

# POVEZANOST KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI I PERIPROCEDURALNE OZLJEDE SRČANOG MIŠIĆA PRI ELEKTIVNOJ PERKUTANOJ KORONARNOJ INTERVENCIJI

---

Jerkić, Helena

Doctoral thesis / Disertacija

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:427535>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Helena Jerkić**

**POVEZANOST KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI I  
PERIPROCEDURALNE OZLJEDE SRČANOG MIŠIĆA  
PRI ELEKTIVNOJ PERKUTANOJ KORONARNOJ  
INTERVENCIJI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Helena Jerkić**

**POVEZANOST KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI I  
PERIPROCEDURALNE OZLJEDE SRČANOG MIŠIĆA  
PRI ELEKTIVNOJ PERKUTANOJ KORONARNOJ  
INTERVENCIJI**

Doktorska disertacija

Osijek, 2017.

Disertacija je izrađena u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur, Zagreb.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Mladen Knotek  
Klinika za unutarnje bolesti  
Zavod za nefrologiju  
Kliničke bolnice Merkur Zagreb

Doktorska disertacija ima 91 list.

Prije svega zahvaljujem svom mentoru prof.dr.sc. Mladenu Knoteku na nesebičnoj pomoći i podršci tijekom izrade ove doktorske disertacije, osobito na velikoj pomoći tijekom statističke obrade prikupljenih podataka kao i na daljnjem vođenju u izradi disertacije.

Velika hvala mojim kolegama liječnicima kao i medicinskim sestrama Zavoda za kardiologiju Kliničke bolnice Merkur, koji su mi pomogli u prikupljanju podataka i konačnoj realizaciji ovog rada.

Ipak, najveća zahvala mojoj majci na dugogodišnjem strpljenju i požrtvovanosti, a bez čije pomoći ova disertacija zasigurno ne bi ugledala svjetlo dana.

Velika hvala mojim dečkima, suprugu Goranu te sinovima Leu i Franu na pažnji i strpljenju kao i na nesebičnoj ljubavi kojom me svakodnevno okružuju. Nadam se da će im ovaj moj rad biti poticaj za buduća zalaganja u životu.

## SADRŽAJ

### POPIS KRATICA

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b>  | 1  |
| <b>1.1. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA</b>          | 1  |
| <b>1.2. PERIPROCEDURALNA OZLJEDA MIOKARDA</b>         | 2  |
| 1.2.1. Definicija PMI                                 | 2  |
| 1.2.2. Incidencija PMI                                | 4  |
| 1.2.3. Prognoza PMI                                   | 4  |
| 1.2.4. Patofiziološki mehanizmi PMI                   | 5  |
| 1.2.5. Rizični čimbenici                              | 7  |
| 1.2.6. Prevencija PMI                                 | 10 |
| <b>2. HIPOTEZA</b>                                    | 22 |
| <b>3. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>                           | 23 |
| 3.1. Opći ciljevi                                     | 23 |
| 3.2. Specifični ciljevi                               | 23 |
| <b>4. ISPITANICI I METODE</b>                         | 24 |
| 4.1. Ustroj studije                                   | 24 |
| 4.2. Ispitanici                                       | 24 |
| 4.3. Metode   | 25 |
| 4.4. Statističke metode                               | 30 |
| <b>5. REZULTATI</b>                                   | 32 |
| 5.1. Demografske osobine i čimbenici rizika bolesnika | 32 |
| 5.2. Angiografski rezultati                           | 35 |
| 5.2.1. Angiografske karakteristike ispitanika         | 35 |
| 5.2.2. Angiografski podaci vezani uz intervenciju     | 36 |
| 5.3. Laboratorijski parametri                         | 38 |
| 5.3.1. Serumska koncentracija cTnI                    | 38 |
| 5.3.2. Serumska koncentracija C-reaktivnog proteina   | 42 |

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| 5.4. Incidencija PMI  | 43        |
| 5.5. Intenzitet PMI   | 49        |
| <b>6. RASPRAVA</b>    | <b>55</b> |
| <b>7. ZAKLJUČCI</b>   | <b>67</b> |
| <b>8. SAŽETAK</b>     | <b>68</b> |
| <b>9. SUMMARY</b>     | <b>70</b> |
| <b>10. LITERATURA</b> | <b>72</b> |
| <b>11. ŽIVOTOPIS</b>  | <b>91</b> |

## POPIS KRATICA:

|         |   |
|---------|---|
| ACEI    | inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima<br><i>(eng. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor)</i> |
| ACS     | akutni koronarni sindrom<br><i>(eng. Acute Coronary Syndrome)</i>                                     |
| ADP     | adenozin-difosfat   |
| AHA/ACC | <i>eng. American Heart Association/American College of Cardiology</i>                                 |
| APTV    | aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme  |
| ARB     | blokator receptora angiotenzina<br><i>(eng. Angiotensin Receptor Blocker)</i>                         |
| ASK     | acetilsalicilna kiselina  |
| ATP     | adenozin-trifosfat  |
| BLG     | blok lijeve grane   |
| BMI     | indeks tjelesne težine<br><i>(eng. Body Mass Indeks)</i>  |
| BMS     | obični metalni stent<br><i>(eng. bare metal stent)</i>  |
| CABG    | aortokoronarno premoštenje<br><i>(eng. Coronary Artery Bypass Grafting)</i>                           |
| CAD     | koronarna bolest<br><i>(eng. Coronary Artery Disease)</i>   |
| CI      | interval pouzdanosti<br><i>(eng. Confidence Interval)</i>   |
| CCS     | Kanadsko kardiološko društvo<br><i>(eng. Canadian Cardiovascular Society)</i>                         |
| CIN     | kontrastom inducirana nefropatija   |
| CKD     | kronična bubrežna bolest<br><i>(eng. Chronic Kidney Disease)</i>                                      |



|       |  |
|-------|--|
| CK-MB | MB izoenzim kreatin kinaze   |
| COX-1 | ciklooksigenaza 1  |
| CRP   | C reaktivni protein  |
| cTnI  | srčani troponin I  |
| cTnT  | srčani troponin T  |
| Cx    | cirkumfleksni ogranak lijeve koronarne arterije<br>(eng. <i>Circumflex Coronary Artery</i> )                 |
| DAT   | dvojna antiagregacijska terapija<br>(eng. <i>Dual Antiaggregation Therapy</i> )                              |
| DEB   | balon koji luči lijek<br>(eng. <i>Drug Eluting Balloon</i> )   |
| DES   | stent koji luči lijek<br>(eng. <i>Drug Eluting Stent</i> )   |
| eGFR  | procjenjena glomerulska filtracija<br>(eng. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )                    |
| ESC   | Europsko kardiološko društvo<br>(eng. <i>European Society of Cardiology</i> )                                |
| IJ    | internacionalne jedinice   |
| IL-6  | interleukin 6  |
| ISR   | restenoza u stentu<br>(eng. <i>In Stent Restenosis</i> )   |
| IM    | infarkt miokarda   |
| KDOQU | eng. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>   |
| LAD   | prednji silazni ogranak lijeve koronarne arterije<br>(eng. <i>Left Anterior Descending Coronary Artery</i> ) |
| LMCA  | deblo lijeve koronarne arterije<br>(eng. <i>Left Main Coronary Artery</i> )                                  |
| LMWH  | niskomolekularni heparin<br>(eng. <i>Low Molecular Weight Heparin</i> )                                      |

|       |  |
|-------|--|
| MACE  | veliki neželjeni kardiovaskularni događaji<br><i>(eng. Major Adverse Cardiovascular Events)</i>                  |
| MDRD  | <i>eng. Modification of Diet in Renal Disease</i>  |
| MR    | magnetska rezonanca  |
| OCT   | optička koherentna tomografija<br><i>(eng. Optical Coherence Tomography)</i>                                     |
| OR    | omjer izgleda<br><i>(eng. Odds Ratio)</i>  |
| PCI   | perkutana koronarna intervencija<br><i>(eng. Percutaneous Coronary Intervention)</i>                             |
| PMI   | periproceduralna ozljeda miokarda<br><i>(eng. Periprocedural Myocardial Injury)</i>                              |
| PTCA  | perkutana transluminalna koronarna angioplastika<br><i>(eng. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)</i> |
| RCA   | desna koronarna arterija<br><i>(eng. Right Coronary Artery)</i>  |
| SBO   | okluzija postraničnog ogranka koronarne arterije<br><i>(eng. Side Branch Occlusion)</i>                          |
| STEMI | infarkt miokarda sa ST elevacijom<br><i>(eng. ST-segment Elevation Myocardial Infarction)</i>                    |
| SVG   | <i>eng. Saphenous Vein Graft</i>   |
| TF    | tkivni faktor  |
| TIMI  | <i>eng. Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>  |
| TNF   | tumor nekrotizirajući faktor<br><i>(eng. Tumor Necrosis Factor)</i>  |
| TVR   | potreba za ponovnom revaskularizacijom ciljne žile<br><i>(eng. Target Vessel Revascularization)</i>              |
| Tx A2 | tromboksen A2  |
| UFH   | nefrakcionirani heparin  |

URL  
*(eng. Unfractionated Heparin)*  
gornja referentna vrijednost  
*(eng. Upper Reference Limit)*

# 1. UVOD

## 1.1. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

U liječenju koronarne bolesti dostupne su dvije invazivne tehnike revaskularizacije, kirurška revaskularizacija i perkutana koronarna revaskularizacija. Razvoj kirurške revaskularizacije odnosno aortokoronarnog premoštenja (eng. Coronary Artery Bypass Grafting, CABG) započeo je 1968.g., a intervencijske kardiologije u rujnu 1977. g. u Zurichu, kada je radiolog Andreas Gruentzig napravio prvu uspješnu balonsku perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (eng. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) lijeve koronarne arterije (1). PTCA je u početku bila prikladna za liječenje samo oko 10 % bolesnika koji su zahtijevali revaskularizaciju miokarda, a to su bili bolesnici sa simptomatskom koronarnom bolesti (eng. Coronary Artery Disease, CAD), očuvanom sistoličkom funkcijom i nekalcificiranom lezijom proksimalnog segmenta jedne od glavnih koronarnih arterija (2). Svi ostali bolesnici su liječeni kirurškom revaskularizacijom. Kateteri su bili veliki i vrlo lako su mogli ozlijediti krvnu žilu, žice se nisu koristile a tlak ekspaniranja balona tijekom PTCA je bio nizak. Dvije glavne komplikacije balonske angioplastike su bile naglo zatvaranje krvne žile uslijed disekcije žile ili akutnog formiranja tromba te restenoza. Naglo zatvaranje žile javljalo se u 3-5 % bolesnika obično unutar 24 sata i zahtijevalo je hitno kardiokirurško liječenje. Druga komplikacija je bila restenoza, koja se definira redukcijom lumena žile većom od 50 % na mjestu balonske dilatacije, a javljala se unutar 6 mjeseci kod 25-50 % liječenih bolesnika (3). Godine 1986. učinjena je prva perkutana koronarna intervencija (eng. Percutaneous Coronary Intervention, PCI) s ugradnjom samoekspandirajućeg stenta koji su korišteni samo kod komplikacija balonske dilatacije, odnosno naglog zatvaranja krvne žile i restenoza, kako bi se izbjeglo kardiokirurško liječenje. No ubrzo je primjena samoekspandirajućih stentova bila napuštena zbog visoke učestalosti tromboza u stentu i visokog mortaliteta (4).

Početakom 90-ih godina su se počeli koristiti stentovi koji se šire balonom. Takvi stentovi su odgovorni za daljnji brzi razvoj intervencijske kardiologije, odnosno intervencijska kardiologija uskoro dostiže, a potom i prestiže broj kardiokirurških zahvata u liječenju koronarne bolesti (5,6). Danas se u svijetu napravi godišnje više od 2,2 milijuna PCI procedura (7). Zahvaljujući napretku tehnologije, iskustvu i znanju operatera te primjeni suvremene antiagregacijske terapije, uspjeh liječenja PCI metodom je sve veći, a incidencija proceduralnih komplikacija (kardijalna smrt, potreba za hitnom kirurškom revaskularizacijom, veliki srčani infarkt, restenoza) je u značajnom padu (8,9). Tijekom posljednja dva desetljeća PCI metoda je postala dominantna metoda liječenja bolesnika s koronarnom bolesti.

## **1.2. PERIPROCEDURALNA OZLJEDA MIOKARDA**

### **1.2.1. Definicija periproceduralne ozljede miokarda**

Perkutana koronarna intervencija (PCI) može dovesti do ozljede srčanog mišića posljedično nekrozi miocita uslijed periproceduralnih zbivanja kao što su koronarna disekcija, okluzija glavne koronarne arterije ili postraničnog ogranka, prekid kolateralnog protoka, distalna embolizacija, spori protok (eng. slow-flow) ili izostanak protoka (eng. no-reflow) te mikrovaskularna disfunkcija. Kod pacijenata s periproceduralnom ozljedom miokarda (eng. Periprocedural Myocardial Injury, PMI) doći će do porasta vrijednosti kardioselektivnih biomarkera, troponina (cTn) i kreatinin kinaze MB frakcije (CK-MB). Dugi niz godina se raspravljalo koji kardijalni biomarker i koju vrijednost kardijalnog biomarkera uzeti za graničnu vrijednost u definiciji PMI odnosno periproceduralnog srčanog infarkta (10). Prihvaćen je kardijalni biomarker cTn koji osigurava visok stupanj osjetljivosti u dijagnosticiranju nekroze miokarda, ali s druge strane nisku specifičnost u predviđanju mogućih kardijalnih zbivanja (11). Smatralo se je da je manji

porast cTn nakon PCI u slučaju uredne bazalne vrijednosti očekivan, na primjer kod mikroembolizacije, a ne nužno komplikacija ili stanje koje zahtijeva mijenjanje terapijskog pristupa (12).

Različite definicije PMI koje su se koristile u kliničkim studijama onemogućavaju kvalitetnu i jedinstvenu usporedbu rezultata tih studija (13,14). Upravo zbog toga, nepostojanje jedinstvene definicije, dovelo je do osnivanja jedinstvenog komiteta Europskog i Američkog kardiološkog društva (eng. European Society of Cardiology ESC, American College of Cardiology ACC) koje će 2000.g. redefinirati periproceduralnu ozljedu miokarda. U novoj definiciji prepoznata je superiornost kardijalnog biomarkera cTn u osjetljivosti, specifičnosti i prognostičkom značaju periproceduralne ozljede miokarda u odnosu na do tada korišteni kardijalni biomarker CK-MB, te je cTn prihvaćen kao „zlatni standard“ u redefiniciji PMI. Svaki porast cTn iznad gornje referentne serumske vrijednosti, nakon PCI, definira periproceduralni infarkt miokarda (15). Redefinicija nije razlikovala periproceduralni infarkt miokarda od periproceduralne ozljede miokarda. Stoga je 2007.g. postavljena nova definicija PMI koja definira svaki postproceduralni porast cTn tri puta iznad gornje referentne serumske vrijednosti (eng. Upper Reference Limit, URL), pod uvjetom normalne bazalne odnosno preproceduralne vrijednosti cTn, kao periproceduralni srčani infarkt. Svaki postproceduralni porast cTn  $< 3 \times$  URL serumske vrijednosti je periproceduralna ozljeda srčanog mišića, pod uvjetom normalne bazalne vrijednosti cTn (16).

No, prema posljednjim smjernicama Europskog kardiološkog društva iz 2012.g. (eng. Third Universal Definition of Myocardial Infarction, 2012), porast cTn iznad  $5 \times$  99-te percentile URL unutar 48 sati po PCI, uz urednu bazalnu vrijednost cTn, te uz jedan od sljedećih kriterija: (1) prolongirana ishemija ( $\geq 20$  min) s prolongiranom boli u prsištu, ili (2) značajna dinamika ST segmenta ili novonastali patološki Q zubac ili novonastali blok lijeve grane (BLG), ili (3) angiografski dokaz ograničenog koronarnog protoka, okluzije postaničnog ogranka, perzistirajući „slow-flow“ ili „no-reflow“ fenomen, distalne embolizacije, ili (4) slikovna dijagnostika koja dokazuje gubitak vijabilnog miokarda ili novonastale ispade kontraktiliteta srčanog mišića, se definira periproceduralnim srčanim infarktom (tip 4a). Kada je porast postproceduralnog cTn  $\leq 5 \times$  99-te percentile URL uz urednu bazalnu vrijednost cTn, ili kad je porast cTn po intervenciji

iznad 5 x 99-te percentile URL, bez ishemije, angiografskog ili slikovnog nalaza, govorimo o PMI. Ukoliko je bazalna vrijednost cTn povišena ali u padu ili je stabilna, postproceduralni porast cTn za više od 20 % bazalne vrijednosti, potvrđuje dijagnozu periproceduralnog srčanog infarkta tip 4a, a ukoliko je taj postproceduralni porast cTnI manji od 20 % početno povišene bazalne vrijednosti cTnI, govorimo o periproceduralnoj ozljedi miokarda (17).

### 1.2.2. Incidencija PMI

Dok je incidencija velikih kardijalnih, periproceduralnih komplikacija (kardijalna smrt, potreba za hitnom kirurškom revaskularizacijom, veliki srčani infarkt) u posljednja dva desetljeća, zahvaljujući već spomenutom napretku tehnologije, iskustvu i znanju operatera te primjeni suvremene antiagregacijske i antikoagulacijske terapije, u značajnom padu sa 9 % na 2 %, incidencija PMI je ostala nepromijenjena odnosno kreće se 5-30 % svih planiranih PCI (18). Incidencija težih periproceduralnih ozljeda koje ispunjavaju kriterije periproceduralnog srčanog infarkta je 3-15 % svih planiranih PCI (18). Mogući razlog održavanja odnosno porasta incidencije PMI je visoka specifičnost i visoka osjetljivost kardijalnog biomarkera cTn koji nam omogućuje detekciju periproceduralnih mikroozljeda odnosno mikroinfarkta (19).

### 1.2.3. Prognoza PMI

Rezultati velikih studija daju oprečne rezultate o prognostičkom značaju periproceduralnog porasta cTn (20,21). Ranije studije favoriziraju CK-MB biomarker u prognozi periproceduralne ozljede zbog njegove manje osjetljivosti u odnosu na cTn i veće specifičnosti u prepoznavanju prognostički značajne PMI (22). No novije studije koje uključuju veći broj bolesnika i imaju dulje vrijeme praćenja, daju veću vrijednost cTn kao prognostičkom biomarkeru velikih

kardijalnih zbivanja (kardijalna smrt, potreba za hitnom kirurškom revaskularizacijom, veliki srčani infarkt) (23). Prospektivna studija sa 2272 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti je tijekom 4,2 godine praćenja pokazala da postproceduralni minimalni porast cTn, predstavlja značajan i neovisan prediktor mortaliteta i infarkta miokarda (IM) nakon elektivne PCI te da postoji potreba za rutinskim određivanjem cTn nakon PCI, kao i potreba za rutinskom primjenom preventivnih mjera s ciljem redukcije postproceduralnog porasta cTn (24). EVENT registar (eng. Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) s 2382 bolesnika, podvrgnutih PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti, potvrđuje značajno veću intrahospitalnu smrtnost i učestalost IM kao i značajno veći jednogodišnji kardijalni mortalitet kod bolesnika s povišenom vrijednosti preproceduralnog cTn koji razvijaju PMI (25). U istom registru je prikazano da bolesnici s reduciranom bubrežnom funkcijom imaju češće povišen preproceduralni cTn u stabilnoj koronarnoj bolesti, te veću stopu IM i mortaliteta tijekom bolničkog liječenja kao i u prvoj godini nakon elektivne PCI.

#### 1.2.4. Patofiziološki mehanizmi nastanka PMI

Bez obzira na tip koronarne intervencije, svako manipuliranje s aterosklerotskim plakom nosi rizik okluzije koronarne arterije ili koronarne mikrocirkulacije. Dva su obrasca nastanka PMI. Prvi obrazac je proksimalni tip s opstrukcijom epikardijalne žile iznad ciljne lezije, a to je najčešće okluzija postraničnog ogranka (eng. Side Branch Occlusion, SBO). Drugi obrazac nastanka PMI je distalni tip nastao u distalnom području perfuzije liječene koronarne arterije i uglavnom je posljedica strukturalne i funkcionalne mikrovaskularne opstrukcije. Ovaj posljednji mehanizam nastanka čini 50-75 % svih PMI (26). Magnetskom rezonancom (MR) se direktno može prikazati periintervencijska opstrukcija na nivou koronarne mikrocirkulacije, a potvrđeno je da njeno prisustvo ima za posljedicu veću učestalost reinfarkta, kroničnog srčanog zatajenja te značajno povećava mortalitet tih bolesnika (27).



## 1. Embolizacija ateromatoznog i trombotskog materijala

Najčešći mehanizam ozljede miokarda tijekom PCI je distalna embolizacija ateromatoznog i trombotskog materijala nastala kao rezultat kompresije i disrupcije aterosklerotskog plaka tijekom PTCA odnosno tijekom ugradnje stenta (28). Intravaskularnim ultrazvukom se može jasno prikazati sastav aterosklerotskog plaka, odnosno procijeniti rizik distalne embolizacije (29). Plakovi koji imaju obilne, masne i nekrotične jezgre i tanju fibroznu kapu, smatraju se nestabilnim plakovima i nose visoki rizik distalne embolizacije (30).

Distalna embolizacija može doprinijeti „no-reflow“ fenomenu nakon PCI. „No-reflow“ se smatra posljedicom mikrovasularne disfunkcije jer je ishemija miokarda kao i anterogradna koronarna hipoperfuzija prisutna bez vidljive stenozne epikardijalnih arterija odnosno bez okluzije postraničnog ogranka (31).

## 2. Aktivacija trombocita i tromboza

Usljed ruptуре aterosklerotskog plaka tijekom PCI, arterijska endotelijalna membrana je oštećena te su subendotelijalne strukture (kolagen, von Willebrandov faktor) izložene krvnoj struji (32). Trombociti iz krvi se putem specifičnih staničnih receptora [glikoprotein (GP) VI, GP Ia/IIa, GP Ib-IX] vežu na kolagen i von Willebrandov faktor i postaju aktivni. Aktivni trombociti oslobađaju kemotaksine, faktore koagulacije i vazokonstriktore koji dalje potiču agregaciju trombocita, formiranje tromba i vazospazam (33,34). Velik broj studija potvrđuje značajni porast tkivnog faktora (TF) u koronarnoj cirkulaciji, koji potiče mikrovaskularnu trombozu i „no-reflow“, a ostaje povišen i do 24 sata nakon PTCA (60). Uočen je i porast protrombina i faktora koagulacije F-VIIa nakon PCI (35). Cuisset i suradnici (2007) su prikazali značajno veću incidenciju PMI kod osoba koje slabije reagiraju na dvojni antiagregacijsku terapiju (aspirin i klopidogrel) (36). Takođe je prikazana povezanost aspirinske rezistencije s većom incidencijom mionekroze kod elektivne PCI unatoč prethodnoj primjeni klopidogrela.

