J Cardiol* 2005;96:837-41.
105. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Acute Changes in Circulating Natriuretic Peptide Levels in Relation to Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1988-95.

106. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al: Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: A thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329.
107. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of CAD. *Euro Interv* 2005;1:219-27.
108. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;102:6-11.
109. Klein P, Holman ER, Versteegh MIM, et al. Wall motion score index predicts mortality and functional result after surgical ventricular restoration for advanced ischemic heart failure. *Oxford Journals, Volume 35, Issue 5*, 847-53.
110. Ellis SG. Chronic stable angina: Role of coronary angiography. U: Fuster V, Ross R, Topol EJ. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: J B Lippincott 1996, 1433-50.
111. Bogaty P, Brecker SJ, White SE, et al. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischaemic heart disease. *Circulation* 1993;87:1938-45.
112. Grines CL, Serruys P, O Neil WW. Fibrinolytic therapy: is it a treatment of the part *Circulation* 2003;107:2438-42.
113. Zijstra F, Patel A, Jones M, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with early (2h), intermediate (2-4h) and late (4h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-7.
114. Mishkel GJ, Aguirre FV, Ligon RW, Roche-Singh KJ, Lucore CL. Clopidogrel as adjunctive antiplatelet therapy during coronary stenting. *J Am Col Cardiol* 1999;34:1884-90.
115. Boersma H, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.

116. Gregg W. Stone, MD. Angioplasty Strategies in ST-Segment – Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008;118:552-66.
117. Zahn R, Schuster S, Schiele R, et al. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with conservative therapy in patient with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:127-33.
118. Montalescot G, Andersen HR, Antoniucci D, et al. Recommendations on percutaneous coronary intervention for the reperfusion of acute ST elevation myocardial infarction, *Heart*. 2004 Jun; 90(6): e37
119. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
120. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017-21.
121. Wu AH, Parson L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1389-94.
122. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-72.
123. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACSb]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-8.
124. Grzybowski M, Clements EA, Parsons L, et al. Mortality benefit of immediate revascularization of acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients with contraindications to thrombolytic therapy: a propensity analysis. *JAMA* 2003;290:1891-8.
125. Zahn R, Schuster S, Schiele R, et al. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Study Group. Comparison of primary angioplasty with

- conservative therapy in patients with acute myocardial infarction and contraindications for thrombolytic therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:127-33.
126. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. For the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 1999;341:625-34.
 127. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-407.
 128. Thune JJ, Hoefsten DE, Lindholm MG, et al. Simple risk stratification at admission to identify patients with reduced mortality from primary angioplasty. *Circulation* 2005;112:2017-21.
 129. Wu AH, Parsons L, Every NR, et al. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMII-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1389-94.
 130. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:22-31.
 131. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31:1701-7.
 132. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692-703.
 133. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989-3001.
 134. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute

- myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20.
135. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (Thrombectomy with Export Catheter in Infarct-Related Artery During Primary Percutaneous Coronary Intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:309-15.
 136. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-26.
 137. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:253-62.
 138. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001;88:297-301.
 139. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803-9.
 140. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288-94.
 141. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-8.
 142. Park D-W, Park S-W, Park K-H, et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2006;98:352-6.

143. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004;109:1930-2.
144. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584-91.
145. Nasser M, Kapeliovich M, Markiewicz W. Late thrombosis of sirolimus-eluting stents following noncardiac surgery. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;65:516-9.
146. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J* 2009;30:900-7.
147. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, et al. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation* 1987;76:125-34.
148. Mehta SR, Bassand J-P, Chrolavicius S, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-42. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;363:1585.
149. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. Erratum in: *BMJ* 2002;324:141.
150. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
151. Croce K. Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention *Circulation. Cardiovascular Interventions* 2010;3:3-5.
152. Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124:2458–73.
153. Patti G, Bárczi G, Orlic D, et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention

- for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1592-9.
154. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard- dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
 155. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 156. Steg PG, James S, Harrington RA, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-41.
 157. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-31.
 158. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218-22.
 159. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med* 2009;150:379-86.
 160. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JE, et al. For the ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:734-41.
 161. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.

162. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344:1895-903.
163. ten Berg JM, van 't Hof AWJ, Dill T, et al. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-55.
164. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, et al. Comparison of angioplasty with infusion of tirofiban or abciximab and with implantation of sirolimus-eluting or uncoated stents for acute myocardial infarction: the MULTISTRATEGY randomized trial. *JAMA* 2008;299:1788-99.
165. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:470-5.
166. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-30.
167. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519-30.
168. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988;1:545-9.
169. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-72.
170. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.
171. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6–24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:759-66.

172. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction: Urochinasia per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. *Am J Cardiol* 1991;68:585-92.
173. The I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial infarction (I.S.A.M.): mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986;314:1465-71.
174. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985;76(5):1713-9.
175. Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):747-53.
176. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357(11):1121-35.
177. Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 1973;5(4):395-407.
178. Zweier JL, Flaherty JT, Weisfeldt ML. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(5):1404-7.
179. Bar FW, et al. Results of the first clinical study of adjunctive CAldaret (MCC-135) in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction: the randomized multicentre CASTEMI study. *Eur Heart J* 2006;27(21):2516-23.
180. Lemasters JJ, et al. The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. *EXS* 1996;76:99-114.
181. Qian T, Nieminen AL, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in pH-dependent reperfusion injury to rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1997;273(6pt1):C1783-92.
182. Avkiran M, Marber MS. Na(+)/H(+) exchange inhibitors for cardioprotective therapy: progress, problems and prospects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(5):747-53.

183. Fujita M, et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(4):H2004-8.
184. Cohen MV, Yang XM, Downey JM. The pH hypothesis of postconditioning: staccato reperfusion reintroduces oxygen and perpetuates myocardial acidosis. *Circulation* 2007;115(14):1895-903.
185. Verma S, Fedak P, et al. Fundamentals of Reperfusion Injury for the Clinical Cardiologist, *Circulation*. 2002;105:2332-6.
186. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
187. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AW, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:187-356.
188. Leeser MA, Stoddard M, Ahmed M, Broadbent J, Bolli R. Preconditioning of human myocardium with adenosine during coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:2500-7.
189. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H579-88.
190. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143-8.
191. Shimizu S, Saito M, Dimitriadis F, et al. Protective effect of ischaemic post-conditioning on ipsilateral and contralateral testes after unilateral testicular ischaemia-reperfusion injury. *Int. J. Androl*, 2011;34:268-75.
192. Sugiura T, Nagahama Y, Nakamura S, Kudo Y, Yamasaki F, Iwasaka T. Left ventricular free wall rupture after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:282-4.
193. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;2:57-66.

194. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction I: mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
195. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
196. Firanescu CE, Martens EJ, Schönberger JPAM, et al; Postoperative blood loss in patients undergoing coronary artery bypass surgery after preoperative treatment with clopidogrel: a prospective randomised controlled study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:856-62.
197. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2432-46.
198. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. SAVE Investigators Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
199. Ball SG, Hall AS, Murray GD. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction: the AIRE Study in practice: Acute Infarction Ramipril Efficacy Study. *Eur Heart J* 1994;15:20-25.
200. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
201. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation* 1997;95:2643-51.
202. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-906.
203. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-18.

204. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-68.
205. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-12.
206. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-22.
207. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
208. Cleland JG, Erhardt L, Murray G, et al. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure: a report from the AIRE Study Investigators. *Eur Heart J* 1997;18:41-51.
209. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-60.
210. Maggioni AP, Fabbri G. VALIANT (VALsartan in Acute myocardial iNfarcTion) trial. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:507-12.
211. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058-68.
212. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H579-88.

213. Zhou C, Yao Y, Zheng Z, et al. Stenting technique, gender, and age are associated with cardioprotection by ischaemic postconditioning in primary coronary intervention: a systematic review of 10 randomized trials. *Eur Heart J* 2012;33:3070-7.
214. Staat P, Rioufol G, Piot C, et al. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143-8.
215. Limalanathan S, Andersen GØ, Kløw NE, Abdelnoor M, Hoffmann P, Eritsland J. Effect of ischemic postconditioning on infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction treated by primary PCI results of the POSTEMI (POStconditioning in ST-Elevation Myocardial Infarction) randomized trial. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2).
216. Khan AR, Binabdulhak AA, Alastal Y, et al. Cardioprotective role of ischemic postconditioning in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014;168(4):512-21. e4. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.021. Epub 2014. Jul 12.
217. Liu TK, Mishra AK, Ding FX. Protective effect of ischemia postconditioning on reperfusion injury in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011;Jan;39(1):35-9
218. Khalili H, Patel VG, Mayo HG, et al. Surrogate and clinical outcomes following ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention of ST--segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of 15 randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;Nov15;84(6):978-86. doi: 10.1002/ccd.25581. Epub 2014. Jul 14.
219. Yetgin T, Magro M, Manintveld OC, et al. Impact of multiple balloon inflations during primary percutaneous coronary intervention on infarct size and long-term clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: real-world postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2014;109:403.
220. Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S, Valen G, Vaage J. Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;Jun;25(6):1006-10.
221. Lønborg J, Kelbaek H, Vejlstrup N, et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention,

- evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;Feb1;3(1):34-41. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.905521. Epub 2010. Jan 26.
222. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, et al. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33(1):103-12.
223. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, et al. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)* 2010;96(21):1710-5.
224. Tarantini G, Favaretto E, Marra MP, et al. Postconditioning during coronary angioplasty in acute myocardial infarction: the POST-AMI trial. *Int J Cardiol* 2012;162(1):33-8
225. Heng-Chen Yao, Lan-Ju Yang, Qian-Feng Han, et al. Postconditioning with simvastatin decreases myocardial injury in rats following acute myocardial ischemia. *Exp Ther Med* 2015;Apr;9(4):1166-70. Published online 2015. Feb 6. doi: 10.3892/etm.2015.2273
PMCID: PMC4353796
226. Xianjin DU. Postconditioning with rosuvastatin reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting high mobility group box 1 protein expression. *Exp Ther Med* 2014;7(1):117-20. DOI: 10.3892/etm.2013.1362
227. Wu N, Zhang X, Guan Y, Shu W, Jia P, Jia D. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochem Biophys* 2014;May;69(1):123-30. doi: 10.1007/s12013-013-9778-2.
228. Iliodromitis EK, Georgiadis M, Cohen MV, Downey JM, Bofilis E, Kremastinos DT. Protection from post-conditioning depends on the number of short ischemic insults in anesthetized pigs. *Basic Res Cardiol* 2006;101(6):502-7.
229. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology* 2005;102(1):102-9.
230. Yang XM, Proctor JB, Cui L, Krieg T, Downey JM, Cohen MV. Multiple, brief coronary occlusions during early reperfusion protect rabbit hearts by targeting cell signaling pathways. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1103-10.

231. Darling CE, Solari PB, Smith CS, Furman MI, Przyklenk K. Postconditioning' the human heart: multiple balloon inflations during primary angioplasty may confer cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2007;May;102(3):274-8. Epub 2007. Jan 23
232. Wang G, Zhang S, Joggerst SJ, McPherson J, Zhao DX. Effects of the number and interval of balloon inflations during primary PCI on the extent of myocardial injury in patients with STEMI: does postconditioning exist in real-world practice? *J Invasive Cardiol* 2009;21(9):451-5.
233. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, Carr RD, Yellon DM. Preconditioning the diabetic heart: the importance of Akt phosphorylation. *Diabetes* 2005;Aug;54(8):2360-4.
234. Liu Y, Thornton JD, Cohen MV, Downey JM, Schaffer SW. Streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetes protects the heart from infarction. *Circulation* 1993;88(3):1273-8.
235. Carrasco-Chinchilla F, Muñoz-García AJ, Domínguez-Franco A, et al. Remote ischaemic postconditioning: does it protect against ischaemic damage in percutaneous coronary revascularisation? Randomised placebo-controlled clinical trial. *Heart* 2013;Oct;99(19):1431-7. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304172. Epub 2013. Jul 12.
236. Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, Whittaker P. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid Redox Signal* 2011;14(5):781-90.
237. Jordan JE, Simandle SA, Tulbert CD, Busija DW, Miller AW. Fructose-fed rats are protected against ischemia/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307(3):1007-11.
238. Hotta H, Miura T, Miki T, et al. Angiotensin II type 1 receptor-mediated upregulation of calcineurin activity underlies impairment of cardioprotective signaling in diabetic hearts. *Circ Res* 2010;106(1):129-32.
239. Miki T, Miura T, Hotta H, et al. Endoplasmic reticulum stress in diabetic hearts abolishes erythropoietin-induced myocardial protection by impairment of phospho-glycogen synthase kinase-3beta-mediated suppression of mitochondrial permeability transition. *Diabetes* 2009;58(12):2863-72.

240. La Bonte LR, Davis-Gorman G, Stahl GL, McDonagh PF. Complement inhibition reduces injury in the type 2 diabetic heart following ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(3):H1282-90.
241. Bouhidel O, Pons S, Souktani R, Zini R, Berdeaux A, Ghaleh B. Myocardial ischemic postconditioning against ischemia-reperfusion is impaired in ob/ob mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295(4):H1580-6.
242. Katakam PV, Jordan JE, Snipes JA, Tulbert CD, Miller AW, Busija DW. Myocardial preconditioning against ischemia-reperfusion injury is abolished in Zucker obese rats with insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(2):R920-6.
243. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(4):H1218-24.
244. Nieszner E, Posa I, Kocsis E, Pogatsa G, Preda I, Koltai MZ. Influence of diabetic state and that of different sulfonylureas on the size of myocardial infarction with and without ischemic preconditioning in rabbits. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110(5):212-8.
245. Kristiansen SB, Lofgren B, Stottrup NB, et al. Ischaemic preconditioning does not protect the heart in obese and lean animal models of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(10):1716-21.
246. Galagudza MM, Nekrasova MK, Syrenskii AV, Nifontov EM. Resistance of the myocardium to ischemia and the efficacy of ischemic preconditioning in experimental diabetes mellitus. *Neurosci Behav Physiol* 2007;37(5):489-93.
247. Yadav HN, Singh M, Sharma PL. Involvement of GSK-3beta in attenuation of the cardioprotective effect of ischemic preconditioning in diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem* 2010;343(1-2):75-81.
248. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(4):H1744-50.
249. Matsumoto S, Cho S, Tosaka S, et al. Pharmacological preconditioning in type 2 diabetic rat hearts: the roles of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(4):263-70.