### 3. Neuro-hormonalna aktivacija

Aktivni trombociti oslobađaju potentne vazokonstriktore kao što su serotonin (5-HT) i endotelin čija je koncentracija značajno povišena u koronarnoj mikrocirkulaciji tijekom PCI (37). Oni su odgovorni za mikrocirkulatorni vazospazam tijekom PCI koji igra ključnu ulogu u „no-reflow“ fenomenu. Neuralni mehanizam vazokonstrikcije potvrđen je u studijama koje pokazuju da primjena blokatora alfa-adrenoreceptora, kao što je na primjer uradipil, može oslabiti vazokonstrikciju i poboljšati koronarni protok tijekom PCI (38).

### 4. Oksidativni stres i upala

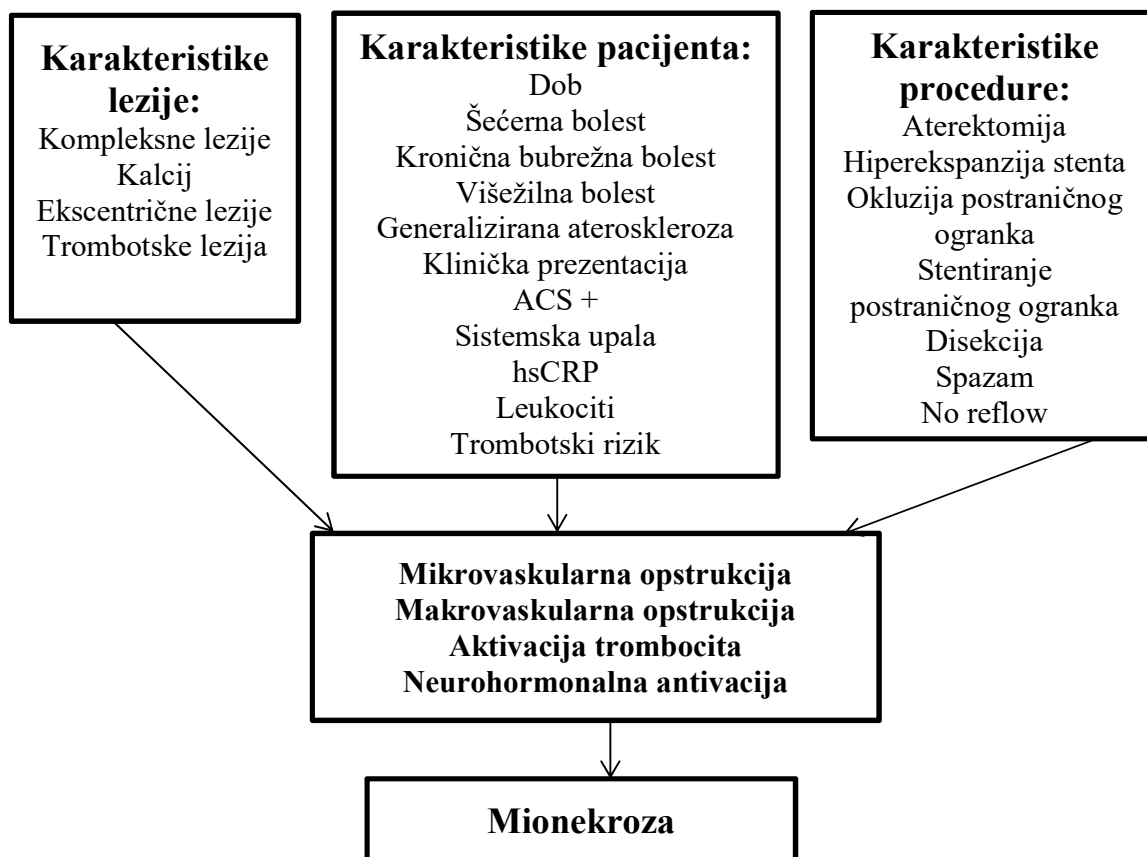
Oksidativni stres ima važnu ulogu u razvoju PMI što se može potvrditi porastom koncentracije izoprostana – PG (F2) alfa, koji potiče adheziju trombocita i vazokonstrikciju koronarnih arterija (39). Isto tako je uočena povećana produkcija slobodnih radikala koji dovode do produkcije ishemijom moduliranog albumina koji je osjetljiv biljeg oksidativnog stresa (40).

Kliničke studije su prikazale značajan porast upalnih markera interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) nakon angioplastike odnosno ugradnje stenta (41). Bonz i suradnici su prikazali da su upalni markeri veći kod pacijenata koji imaju značajniji porast cTn nakon PTCA u usporedbi s pacijentima bez značajnog porasta cTn, što govori da je upalna reakcija jedan od mehanizama PMI (42). Isto tako je prikazan rani porast neutrofilnih markera (mijeloperoksidaza, laktoferin) neposredno nakon PCI, ali ne i nakon same dijagnostičke angiografije (43).

#### 1.2.5. Rizični čimbenici

Rizični čimbenici koji utječu na razvoj PMI su podijeljeni u tri skupine: rizični čimbenici određeni karakteristikama pacijenta, rizični čimbenici određeni karakteristikama lezije i rizični

čimbenici određeni karakteristikama same intervencije (Slika 1.1.). Procjenom ovih rizičnih čimbenika prije odnosno tijekom PCI, možemo procijeniti rizik razvoja PMI.



**Slika 1.1.** Rizični čimbenici i mehanizam razvoja periproceduralne ozljede miokarda.

ACS – akutni koronarni sindrom; hsCRP – visoko osjetljivi C reaktivni protein.

## 1. Karakteristike pacijenta

Karakteristike pacijenta koje povećavaju rizik razvoja PMI su: starija životna dob (u većini studija > 65 godina) (44), višezilna koronarna bolest, akutni koronarni sindrom, anemija (45), šećerna bolesti, srčano popuštanje, pušenje, preboljeli IM, odnosno prethodno liječenje kirurškom revaskularizacijom miokarda (46,47). U slučaju povišene preproceduralne vrijednosti visoko osjetljivog CRP-a, rizik razvoja PMI se povećava dva do četiri puta (48,49). Preproceduralna povišena vrijednost leukocita iznad  $9,5 \times 10^3/L$  također povećava rizik PMI (50). Jedan od mogućih rizičnih čimbenika za razvoj PMI i lošiji ishod revaskularizacije miokarda jest i kronična bubrežna bolest (eng. Chronic Kidney Disease, CKD) (51,52).

## 2. Kronična bubrežna bolest (CKD)

PCI kod bolesnika s CKD je visoko rizična procedura zbog povišene incidencije akutne bubrežne ozljede, restenoze, stent-tromboze i veće stope mortaliteta u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom (53,54). Bolesnici sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti imaju 15 x veći mortalitet nakon IM u usporedbi s bolesnicima s očuvanom bubrežnom funkcijom. Jednogodišnji mortalitet nakon preboljelog IM u toj populaciji doseže 59% (55). Ranije studije potvrđuju da čak i početni stadij CKD povećava rizik lošijeg KV ishoda nakon koronarne revaskularizacije. Već od ranog stadija CKD, prisutni su brojni aterogeni rizični čimbenici koji utječu na razvoj koronarne bolesti. To su hiperhomocisteinemija, upalno stanje s povišenim upalnim markerima: CRP, interleukin IL-6 i fibrinogen te poremećen metabolizam kalcija i fosfata koji se smatra odgovornim za ubrzani razvoj aterosklerotske koronarne bolesti. S druge strane, bolesnici s CKD imaju visoku prevalenciju drugih, dobro poznatih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest i dislipidemija, koji dodatno doprinose težini i proširenosti koronarne bolesti kao i uspjehu revaskularizacijskog liječenja ove visoko-rizične populacije bolesnika (56).

Uspjeh revaskularizacijskog liječenja je lošiji ne samo zbog ishemijskih komplikacija nego i zbog većeg rizika hemoragijskih komplikacija, osobito u populaciji bolesnika s terminalnim

zatajenjem bubrežne funkcije (57). Ono što dodatno povećava rizik intervencijskog liječenja je i tip koronarne lezije kao i karakteristike aterosklerotskog plaka kod tih bolesnika. Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti najčešće je prisutna difuzna koronarna bolest, a lezije su dugopotezne, kalcificirajuće i često nepodesne za perkutanu intervenciju (58). No, za sada još nema randomiziranih kliničkih studija koje istražuju utjecaj bubrežne bolesti na razvoj PMI kao i prognostički značaj PMI u ovoj visokorizičnoj populaciji bolesnika.

### 3. Angiografske karakteristike lezije i karakteristike PCI

Anatomija koronarnih arterija odnosno tortuozne žile, bifurkacijske lezije, kalcificirane i trombotske lezije zahtijevat će prolongirane i agresivne intervencije koje nose veći rizik razvoja PMI (59). PCI u venskom graftu, u kojem su plakovi mekani i trošni, lako lomljivi i vulnerabilni, imaju visoku incidenciju PMI u odnosu na PCI u nativnim žilama (60).

Što se tiče karakteristika PCI, smatra se da je direktnim stentiranjem lezije, bez prethodne PTCA, stijenka žile izložena manjem traumatiziranju i da će stent učvrstiti pojedine odlomljene fragmente aterosklerotskog plaka koji bi inače otišli u distalnu cirkulaciju (61). Na taj način bi se mogao prevenirati razvoj PMI. Suboptimalno stentiranje kao i broj i dužina samog stenta, povećava rizik razvoja PMI (62). Agresivna ekspanzija stenta, okluzija postraničnog ogranka, stentiranje postraničnog ogranka te angiografske komplikacije (disekcija žile, vazospazam, no-reflow) su povezane s većim rizikom razvoja PMI (63).

#### 1.2.6. Prevencija PMI

Terapijske strategije prevencije PMI mogu se podijeliti u tri skupine. To su mehaničke metode prevencije, ishemijsko prekondicioniranje i farmakološke metode prevencije.

## 1. Mehanička prevencija

U uporabi su dvije vrste uređaja za mehaničku prevenciju embolijskih komplikacija tijekom PCI. To su distalni i proksimalni protekcijski uređaji i aspiracijski (trombektomijski) kateteri.

### a) Distalna i proksimalna protekcija

Uređaji koji se koriste u distalnoj protekciji su se pokazali učinkovitim kod intervencija u venskim premosnicama (SVG), ali nisu pokazali učinkovitost kod PCI na nativnim koronarnim arterijama. SAFER studija je pokazala da korištenje distalnih protekcijskih uređaja kod PCI u SVG, s ili bez korištenja inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, značajno reducira incidenciju infarkta miokarda i no-reflow fenomen, te smanjuje rizik razvoja MACE za 42% u 30 dana praćenja nakon PCI (64). Randomizirane studije nisu pokazale korist distalnih protekcijskih uređaja u primarnoj PCI u STEMI-ju mada zasigurno zadržavaju određenu količinu trombotskog debrisa. Dva su tipa distalne protekcije, distalni filteri i distalna okluzija. Oba tipa distalne protekcije imaju podjednaku učinkovitost u prevenciji distalne embolizacije tijekom PCI. No, unatoč primjeni distalne embolijske protekcije i dalje je značajno veća incidencija PMI tijekom PCI u SVG nego li tijekom PCI nativnih koronarnih arterija. Primjena distalne protekcije ima i svoja ograničenja. Prvenstveno, inicijalni prolazak uređaja kroz leziju bez postojeće zaštite nosi rizik distalne embolizacije. Potom, okluzija žile ispod lezije tijekom primjene distalne okluzijske protekcije, potencira ishemiju u trajanju nekoliko minuta koju neki bolesnici teško podnose. Distalni filteri zadržavaju manje čestice, ovisno o veličini svojih pora, ali često se mogu okludirati aterosklerotskim debrisom ili mogu propustiti topljive ili manje čestice od svojih pora u distalnu cirkulaciju koje isto tako mogu izazvati oštećenje miokarda (65). Osim toga, brojne lezije u SVG se nalaze predistalno za korištenje distalnih protekcijskih uređaja te se u takvim situacijama koriste proksimalni protekcijski kateteri koji se postavljaju proksimalno od ciljane

lezije. Inflacijom proksimalnog, okluzijskog balona (eng. sealing balloon) prekida se anterogradni protok tijekom intervencije, a zadržana krv i embolijski debris se potom aspiriraju. U PROXIMAL studiji, proksimalni protekcijski filteri su bili jednako vrijedna zamjena distalnoj protekciji kod intervencija u SVG, u slučaju kada je primjena distalne protekcije zbog lokalizacije odnosno karakteristike lezije, bila onemogućena. PROXIMAL studija je pokazala jednaku redukciju primarnog ishoda (smrt, srčani infarkt, TVR) u 30 dana praćenja nakon PCI u SVG kod primjene proksimalnih protekcijskih uređaja u odnosu na distalnu protekciju (66).

#### b) Aspiracija tromba

Prema posljednjim preporukama Američkog kardiološkog društva i Društva za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije iz 2016.g. nema preporuke za rutinskom primjenom aspiracijske trombektomije u primarnoj PCI kod bolesnika sa STEMI-jem (67). TOTAL studija je na 10732 bolesnika pokazala da nema razlike u kardiovaskularnoj smrtnosti, ponovnom IM, kardiogenom šoku i srčanom popuštanju tijekom 180 dana praćenja bolesnika podvrgnutih aspiracijskoj trombektomiji prije primarne PCI u STEMI-ju i onih bolesnika podvrgnutih primarnoj PCI bez aspiracijske trombektomije (68). Čak što više, u prvoj grupi je uočena veća incidencija moždanog udara u prvih 30 dana praćenja kao i tijekom 180 dana praćenja nakon trombektomije. No, u studiju su uključeni uglavnom niskorizični bolesnici, što umanjuje težinu ove preporuke, odnosno preporuka se ne može rutinski primijeniti na sve bolesnike sa STEMI-jem koji se liječe primarnom PCI. Prethodne studije na manjem broju bolesnika daju oprečne rezultate, prikazale su da aspiracijska trombektomija prije PCI u STEMI-ju smanjuje rizik distalne embolizacije, „no-reflow“ fenomena, tromboze stenta te smanjuje zonu nekroze miokarda kao i mortalitet takvih bolesnika (69). Prema posljednjim smjernicama Europskog kardiološkog društva, razina preporuke za rutinsku primjenu aspiracijske trombektomije prije primarne PCI u STEMI-ju je Ila B. Odnosno, aspiracijska trombektomija ima svoje mjesto primjene samo kod visoko-rizičnih bolesnika s velikom trombotskom masom (70).

### c) Direktno stentiranje

Za sada nema čvrstih dokaza koji podupiru tvrdnju da je direktno stentiranje prevencija periproceduralne ozljede miokarda. Direktno stentiranje je stentiranje bez prethodne balon dilatacije odnosno manja je manipulacija i manja ozljeda stijenke krvne žile, a isto tako se pojedini fragmenti aterosklerotskog plaka mogu zarobiti u stratovima stenta bez da odu u distalnu cirkulaciju. Manje studije su potvrdile nižu incidenciju blagog porasta cTnI (0,2-0,9 ng/ml) nakon direktnog stentiranja nativne koronarne arterije kao i manju incidenciju porasta CK-MB frakcije nakon direktnog stentiranja lezija u SVG (71). No meta-analiza, koja uključuje 13 randomiziranih kliničkih studija i koja je uspoređivala konačan ishod direktnog stentiranja s konvencionalnim stentiranjem, nije pronašla benefit u redukciji MACE-a u ove dvije skupine bolesnika, uz nesignifikantnu redukciju ranog IM i mortaliteta nakon direktnog stentiranja (72). Sigurno su potrebne daljnje studije koje će istražiti učinkovitost direktnog stentiranja u prevenciji PMI.

### 2. Ishemijsko prekondicioniranje

Ishemijsko prekondicioniranje je zaštitni mehanizam koji nastaje ponavljajućim i kratkotrajnim epizodama ishemije nakon kojih slijedi reperfuzija miokarda, a na taj način se prevenira odnosno smanjuje zona nekroze miokarda. Ishemijsko prekondicioniranje se prvi put spominje 1986. g. kada su se na životinjskim modelima primjenjivale kratkotrajne okluzije koronarne arterije, 4 puta po 5 minuta, praćene reperfuzijom u trajanju 5 minuta. Na kraju testa potpuno je zatvorena ista koronarna arterija čime je izazvan infarkt miokarda. Veličina infarkta izazvana okluzijom koronarne arterije bila je za 75 % manja u prvoj grupi ispitanika, gde je infarktu prethodila opetovana ishemija miokarda. Ishemiju je moguće inducirati prolongiranim inflacijama balona u trajanju od po 90 sekundi tijekom PCI, nakon kojih slijedi 5-minutni reperfuzijski interval, te potom opet inflacija jednake duljine trajanja. Ishemijsko prekondicioniranje ne pruža samo lokaliziranu protekciju, već može imati pozitivan učinak na udaljena tkiva i organe (73). U skladu s tim, induciranje ishemije ekstremiteta s idejom ishemijskog prekondicioniranja udaljenih



organa, dovelo je do manjeg otpuštanja troponina nakon PCI. Studija s 242 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, kojima je jedan sat prije elektivne PCI učinjeno ishemijsko prekondicioniranje inflacijom manžete tlakomjera na jednoj ruci više od 200 mm Hg tijekom 5 minuta, a potom deflacija u trajanju od 5 minuta tijekom koje se odvija reperfuzija, a postupak se ponovio tri puta, prikazala je značajno manji porast cTn u 24 sata nakon PCI kao i dinamiku ST segmenta i težinu bolova u prsištu tijekom PCI (74). Da bi ishemija izazvala prekondicioniranje, mora trajati dovoljno dugo, preporuka je najmanje oko 90 sekundi.

Točan mehanizam nastanka prekondicioniranja za sada je nepoznat. Pretpostavlja se da u ranom prekondicioniranju značajnu ulogu igra adenzin koji se tijekom ishemije oslobađa razgradnjom ATP i veže se za receptore na kardiomiocitima aktivirajući protein kinazu. Sličan efekt imaju bradikinin, angiotenzin, endotelin, stimulacija alfa receptora, kao i slobodni radikali.

Do sad prikupljeni podaci sugeriraju da doista postoji pozitivan učinak ovakve relativno jednostavne strategije u prevenciji PMI.

### 3. Farmakološka prevencija

#### a) Oralni antitrombocitni lijekovi

Aktivacija trombocita igra jednu od glavnih uloga u patofiziologiji PMI. Antitrombocitni i antikoagulacijski lijekovi se koriste kao prva terapijska linija u prokoagulantnom miljeu koji je stvoren tijekom koronarne intervencije.

#### *Acetilsalicilna kiselina (ASK)*

Primjena ASK prije PCI je etablirana dulje od dva desetljeća. ASK djeluje kao ireverzibilni inhibitor enzima cikloosigenaze-1 (COX-1) koji se dominantno nalazi u trombocitima. COX-1 osigurava pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandin G<sub>2</sub> a potom u prostaglandin H<sub>2</sub>, iz kojeg će, uz enzim tromboksan sintetazu, nastati tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Tx A<sub>2</sub> je biološki vrlo aktivna molekula koja uzrokuje snažnu aktivaciju trombocita, spazam krvne žile te ubrzava rast aterosklerotskog plaka poticanjem proliferacije njegovih glatkih mišićnih stanica. ASK isto tako

blokira COX-1 u megakariocitima, to jest prije nego li se trombociti otpuste u cirkulaciju. Naglasak učinka ASK je na ireverzibilnosti, odnosno inhibicija enzima traje 7-10 dana, koliko traje i životni vijek trombocita (75).

Važnost ASK u prevenciji i liječenju PMI ogleda se u činjenici da se u slučaju postojanja rezistencije koja se javlja u otprilike 20 % bolesnika, trostruko povećava rizik od porasta biljega miokardne lezije nakon PCI (76). Postojeće smjernice ESC preporučuju primjenu dozu aspirina 75-325 mg prije PCI kod pacijenata koji su već tretirani aspirinom i 300-325 mg kod pacijenata koji nisu prethodno tretirani aspirinom (77).

### *Klopidogrel*

Klopidogrel je tienopiridinski derivat koji postaje aktivan tek nakon biotransformacije u jetri zahvaljujući djelovanju citokroma P450 (CYP450). Ovim procesima nastaje sulfhidrilna skupina kojom se lijek selektivno i ireverzibilno veže za cisteinski ostatak molekule ADP-receptora tipa P2Y<sub>12</sub>, inhibirajući tako funkciju trombocita koja traje koliko i njihov životni vijek, tj. 7-10 dana (78). Maksimalni antiagregacijski učinak klopidogrel postiže za 4-6 sati nakon doze zasićenja od 300 mg, dok nakon 600 mg isto postiže već za 2 h (79). Klopidogrel se u nastavku liječenja primjenjuje jednom dnevno u dozi od 75 mg. Veća klinička učinkovitost dodatka klopidogrela acetilsalicilnoj kiselini u tzv. dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji (DAT, engl. dual antiaggregation therapy) objašnjava se njihovim komplementarnim antitrombotičnim učincima.

ARMYDA 2 studija dokazala je da klopidogrel primjenjen u većoj dozi zasićenja od 600 mg smanjuje učestalost periproceduralnog infarkta miokarda za oko 50 % u odnosu na nižu dozu zasićenja od 300 mg (80).

U oko 30 % bolesnika nakon primjene doze zasićenja od 300 mg, može se dokazati rezistencija na klopidogrel unutar 24 sata, no kod dvostruko veće doze rezistencija je 11 % (81). Stoga je dosta važno prepoznati rezistenciju na klopidogrel te prilagoditi dozu lijeka toj rezistenciji.

### *Prasugrel*

Prasugrel je noviji tienopiridin koji ima brži, snažniji i dugotrajniji antitrombocitni učinak od klopidogrela (82). Prasugrel u dozi zasićenja od 60 mg već nakon 30 minuta postiže jači antitrombocitni učinak u odnosu na maksimalan učinak klopidogrela nakon doze od 600 mg tijekom prva 24 sata. Zapažena je i niža rezistencija na prasugrel u odnosu na klopidogrel. Prasugrel značajno smanjuje i rizik stent tromboze u odnosu na klopidogrel. No, prasugrel nosi značajno veći rizik velikih i životno ugrožavajućih krvarenja, osobito velikih krvarenja kod kardiokirurških zahvata, kod bolesnika starijih od 75 godina te kod bolesnika koji su preboljeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (83). Utjecaj prasugrela na učestalost PMI još nije poznat (84).

### *Tikagrelor*

Tikagrelor je za razliku od drugih tienopiridina, reverzibilni blokator P2Y receptora iz skupine ciklopentiltriazolopirimidina. Antitrombocitni učinak ostvaruje izravnom inhibicijom trombocita, tj. bez potrebe prethodne aktivacije. Ima brži i jači antitrombocitni učinak u odnosu na klopidogrel. Učinkovitost i sigurnost tikagrelora je prikazana u PLATO studiji na 18624 ispitanika koji su u fazi AKS liječeni tikagrelorom u početnoj dozi 180 mg a potom 90 mg dva puta dnevno, odnosno klopidogrelom u početnoj dozi 300 ili 600 mg i dozi održavanja 75 mg dnevno. Nakon godinu dana praćenja, incidencija kardiovaskularne smrtnosti, IM, tromboze u stentu kao i moždanog udara je bila značajno niža u skupini bolesnika koji su uzimali tikagrelor. Nije bilo značajne razlike u velikim krvarenjima između dviju skupina, niti je tikagrelor uzrokovao više krvarenja kod kardiokirurških zahvata. No, tikagrelor je imao značajno veću stopu spontanih krvarenja (eng. non-procedure-related bleeding), uključujući gastrointestinalno i intrakranijalno krvarenje, nego li klopidogrel (85). Tikagrelor može izazvati ventrikularne pauze te je potreban oprez u njegovoj primjeni kod bolesnika koji imaju bolest sinusnog ili atrioventrikularnog čvora. Kao i kod prasugrela, učinak tikagrelora na razvoj PMI nije poznat.

b) Antagonisti glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (GP IIb/IIIa inhibitori)

Trombociti se putem membranskih glikoproteinskih receptora (GP IIb/IIIa) vežu na kolagen i von Willebrandov faktor i postaju aktivni. Stoga, GP IIb/IIIa receptori na površini trombocita imaju ključnu ulogu u završnom procesu njihove agregaciji. U kliničkoj primjeni su tri vrste inhibitora GP IIb/IIIa receptora: abciximab, tirofiban i eptifibatid. Brojne su studije koje prikazuju učinkovitost inhibitora GPIIb/IIIa receptora tijekom PCI u prevenciji ishemijskih zbivanja i mortaliteta. Meta-analiza koja uključuje 21 randomiziranu studiju i 23 941 bolesnika, prikazuje značajnu redukciju postproceduralnog IM u skupini bolesnika koji su tijekom PCI primili inhibitore GPIIb/IIIa receptora u usporedbi s placebom (86). Meta-analiza koja je usporedila učinkovitost pojedinih inhibitora GPIIb/IIIa receptora u 8 randomiziranih studija i 14 644 bolesnika, prikazala je superiornost abciximaba u značajnoj redukciji post-proceduralnog IM u usporedbi s tirofibanom i eptifibatidom koji nisu pokazali signifikantnu redukciju post-proceduralnog IM (87).

ISAR-REACT studija je uključila 2159 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, niskog i srednjeg rizika, koji su podvrgnuti elektivnoj PCI i koji su prethodno tretirani sa 600 mg klopidogrela. Ispitivana skupina je tretirana s abciximabom i heparinom (70 I.J./kg), a kontrolna skupina s placebom i heparinom (100-140 I.J./kg). Nakon 30 dana praćenja nije potvrđen benefit primjene abciximaba u prevenciji mortaliteta, IM ili hitne revaskularizacije ciljne lezije (eng. Urgent Target Vessel Revascularization, TVR), a u obje skupine je incidencija velikih krvarenja bila podjednaka i iznosila je 1 %. U daljnjem praćenju tijekom godine dana, nakon PCI, nije potvrđen benefit primjene abciximaba u prevenciji IM i smrtnosti u odnosu na placebo (88). Isto tako ISAR-SWEET studija, kod bolesnika sa šećernom bolesti koji su isto bili tretirani sa 600 mg klopidogrela i koji su podvrgnuti elektivnoj PCI, nije pokazala benefit dodatne primjene abciximaba (89). No, primjena inhibitora GP IIb/IIIa receptora ne smije biti zanemarena u elektivnoj PCI. Poznato je da su svi bolesnici u ISAR REACT studiji bili tretirani sa 600 mg klopidogrela u prosijeku 7,4 sata prije elektivne PCI, tako da inhibitori GP IIb/IIIa receptora zasigurno imaju važnu ulogu kod „ad hoc“ PCI odnosno kod pacijenata koji nisu adekvatno i dovoljno dugo tretirani antitrombocitnom terapijom . No, isto tako je važno istaći da unatoč

prethodnoj primjeni klopidogrela i ASA, bolesnici koji su primili inhibitore GPIIb/IIIa receptora imali su značajno manji porast cTn po PCI. TOPSTAR studija je prikazala porast cTnT 24 sata nakon PCI u 69% bolesnika koji su tretirani s dvojnomo antitrombocitnom terapijom u odnosu na 58% bolesnika koji su dodatno tretirani s tifofibanom, ( $p < 0,05$ ) (90), a slične rezultate s eptifibatidom je prikazala i CLEAR PLATELETS studija (91). Taj učinak se objašnjava protektivnim djelovanjem GPIIb/IIIa inhibitora kod bolesnika rezistentnih na klopidogrel, a upravo je to populacija bolesnika koji imaju višu incidenciju kardiovaskularnih zbivanja i smrtnosti nakon PCI. No, ove dvije studije nisu dovoljno velike i unatoč mogućoj redukciji PMI, nisu dovoljno snažne da bi prikazale redukciju velikih kardiovaskularnih događaja u skupini bolesnika s GPIIb/IIIa inhibitorima. Stoga, nema čvrste preporuke o primjeni inhibitora GP I Ib/IIIa receptora kod stabilnih bolesnika u elektivnoj PCI. Inhibitori GPIIb/IIIa receptora imaju važnu ulogu kod PCI u ACS i povišenom bazalnom cTn te u slučaju prijeteće ili akutne okluzije krvne žile, trombotske okluzije ili no/slow reflow fenomena (77). Isto tako inhibitori GPIIb/IIIa receptora, mogu imati važnu ulogu kod elektivne PCI u slučaju višežilnog stentiranja kompleksnih lezija te kod bolesnika koji nisu tretirani klopidogrelom prije PCI, odnosno kod rezistencije na klopidogrel. Noviji i potentniji antitrombocitni lijekovi, prasugrel ili tikagrelor, svakako će umanjiti ulogu inhibitora GPIIb/IIIa receptora u revaskularizaciji stabilnih pacijenata.

### c) Antikoagulancije

Svim pacijentima podvrgnutim PCI ordiniran je neki od antikoagulansa: nefrakcionirani heparin (eng. Unfractionated Heparin, UFH), niskomolekularni heparin (eng. Low Molecular Weight Heparin, LMWH), direktni inhibitor trombina ili oralni antikoagulans.

*Nefrakcionirani heparin (eng. Unfractionated Heparin, UFH).*

Intravenozna primjena UFH tijekom PCI ima za cilj prevenirati akutnu trombozu koronarne arterije. Primjena UFH započela je u vrijeme dok je jedina terapijska opcija bila balon dilatacija, no nastavljena je i kasnije uz rutinsku primjenu intrakoronarnih stentova. UFH se ordinira intravenozno u dozi 70-100 I.J./kg. U slučaju istovremene primjene i inhibitora GP I Ib/IIIa

receptora, doza UFH se reducira. Optimalni terapijski učinak uz minimum komplikacija postiže se mjerenjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV) koje treba biti produljeno 1.5-2.5 puta u odnosu na referentnu vrijednost.

Primjena UFH uz potentne antitrombocitne lijekove tijekom PCI, nosi povišen rizik hemoragijskih komplikacija. No, izostavljanje antikoagulantne terapije tijekom PCI sa stajališta postojeće razine dokaza, nije dozvoljeno (92).

Posljednjih godina se primjenjuju i drugi antikoagulansi: LMWH, direktni inhibitor trombina bivalirudin i fondaparinux.

#### *Niskomolekularni heparin (eng. Low Molecular Weight Heparin, LMWH)*

Prednost LMWH je njegova dulja bioraspoloživost i predvidljiv antikoagulantni učinak te nije potrebno individualno doziranje prema vrijednosti APTVa kao što je potrebno kod primjene UFH.

STEEPLE studija je na 2528 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, usporedila sigurnosni profil primjene LMWH (i.v. bolus enoxaparina u dozi 0,50 ili 0,75 mg/kg prije PCI) i UFH prije elektivne PCI. Kod pacijenata koji su dobili enoxaparin u dozi 0,50 mg/kg uočen je značajno veći mortalitet negoli u ostalim dvjema skupinama bolesnika, a u skupini sa 0,75 mg/kg enoxaparina, uočena je redukcija manjih i velikih krvarenja u odnosu na primjenu UFH, ali ta razlika nije bila statistički značajna (93).

Meta-analiza koja uključuje 13 studija i 7318 bolesnika pokazala je da intravenozna primjena LMWH tijekom PCI smanjuje rizik velikih krvarenja, ali ne utječe na velika ishemijska zbivanja u usporedbi s UFH (94). Postoje i manje retrospektivne studije koje su pokazale da intravenozna primjena enoxaparina reducira PMI u usporedbi s UFH, ali učinak se čini minimalnim (95).

#### *Bivalirudin*

Bivalirudin je kao direktni inhibitor trombina ušao u kliničku primjenu posljednjih nekoliko godina, zahvaljujući svojim prednostima u odnosu na UFH i LMWH. Bivalirudin je prihvatljiva zamjena heparinu u stabilnoj i niskorizičnoj populaciji bolesnika s ACS, što su potvrdile dvije velike studije. REPLACE-2 studija je na 6010 bolesnika pokazala da bivalirudin nije inferioran

kombinaciji heparina i inhibitora GP IIb/IIIa receptora u razvoju primarnog ishoda (smrtnost, IM, hitna revaskularizacija ciljne lezije i intrahospitalna velika krvarenja) nakon PCI kao i nakon 6 odnosno 12 mjeseci praćenja. Bivalirudin je bio povezan sa značajnom redukcijom velikih krvarenja vezanih uz samu proceduru u usporedbi s kombinacijom heparina i inhibitora GP IIb/IIIa receptora (96). ISAR-REACT 3 studija je na 4570 bolesnika sa stabilnom i nestabilnom koronarnom bolesti, podvrgnutih PCI, ukazala da bivalirudin nije inferioran visokoj dozi UFH (140 jed/kg) u prevenciji primarnog ishoda (smrtnost, IM, TVR) no incidencija velikih krvarenja vezanih uz samu proceduru bila je značajno niža u bivalirudin grupi negoli u grupi s UFH (97). No, čini se da bivalirudin ipak ne smanjuje učestalost PMI nakon elektivne ili hitne PCI u odnosu na UFH (98).

#### *Fondaparinux*

Fondaparinux je selektivni inhibitor faktora Xa. ASPIRE studija, sa 350 bolesnika podvrgnutih elektivnoj ili hitnoj PCI, nije pokazala značajnu razliku u učinkovitosti i sigurnosti primjene UFH i intravenoznog fondaparinusa (99).

No, kao i kod drugih antikoagulantnih lijekova, pa tako i kod fondaparinusa, nema randomiziranih kliničkih studija koje potvrđuju da fondaparinux utječe na razvoj PMI pri elektivnoj odnosno hitnoj PCI.

#### d) Drugi lijekovi

#### *Statini*

Brojne randomizirane kliničke studije su potvrdile učinkovitost statina u prevenciji periproceduralne ozljede miokarda kod pacijenata sa stabilnom i nestabilnom koronarnom bolesti. Takav protektivni učinak statina, primijenjenih neposredno prije PCI, posljedica je pleiotropnog učinka koji uključuje antiinflamatorni, antioksidativni i antitrombotski učinak, te učinak na endotelnu funkciju i stabilizaciju aterosklerotskog plaka. ARMYDA kao i nešto novija studija NAPLES II su prikazale da primjena atorvastatina prije elektivne PCI, značajno reducira periproceduralnu ozljedu miokarda (100,101). Meta analiza, koja je uključila 9 studija i 4751

bolesnika koji su tretirani sa statinom prije elektivne PCI, prikazala je 9 % incidenciju PMI u grupi bolesnika liječenih statinom prije elektivne PCI u odnosu na 17,5 % incidenciju PMI u kontrolnoj skupini koja nije tretirana statinom prije PCI, što je statistički značajna razlika (102). Dugotrajno liječenje statinom stabilizira i umanjuje lipidnu jezgru aterosklerotskog plaka, odnosno stabilizira plak, što je moguće objašnjenje drugačije kliničke slike AKS kod bolesnika na kroničnoj statinskoj terapiji kao i manje učestalosti PMI tijekom PCI.

#### *Beta blokatori*

Intrakoronarna primjena propranolola u dozi 15 µg/kg u području koronarne lezije, prije balon dilatacije, pokazala se učinkovitom u prevenciji periproceduralnog porasta kardioselektivnih markera CK-MB i cTn u usporedbi s placebo. Kada se propranolol primijeni intrakoronarno zajedno s inhibitorom GP IIb/IIIa receptora, eptifibatidom, učinak je još značajniji. Propranolol smanjuje potrošnju kisika u srčanom mišiću te povećava koronarnu perfuziju u ishemijskoj regiji miokarda (103).

#### *Antagonisti kalcija*

Retrospektivne studije ukazuju da primjena blokatora kalcijevih kanala može biti učinkovita u prevenciji PMI kod pacijenata podvrgnutih elektivnoj PCI. Intrakoronarna primjena verapamila i nicardipina je učinkovita u liječenju „no-reflow“ fenomena nakon PCI, kao i „intragraft“ primjena verapamila prije PCI venskog grafta u prevenciji „no-reflow“ fenomena, no nije potvrđena istovremena redukcija PMI (104).



## **2. HIPOTEZA**

Hipoteza ovog ispitivanja je da kronična bubrežna bolest povećava incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda pri elektivnoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti. Za pretpostaviti je da je stupanj oštećenja bubrežne funkcije direktno proporcionalan incidenciji i intenzitetu periproceduralne ozljede miokarda u stabilnoj koronarnoj bolesti.

### **3. CILJ ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. OPĆI CILJEVI**

Odrediti incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede srčanog mišića pri elektivnoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti, u odnosu na prisutnost kronične bubrežne bolesti.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI:**

1. Odrediti incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda pri elektivnoj PCI.
2. Usporediti incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda pri elektivnoj PCI kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti i kod bolesnika bez kronične bubrežne bolesti.
3. Usporediti incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda pri elektivnoj PCI u ovisnosti o stadiju kronične bubrežne bolesti.
4. Identificirati čimbenike rizika za periproceduralnu ozljedu miokarda pri elektivnoj PCI.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

U ovu prospektivnu, opservacijsku i kohortnu studiju su uključena 344 bolesnika zaprimljena u Kliniku za unutarnje bolesti Kliničke bolnice „Mercur“ u Zagrebu pod dijagnozom stabilne koronarne bolesti, u vremenskom periodu od ožujka 2012. do svibnja 2015. godine. Svi bolesnici uključeni u studiju su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj revaskularizaciji, a prethodno su potpisali informirani pristanak za koronarografiju i za sudjelovanje u istraživanju. Za sve bolesnike relevantni klinički i laboratorijski podaci su prikupljeni u formi uniformiranog obrasca. U studiju su uključena tri operatera odnosno intervencijska kardiologa koji naprave pojedinačno više od 75 elektivnih PCI procedura i najmanje 11 primarnih PCI procedura godišnje. Nisu zamijećene razlike u ishodima vezanim uz pojedinog operatera.

### 4.2. Ispitanici

Kontrolnu skupinu ispitanika su činili hospitalizirani bolesnici podvrgnuti elektivnoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti s procjenjenom glomerulskom filtracijom (eng. Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) iznad 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a ispitivanu skupinu su činili hospitalizirani bolesnici podvrgnuti elektivnoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti s eGFR ispod 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Isključujući kriteriji za kontrolnu i ispitivanu skupinu bili su: dob manja od 18 godina, akutna bubrežna ozljeda, PCI u akutnom koronarnom sindromu, bolesnici u kardiogenom šoku, okluzija postraničnog ogranka tijekom PCI, višežilno stentiranje u jednoj proceduri, bolesnici s hemoragijskom dijatezom ili većim krvarenjem unutar 4 tjedna i bolesnici koji imaju kontraindikaciju za primjenu dvojne antiagregacijske terapije. U studiju su uključeni

bolesnici s uspješnom revaskularizacijom miokarda odnosno s normalnim anterogradnim protokom i urednim punjenjem i ispiranjem koronarne arterije nakon PCI (TIMI 3 protok). Bolesnici kod kojih nije postignut TIMI 3 protok nakon PCI, odnosno kod kojih je postignut TIMI protok manji od 3, isključeni su iz studije. Svi bolesnici su prije PCI bili tretirani dvojnomo antiagregacijskom terapijom koja uključuje acetyl-salicilnu kiselinu u dozi od 100 mg i klopidogrel u dozi od 75 mg najmanje pet dana prije PCI, a neposredno prije PCI je ordinirana antikoagulacijska terapija nefrakcioniranim heparinom po standardiziranom protokolu. KomPLICIRANE intervencije su dodatno tretirane inhibitorima GP IIb/IIIa receptora.

### 4.3. Metode

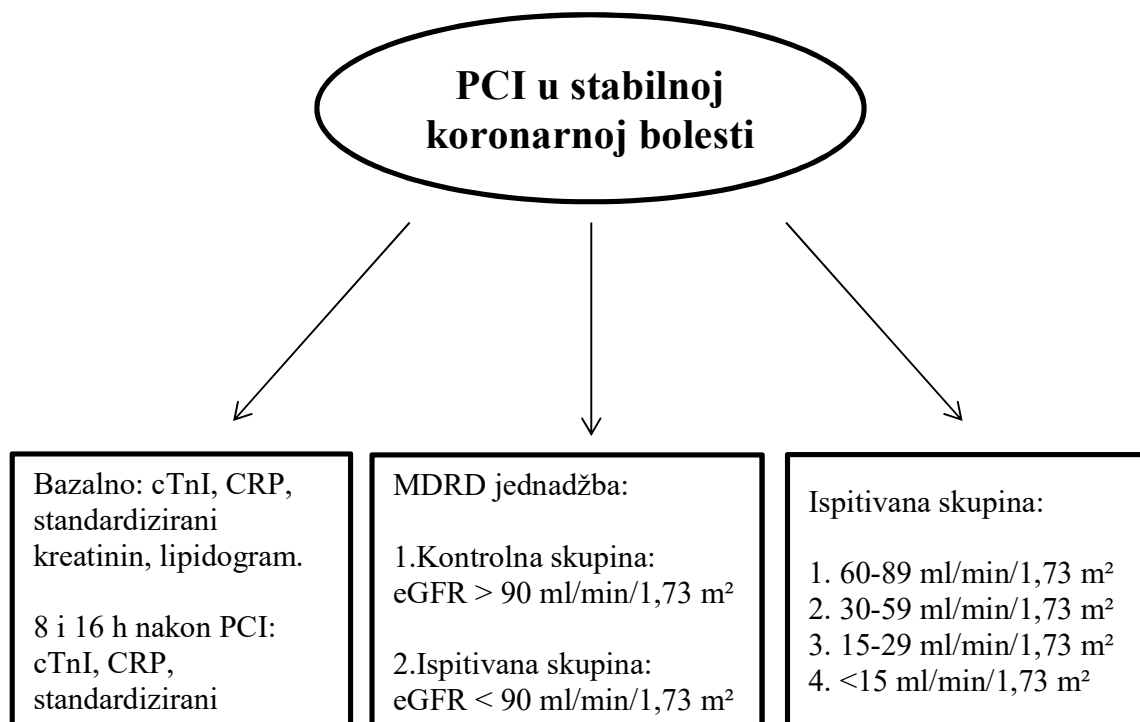
Za sve bolesnike relevantni klinički i laboratorijski podaci bili su prikupljeni u formi uniformiranog obrasca. Svim bolesnicima je izmjerena tjelesna težina i tjelesna visina, izračunat indeks tjelesne mase, određena prisutnost kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (životna dob, spol, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost, šećerna bolest, pušenje, kronična bubrežna bolest) i terapija koju bolesnici uzimaju prije PCI (vrsta, doza i duljina uzimanja statina, acetylsalicilna kiselina, klopidogrel, beta blokator, ACEI). Anamnestički smo dobili podatke o prethodnoj revaskularizaciji miokarda, perkutanom ili kardiokirurškim putem. Neposredno prije PCI, laboratorijski smo odredili cTnI, CRP, standardizirani kreatinin i lipidogram (ukupni kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) te 8 i 16 sati nakon PCI ponovno smo laboratorijski odredili cTnI, CRP i standardizirani kreatinin. Isto tako smo uzeli u obzir duljinu i promjer ugrađenog stenta, tlak dilatacije stenta, vrstu stenta (BMS ili DES), jesmo li napravili predilataciju i tlak predilatacije odnosno postdilataciju i tlak postdilatacije. Zabilježena je koronarna arterija na kojoj je rađena PCI, a lezije koronarnih arterija smo klasificirali prema morfološkim karakteristikama na tri tipa lezija: A, B i C lezije prema klasifikaciji American Heart Association/American College of Cardiology AHA/ACC (Tablica 4.1.) (105).

**TABLICA 4.1. TIP LEZIJE KORONARNE ARTERIJE PREMA AHA/ACC KLASIFIKACIJI (AHA/ACC – eng. American Heart Association/American College of Cardiology)**

| TIP A                              | TIP B   | TIP C   |
|------------------------------------|---|---|
| dužina < 10 mm                     | dužina 10 do 20 mm                                | dužina > 20 mm  |
| angulacija < 45 °                  | angulacija 45 do 90 °                             | > 90 °  |
| kontura glatka                     | iregularna kontura                                |   |
| nema kalcija ili malo              | umjereno ili puno kalcija                         |   |
| nema tromba                        | prisutan tromb                                    |   |
|                                    | lezija prisutna < 3 mjeseca                       | > 3 mjeseca   |
| koncentrična lezija                | ekscentrična lezija                               |   |
| lezija nije ostijalno lokalizirana | ostijalno lokalizirana lezija                     |   |
| blagi proksimalni tortuozitet      | umjereni proksimalni tortuozitet                  | ozbiljan proksimalni tortuozitet                      |
| ne zahvaća veliki ogranak          | bifurkacijska lezija koja zahtjeva koronarnu žicu | nemogućnost zaštite ogranka degenerirani venski graft |

Kod svakog bolesnika, koji je podvrgnut planiranoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti, preproceduralno smo procijenili bubrežnu funkciju uz pomoć standardizirane vrijednosti kreatinina i MDRD jednadžbe (Modification of Diet in Renal Disease) (106). MDRD jednadžba uzima u obzir životnu dob, spol, rasu, serumsku vrijednost standardiziranog kreatinina te prosječnu tjelesnu površinu (107). Svi bolesnici su, s obzirom na određenu eGFR, bili podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina su bolesnici s eGFR iznad 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> koji čine kontrolnu skupinu. Druga skupina su bolesnici s eGFR ispod 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> koji čine ispitivanu skupinu. Bolesnike iz kontrolne skupine smo dalje, prema procijenjenoj bubrežnoj funkciji, podijelili u četiri skupine i pri tom smo se koristili podijelom kronične bubrežne bolesti prema KDOQI (eng. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) smjernicama (108,109). Prva skupina su bolesnici s eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, druga skupina s eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, treća skupina s eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i četvrta skupina su bolesnici s terminalnim zatajenjem

bubrežne funkcije odnosno s eGFR ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ili bolesnici liječeni kroničnom dijalizom (Slika 4.1.).



Slika 4.1. Shematski prikaz laboratorijske obrada ispitivane i kontrolne skupine bolesnika.