250. Gross ER, Hsu AK, Gross GJ. Diabetes abolishes morphine-induced cardioprotection via multiple pathways upstream of glycogen synthase kinase-3beta. *Diabetes* 2007;56(1):127-36.
251. Ghaboura N, Tamareille S, Ducluzeau PH, et al. Diabetes mellitus abrogates erythropoietin-induced cardioprotection against ischemic-reperfusion injury by alteration of the RISK/GSK-3beta signaling. *Basic Res Cardiol* 2011;106(1):147-62.
252. Huhn R, Heinen A, Hollmann MW, Schlack W, Preckel B, Weber NC. Cyclosporine A administered during reperfusion fails to restore cardioprotection in prediabetic Zucker obese rats in vivo. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;20:706-12.
253. Takayuki M, Takahito I, Daisuke S and Tetsuji M. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular Diabetology* 2012;11:67. doi:10.1186/1475-2840-11-67
254. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:54.
255. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32(15):1900-8.
256. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(2):H579-88.
257. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 2007;59(4):418-58.
258. Ye Y, Perez-Polo JR, Aguilar D, Birnbaum Y. The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2011;106(6):925-52.

259. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999;20(6):439-46.
260. Mocanu MM, Maddock HL, Baxter GF, Lawrence CL, Standen NB, Yellon DM. Glimepiride, a novel sulfonylurea, does not abolish myocardial protection afforded by either ischemic preconditioning or diazoxide. *Circulation* 2001;103(25):3111-6.
261. Geisen K, Vegh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Hormone and metabolic research = Hormon-und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 1996;28(9):496-507.
262. Nishida H, Sato T, Nomura M, Miyazaki M, Nakaya H. Glimepiride treatment upon reperfusion limits infarct size via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in rabbit hearts. *J Pharmacol Sci* 2009;109(2):251-6.
263. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, et al. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes* 2008;57(3):696-705.
264. Bhamra GS, Hausenloy DJ, Davidson SM, et al. Metformin protects the ischemic heart by the Akt-mediated inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening. *Basic Res Cardiol* 2008;103(3):274-84.
265. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A, Galagudza M, Vlasov T. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res* 2011;2011:907496
266. Chinda K, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Cardioprotective effects of incretin during ischaemia-reperfusion. *Diab Vasc Dis Res* 2012; Oct;9(4):256-69
267. Huisamen B, Genis A, Marais E, Lochner A. Pre-treatment with a DPP-4 inhibitor is infarct sparing in hearts from obese, pre-diabetic rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011;25(1):13-20.
268. Drenger B, Ostrovsky IA, Barak M, Nechemia-Arbely Y, Ziv E, Axelrod JH. Diabetes blockade of sevoflurane postconditioning is not restored by insulin in the rat heart: phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3- and phosphatidylinositol 3-kinase-mediated inhibition. *Anesthesiology* 2011;114(6):1364-72.

269. Ke-xuan Liu, Zhengyuan-Xia. Potential Synergy of Antioxidant N-Acetylcysteine and Insulin in Restoring Sevoflurane Postconditioning. Cardioprotection in Diabetes Anesthesiology 2012;116(2):488-9.

18. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 10.9.1979. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu. II. Gimnaziju u Zagrebu upisala sam 1994. godine. Nakon završene srednje škole upisala sam 1998. godine Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Medicinski sam fakultet završila u roku 2004. godine. Pripravnički staž sam obavila u Domu zdravlja – Centar, Runjaninova 4, Zagreb te položila stručni ispit za doktora medicine i dobila licencu za samostalan rad. U razdoblju od 2007. do 2010. godine uspješno sam pohađala i položila sve ispite na znanstvenom poslijediplomskom doktorskom studiju u području biomedicine i zdravstva na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Od 2009. do 2012. godine specijalizirala sam internu medicinu u KCUS Sarajevo, gdje sam i uspješno položila specijalistički ispit. Trenutno sam zaposlena u KCUS Sarajevo, na Klinici za kardiokirurgiju srca, na Odjelu za elektrostimulaciju srca.

Autor sam i koautor nekoliko radova objavljenih u indeksiranim publikacijama, te aktivno sudjelujem na domaćim i međunarodnim znanstvenim skupovima.