PCI – perkutana koronarna intervencija; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; cTnI- Troponin I; CRP – C reaktivni protein; MDRD jednadžba – eng. Modification of Diet in Renal Disease.

Serumska koncentracija cTnI je određena u Kliničkom zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur u Zagrebu. Koristila se ARCHITECT STAT Troponin I kemiluminiscentna i imunokemijska metoda (eng. Chemiluminescent Microparticle Immunoassay, CMIA) za kvantitativno određivanje cTnI u ljudskom serumu i plazmi na analizatoru ARCHITECT tvrtke ABBOTT (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064 USA) (110). Svi uzorci su testirani s istim setom reagensa (ARCHITECT STAT TROPONIN I

Reagent). CMIA se zasniva na tzv. "sandwich" principu gdje dva monoklonska antitijela, jedno obilježeno magnetskim mikročesticama, a drugo obilježeno akridinijem vežu cTnI iz uzorka pri čemu nastaje „sandwich“ kompleks. Suvišak nevezanih mikročestica se ispere, a nastali kompleks inducira kemiluminiscencijsku emisiju koja se mjeri fotomultiplikatorom „ARCHITECT i System optics“. Koncentracija cTnI je direktno proporcionalna količini inducirane kemiluminiscencije (111).

cTnI smo odrediti neposredno prije PCI te 8 i 16 sati nakon PCI. Gornja referentna serumska vrijednost (URL, eng. Upper reference Limit) cTnI je 0,04 ng/mL. Periproceduralne ozljede miokarda smo podijelili na ozljede niskog odnosno visokog stupnja ovisno o vrijednosti postproceduralnog cTnI. Ukoliko je izmjerena vrijednost cTnI nakon 8 i 16 sati od PCI bila manja od URL, isključuje se PMI. Ukoliko je bazalna vrijednost cTnI manja od URL, postproceduralni porast cTnI nakon 8 ili nakon 16 sati iznad URL definira PMI. Ukoliko je porast cTnI  $\geq 5 \times$  URL nakon 8 odnosno 16 sati od PCI uz urednu bazalnu vrijednost, periproceduralnu ozljedu definiramo ozljedom visokog stupnja, a ukoliko je postproceduralni porast cTnI  $< 5 \times$  URL nakon 8 ili 16 sati od PCI, uz urednu bazalnu vrijednost, potvrdit ćemo PMI nižeg stupnja. No, ako je bazalna odnosno preproceduralna vrijednost cTnI bila povišena odnosno veća od URL, ali je u padu ili stabilna, postproceduralni porast cTnI za manje od 20 % bazalne vrijednosti, definira PMI nižeg stupnja. No, ukoliko je porast cTnI nakon 8 odnosno 16 sati od PCI veća od 20 % bazalne, povišene vrijednosti cTnI, postaviti ćemo dijagnozu PMI visokog stupnja (17) (Tablica 4.2.).

**Tablica 4.2.**

**PERIPROCEDURALNA OZLJEDA MIOKARDA PRI ELEKTIVNOJ PCI  
NIŽEG ODNOSNO VIŠEG STUPNJA  
(URL eng. Upper Reference Limit cTnI = 0,04 ng/ml)**

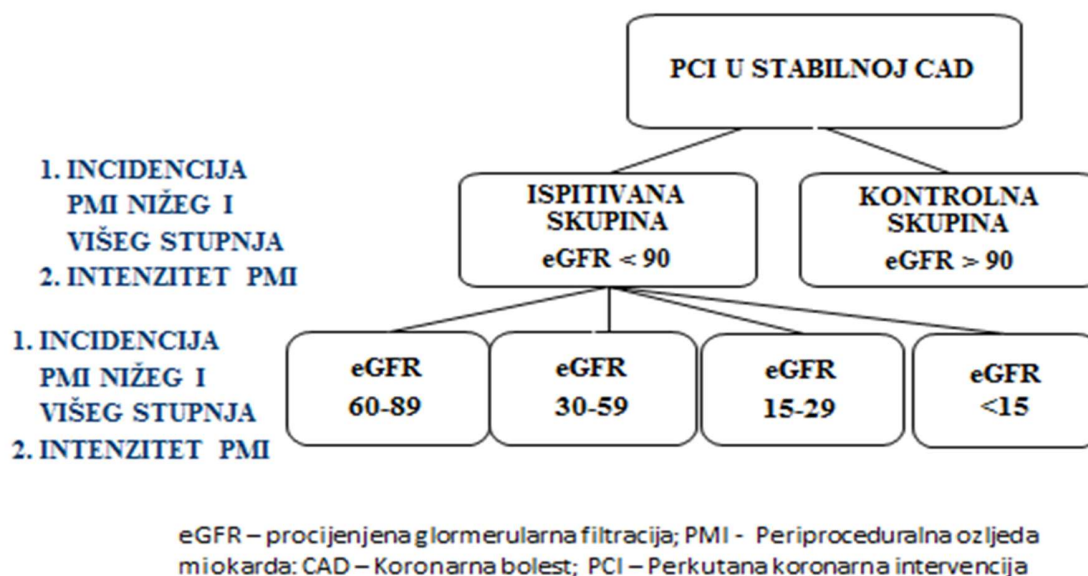
| PMI                 | Bazalni cTnI<br>(ng/ml)        | cTnI nakon 8h<br>(ng/ml)                 | cTnI nakon 16h<br>(ng/ml)                |
|---------------------|--------------------------------|--|--|
| Nema PMI            | < URL                          | < URL                                    | < URL                                    |
| PMI nižeg stupnja   | < URL                          | URL < cTnI < 5xURL                       | URL < cTnI < 5xURL                       |
| PMI visokog stupnja | < URL                          | cTnI ≥ 5 x URL                           | cTnI ≥ 5 x URL                           |
| PMI nižeg stupnja   | > URL<br>(u padu ili stabilan) | porast cTnI < 20%<br>bazalne vrijednosti | porast cTnI < 20%<br>bazalne vrijednosti |
| PMI visokog stupnja | > URL<br>(u padu ili stabilan) | porast cTnI > 20%<br>bazalne vrijednosti | porast cTnI > 20%<br>bazalne vrijednosti |
| Nema PMI            | > URL<br>(u padu ili stabilna) | cTnI < bazalne<br>vrijednosti            | cTnI < bazalne<br>vrijednosti            |

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; cTnI – srčani troponin I; URL – gornja referentna vrijednost.

Incidenciju PMI smo odredili u kontrolnoj skupini bolesnika s eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i u ispitivanoj skupini s eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a potom i u ovisnosti o stupnju reduciranosti bubrežne funkcije. Isto tako smo, u kontrolnoj i u ispitivanoj skupini te u pojedinim skupinama bolesnika u ovisnosti o stupnju reduciranosti bubrežne funkcije, odredili incidenciju PMI nižeg odnosno višeg stupnja. Intenzitet ozljede miokarda smo definirali razlikom postproceduralne vrijednosti cTnI nakon 8 odnosno nakon 16 sati od PCI i bazalne vrijednosti preproceduralnog cTnI. Intenzitet ozljede smo usporedili u obje skupine bolesnika, tj. kod bolesnika s eGFR iznad



90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i kod bolesnika s eGFR ispod 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a potom kod bolesnika ispitivane skupine u ovisnosti o stupnju reduciranosti bubrežne funkcije (Slika 4.2.).



Slika 4.2. Shematski prikaz plana i ciljeva provedenog istraživanja (eGFR ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

#### 4.4. Statističke metode

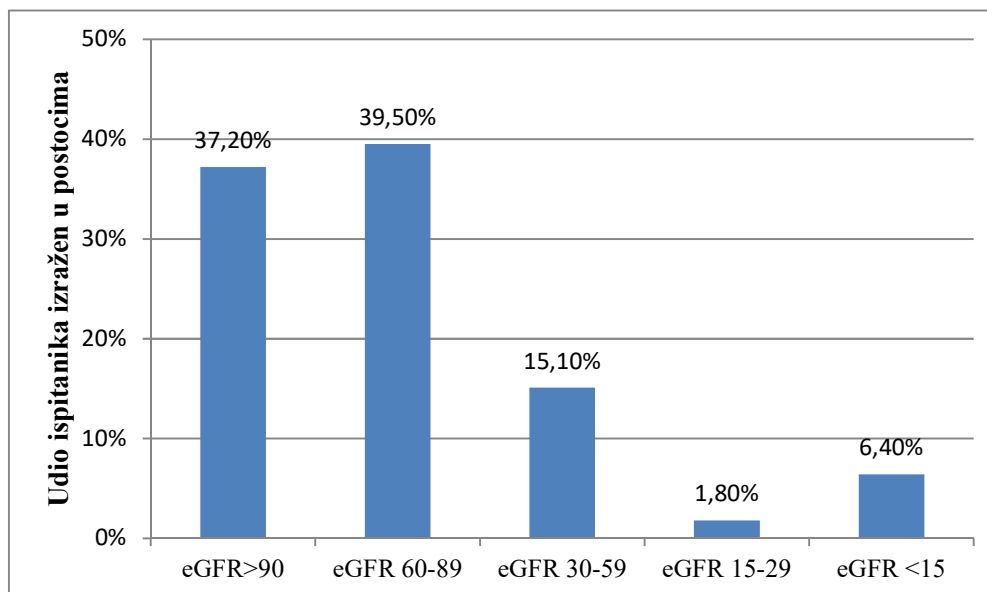
Svi prikupljeni podaci bilježeni su u obliku prikladnom za računalnu analizu komercijalnim programom Statistica for Windows v10 (Statsoft, Tulsa, SAD). U statističkoj analizi kategorijskih varijabli korišten je  $\chi^2$  test, odnosno multivarijatna logistička regresija. Za kontinuirane varijable najprije je testirana normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim testom, a potom se ovisno o distribuciji koristio parametrijski (t-test) odnosno neparametrijski

(Mann-Whitney, Wilcoxonov) test usporedbe. Neovisna prediktivna vrijednost CKD za incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda je testirana i multiplom logističkom, odn. multiplom linearnom regresijom. Vrijednost  $p < 0,05$  smatrana je statistički značajnom. Povezanost intenziteta periproceduralne ozljede miokarda i bubrežne insuficijencije odredili smo i metodom multivarijatne logističke regresije s glomerularnom filtracijom kao kontinuiranom varijablom. Time smo dodatno pojačali snagu istraživanja neovisno o veličini uzorka ispitivane populacije odnosno o veličini pojedinih podskupina ispitivane populacije.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografske osobine i čimbenici rizika bolesnika

U razdoblju od ožujka 2012. do svibnja 2015. godine prikupljeni su podaci za ukupno 344 ispitanika, od toga 128 bolesnika s eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (37,3%) koji čine kontrolnu skupinu i 216 bolesnika s eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (62,7%) koji čine ispitivanu skupinu. Bolesnici iz ispitivane skupine su dalje podijeljeni na četiri podskupine u ovisnosti o procjenjenoj bubrežnoj funkciji. Bilo je 136 bolesnika (39,5%) s eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 52 bolesnika (15,1%) s eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 6 bolesnika (1,7%) s eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i 22 bolesnika (6,4%) s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Slika 5.1.).



Slika 5.1. Podjela ispitanika prema eGFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija

Osnovne demografske karakteristike i čimbenici rizika svih ispitanika iz kontrolne i ispitivane skupine su prikazani u Tablici 5.1.

Srednja vrijednost životne dobi bila je  $64,3 \pm 10,1$  godine. Od ukupnog broja svih ispitanika, 242 ispitanika (70,3%) su bili muškog spola i 102 ispitanika (29,7%) ženskog spola, 313 (91%) ispitanika je imalo povišen krvni tlak, 121 (35%) su imali šećernu bolest i 70 (20%) ispitanika su bili pušači. Srednja vrijednost BMI je bila  $28,3 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>, a 149 (44%) ispitanika su imali prethodnu kiruršku ili perkutanu revaskularizaciju miokarda. Srednja vrijednost eGFR, izračunata prema MDRD jednadžbi, je  $77,6 \pm 30,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (raspon eGFR 3,7 - 220 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Bolesnici iz ispitivane skupine, odnosno s eGFR < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bili su statistički značajno stariji u odnosu na kontrolnu skupinu s eGFR > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost životne dobi ispitivane skupine bila je  $67,1 \pm 10,2$  godine, a u kontrolnoj skupini  $59,7 \pm 8,1$  godine ( $p < 0,001$ ). U ispitivanoj skupini je bilo 140 (64,8%) osoba muškog spola, što je statistički značajno manje u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj je bilo 102 (79,6%) ( $p = 0,003$ ). U ispitivanoj skupini je bilo 33 (15,3%) pušača u odnosu na kontrolnu skupinu u kojoj je bilo 37 (28,9%) pušača, što je statistički isto značajna razlika ( $p = 0,002$ ). U ispitivanoj skupini bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom je bio veći broj bolesnika sa šećernom bolesti, arterijskom hipertenzijom, hiperlipidemijom, pretilosti odnosno s BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> i prethodnom kardiokirurškom revaskularizacijom miokarda u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom, ali ta razlika nije bila statistički značajna. Broj bolesnika koji je prethodno liječen perkutanom koronarnom revaskularizacijom bio je manji u ispitivanoj skupini bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom u odnosu na kontrolnu skupinu, no statistički značajne razlike nije bilo.

| <b>Tablica 5.1.</b>   |   |  |              |
|---|---|--|--------------|
| <b>KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA KONTROLNE I ISPITIVANE SKUPINE</b> |   |  |              |
|   | eGFR > 90<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n= 128) | eGFR < 90<br>ml/min/1,73m <sup>2</sup><br>(n= 216) | p vrijednost |
| Muški spol, n (%)   | 102 (79,6)  | 140 (64,8)   | 0,003        |
| Dob, godine   | 59,7 ± 8,1  | 67,1 ± 10,2  | <0,001       |
| BMI>30 kg/m <sup>2</sup> (%)  | 38 (29,6)   | 73 (33,7)  | 0,430        |
| Arterijska hipertenzija, n (%)  | 112 (87,5)  | 201 (93,0)   | 0,081        |
| Hiperlipidemija, n (%)  | 107 (83,6)  | 186 (86,1)   | 0,637        |
| Šećerna bolest, n (%)   | 38 (29,6)   | 83 (38,4)  | 0,100        |
| Pušači, n (%)   | 37 (28,9)   | 33 (15,3)  | 0,002        |
| Prethodna PCI, n (%)  | 43 (33,6)   | 65 (30,1)  | 0,498        |
| Prethodna CABG, n (%)   | 3 (2,3)   | 9 (4,1)  | 0,373        |

eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; BMI – indeks tjelesne težine; PCI – perkutana koronarna intervencija; CABG – aortokoronarno premoštenje. Prikazane vrijednosti za dob izražene su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Prikazane vrijednosti za ostale kliničke karakteristike su izražene apsolutnim brojem i postotkom. \*p<0,05

Primjena lijekova prije PCI u obje skupine bolesnika bila je podjednaka (Tablica 5.2.). Veći broj bolesnika iz ispitivane skupine, odnosno s reduciranom bubrežnom funkcijom, uzimali su lijekove iz skupine ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora kao i lijekove iz skupine statina, a manje su uzimali lijekove iz skupine beta blokatora, no ta razlika nije bila statistički značajna.

| <b>Tablica 5.2.</b>                |   |  |              |
|------------------------------------|---|--|--------------|
| <b>PRIMJENA LIJEKOVA PRIJE PCI</b> |   |  |              |
| Lijekovi:                          | eGFR > 90<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n= 128) | eGFR < 90<br>ml/min/1,73m <sup>2</sup><br>(n= 216) | p vrijednost |
| ACEI, n (%)                        | 107 (83,6)  | 188 (87,1)   | 0,47         |
| ARB, n (%)                         | 11 (8,6)  | 22 (10,2)  | 0,62         |
| Beta blokatori, n (%)              | 110 (85,9)  | 177 (81,9)   | 0,50         |
| Statini, n (%)                     | 106 (82,8)  | 188 (87,1)   | 0,23         |

ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB - blokator receptora angiotenzina; PCI – perkutana koronarna intervencija; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija. Prikazane vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak. \*p<0,05

## 5.2. Angiografski rezultati

### 5.2.1. Angiografske karakteristike ispitanika

Angiografske karakteristike u obje skupine bolesnika su bile podjednake. Nije uočena statistički značajna razlika u lokalizaciji koronarne lezije između bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom i bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Isto tako nije bilo statistički značajne razlike u tipu lezija koronarnih arterija prema morfološkoj ACC/AHA klasifikaciji između dviju skupina bolesnika (Tablica 5.3.).

| <b>Tablica 5.3.</b>                                       |   |   |              |
|---|---|---|--------------|
| <b>BAZIČNE ANGIOGRAFSKE KARAKTERISTIKE U KONTROLNOJ I</b> |   |   |              |
| <b>ISPITIVANOJ SKUPINI</b>                                |   |   |              |
|   | eGFR > 90<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n= 128) | eGFR < 90<br>ml/min/1,73m <sup>2</sup><br>(n=216) | p vrijednost |
| Tretirana arterija:                                       |   |   |              |
| LMCA, n (%)   | 0 (0)   | 3 (1,4)   | 0,18         |
| LAD, n (%)  | 35 (27,4)   | 73 (33,8)   | 0,21         |
| CX, n (%)   | 25 (19,5)   | 40 (18,5)   | 0,82         |
| RCA, n (%)  | 44 (34,3)   | 72 (33,3)   | 0,84         |
| AHA/ACC tip<br>lezije:                                    |   |   |              |
| A, n (%)  | 54 (42,2)   | 77 (35,6)   | 0,22         |
| B, n (%)  | 49 (38,3)   | 95 (44,0)   | 0,30         |
| C, n (%)  | 24 (18,7)   | 46 (21,3)   | 0,57         |

LMCA – deblo lijeve koronarne arterije; LAD – prednji silazni ogranak lijeve koronarne arterije; Cx – lijeva kružna koronarna arterija; RCA – desna koronarna arterija, eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; AHA/ACC eng. American Heart Association/American College of Cardiology. Prikazane vrijednosti su izražene kao apsolutni broj i postotak (%). \*p<0,05

Najčešće tretirana koronarna arterija u ispitivanoj skupini bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom bila je LAD 73/216 (33,8 %), odnosno RCA u kontrolnoj skupini bolesnika 44/128 (34,3 %). Najčešći tip lezije koronarne arterije prema AHA/ACC klasifikaciji je tip B u ispitivanoj skupini bolesnika 95/216 (44,0 %), odnosno tip A u kontrolnoj skupini bolesnika 54/128 (42,2 %). No, nije uočena statistički značajna razlika.

### 5.2.2. Angiografski podaci vezani uz intervenciju

U obje skupine bolesnika analizirani su podaci vezani uz postupak PCI: vrsta implantiranog stenta BMS/DES, direktno stentiranje, duljina i promjer implantiranog stenta kao i atmosfere

korištene pri otpuštanju stenta. Rezultati angiografskih podataka vezanih uz postupak intervencije u obje skupne bolesnika kao i rezultati statističke analize, prikazani su u Tablici 5.4.

| <b>Tablica 5.4.</b>                               |   |   |              |
|---|---|---|--------------|
| <b>ANGIOGRAFSKI PODACI VEZANI UZ INTERVENCIJU</b> |   |   |              |
|   | eGFR > 90<br>ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>(n= 128) | eGFR < 90<br>ml/min/1,73m <sup>2</sup><br>(n=216) | p vrijednost |
| BMS,n (%)   | 75 (58,6)   | 129 (59,8)  | 0,86         |
| DES, n (%)  | 36 (28,1)   | 66 (30,5)   | 0,64         |
| Direktno stentiranje,<br>n (%)                    | 33 (25,8)   | 48 (22,2)   | 0,56         |
| Atmosfere   | 15,9 ± 4,1  | 16,4 ± 3,3  | 0,15         |
| Dužina stenta, mm                                 | 17,8 ± 6,7  | 18,5 ± 6,4  | 0,32         |
| Promjer stenta, mm                                | 2,8 ± 0,85  | 2,9 ± 0,76  | 0,74         |

BMS – obični metalni stent; DES – stent koji luči lijek; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija. Prikazane vrijednosti za atmosfere, dužinu i promjer stenta su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. Prikazane vrijednosti za ostale kliničke karakteristike su izražene apsolutnim brojem i postotkom. \*p<0,05

Nije uočena statistički značajna razlika u navedenim angiografskim karakteristikama vezanim uz sam postupak PCI u kontrolnoj i ispitivanoj skupini. U obje skupine bolesnika je implantiran veći broj BMS-a u odnosu na DES. U skupini bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom je implantiran nešto veći broj DES-a u odnosu na kontrolnu skupinu, ali bez statistički značajne razlike. U ispitivanoj skupini bolesnika su prosječno implantirani duži stentovi, većeg promjera i s većim brojem atmosfera pri otpuštanju stenta u odnosu na kontrolnu skupinu, ali bez statistički značajne razlike. Direktno stentiranje je učinjeno u većeg broja bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom u odnosu na bolesnike s reduciranom bubrežnom funkcijom, no isto tako bez statistički značajne razlike.



### 5.3. Laboratorijski parametri

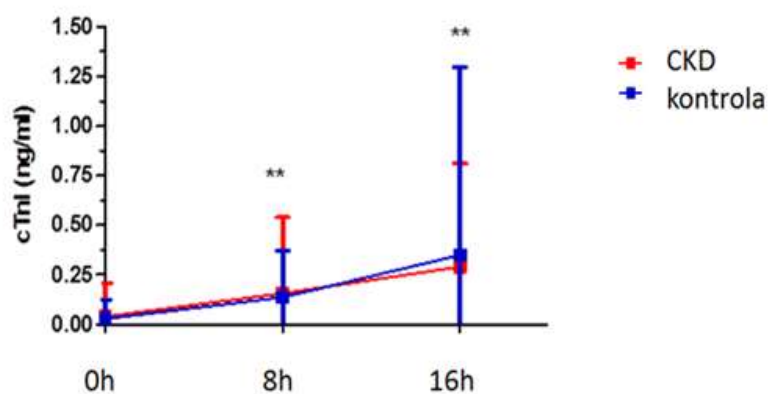
#### 5.3.1. Serumska koncentracija cTnI

Vrijednosti serumskih koncentracija cTnI neposredno prije intervencijskog zahvata na koronarnoj arteriji te 8 sati i 16 sati nakon zahvata, u kontrolnoj i ispitivanoj skupini bolesnika prikazane su u Tablici 5.5.

| <b>Tablica 5.5.</b>  |                                      |                                      |                |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------|
| <b>SERUMSKA KONCENTRACIJA cTn I U KONTROLNOJ I ISPITIVANOJ SKUPINI</b> |                                      |                                      |                |
| cTnI ng/ml   | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p - vrijednost |
| Bazalni cTnI   | 0,03 ± 0,17                          | 0,02 ± 0,09                          | 0,45           |
| cTnI 8 h nakon PCI   | 0,15 ± 0,38                          | 0,13 ± 0,23                          | 0,55           |
| cTnI 16 h nakon PCI  | 0,29 ± 0,52                          | 0,35 ± 0,94                          | 0,51           |

cTnI – srčani troponin I, eGFR – procijenjena glomerularna filtracija, PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.  
\*p<0,05

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti cTnI bazalno, kao i 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom u odnosu na ispitivanu skupinu bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. U ispitivanoj skupini je uočen veći porast cTnI 16 sati nakon PCI u odnosu na kontrolnu skupinu, no ta razlika nije bila statistički značajna (Slika 5.2.).



\*\*p<0,001; usporedba 0h vs. 8h i 16 h za obje skupine

Slika 5.2. Serumska koncentracija cTnI bazalno, 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini i skupini bolesnika s CKD.

cTnI – srčani troponin I; PCI – perkutana koronarna intervencija; CKD – kronična bolest bubrega.

Vrijednosti cTnI prije PCI te 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini i u skupini bolesnika s eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> kao i rezultati statističke analize, prikazani su u Tablici 5.6. Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti cTnI prije kao i 8 i 16 sati nakon PCI u ove dvije skupine bolesnika.

| <b>Tablica 5.6.</b>   |                                      |                                       |              |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| <b>SERUMSKA KONCENTRACIJA cTnI U KONTROLNOJ SKUPINI I U SKUPINI BOLESNIKA S eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</b> |                                      |                                       |              |
| cTnI ng/ml  | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR 60-89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p-vrijednost |
| Bazalni cTnI  | 0,03 ± 0,17                          | 0,02 ± 0,05                           | p > 0,05     |
| cTnI 8 h nakon PCI  | 0,15 ± 0,38                          | 0,13 ± 0,23                           | p > 0,05     |
| cTnI 16 h nakon PCI   | 0,29 ± 0,52                          | 0,29 ± 0,62                           | p > 0,05     |

cTnI – srčani troponin I; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. \*p<0,05.

U Tablici 5.7. su prikazane vrijednosti cTnI bazalno te 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu bolesnika s eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti cTnI prije te 8 i 16 sati nakon PCI u ove dvije skupine bolesnika.

| <b>Tablica 5.7.</b>   |                                      |                                       |              |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| <b>SERUMSKA KONCENTRACIJA cTnI U KONTROLNOJ SKUPINI I U SKUPINI BOLESNIKA S eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</b> |                                      |                                       |              |
| cTnI ng/ml  | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p-vrijednost |
| Bazalni cTnI  | 0,03 ± 0,17                          | 0,03 ± 0,13                           | 0,82         |
| cTnI 8 h nakon PCI  | 0,15 ± 0,38                          | 0,13 ± 0,23                           | 0,65         |
| cTnI 16 h nakon PCI   | 0,29 ± 0,52                          | 0,26 ± 0,53                           | 0,74         |

cTnI – srčani troponin I; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. \*p<0,05

U Tablici 5.8. su prikazane vrijednosti cTnI bazalno te 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini u odnosu na skupinu bolesnika s eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti cTnI prije te 8 i 16 sati nakon PCI u ove dvije skupine bolesnika.

| <b>Tablica 5.8.</b>   |                                      |                                       |              |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| <b>SERUMSKA KONCENTRACIJA cTnI U KONTROLNOJ SKUPINI I U SKUPINI BOLESNIKA S eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</b> |                                      |                                       |              |
| cTnI ng/ml  | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p-vrijednost |
| Bazalni cTnI  | 0,03 ± 0,17                          | 0,01 ± 0,01                           | 0,69         |
| cTnI 8 h nakon PCI  | 0,15 ± 0,38                          | 0,20 ± 0,22                           | 0,78         |
| cTnI 16 h nakon PCI   | 0,29 ± 0,52                          | 0,54 ± 0,62                           | 0,24         |

cTnI – srčani troponin I; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

\*p<0,05

U Tablici 5.9. su prikazane vrijednosti cTnI bazalno te 8 i 16 sati nakon PCI u kontrolnoj skupini u odnosu na podskupinu bolesnika s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Nije uočena statistički značajna razlika u vrijednosti cTnI prije te 8 sati nakon PCI u ove dvije skupine bolesnika. No, u skupini bolesnika s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> uočen je statistički značajno veći porast cTnI nakon 16 h od PCI u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika.

| <b>Tablica 5.9.</b>  |                                      |                                      |              |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>SERUMSKA KONCENTRACIJA cTnI U KONTROLNOJ SKUPINI U ODNOSU NA SKUPINU S eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> |                                      |                                      |              |
| cTnI ng/ml   | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p-vrijednost |
| Bazalni cTnI   | 0,03 ± 0,17                          | 0,06 ± 0,17                          | 0,53         |
| cTnI 8 h nakon PCI   | 0,15 ± 0,38                          | 0,13 ± 0,24                          | 0,76         |
| cTnI 16 h nakon PCI  | 0,29 ± 0,52                          | 0,85 ± 2,3                           | 0,01         |

cTnI – srčani troponin I; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

\*p<0,05

### 5.3.2. Serumska koncentracija C-reaktivnog proteina

U skupini bolesnika s eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, uočena je statistički značajno veća koncentracija CRP-a prije PCI kao i 8 i 16 sati nakon PCI u usporedbi s bolesnicima koji imaju očuvanu bubrežnu funkciju (Tablica 5.10.). Nije uočena statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji CRP-a između bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom i ostalih skupina bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom.

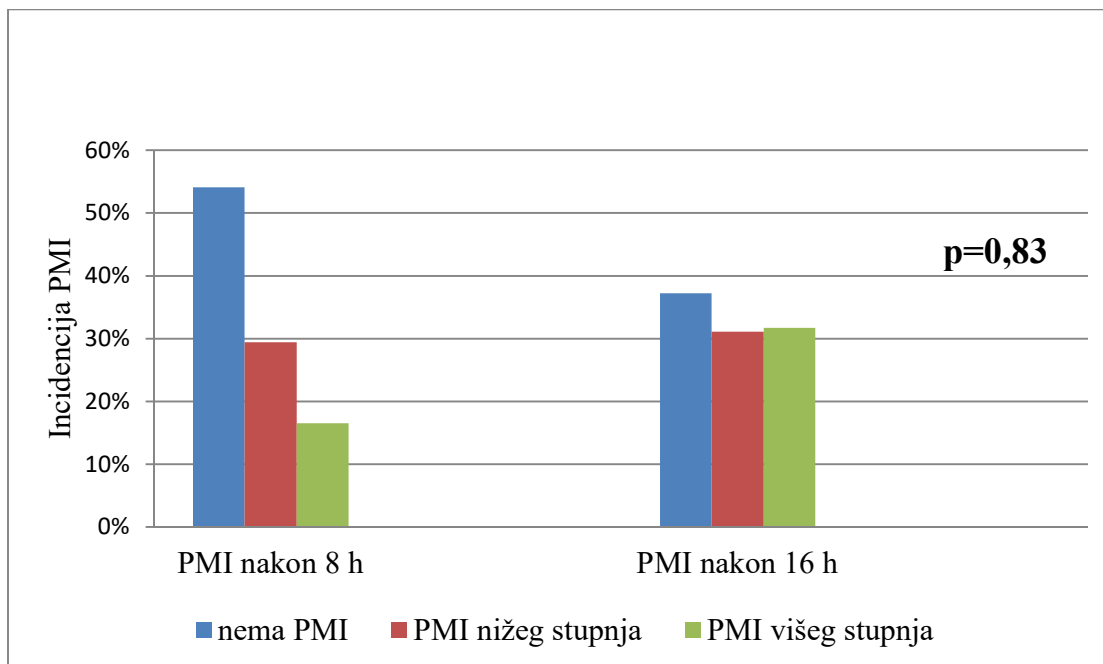
**Tablica 5.10.**  
**SERUMSKA KONCENTRACIJA CRP-a U KONTROLNOJ SKUPINI U ODNOSU**  
**NA SKUPINU BOLESNIKA S eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

| CRP (mg/ml)        | eGFR > 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | p-vrijednost |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Bazalni CRP        | 5,1 ± 10,7                           | 15,95 ± 25,70                        | 0,0016       |
| CRP 8 h nakon PCI  | 4,93 ± 12,48                         | 17,36 ± 29,77                        | 0,0011       |
| CRP 16 h nakon PCI | 6,67 ± 14,50                         | 20,37 ± 34,25                        | 0,0024       |

CRP – C reaktivni protein; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; PCI – perkutana koronarna intervencija. Prikazane vrijednosti su izražene kao srednja vrijednost ± standardna devijacija. \*p<0,05

#### 5.4. Incidencija periproceduralne ozljede srčanog mišića

Kod svih bolesnika uključenih u studiju, incidencija PMI nižeg stupnja 8 sati nakon PCI je bila 29,4 % (101 bolesnik) i 16 sati nakon PCI 31,1 % (107 bolesnika), a PMI višeg stupnja 8 sati nakon PCI je bila 16,5 % (57 bolesnika) a nakon 16 sati od PCI 31,6 % (109 bolesnika). Kod 54,1 % (186) bolesnika nije bilo PMI 8 sati nakon PCI te kod 37,2 % (128) bolesnika 16 sati nakon PCI (Slika 5.3.).

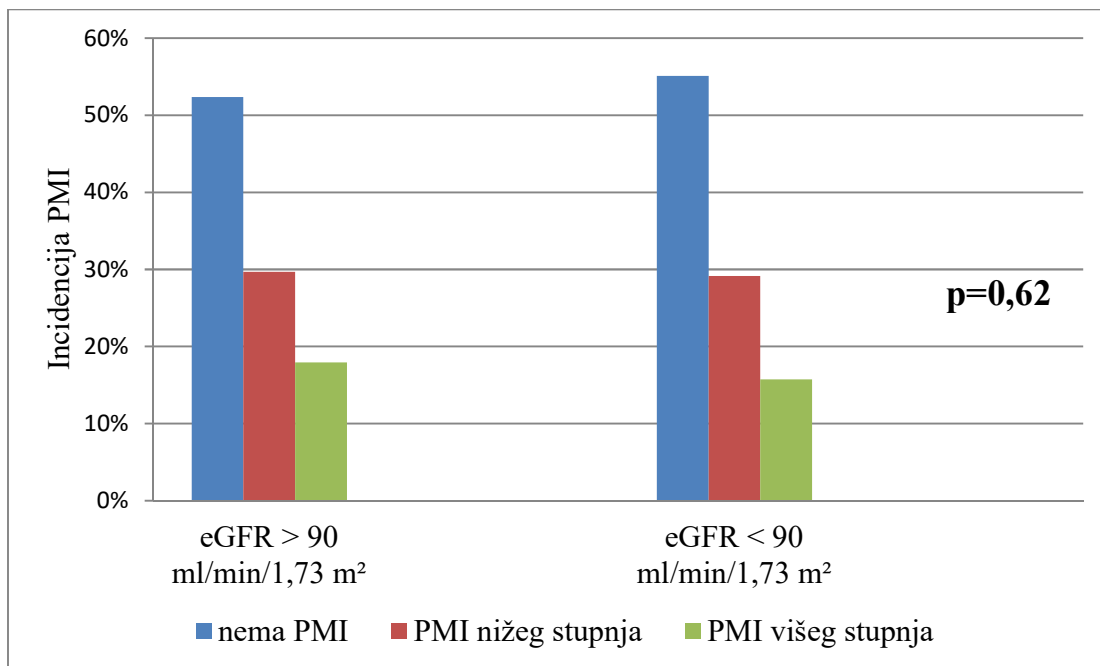


Slika

### 5.3. Incidencija PMI kod svih bolesnika uključenih u studiju.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda

Nije bilo statistički značajne razlika u incidenciji PMI nižeg ili višeg stupnja 8 sati i 16 sati nakon PCI, između skupine bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom i ispitivane skupine bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (Slika 5.4., Slika 5.5.).

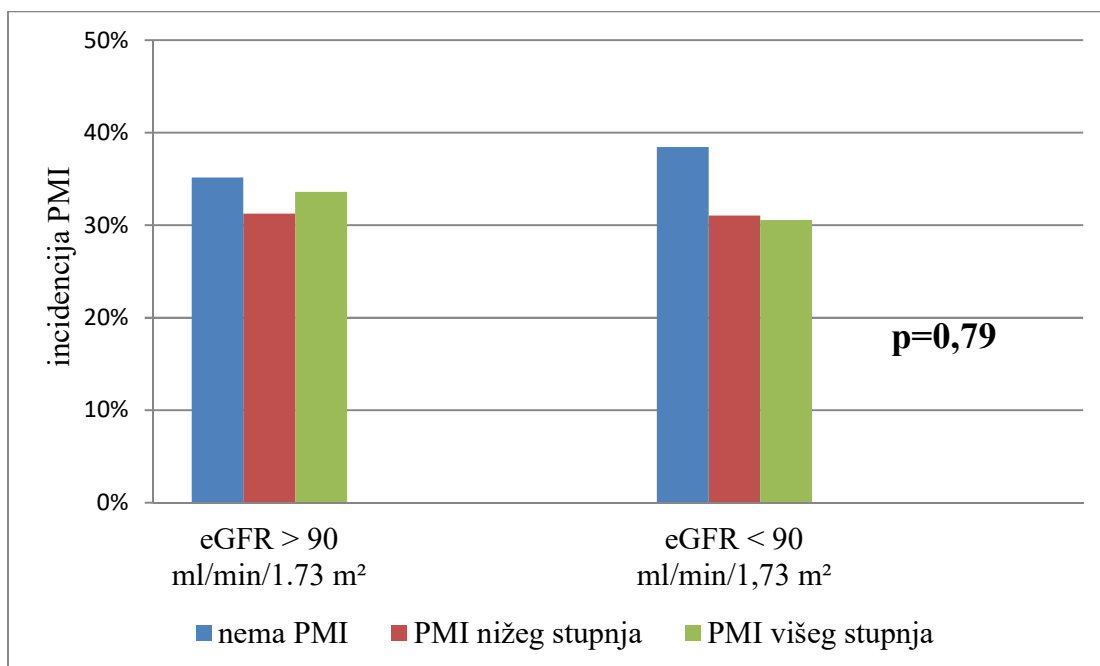


Slika 5.4. Incidencija PMI 8 sati nakon PCI kod bolesnika s CKD i bolesnika bez CKD.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; CKD – kronična bolest bubrega;

PCI – perkutana koronarna intervencija; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.



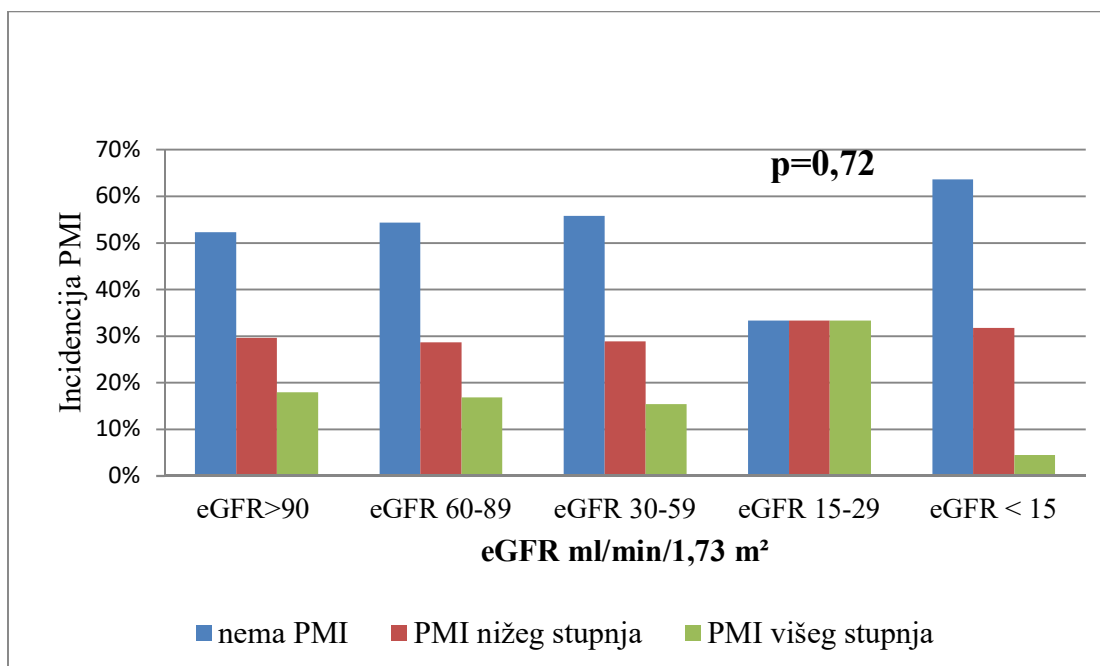


Slika 5.5. Incidencija PMI 16 sati nakon PCI kod bolesnika s CKD i bolesnika bez CKD.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; CKD – kronična bolest bubrega;

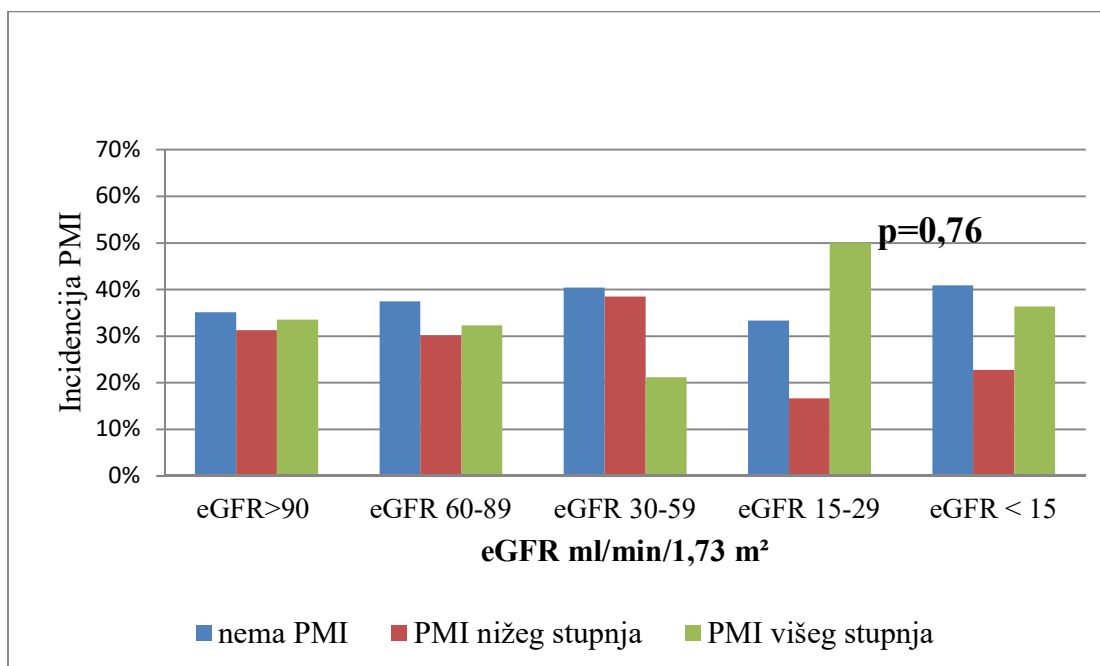
PCI – perkutana koronarna intervencija; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.

Dalje smo procijenili incidenciju PMI u ovisnosti o stupnju reduciranosti bubrežne funkcije. Nismo uočili statistički značajnu razliku u incidenciji PMI nižeg ili višeg stupnja 8 sati odnosno 16 sati nakon PCI u pojedinim skupinama bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom (Slika 5.6., Slika 5.7.).



Slika 5.6. Incidencija PMI 8 sati nakon PCI u ovisnosti o stupnju reduciranosti eGFR.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija;  
 eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.



Slika 5.7. Incidencija PMI 16 sati nakon PCI u ovisnosti o stupnju reduciranosti eGFR.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija;  
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.

Univarijantnom statističkom analizom verificirali smo prediktore periproceduralne ozljede miokarda: pušenje u anamnezi ( $p=0,026$ ), prethodni IM ( $p=0,007$ ), liječenje s ACE- inhibitorima ( $p=0,001$ ), angina pektoris CCS stupanj IV ( $p=0,001$ ), višezilna koronarna bolest ( $p=0,015$ ), BMS (eng. bare-metal stent) ( $p=0,005$ ), promjer stenta ( $p=0,025$ ) i bazalna vrijednost cTnI ( $p=0,008$ ). U univarijantnoj analizi smo prepoznali čimbenike povezane s manjim rizikom PMI: liječenje s beta blokatorima ( $p=0,05$ ), DES (eng. drug-eluting stent,  $p=0,004$ ), arterijska hipertenzija ( $p=0,012$ ) i jednožilna koronarna bolest ( $p=0,007$ ).

No, multivarijantna statistička analiza je prikazala da su samo angina pektoris CCS stupanj IV, ACE inhibitori u terapiji i BMS značajni i neovisni prediktori periproceduralne ozljede miokarda nakon elektivne PCI (OR 2,159, 95% CI 1,168-3,989,  $p=0,013$ , OR 8,725, 95% CI 2,700-28,194,  $p=0,002$  and OR 2,184, 95% CI 1,199-3,980,  $p=0,010$ ), dok je arterijska hipertenzija ostala

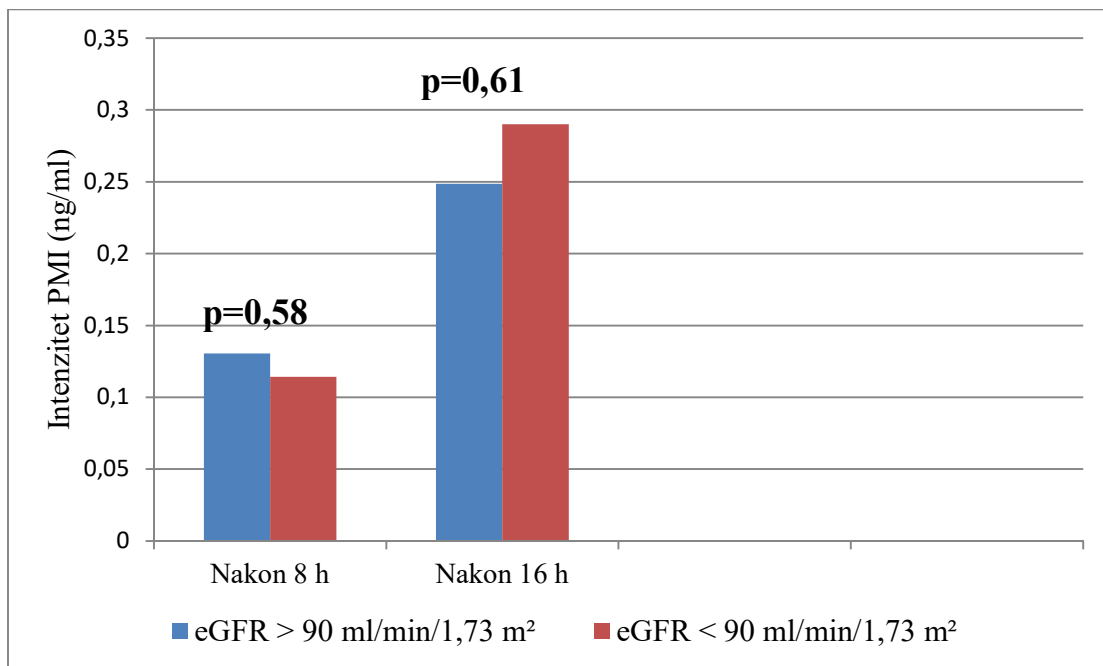
značajan i neovisan protektivni čimbenik razvoja PMI (OR 0,289, 95% CI 0,116-0,717,  $p < 0,01$ ) (Tablica 5.11.).

| <b>Tablica 5.11.</b>   |           |               |                     |
|--|-----------|---------------|---------------------|
| <b>NEOVISNI PREDIKTORI I PROTEKTIVNI ČIMBENICI RAZVOJA PMI NAKON ELEKTIVNE PCI</b> |           |               |                     |
| <b>PREDIKTORI</b>  | <b>OR</b> | <b>95% CI</b> | <b>p vrijednost</b> |
| ACEI   | 8,725     | 2,700-28,194  | <0,01               |
| Angina pectoris CCS stupanj IV   | 2,159     | 1,168-3,989   | 0,01                |
| BMS  | 2,184     | 1,199-3,980   | 0,01                |
| Arterijska hipertenzija  | 0,289     | 0,116-0,717   | <0,01               |

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; ACEI – inhibitor angiotensin konvertirajućeg enzima; BMS – obični metalni stent; CCS – eng. Canadian Cardiovascular Society; OR – omjer izgleda, eng. odds ratio; CI – interval pouzdanosti, eng. confidence interval.

### 5.5. Intenzitet periproceduralne ozljede srčanog mišića

Intenzitet periproceduralne ozljede srčanog mišića definirali smo razlikom postproceduralne vrijednosti cTnI 8 sati odnosno 16 sati nakon PCI i bazalne vrijednosti cTnI određene neposredno prije elektivne PCI. Nije uočena statistički značajna razlika u intenzitetu PMI 8 sati nakon PCI u kontrolnoj i ispitivanoj skupini ( $0,13 \pm 0,33$  i  $0,11 \pm 0,21$ ,  $p = 0,58$ ) kao niti 16 sati nakon PCI u navedenim skupinama bolesnika ( $0,24 \pm 0,46$  i  $0,29 \pm 0,86$ ,  $p = 0,61$ ) (Slika 5.8.).

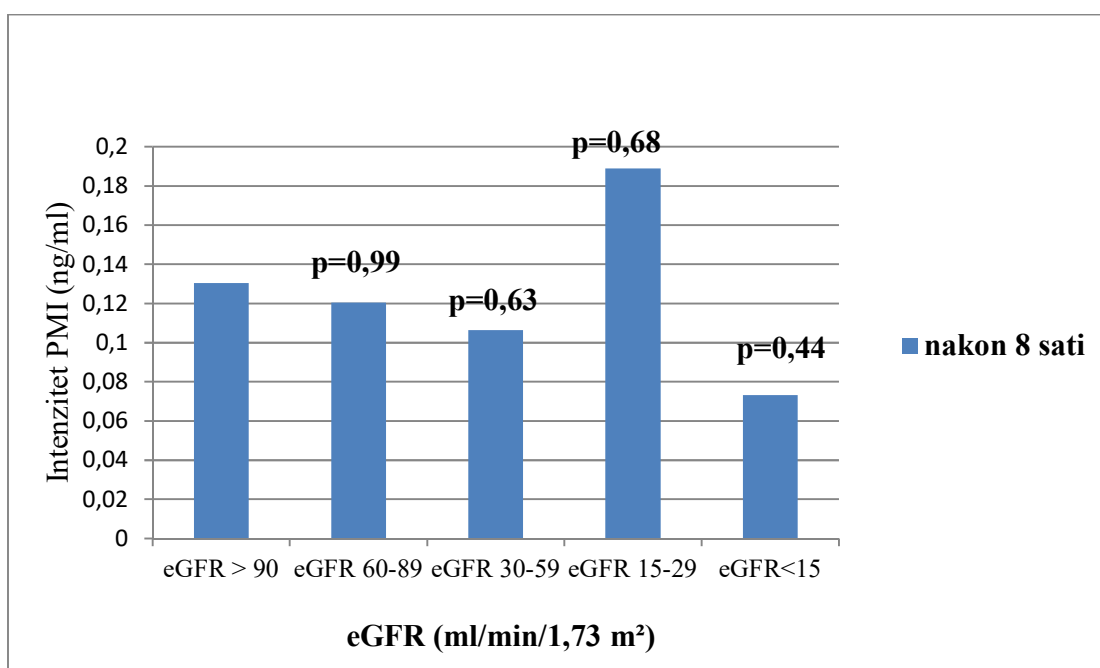


Slika 5.8. Intenzitet PMI 8 i 16 sati nakon PCI kod bolesnika s CKD i bolesnika bez CKD.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; CKD – kronična bolest bubrega;

PCI – perkutana koronarna intervencija; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.

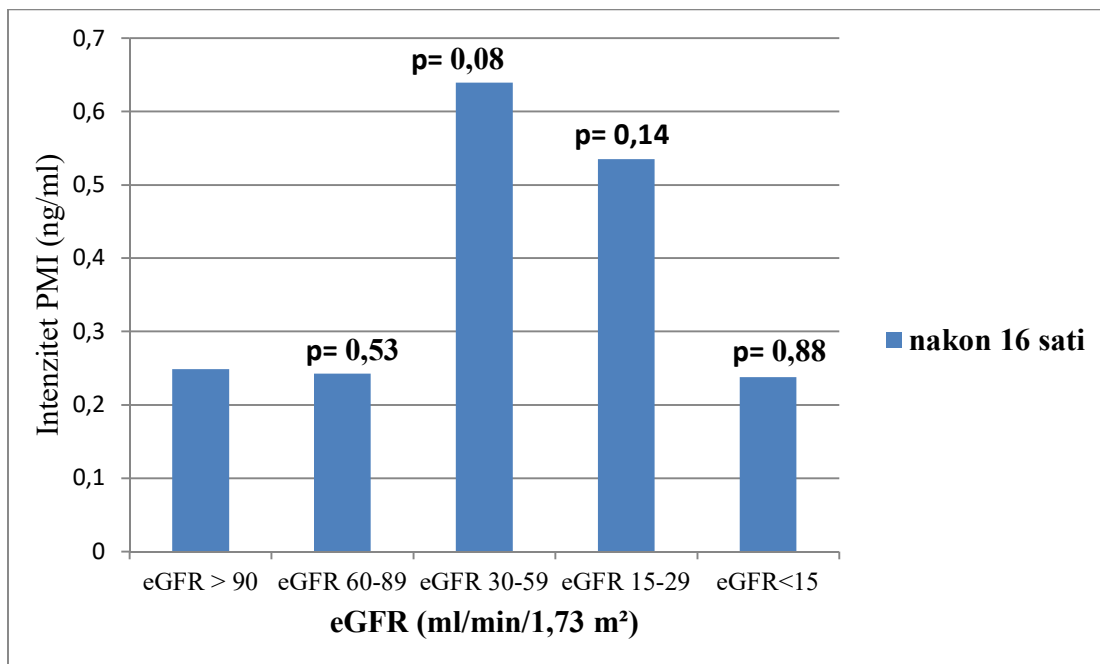
Nije uočena statistički značajna razlika u intenzitetu PMI 8 sati nakon PCI u pojedinim skupinama bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom (Slika 5.9.).



Slika 5.9. Intenzitet PMI 8 sati nakon PCI u ovisnosti o stupnju reduciranosti eGFR.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija;  
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.

Isto tako nije uočena statistički značajna razlika u intenzitetu PMI 16 sati nakon elektivne PCI u pojedinim skupinama bolesnika s reduciranom bubrežnom funkcijom u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika s očuvanom bubrežnom funkcijom (Slika 5.10.).



Slika 5.10. Intenzitet PMI 16 sati nakon PCI u ovisnosti o stupnju reduciranosti eGFR.

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija;  
eGFR – procijenjena glomerularna filtracija.

Univarijantnom statističkom analizom verificirali smo neovisne čimbenike povezane s većim intenzitetom periproceduralne ozljede miokarda: pušenje ( $p=0,03$ ), ACEI u terapiji ( $p=0,006$ ), angina pektoris CCS stupanj IV ( $p=0,004$ ), BMS ( $p=0,005$ ) i bazalna vrijednost cTnI ( $p=0,01$ ). Infarkt miokarda u anamnezi povećava intenzitet ozljede nakon 8 sati ( $p=0,01$ ) kao i višezilna koronarna bolest ( $p=0,02$ ), ali bez značajnog učinka na intenzitet ozljede nakon 16 sati od PCI. U univarijantnoj analizi smo isto prepoznali čimbenike povezane s manjim intenzitetom periproceduralne ozljede miokarda: arterijska hipertenzija ( $p=0,004$ ), šećerna bolest samo nakon 16 sati od PCI ( $p=0,03$ ), angina pektoris CCS stadij I ( $p=0,03$ ) kao i ugradnja DESa ( $p=0,005$ ) nakon 8 sati od PCI ali bez značajnog učinka na intenzitet ozljede nakon 16 sati od PCI (Tablica 5.12.).

| <b>Tablica 5.12.</b>  |                                  |                                   |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>UNIVARIJANTNA STATISTIČKA ANALIZA VARIJABLI POVEZANIH S INTENZITETOM PMI 8 I 16 SATI NAKON PCI</b> |                                  |                                   |
| <b>PREDIKTORI INTENZITETA PMI</b>   | <b>p vrijednost nakon 8 sati</b> | <b>p vrijednost nakon 16 sati</b> |
| cTni prije PCI  | 0,03                             | 0,01                              |
| Pušenje   | 0,02                             | 0,03                              |
| Arterijska hipertenzija (udružena sa smanjenim rizikom)   | ns                               | 0,004                             |
| Šećerna bolest (udružena sa smanjenim rizikom)  | ns                               | 0,03                              |
| IM u anamnezi   | 0,01                             | ns                                |
| ACEI  | 0,01                             | 0,006                             |
| Angina pektoris CCS I (udružena sa smanjenim rizikom)   | 0,03                             | ns                                |
| Angina pektoris CCS IV  | 0,001                            | 0,004                             |
| Višežilna koronarna bolest  | 0,02                             | ns                                |
| BMS   | 0,005                            | 0,003                             |
| DES (udružen sa smanjenim rizikom)  | 0,005                            | ns                                |

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; IM – infarkt miokarda; cTnI – Troponin I; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; CCS – eng. Canadian Cardiovascular Society; BMS – obični metalni stent; DES – stent koji luči lijek. Prikazane su p vrijednosti. \* $p < 0,05$

No, multivarijantna linearna regresija je pokazala da su samo angina pektoris CCS stupanj IV ( $p=0,01$ ), ACEI u terapiji ( $p=0,009$ ) i BMS ( $p=0,007$ ) značajni i neovisni prediktori povezani s



većim intenzitetom ozljede miokarda nakon elektivne PCI, dok je arterijska hipertenzija ostala značajan i neovisan protektivni čimbenik ( $p=0,01$ ) (Tablica 5.13.).

| <b>Tablica 5.13.</b>  |  |   |
|---|--|---|
| <b>MULTIVARIJANTNA ANALIZA VARIJABLI POVEZANIH S</b>          |  |   |
| <b>INTENZITETOM PMI 8 I 16 SATI NAKON PCI</b>                 |  |   |
| <b>PREDIKTORI</b><br><b>INTENZITETA PMI</b>                   | <b>p vrijednost</b><br><b>nakon 8 sati</b> | <b>p vrijednost</b><br><b>nakon 16 sati</b> |
| cTnI prije PCI  | 0,37                                       | 0,21  |
| Pušenje   | 0,22                                       | 0,59  |
| Arterijska hipertenzija<br>(udružena sa smanjenim<br>rizikom) | 0,03                                       | 0,01  |
| Šećerna bolest (udružena<br>sa smanjenim rizikom)             | 0,05                                       | 0,32  |
| IM u anamnezi   | 0,08                                       | 0,42  |
| ACEI  | 0,02                                       | 0,009                                       |
| Angina pectoris CCS IV  | 0,02                                       | 0,01  |
| Višežilna koronarna bolest                                    | 0,53                                       | 0,41  |
| BMS   | 0,001                                      | 0,007                                       |

PMI – periproceduralna ozljeda miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija;

IM – infarkt miokarda; cTnI – Troponin I; ACEI – inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima; CCS – eng. Canadian Cardiovascular Society; BMS – obični metalni stent.

Prikazane su p vrijednosti. \* $p<0,05$

## 6. RASPRAVA

Unatoč farmakološkom i tehničkom napretku intervencijske kardiologije kao i većem iskustvu i medicinskom znanju intervencijskih kardiologa, incidencija PMI tijekom elektivne PCI je i dalje dosta visoka. Srčani troponin (cTnI ili cTnT) je biljeg lezije miokarda koji se prema posljednjim smjericama Europskog kardiološkog društva preporuča u dijagnosticiranju PMI. U usporedbi s enzimom kreatinin-kinazom MB (CK-MB), cTn ima veću kardijalnu specifičnost i visoku kliničku osjetljivost, tako da njegovo korištenje u dijagnosticiranju PMI doprinosi visokoj incidenciji ozljede miokarda (112).

Velike prospektivne, kliničke studije su dokazale da porast cTn nakon elektivne PCI, u stabilnoj koronarnoj bolesti, ima negativan prognostički značaj odnosno povećava rizik kasnijeg srčanog infarkta kao i ukupnu smrtnost tih bolesnika (113,114). Isto tako poznato je da izolirani postproceduralni porast cTn, povećava i rizik unutarbolničkog, ranog mortaliteta (115). Prema dostupnim dokazima, izolirani bazalno povišeni cTn prije elektivne PCI, je povezan s lošijom kasnom prognozom kao i većim kasnim kardiovaskularnim mortalitetom (25). Stoga, postojeće smjernice preporučuju rutinsko određivanje cTn prije i nakon PCI s ciljem prepoznavanja visokorizične populacije bolesnika (17).

U brojnim studijama se postavlja pitanje dijagnostičke i prognostičke vrijednosti cTn u CKD, upravo zbog toga što je u bubrežnoj bolesti i klirens cTn reduciran (116,117). U toj populaciji bolesnika često je bazalna vrijednost cTn povišena trajno i izvan akutnog kardijalnog zbivanja, a najčešće kao znak strukturno bolesnog srca odnosno kronične ozljede miokarda. Stoga se postavlja pitanje prognostičke vrijednosti cTn u ovoj populaciji bolesnika kao i dijagnostičkih kriterija akutnog koronarnog zbivanja u bubrežnoj bolesti. Studija, koja je analizirala 7033 bolesnika s akutnim koronarnim zbivanjem, je prikazala da je bazalno povišena vrijednost cTn snažni prediktor smrtnosti i infarkta miokarda i u populaciji bolesnika s CKD kao i u općoj populaciji bez CKD (118). Isto tako, posljednja ESC/ACC definicija IM je jedinstvena za sve

bolesnike neovisno o prisutnosti odnosno stadiju CKD i preporuča jedinstvene dijagnostičke vrijednosti cTn u definiranju infarkta miokarda neovisno o prisutnosti CKD (17).

Isto tako, u prethodnim studijama koje su istraživale povezanost PMI i kardiovaskularnih zbivanja, koristile su različite definicije PMI, što je otežalo usporedbu rezultata tih studija. Upravo stoga je 2000. godine osnovan komitet europskog i američkog kardiološkog društva (eng. European Society of Cardiology, American College of Cardiology, ESC/ACC) za redefiniciju infarkta miokarda. Prema tada zajednički prihvaćenim kriterijima, svaki porast serumske koncentracije biljega lezije miokarda iznad gornje granice normale, definira periproceduralni srčani infarkt (15). Druga definicija iz 2007. godine je razlikovala PMI i periproceduralni infarkt, a granična vrijednost je bila porast biljega miokardne lezije (CK-MB ili troponin) nakon PCI veći odnosno manji od 3 puta od gornje granice normale (16). Razlika između periproceduralnog infarkta i oštećenja zapravo je kvantitativna i ovisi o količini nekrotiziranog miokarda.

Prema posljednjoj ESC/ACC definiciji periproceduralne ozljede miokarda donesenoj 2012.g., a to je definicija koju smo mi koristili u ovom istraživanju, svi pacijenti s postproceduralnim porastom cTn manjim od 5 puta od gornje granice normale, imaju PMI. Ukoliko je postproceduralni porast cTn jednak ili veći od 5 puta od gornje granice normale uz novonastalu ishemijsku, angiografske periproceduralne komplikacije te novonastale ispade kontraktiliteta verificirane nekom od slikovnih dijagnostičkih metoda, radi se o periproceduralnom srčanom infarktu. Posljednja definicija uključuje bolesnike sa stabilnom koronarnom bolesti i bazalno povišenom vrijednosti cTn koji je u padu ili stabilan. U toj skupini bolesnika, PMI je definirana kao periproceduralni porast  $cTn < 20\%$  bazalne vrijednosti, a porast  $cTn \geq 20\%$  bazalne vrijednosti nakon PCI, definira periproceduralni infarkt miokarda (17).

U našoj studiji, skupina bolesnika koja je zadovoljavala kriterije periproceduralnog srčanog infarkta tip 4a prema ESC/ACC definiciji, je bila ona s neuspješnom perkutanom revaskularizacijom odnosno angiografskim komplikacijama koje su vodile do postproceduralnih promjena u EKG-u odnosno ehokardiografskih novonastalih smetnji kinetike. Takvi pacijenti su bili isključeni iz ove studije. Mišljenja smo da je periproceduralni srčani infarkt isključivo

posljedica tehnike izvođenja revaskularizacije miokarda odnosno angiografskih komplikacija, te da same bazalne karakteristike bolesnika ne mogu biti odgovorne za ovakav tip ozljede srčanog mišića.

Glavno saznanje u ovoj prospektivnoj, kohortnoj kliničkoj studiji je da kronična bubrežna bolest nije bila povezana s incidencijom niti intenzitetom PMI tijekom elektivne PCI, odnosno hipoteza našeg istraživanja je opovrgnuta.

Prikazali smo da niti jedan stupanj zatajenja bubrežne funkcije nije bio povezan s razvojem PMI, bilo PMI nižeg ili PMI višeg stupnja, unatoč činjenici da je CKD važan kardiovaskularni rizični čimbenik (119). Ovakvi rezultati su osobito zanimljivi znajući da su brojne prethodne studije pokazale da bolesnici s CKD imaju lošiji ishod koronarne revaskularizacije u odnosu na bolesnike bez CKD, odnosno imaju veći mortalitet kao i veći rizik srčanog infarkta nakon revaskularizacije u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom (120,121). Velik broj takvih studija je napravljen prije uvođenja agresivne antitrombocitne terapije, kao i prije primjene DES-ova koji su se pokazali superiornijim u odnosu na BMS-e u populaciji bolesnika s CKD (122,123).

Isto tako znamo da većina kardiovaskularnih studija isključuje odnosno ograničava uključivanje bolesnika sa značajnom bubrežnom bolesti (124). Stoga je klinički ishod populacije bolesnika s bubrežnom bolesti nakon koronarne revaskularizacije u velikoj mjeri još uvijek neistražen.

Detaljno istraživanje o povezanosti CKD i PMI nakon elektivne PCI je napravila skupina japanskih autora (125). Oni su prikazali da bolesnici s  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  imaju veću incidenciju PMI u usporedbi s bolesnicima s  $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ .

Iako, objašnjenje za različite rezultate naše studije i studije japanskih autora nije u potpunosti jasno, ipak postoje važne razlike u metodologiji rada, korištenoj definiciji ozljede srčanog mišića te kriterijima uključivanja bolesnika u studiju. Definicija PMI koju su koristili japanski autori, a to je porast biljega srčanog oštećenja 3 puta iznad gornje granice normale, nije suvremena definicija koju smo mi koristili, odnosno nije definicija prema posljednjim preporukama

Europskog i Američkog kardiološkog društva. U usporedbi s našom studijom, japanski autori su uzeli veću graničnu vrijednost cTn u definiciji PMI. U njihovoj studiji, gornja referentna serumska vrijednost cTn je bila do 0,1 ng/ml, a u našoj studiji 0,04 ng/ml. Japanski autori su definirali PMI kao bilo koji porast cTn iznad 3 puta gornje referentne serumske vrijednosti, odnosno iznad 0,3 ng/ml. Na taj način je izostavljena populacija bolesnika koja je imala periproceduralni porast cTn manji od 0,3 ng/ml, odnosno s nižim stupnjem PMI, koju smo mi jasno definirali i uključili u studiju, vođeni znanjem da i minimalni periproceduralni porast cTn (eng. troponin microleak) ima važan prognostički utjecaj na konačan kardiovaskularni ishod tih bolesnika (24). Isto tako, nije sasvim jasno jesu li bolesnici s povišenim bazalnim cTn bili uopće uključeni u studiju, a ako su i bili uključeni, koji su bili uključni kriteriji odnosno u koju skupinu su takvi bolesnici svrstani.

Japanski autori su koristili jednadžbu za računanje glomerularne filtracije koja je prilagođena japanskoj populaciji bolesnika  $eGFR (ml/min/1,73 m^2) = 194 \times \text{serum kreatinin} - 1.094 \times \text{dob} - 0,287 \times 0,739$  (samo za žene), umjesto MDRD jednadžbe koju smo mi koristili u procjeni bubrežne funkcije (126). Isto tako, kontrolni cTn je u japanskoj studiji određen nakon 18 sati od PCI, odnosno imali su dulje vrijeme praćenja u odnosu na našu studiju, što bi moglo utjecati na zabilježenu nižu vrijednost cTn nakon revaskularizacije, a time i umanjiti incidenciju ozljede miokarda u japanskoj studiji.

Sve ove razlike u metodologiji naše studije i studije japanskih autora, su mogle imati utjecaja na nižu incidenciju PMI u skupini japanskih autora te na različite konačne rezultate u obje studije. Osim ovih navedenih razlika u metodologiji, zasigurno da na konačne rezultate obje studija utječu i neki proceduralni odnosno demografski čimbenici koje nismo uzeli u obzir.

Nedostatak naše studije je relativno malen uzorak populacije bolesnika s CKD 4 i 5 stadija, te su svakako potrebne veće studije s većim brojem ispitanika, koje bi potvrdile naše rezultate.

Prethodne studije su pokazale da stupanj kardiovaskularnog rizika nakon PCI direktno korelira s vrijednošću postproceduralnog porasta cTn (24). Odnosno intenzitet ozljede srčanog mišića koji je definiran razlikom postproceduralnog i bazalnog cTn ima važan prognostički utjecaj na konačan ishod perkutane revaskularizacije (113). Nienhuis i skupina autora su u svojoj

prospektivnoj, opservacijskoj studiji na 713 ispitanika, prikazali statistički značajnu povezanost vrijednosti postproceduralnog cTn i incidencije kardiovaskularnih štetnih događaja (113). Stoga, veći porast biljega oštećenja miokarda nakon PCI znači veći rizik ranih i kasnih kardiovaskularnih štetnih događaja. Kod pacijenata s nižim postproceduralnim porastom cTn ( $< 5 \times \text{URL}$ ), najčešće nema jasnih elemenata periproceduralnih komplikacija tijekom PCI, a nije u potpunosti niti jasan klinički i prognostički značaj takvog postproceduralnog porasta cTn, mada studije slikovne dijagnostike prikazuju da svaki postproceduralni porast cTn predstavlja novu i ireverzibilnu ozljedu srčanog mišića (127).

Isto tako smo prikazali da bolesnici s terminalnom bubrežnom bolesti, odnosno s  $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , imaju značajno veću serumsku vrijednost upalnog markera CRP-a prije PCI, te 8 sati i 16 sati nakon elektivne PCI u usporedbi s bolesnicima koji imaju urednu bubrežnu funkciju. Poznato je da je CRP protein sintetiziran u jetri pod kontrolom brojnih proupalnih citokina, prvenstveno interleukina (IL-6, IL-1) i tumor nekrotizirajućeg faktora  $-\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Specifičan je po svom brzom (unutar 6 sati) i naglom porast (i do  $1000 \times \text{URL}$ ) u cirkulaciji pod utjecajem cirkulirajućih citokina uslijed infekcije, upale ili ozljede tkiva (128). Isto tako poznato je da proinflamatorni učinak CRP-a utječe na stvaranje pjenastih stanica koje čine osnov nestabilnog, aterosklerotskog plaka, te da CRP stimulira sintezu tkivnog faktora iz monocita čime ostvaruje dodatni prokoagulantni učinak, a svoj proinflamatorni učinak dodatno ostvaruje i aktiviranjem pojedinih komponenti komplekta. Smatra se da putem ova tri učinka, CRP doprinosi razvoju akcelerirane i generalizirane ateroskleroze kod bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti (129). Zimmermann i suradnici su u prospektivnoj, kohortnoj analizi na 288 bolesnika koji su bili u programu trajne hemodijalize, pokazali da je ukupni i kardiovaskularni mortalitet tih bolesnika veći u skupini bolesnika s povišenim CRPom, odnosno CRP u ovoj visokorizičnoj populaciji bolesnika nije samo marker upale, već i snažni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta (130). Iako je CRP pokazatelj nestabilnog i trošnog aterosklerotskog plaka, koji ima i veći rizik distalne mikroembolizacije, a time bi imao i veći rizik razvoja ozljede miokarda tijekom perkutane revaskularizacije, mi nismo dokazali veću incidenciju PMI u populaciji bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti i većom serumskom vrijednosti CRP-a. No, kako

sam već navela, nedostatak naše studije je relativno malen uzorak populacije bolesnika s CKD 5 stadij, te su svakako potrebne veće studije s većim brojem ispitanika, koje će potvrditi ili opovrgnut ove rezultate.

Daljnjom statističkom analizom smo pokušali pronaći druge kliničke čimbenike koji bi mogli imati utjecaja na razvoj PMI. Iz ranijih studija je poznato da neki lijekovi kao što su aspirin, klopidogrel, beta blokatori i statini mogu prevenirati PMI tako da bi svi bolesnici koji su podvrgnuti PCI, trebali biti pretretirani s ovim lijekovima (8, 9).

Korist od primjene statina se može objasniti ne samo njihovim hipolipemijskim učinkom, negoli i pleiotrofnim učinkom koji uključuje utjecaj na funkciju endotela, protuupalno i antioksidativno djelovanje, djelovanje na stabilnost aterosklerotskog plaka te antitrombotski učinak u formiranju tromba (131). Brojne randomizirane kliničke studije su prikazale da preproceduralna primjena statina i u stabilnoj i nestabilnoj koronarnoj bolesti prevenira periproceduralnu ozljedu miokarda. ARMYDA studija je na 153 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti prikazala da primjena atorvastatina u dozi od 40 mg tjedan dana prije PCI, značajno reducira incidenciju PMI (132). Isto tako, NAPLES II studija je na 668 bolesnika kod kojih je uveden atorvastatin 80 mg 24 sata prije elektivne PCI, prikazala značajnu redukciju PMI u skupini bolesnika koji su dobivali atorvastatin u odnosu na bolesnike bez statinske terapije prije elektivne PCI (133).

No, studije koje su uključile bolesnike s CKD i koronarnom bolesti, nisu dokazale preventivni učinak statina u razvoju štetnih kardiovaskularnih događaja. Prospektivna i randomizirana klinička studija, AURORA (eng. A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) je na 2776 bolesnika s terminalnom bubrežnom bolesti, u vremenu praćenja od 3,8 godina, prikazala da rosuvastatin ne smanjuje incidenciju kardiovaskularnih štetnih događaja odnosno kardiovaskularne smrtnosti, nefatalnog IM i nefatalnog moždanog udara u kroničnoj bubrežnoj bolesti u usporedbi s placebom (134). Isto tako, randomizirana klinička studija koja je uključila 1255 bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 i terminalnom bubrežnom bolesti, nije prikazala preventivni učinak atorvastatina na razvoj kardiovaskularne smrtnosti i nefatalnog infarkta miokarda u populaciji bolesnika koja je u programu trajne hemodijalize (135). No, poznato je da

statini imaju preventivni učinak na razvoj kontrastom inducirane nefropatije tijekom PCI u kroničnoj bubrežnoj bolesti, što ima značajan prognostički utjecaj na konačan ishod tih bolesnika (136).

Rezultati naše studije nisu prikazali povezanost primjene statina prije elektivne PCI i razvoja PMI i u skupini bolesnika s CKD kao i u kontrolnoj skupini bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. Razlika između naše studije i prethodno navedenih studija je što su svi naši bolesnici kroz dulji vremenski period prije PCI, bili tretirani statinskom terapijom u istoj dozi koja je nastavljena i nakon PCI. S druge strane, nije sasvim jasno je li kronična terapija statinom u istoj dozi, ima jednako snažan pleiotropni učinak kao i intenzivna statinska terapija u visokoj dozi uvedena neposredno prije PCI. Isto tako nismo zamijetili statistički značajnu razliku u incidenciji i intenzitetu PMI u ovisnosti o vrsti statinske terapije koja uključuje atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin i simvastatin.

Isto tako, i skupina japanskih autora u prethodno analiziranoj studiji, nije dokazala povezanost statinske terapije i PMI u populaciji bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti kao i u kontrolnoj skupini bolesnika (17).

Daljnjom statističkom analizom nismo dokazali protektivni učinak niti beta blokatora niti antagonista kalcija na razvoj PMI. Dvije randomizirane kliničke studije analizirale su intrakoronarnu primjenu beta blokatora propranolola tijekom PCI i pokazale da propranolol primijenjen intrakoronarno prije elektivne PCI, značajno reducira periproceduralni porast CK-MB frakcije, cTnT kao i razvoj štetnih kardijalnih ishoda tijekom 30 dana praćenja nakon PCI (137). Smatra se da intrakoronarna primjena beta blokatora prije PCI, odgađa razvoj ishemije miokarda tijekom balon okluzije koronarne arterije, koja se prati elektrokardiografski, a intrakoronarnom primjenom se izbjegava sistemski utjecaj beta blokatora na srčanu frekvenciju, arterijski tlak i funkciju miokarda izvan područja revaskularizacije. Međutim, preventivni učinak je potvrđen samo kod intrakoronarne primjene beta blokatora, peroralna ili intravenozna primjena beta blokatora nije imala utjecaja na razvoj ozljede miokarda tijekom elektivne PCI (138). Rezultati ovih studija odgovaraju rezultatima naše studije, odnosno peroralna primjena beta blokatora prije elektivne PCI, nema protektivni učinak na razvoj PMI. Retrospektivne studije su isto tako



pokazale da intrakoronarna primjena antagonista kalcija nikardipina i verapamila uspješno liječi „no-reflow“ fenomen tijekom PCI, ali nije potvrđena njihova učinkovitost u prevenciji PMI (104). Intrakoronarna odnosno intra-graft primjena antagonista kalcija je prvenstveno korištena u kardiokirurškoj revaskularizaciji s ciljem prevencije „no reflow“ fenomena u venskom graftu (139). Intrakoronarna primjena antagonist kalcija ostvaruje lokalni vazodilatatorni učinak te otklanja „no reflow“ tijekom PCI uz minimalni sistemski učinak. No, nije potvrđen kardioprotektivni učinak intrakoronarne primjene nikardipina, odnosno nije bilo razlike u periproceduralnom porasta kardijalnih biljega ozljede kod intrakoronarne primjene nikardipina u usporedbi s placebo (140). Tako da se naši rezultati učinka antagonist kalcija na razvoj PMI tijekom elektivne PCI, podudaraju s rezultatima dosadašnjih studija.

Schaefer i grupa autora su pokazali u svojoj studiji na 22 bolesnika da intrakoronarna primjena ACEI tijekom primarne PCI u akutnom srčanom infarktu, prevenira reperfuzijske ventrikularne aritmije, stabilizira hemodinamiku i poboljšava koronarni protok krvi (141). ACEI svoj kardioprotektivni učinak ostvaruju djelujući na angiotenzina II u miokardu, a time ostvaruju antiinflamatorno djelovanje blokirajući aktivaciju leukocita koja je odgovorna za mikrovaskularnu disfunkciju i „no-reflow“ fenomen tijekom PCI. Isto tako, djelujući na metabolizam kinina, ACEI inhibiraju sintezu endotelina (ET-1) koji je izrazito potentni konstriktor koronarnih arterija i koji odgađa reperfuziju tijekom revaskularizacije miokarda. Zamijećeno je da isto tako ACEI povećavaju koncentraciju dušikovog oksida (NO) u krvi, a time dodatno osvaruju vazodilatatorni učinak na razini koronarne mikrocirkulacije te protektivni učinak na vaskularni endotel (142).

Jedna novija studija koja je uključila 265 bolesnika podvrgnutih elektivnoj PCI, je pokazala da kronična primjena ACEI signifikantno smanjuje rizik razvoja periproceduralne ozljede miokarda, smanjujući reperfuzijsku ozljedu miokarda u zoni ishemije te veličinu infarkta nakon revaskularizacije (143). U našoj studiji, multivarijantnom statističkom analizom, prikazano je da je primjena ACEI prije elektivne PCI udružena s povećanom incidencijom i intenzitetom PMI. Iako ne možemo objasniti sa sigurnošću ovu povezanost, moguće je da se ne radi o izravnom učinku ACEI, nego o istodobnoj prisutnosti nekih pridruženih stanja u bolesnika koji uzimaju

ACEI. Tako na primjer, pronašli smo da bolesnici, koji su na kroničnoj terapiji s ACEI, imaju veću prevalenciju štetnih prognostičkih čimbenika kao na primjer šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, prethodnog srčanog infarkta i prethodne revaskularizacije miokarda perkutanom ili kardiokirurškim putem (iako su ovi čimbenici različito povezani s razvojem PMI u našoj studiji). Nadalje, postoji više studija koje upozoravaju na epizode teške hipotenzije tijekom kirurške revaskularizacije miokarda kod pacijenata koji su kronično liječeni s ACEI (144). Randomizirana studija na 47 bolesnika podvrgnutih kardiokirurškoj revaskularizaciji je pokazala da ACEI predisponiraju perioperativne i postoperativne hipotenzije koje zahtijevaju primjenu vazopresora (145). No za sada nema preporuke o njihovom izostavljanju iz terapije prije kirurškog liječenja. Prema preporuci Američkog i Europskog kardiološkog društva, razumno je nastaviti terapiju s ACEI perioperativno, osobito kod pacijenata s reduciranom srčanom funkcijom te povišenim arterijskim tlakom. Preporuka je odluku prilagoditi svakom pacijentu pojedinačno, ovisno o vrijednosti arterijskog tlaka, vrsti kirurškog zahvata te planiranoj anesteziji (146). No svakako, unutar 48 sati od kirurškog liječenja, vratiti u terapiju ACEI jer je njihovo izostavljanje povezano s većim 30-dnevnim postoperativnim mortalitetom (147). Iz rezultata ovih studija zaključujemo da ACEI mogu biti neovisni prediktori hipotenzije koja može dovesti do koronarne hipoperfuzije i ozljede miokarda tijekom revaskularizacije, što bi bilo u skladu s našim nalazom multivarijantne regresijske analize, gdje je arterijska hipertenzija prikazana kao značajan i neovisan protektivni čimbenik u razvoju PMI.

Pitanje optimalnog odabira stenta tijekom revaskularizacije miokarda kod bolesnika s bubrežnom bolesti još nije u potpunosti razriješeno upravo iz razloga što je populacija bolesnika s bubrežnom bolesti najčešće isključena iz velikih, intervencijskih kardioloških studija (121). Mi smo prikazali da revaskularizacija miokarda s BMS-om u stabilnoj koronarnoj bolesti statistički značajno povećava incidenciju i intenzitet PMI neovisno o prisutnosti bubrežne bolesti, dajući na taj način prednost primjeni DES-a u obje populacije bolesnika. Postoji više razloga koji daju prednost primjene DES-a u odnosu na BMS-e, ne samo u populaciji bolesnika s CKD, već u cjelokupnoj populaciji bolesnika s koronarnom bolesti.

Poznato je da ugradnja BMS nosi veći rizik razvoja restenoze koja nastaje kao posljedica ozljede glatkih mišićnih stanica tijekom ugradnje stenta i posljedične neointimalne hiperplazije (148). Restenoza se definira kao suženje lumena za više od 50% u stentu ili unutar 5 mm proksimalno, odnosno distalno od rubova stenta. Incidencija restenoze u BMS iznosi 20-40% (149). Primjenom DES-ova, osobito novijih generacija kao i DCB-a (eng. drug coated balloon), incidencija restenoze je smanjena ispod 10%, zahvaljujući lijeku koji se otpušta u stijenku krvne žile i koji smanjuje upalnu reakciju na mjestu ugradnje stenta, a time smanjuje neointimalnu hiperplaziju (149). Na taj način, ugradnjom DES-a smanjuje se potreba za ponovnom revaskularizacijom miokarda, no ukupni mortalitet nakon koronarne revaskularizacije ostaje isti neovisno o vrsti ugrađenog stenta, odnosno neovisno je li ugrađen DES ili BMS (150). S druge strane nedostatak primjene DES-a je veći rizik „in-stent“ tromboze, upravo zbog lijeka koji usporava cijeljenje endotela po ugradnji stenta, čime se dodatno aktivira koagulacijski sustav. Osobito je povišen rizik „vrlo kasne tromboze“ koja nastaje nakon 12 mjeseci od PCI, odnosno po ukidanju dvojne antitrombocitne terapije (149,150).

Jedna od rijetkih studija koja je istraživala razvoj PMI u ovisnosti o vrsti ugrađenog stenta, je bila opservacijska studija s 265 bolesnika podvrgnutih elektivnoj PCI u stabilnoj koronarnoj bolesti (151). Studija je prikazala statistički značajno veću incidenciju PMI nakon ugradnje DES-a u odnosu na ugradnju BMS-a. Razlika u rezultatima između naše studije i prethodno navedene studije se može objasniti razlikom u metodologiji rada. U navedenoj studiji je PMI definirana kao porast CK-MB iznad gornje granice normale, dakle nije korišten preporučeni biljeg srčanog oštećenja odnosno cTn, niti je korištena suvremena definicija PMI predložena od strane Europskog kardiološkog društva koju smo mi koristili. Isto tako je iz metodologije rada vidljivo da je DES, u odnosu na BMS, više korišten u liječenju kompleksnih koronarnih lezija, višežilnog stentiranja, kod lezija u koronarnim žilama manjeg promjera te kod dugopoteznih koronarnih lezija. Isto tako je vidljivo iz metodologije rada da je korišteno dulje vrijeme inflacije balona tijekom ugradnje DES-a u odnosu na BMS. To su svi čimbenici koji mogu doprinijeti razvoju PMI tijekom ugradnje DES-a.

Naš nalaz multivarijantne statističke analize kojom se BMS povezuje s većom incidencijom PMI može se objasniti intenzivnom upalnom reakcijom koja se javlja nakon ugradnje BMS-a. Brojne

studije su prikazale važnost upalne reakcije u patogenezi PMI (148,152). Na primjer, Bonz i suradnici su prikazali da je porast upalnih markera bio veći kod bolesnika koji su imali značajan porast cTn nakon PCI, što nam govori da je upala jedan od mehanizama razvoja PMI (152). S druge strane, upala je osnovni mehanizam neointimalne proliferacije i razvoja restenoze u stentu što je, kako je već prikazano, češća komplikacija ugradnje BMS-a (148). Stoga možemo zaključiti da je ugradnja BMS-a praćena intenzivnijom upalnom reakcijom, koja može dovesti do neointimalne hiperplazije i restenoze, a s druge strane potiče razvoj PMI, koja je u našoj studiji značajno više zastupljena upravo kod ugradnje BMS-a.

Bolesnici s bubrežnom bolesti, osobito oni s krajnjim stadijem zatajenja bubrežne funkcije, imaju veći rizik restenoze u stentu, u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom. To je populacija bolesnika koja i u našoj studiji ima dokazano višu vrijednost upalnih parametara, koji doprinose razvoju restenoze. To je upravo glavni razlog apsolutne prednosti ugradnje DES-a u odnosu na BMS u ovoj populaciji bolesnika (153).

Shenoy i grupa autora je pokazala u svojoj studiji na 436 bolesnika s CKD i s vremenom praćenja od 3 godine, da je primjena DES-a u CKD sigurna i učinkovita, s manjim ukupnim mortalitetom, manjim rizikom revaskularizacije ciljne lezije (eng. TVR) i s manjim rizikom velikih kardiovaskularnih događaja (eng. Major Adverse Cardiac Events, MACE) te s jednakim rizikom razvoja srčanog infarkta i stent tromboze u usporedbi s ugradnjom BMS-a (154).

Za sada nema prospektivnih i randomiziranih kliničkih studija koje ispituju utjecaj DES-a, odnosno BMS-a na razvoj PMI kod bolesnika s bubrežnom bolesti.

U multiploj regresijskoj analizi smo isto tako potvrdili da je angina pektoris stupanj IV prema klasifikaciji Kanadskog kardiološkog društva (eng. Canadian Cardiovascular Society, CCS), neovisan i značajan rizični čimbenik u razvoju PMI nakon elektivne PCI. Angina pektoris CCS stupanj IV, karakterizirana je retrosternalnom nelagodnom, pritiskom ili bolovima koji se mogu javiti u bilo kojem stupnju tjelesne aktivnosti, a mogu biti prisutni i u mirovanju. Broda i skupina autora su prikazali u svojoj studiji na 300 bolesnika s koronarnom bolesti, da je težina koronarne bolesti upravo srazmjerna kliničkom očitavanju bolesti, odnosno teža lezija koronarne arterije

verificirana angiografski, ima kliničku sliku angine pektoris višeg stupnja (155). Isto tako nedavno objavljena studija s 206 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, je pokazala da viši stupanj angine pektoris nosi veći periproceduralni porast cTn, odnosno veću učestalost razvoja PMI (156). Takvi bolesnici su imali i veću učestalost nestabilnog aterosklerotskog plaka koji se ogleda u većoj lipidnoj jezgri i tanjoj fibroznoj kapi, a verificiran je OCT (eng. Optical Coherence Tomography) slikovnom dijagnostikom. Posljedično tomu, naš nalaz gdje pacijenti s anginom pektoris CCS stupanj IV imaju veću incidenciju i intenzitet PMI, moguća je posljedica teže koronarne bolesti odnosno nestabilnog aterosklerotskog plaka koja će zahtijevati kompleksnije intervencijske procedure uz veći rizik ozljede miokarda.

U zaključku ove studije niti jedan stupanj kronične bubrežne bolesti nije bio povezan s većom incidencijom odnosno s većim intezitetom ozljede miokarda tijekom elektivne PCI. Statističkom multivarijantnom regresijskom analizom verificirali smo čimbenike koji povećavaju intenzitet i incidenciju PMI, a to je bila kronična terapija ACEI-ima, ugradnja BMS-a te angina pektoris CCS stupanj IV, dok je arterijska hipertenzija bila neovisni i protektivni čimbenik razvoja PMI. Svakako su neophodne prospektivne i randomizirane kliničke studije koje će istražiti sigurnost i učinkovitost perkutane revaskularizacije miokarda u ovoj populaciji bolesnika kao i optimalni izbor stenta i optimalni izbor preproceduralne terapije koja ima za svrhu prevenciju periproceduralne ozljede miokarda.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Kronična bubrežna bolest ne utječe na incidenciju odnosno na intenzitet periproceduralne ozljede miokarda tijekom elektivne PCI.
2. Stadij kronične bubrežne bolesti nije povezan s većom incidencijom odnosno intenzitetom periproceduralne ozljede miokarda tijekom elektivne PCI.
3. Angina pektoris CCS stupanj IV, ACE inhibitor u terapiji i ugradnja BMS-a su značajni i neovisni prediktori periproceduralne ozljede miokarda tijekom elektivne PCI.
4. Arterijska hipertenzija je značajan i neovisan protektivni čimbenik razvoja periproceduralne ozljede miokarda tijekom elektivne PCI.

## **8. SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Koronarna bolest je vodeći uzrok smrtnosti bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (CKD). Bolesnici s CKD, podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI), imaju veći rizik razvoja kardiovaskularnih komplikacija u odnosu na bolesnike s očuvanom bubrežnom funkcijom. Cilj ovog istraživanja je odrediti incidenciju i intenzitet periproceduralne ozljede miokarda (PMI) nakon elektivne PCI u ovisnosti o CKD.

### **Nacrt studije**

Ova prospektivna studija je uključila 344 bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti koji su podvrgnuti elektivnoj PCI u Kliničkoj bolnici Merkur u Zagrebu, u vremenskom periodu od ožujka 2012. do lipnja 2015. godine.

### **Ispitanici i metode**

Svi ispitanici su imali stabilnu koronarnu bolest. Isključujući kriteriji su bili: dob ispod 18 godina, akutno zatajenje bubrežne funkcije, akutni koronarni sindrom, okluzija postraničnog ogranka, kronična totalna okluzija, višežilno stentiranje i kontraindikacija za primjenu dvojne antiagregacijske terapije. Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: kontrolna skupina s očuvanom bubrežnom funkcijom i ispitivana skupina s CKD koja je dalje podijeljena u četiri podskupine ovisno o stadiju bubrežne bolesti. Serumska koncentracija troponina I (cTnI), C reaktivnog proteina i kreatinina je određena bazalno te 8 i 16 sati nakon PCI. Periproceduralni porast cTnI iznad gornje referentne serumske vrijednosti definira PMI, a razlika postproceduralne i bazalne vrijednosti cTnI definira intenzitet ozljede.

## **Rezultati**

Nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji PMI 8 i 16 sati nakon PCI između kontrolne i ispitivane skupine bolesnika. Isto tako nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji PMI, 8 i 16 sati nakon PCI između kontrolne skupine i pojedinih podskupina bolesnika s CKD. Nismo uočili statistički značajnu razliku u intenzitetu PMI 8 i 16 sati nakon PCI između kontrolne i ispitivane skupine niti smo uočili statistički značajnu razliku u intenzitetu ozljede između kontrolne skupine i pojedinih podskupina bolesnika s CKD.

Multivarijantna analiza je pokazala da su angina pectoris CCS stadij IV, ugradnja BMS-a i ACEI-i u terapiji neovisni prediktori razvoja PMI, dok je arterijska hipertenzija ostala neovisan protektivni čimbenik razvoja PMI.

## **Zaključak:**

Niti jedan stupanj CKD nije bio povezan s većom incidencijom odnosno s većim intenzitetom ozljede miokarda tijekom elektivne PCI. Svakako su neophodne prospektivne i randomizirane kliničke studije koje će istražiti sigurnost i učinkovitost perkutane revaskularizacije miokarda u ovoj populaciji bolesnika kao i optimalni izbor stenta i optimalni izbor preproceduralne terapije koja ima za svrhu prevenciju periproceduralne ozljede miokarda.

Ključne riječi: koronarna bolest; kronična bolest bubrega; periproceduralna ozljeda miokarda; perkutana koronarna intervencija.



## **9. SUMMARY**

### **Title: Association of chronic kidney disease with periprocedural myocardial injury after elective stent implantation**

#### **Objectives**

Coronary artery disease (CAD) is the leading cause of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Patients with CKD who undergo coronary revascularization may have more ischemic events than patients without CKD. The aim of this study was to determine the incidence and intensity of periprocedural myocardial injury (PMI) after elective stent implantation among patients with and without CKD.

#### **Study Design**

In a single center prospective cohort study, we enrolled 344 consecutive patients who underwent an elective PCI at Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia, in a period of 39 months between March 2012 and June 2015.

#### **Patients and Methods**

All patients had stable angina pectoris, or documented inducible myocardial ischemia. Criteria for inclusion were successful PCI procedure and an optimal final result. The exclusion criteria were: age less than 18, acute coronary syndrome, acute kidney injury, multivessel stenting in a single procedure, major (>1,5 mm) side branch occlusion, chronic total occlusion and contraindication to the use dual antiplatelet therapy.

Patients were divided into two groups: control group with estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $> 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> and the CKD group with eGFR  $< 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> with further subdivision according to CKD stage. Serum troponin I (cTnI) concentrations were measured at baseline and at 8 and 16 h after PCI. Periprocedural increase of cTnI above the upper reference limit (URL) was defined as PMI and difference between postprocedural and basal cTnI was defined as the intensity of PMI.

## **Results**

We found no significant difference in the incidence as well as intensity of the PMI in the control ( $> 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) and the CKD group ( $< 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) both 8 and 16 hours after PCI. When the CKD patients were further subdivided according to their CKD stage, there was again no difference in the intensity or incidence of PMI compared to the control group. Further analyses of our data showed angina pectoris CCS IV, bare metal stent (BMS) implantation and treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) as independent predictors of PMI. Furthermore presence of hypertension was inversely related to the occurrence of PMI.

## **Conclusion:**

We found no association between PMI occurrence and the presence of CKD. Furthermore, CKD burden (i.e. stratification of patients according to the CKD stage) was also not associated with higher PMI incidence or PMI intensity. Further analyses showed other factors that could potentially influence the occurrence of PMI.

Key words: chronic kidney disease; coronary artery disease; percutaneous coronary intervention; periprocedural myocardial injury.

## 10. LITERATURA

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegeuthaler WE. Non-operative dilatation of coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979;301:61-68.
2. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, i sur. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-70.
3. Popma JJ, Kuntz RE, Baim DS. Percutaneous coronary and valvular intervention. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:1367-402.
4. Bittl JA. Advances in coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1996;335:290–302.
5. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, i sur. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:489–495.
6. Grech ED. Percutaneous coronary intervention. I: History and development. *BMJ*. 2003;326:1080–1082.
7. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:602-610.
8. Babu GG, Walker JM, Yellon DM, Hausenloy DJ. Periprocedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J*. 2011;32:23-31.
9. Cuculi F, Lim CS, Banning AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? *Heart*. 2010;96:736-740.

10. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS. Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(9):1765-70.
11. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J.* 2012;33(9):1046-8.
12. White HD. The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(2):142-5.
13. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, i sur. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization : an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):27-36.
14. Leonardi S, Armstrong PW, Schulte PJ, Ohman EM, Newby LK. Implementation of standardized assessment and reporting of myocardial infarction in contemporary randomized controlled trials: a systematic review. *Eur Heart J.* 2013;34(12):894-902.
15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116(22):2634-53.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, Katus HA, i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2551-67.
18. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, i sur. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM.* 2009;102:369-378.
19. Lim CS, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, i sur. With the “Universal Definition,” Measurement of Creatine Kinase- Myocardial Band Rather

- Than Troponin Allows More Accurate Diagnosis of Periprocedural Necrosis and Infarction After Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):653-661.
20. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, i sur. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1494-8.
21. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, i sur. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004;93(1):18.
22. Lindsey JB, Kennedy KF, Stolker JM, Gilchrist IC, Mukherjee D, Marso SP, i sur. Prognostic implications of creatine kinase-MB elevation after percutaneous coronary intervention: results from the Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):474-80.
23. Prasad A, Hermann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453-464.
24. Milani RV, Fitzgerald R, Milani JN, Lavie CJ. The impact of micro troponin leak on long-term outcomes following elective percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74(6):819-22.
25. Jeremias A, Kleiman NS, Nassif D, Hsieh WH, Pencina M, Maresh K, i sur. Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events (EVENT) Registry Investigators. Prevalence and prognostic significance of preprocedural cardiac troponin elevation among patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: results from the evaluation of drug eluting stents and ischemic events registry. *Circulation* 2008;118(6):632-8.
26. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493–2519.
27. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, i sur. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from

- cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111(8):1027-32.
28. Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, i sur. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;102:7–10.
  29. Bose D, von Birgelen C, Zhou XY, Schmermund A, Philipp S, Sack S, i sur. Impact of atherosclerotic plaque composition on coronary microembolization during percutaneous coronary interventions. *Basic Res Cardiol* 2008;103:587–597.
  30. Maehara A, Mintz GS, Weissman NJ. Advances in intravascular imaging. *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2:482–490.
  31. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002;105:656–662.
  32. Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:111–121.
  33. Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, Valeri CR, Ryan TJ, Faxon DP. Platelet accumulation in experimental angioplasty: time course and relation to vascular injury. *Circulation* 1987;75:636–642.
  34. Nelken NA, Soifer SJ, O’Keefe J, Vu TK, Charo IF, Coughlin SR. Thrombin receptor expression in normal and atherosclerotic human arteries. *J Clin Invest* 1992;90:1614–1621.
  35. Bonderman D, Teml A, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Gyongyosi M, Sperker W, i sur. Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood* 2002;99:2794–2800.
  36. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Morange PE, Nait-Saidi L, Mielot C, i sur. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* 2007;97:282–287.
  37. Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988;78:1323–1334.

38. Gregorini L, Marco J, Farah B, Bernies M, Palombo C, Kozakova M, i sur. Effects of selective alpha1- and alpha2-adrenergic blockade on coronary flow reserve after coronary stenting. *Circulation* 2002;106:2901–2907.
39. Iuliano L, Pratico D, Greco C, Mangieri E, Scibilia G, FitzGerald GA, i sur. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:76–80
40. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403–2405.
41. Saleh N, Svane B, Jensen J, Hansson LO, Nordin M, Tornvall P. Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2005;149:876–882.
42. Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, Strotmann J, Held S, Ertl G, i sur. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism. *Am Heart J* 2003;145:693–699.
43. Gach O, Biemar C, Nys M, Deby-Dupont G, Chapelle JP, Deby C, i sur. Early release of neutrophil markers of activation after direct stenting in patients with unstable angina. *Coron Artery Dis* 2005;16:59–65.
44. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, i sur. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:723–730.
45. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, i sur. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:271–277.
46. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of

- revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation*. 2002; 106:1205–1210.
47. Lansky AJ, Goto K, Cristea E, Fahy M, Parise H, Feit F, et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:308–316.
  48. Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Association of systemic inflammatory state with troponin I elevation after elective uncomplicated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:981–983.
  49. Zairis MN, Ambrose JA, Ampartzidou O, Lyras AG, Manousakis SJ, Makrygiannis SS, et al. Preprocedural plasma C-reactive protein levels, postprocedural creatine kinase-MB release, and long-term prognosis after successful coronary stenting (four-year results from the GENERATION study). *Am J Cardiol*. 2005;95:386–390.
  50. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med*. 2004;36:153–160.
  51. Gruberg L, Fuchs S, Waksman R, Pichard AD, Kent KM, Laird JR, et al. Prognostic value of cardiac troponin I elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal insufficiency: a 12-month outcome analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002;55:174–179.
  52. Marso SP, Gimple LW, Philbrick JT, DiMarco JP. Effectiveness of percutaneous coronary interventions to prevent recurrent coronary events in patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol* 1998;82:378–380.
  53. Gruberg L, Dangas G, Mehran R. Clinical outcome following percutaneous coronary interventions in patients with chronic renal failure. *Catheter. Cardiovasc. Interv*. 2002;55:66-72.
  54. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary



- revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005;149(3):512-9.
55. Charytan D, Mauri L, Agarwal A, Servoss S, Scirica B, Kuntz RE. The use of invasive cardiac procedures after acute myocardial infarction in long-term dialysis patients. *Am Heart J* 2006;152:558-64.
56. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-69.
57. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004;11:116–133.
58. Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev* 2013;9(4):331-9.
59. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, Testa L, Porto I, Neubauer S, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009;135:60–65.
60. Roffi M, Mukherjee D. Current role of emboli protection devices in percutaneous coronary and vascular interventions. *Am Heart J* 2009;157:263-270.
61. Topol EJ, Leya F, Pinkerton CA, Whitlow PL, Hofling B, Simonton CA, et al. A comparison of directional atherectomy with coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. The CAVEAT Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:221–227.
62. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Dutka DP, West NE. Coronary stent length predicts PCI-induced cardiac myonecrosis. *Coron Artery Dis* 2010;21:312–317.

63. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, i sur. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;145:522–528.
64. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, i sur. Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285–1290.
65. Mauri L, Rogers C, Baim DS. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2006;113:2651.
66. Mauri L, Cox D, Hermiller J, Massaro J, Wahr J, Tay SW, i sur. The PROXIMAL trial: proximal protection during saphenous vein graft intervention using the Proxis Embolic Protection System: a randomized, prospective, multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(15):1442-9.
67. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, i sur. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(10):1235-1250.
68. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Rokoss MJ, Gao P, Meeks B, i sur. TOTAL Investigators. Outcomes after thrombus aspiration for ST elevation myocardial infarction: 1-year follow-up of the prospective randomised TOTAL trial. *Lancet* 2016;387(10014):127-35.
69. 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;(24):2989-3001.
70. Siudak Z, Mielecki W, Dziewierz A, Rakowski T, Legutko J, Bartuś S, i sur. No long-term clinical benefit from manual aspiration thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction patients. Data from NRDES registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;85(1):E16-22.

71. Leborgne L, Cheneau E, Pichard A, Ajani A, Pakala R, Yazdi H, i sur. Effect of direct stenting on clinical outcome in patients treated with percutaneous coronary intervention on saphenous vein graft. *Am Heart J* 2003;146:501–506.
72. Alak A, Lugomirski P, Aleksova N, Jolly SS. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Conventional Stenting Versus Direct Stenting in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(9):405-9.
73. Laskey WK, Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1004–1006.
74. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, i sur. Cardiac remote ischemic preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study. *Circulation* 2009;119:820–827.
75. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
76. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after nonurgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.
77. King SB III, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Morrison DA, William DO, i sur. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008;117:261–295.
78. Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-72.
79. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A, i sur. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-3.
80. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial

- infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099–2106.
81. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
  82. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, i sur. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:e9-e16.
  83. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, i sur. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
  84. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Payne CD, Naganuma H, Winters KJ. Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12:205–212.
  85. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, i sur. (PLATO trial). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361(11):1045-57.
  86. Labinaz M, Ho C, Banerjee S, Martin J, Chen S, Mensinkai S. Meta-analysis of clinical efficacy and bleeding risk with intravenous glycoprotein IIb/IIIa antagonists for percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2007;23:963–970.
  87. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatide or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;87:537–541.
  88. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, Berg JM, i sur. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary

- Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
89. Mehilli J, Kastrati A, Schühlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, i sur. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 2004;110(24):3627-35.
90. Bonz AW, Lengenfelder B, Strotmann J, Held S, Turschner O, Harre K, i sur. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):662-8.
91. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, Yoho JA, Hayes KM, Tantry US. Clopidogrel loading with eptifibatid to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation*. 2005;111(9):1153-9.
92. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, i sur. Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26(8):804-47.
93. Montalescot G, Gallo R, White HD, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, i sur. STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (SafeTy and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(11):1083-91.
94. Dumaine R, Borentain M, Bertel O, Bode C, Gallo R, White HD, i sur. Intravenous low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin in percutaneous

- coronary intervention: quantitative review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2423-30.
95. Díez JG, Medina HM, Cheong BY, O'Meallie L, Ferguson JJ. Safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(2):98-103.
96. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, i sur. REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
97. Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G, Neumann FJ, Birkmeier KA, Kufner S, i sur. Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3 Trial Investigators. Bivalirudin vs. unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions in patients with stable and unstable angina pectoris: 1-year results of the ISAR-REACT 3 trial. *Eur Heart J.* 2010;31(5):582-7.
98. Feldman DN, Wong SC, Gade CL, Gidseg DS, Bergman G, Minutello RM. Impact of bivalirudin on outcomes after percutaneous coronary revascularization with drug-eluting stents. *Am Heart J.* 2007;154(4):695-701.
99. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, i sur. ASPIRE Investigators. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation.* 2005;111(11):1390-7.
100. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674-678.

101. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, i sur. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–2163.
102. Merla R, Reddy NK, Wang FW, Uretsky BF, Barbagelata A, Birnbaum Y. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis. *Am J Cardiol* 2007;100:770–776.
103. Uretsky BF, Birnbaum Y, Osman A, Gupta R, Paniagua O, Chamoun A, i sur. Distal myocardial protection with intracoronary beta blocker when added to a Gp IIb/IIIa platelet receptor blocker during percutaneous coronary intervention improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:488–497.
104. Arora S, Alfayoumi F, Khawaja AT, Dua A, Srinivasan V, Gradman AH. Effects of intracoronary nicardipine on cardiac enzymes after elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2009;32:315-20.
105. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD, i sur. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation* 1988;78(2):486-502.
106. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, i sur. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate with Standardized Serum Creatinine Values. *Clin Chem* 2007;53:766-772.
107. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, i sur. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247

108. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, i sur. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(5):713-735.
109. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas EM, Astor BC, Matsushita K, i sur. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80(1):17-28.
110. Hubl W, Demant T, Gladrow E. Evaluation of the ARCHITECT STAT troponin-I assay. *Clin Lab*. 2005;51(5-6):251-5.
111. Lam Q, Black M, Youdell O, Spilsbury H, Schneider HG. Performance evaluation and subsequent clinical experience with the Abbott automated Architect STAT troponin-I assay. *Clin Chem* 2006;52:298-300.
112. Novack V, Pencina M, Cohen DJ, Kleiman NS, Yen CH, Saucedo JF, i sur. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch Intern Med* 2012;172:502-508.
113. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Dikkeschei B, Suryapranata H, de Boer MJ, Dambrink JH, i sur. Prognostic importance of troponin T and creatine kinase after elective angioplasty. *Int J Cardiol* 2007;120(2):242-7.
114. Cuculi F, Lim CC, Banning AP. Periprocedural myocardial injury during elective percutaneous coronary intervention: is it important and how can it be prevented? *Heart* 2010;96(10):736-40.
115. Lindsey JB, Marso SP, Pencina M, Stolker JM, Kennedy KF, Rihal C, i sur. EVENT Registry Investigators. Prognostic impact of periprocedural bleeding and myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in unselected patients: results from the EVENT (evaluation of drug-eluting stents and ischemic events) registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(11):1074-1082.
116. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis G. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2065-67.



117. Pfortmueller CA, Funk GC, Marti G, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, i sur. Diagnostic performance of high sensitive troponin T in patients with renal insufficiency. *Am J Cardiol* 2013;112(12):1968-72.
118. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman M, i sur. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346(26):2047-52.
119. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, i sur. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-69.
120. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, Lemos PA, Boersma E, Lindeboom W, i sur. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J* 2005;149(3):512-519.
121. Parikh PB, Jeremias A, Naidu SS, Brener SJ, Lima F, Shlofmitz RA, i sur. Impact of severity of renal dysfunction on determinants of in-hospital mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80(3):352-357.
122. Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era? *Circulation* 2000;102:2966-72.
123. Best PJM, Lennon R, Ting HH. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1113-9.

124. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006;296:1377-84.
125. Kumagai S, Ishii H, Amano T, Uetani T, Kato B, Harada K, i sur. Impact of chronic kidney disease on the incidence of peri-procedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1059-63.
126. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, i sur. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982-992.
127. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001;104(6):642-7.
128. Cermak, N.S. Key, R.R. Bach. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*, 1993;82:513–520.
129. Arici M, Walls J. End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: is C-reactive protein the missing link? *Kidney Int* 2001;59(2):407-14.
130. Zimmermann, S. Herrlinger, A. Pruy. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55: 648–658.
131. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570- 80.
132. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004;110:674.
133. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, i sur. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high

- loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157.
134. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, i sur. AURORA Study Group.. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395-407.
  135. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, i sur. German Diabetes and Dialysis Study Investigators: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353: 238–248.
  136. Shehata M, Hamza M. Impact of high loading dose of atorvastatin in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Ther*. 2015;33(2):35-41.
  137. Wang FW, Osman A, Otero J, Stouffer GA, Waxman S, Afzal A, i sur. Distal myocardial protection during percutaneous coronary interventions with an intracoronary beta-blocker. *Circulation* 2003;107:2914-19.
  138. Feldman RL, Macdonald RG, Hill JA, Limacher MC, Conti CR, Pepine CJ. Effect of propranolol on myocardial ischemia occurring during acute coronary occlusion. *Circulation* 1986;73:727-733.
  139. Fischell TA, Subraya RG, Ashraf K, Perry B, Haller S. Pharmacological distal protection using prophylactic intragraft nicardipin to prevent no-reflow and no-Q-wave myocardial infarction during elective vein graft intervention. *J Invasive Cardiol* 2007;19:58-62.
  140. Arora S, Alfayoumi F, Khawaja AT, Dua A, Srinivasan V, Gradman AH. Effects of intracoronary nicardipine on cardiac enzymes after elective percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2009;32:315-320.
  141. Schaefer U, Kurz T, Bonnemeier H, Dendorfer A, Hartmann F, Schunkert H, i sur. Intracoronary enalaprilat during angioplasty for acute myocardial infarction: Alleviation of postischaemic neurohumoral and inflammatory stress? *J Intern Med* 2007;261:188–200.

142. Wang LX, Ideishi M, Yahiro E, Urata H, Arakawa K, Saku K. Mechanism of the cardioprotective effect of inhibition of the renin-angiotensin system on ischemia/reperfusion-induced myocardial injury. *Hypertens Res* 2001;24:179-87.
143. Aleti S, Bansal D, Agrawal M, Uretsky BF, Sachdeva R. Effect of Chronic Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Therapy on Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions. *J Invasive Cardiol* 2011;23(2):72-75.
144. Nabbi R, Woehlck HJ, Riess ML. Refractory hypotension during general anesthesia despite preoperative discontinuation of an angiotensin receptor blocker. *F1000Research* 2013;2-12.
145. Hasija S, Makhija N, Choudhury M, Hote M, Chauhan S, Kiran U. Prophylactic vasopressin in patients receiving the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(2):230-8.
146. Patel AY, Eagle KA, Vaishnava P. Cardiac risk of noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(19):2140-8.
147. Lee SM, Takemoto S, Wallace AW. Association between Withholding Angiotensin Receptor Blockers in the Early Postoperative Period and 30-day Mortality: A Cohort Study of the Veterans Affairs Healthcare System. *Anesthesiology*. 2015;123(2):288-306.
148. LI JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis. *Chin Med J* 2008;121:566-72.
149. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. *J Thorac Dis*. 2016;8(10):E1150-E1162.
150. Simsek C, Magro M, Boersma E, Onuma Y, Nauta ST, Gaspersz MP, i sur. Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter. The unrestricted use of sirolimus- and paclitaxel-eluting stents results in better clinical outcomes during 6-year follow-up than bare-metal stents: an analysis of the RESEARCH (Rapamycin-Eluting Stent

- Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (Taxis-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital) registries. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:1051–8.
151. Okada T, Yoshikawa D, Ishii H, Matsumoto M, Hayakawa S, Matsudaira K, i sur. Impact of the first-generation drug-eluting stent implantation on periprocedural myocardial injury in patients with stable angina pectoris. *J Cardiol*. 2012 Oct;60(4):264-9.
  152. Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, Strotmann J, Held S, Ertl G, i sur. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism. *Am Heart J* 2003;145(4):693-9.
  153. Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States. *Circulation* 2013;127:1861–1869.
  154. Shenoy C, Boura J, Orshaw P, Harjai KJ. Drug-Eluting Stents in Patients with Chronic Kidney Disease: a prospective registry study. *PLoS One* 2010;5(11):e15070.
  155. Broda K, Pawlus E, Bulara A, Zachwieja K, Krasowska A, Hołowata J, i sur. Severity of angina pectoris and coronary angiographic imaging. *Przegl Lek* 1996;53(10):713-6.
  156. Lee T, Murai T, Yonetsu T, Suzuki A, Hishikari K, Kanaji Y, i sur. Relationship Between Subclinical Cardiac Troponin I Elevation and Culprit Lesion Characteristics Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e001727.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. listopada 1977.g. u Čapljini gdje sam stekla osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Kao odlična učenica, bila sam oslobođena mature. Godine 1996. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojem sam diplomirala 2002.g. Pripravnički staž odradila sam u Kliničkoj bolnici Merkur. U travnju 2004.g. započela sam specijalizaciju iz interne medicine u Kliničkoj bolnici Merkur, a 2008.g. položila sam specijalistički ispit. Nakon položenog specijalističkog ispita, radila sam na Odjelu kardiologije Kliničke bolnice Merkur, a od 2009.g. radim u Odsjeku za aritmije, akutni koronarni sindrom i intenzivnu medicinu Kliničke bolnice Merkur.

2009.g. odobrena mi je uža specijalizacija iz kardiologije pod mentorstvom prof. dr.sc. Martine Benčić, a 2012.g. sam položila subspecijalistički ispit.

Posljednje dvije godine sudjelujem u nastavi na Medicinskom fakultetu u Zagrebu kao voditelj vježbi iz predmeta Klinička propedeutika i Interna medicina.

Autor sam i koautor nekoliko znanstvenih radova i kongresnih sažetaka. Član sam Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog kardiološkog društva.

Supruga sam i majka dvaju dječaka.