

# Kompletna revaskularizacija kod primarne perkutane koronarne intervencije

---

**Relota, Neven**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:976708>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Neven Relota**

**Kompletna revaskularizacija kod  
primarne perkutane koronarne  
intervencije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, pod vodstvom doc. dr. sc. Matiasa Trbušića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## KRATICE

**CVD** – kardiovaskularne bolesti (engl. *cardiovascular disease*)

**IHD** – ishemijska bolest srca (engl. *ischemic heart disease*)

**LDL** – lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

**AIM** – akutni infarkt miokarda

**AKS** – akutni koronarni sindrom

**UA** – nestabilna angina (engl. *unstable angina*)

**NSTEMI** – infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*)

**STEMI** – infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)

**GRACE** – engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*

**NSTE-ACS** – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*)

**PCI** – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)

**CABG** – aortokoronarno premoštenje (engl. *coronary artery bypass grafting*)

**PTCA** – perkutana transluminalna koronarna (engl. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

**RCA** – desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery*)

**LAD** – lijeva prednja silazna koronarna arterija (engl. *left anterior descending*)

**LCX** – lijeva cirkumfleksna arterija (engl. *left circumflex artery*)

**MVCAD** – višežilna koronarna bolest (engl. *multivessel coronary artery disease*)

**DES** – stent koji otpušta lijek (engl. *drug-eluting stent*)

**BMS** – metalni stent bez farmakološke potpore (engl. *bare metal stent*)

**FFR** – engl. *fractional flow reserve*

**CVO-pPCI** – primarna PCI usmjerena samo na arteriju odgovornu za infarkt (engl. *culprit-vessel only primary PCI*)

**MV-pPCI** – višežilna primarna PCI (engl. *multivessel primary PCI*)

**MACE** – kardiovaskularni incidenti (engl. *major adverse cardiovascular events*)

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti.....	1
3.2. Ishemijska bolest srca.....	1
4. AKUTNI KORONARNI SINDROM.....	2
4.1. Nestabilna angina pectoris.....	3
4.2. Infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI).....	3
4.3. Infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI).....	3
4.4. Stratifikacija rizika u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.....	4
5. ANATOMIJA KORONARNIH KRVNIH ŽILA I VIŠEŽILNA KORON. BOLEST.....	6
5.1. Anatomija koronarnih krvnih žila.....	6
5.2. Višežilna koronarna bolest.....	6
6. KORONARNA REVASKULARIZACIJA.....	7
7. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA (PCI).....	8
7.1. Povijest i tehnički aspekt perkutane koronarne intervencije.....	8
7.2. Uspješnost i komplikacije PCI-a.....	9
7.3. Vrste PCI-a.....	10
8. PRIMARNA PCI.....	11
8.1. Definicija i usporedba s trombolizom.....	11
8.2. Kompletna revaskularizacija kod primarne PCI.....	12
8.3. Indikacije za primarnu PCI.....	12
8.4. Strategije primarne PCI.....	15
9. VIŠEŽILNA PRIMARNA PCI.....	16
10. REZULTATI DOSADAŠNJIH STUDIJA.....	18
10.1. PCI strategije u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću.....	18
10.2. PRAMI Trial.....	19
10.3. Compare-Acute Trial.....	20
10.4. The CvLPRIT Trial.....	22
10.5. DANAMI-3-PRIMULTI.....	24
10.6. CVO-primarna PCI vs. frakcionirana PCI.....	25
10.7. Višežilna primarna PCI (MV-pPCI) vs. frakcionirana (staged) PCI.....	27

10.8. CULPRIT-vessel vs. MVI vs. frakcionirana revaskularizacija u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću.....	27
10.9. Optimalno vrijeme izvođenja invazivne procedure u pacijenata sa NSTEMI-ACS: meta-analiza randomiziranih studija.....	29
10.10. The Smile Trial.....	30
10.11. Ishodi nakon 1 godine od izvođenja PCI strategije u kardiogenom šoku.....	31
11. ZAKLJUČAK.....	33
12. ZAHVALE.....	35
13. LITERATURA.....	36
14. ŽIVOTOPIS.....	41

## 1. SAŽETAK

Neven Relota

### Kompletna revaskularizacija kod primarne perkutane koronarne intervencije

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u svijetu, a najčešće ljudi umiru od ishemijske bolesti srca. Najopasnija manifestacija ishemijske bolesti srca je akutni infarkt miokarda. On nastaje rupturom nestabilnog aterosklerotskog plaka na endotelu koronarne arterije koja rezultira agregacijom trombocita. Na koncu se formira tromb koji okludira koronarnu žilu. Prema nalazu 12-kanalnog EKG-a, razlikujemo infarkt miokarda sa i bez elevacije ST-segmenta (STEMI i NSTEMI). Temelj liječenja akutnog infarkta miokarda je koronarna revaskularizacija, a u načelu se postiže perkutanom koronarnom intervencijom (PCI), koja se razvojem intervencijske kardiologije sa ugradnjom stentova koji otpuštaju lijekove prometnula u zlatni standard u tretiranju infarkta. Primarna PCI definirana je kao intervencija u okludiranoj žili unutar 12 sati od pojave bolova u prsištu ili ostalih simptoma, bez prethodne trombolitičke ili druge terapije za otapanje ugruška. Strategije primarne PCI su: primarna PCI samo krvne žile odgovorne za infarkt, višežilna primarna PCI te frakcionirana PCI. Europsko kardiološko društvo u svojim smjernicama daje najvišu razinu preporuke za inicijalno tretiranje arterije koja je odgovorna za infarkt, međutim, otvoreno je pitanje kako tretirati koronarne arterije koje nisu povezane s infarktom, a sužene su. Velika većina studija je pokazala konzistentnu korist kompletne revaskularizacije u odnosu na revaskularizaciju samo infarktne arterije (IRA-only) u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti. Postoje prijepori je li opravdanija uporaba višežilne primarne PCI ili frakcionirane PCI. Meta-analize su proturječne po tom pitanju, nema definitivnih dokaza, no blaga prednost među kliničarima se daje frakcioniranoj PCI. Dok se ne kreiraju jasne smjernice temeljene na velikoj randomiziranoj studiji, kliničari bi trebali svakog pacijenta sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću promatrati individualno u odabiru optimalne strategije i vremena izvođenja PCI-a. Visokorizični NSTEMI se inicijalno zbrinjava na isti način kao STEMI. I tu istraživanja favoriziraju kompletnu revaskularizaciju, ali za razliku od STEMI-ja, daju jasnu prednost višežilnoj primarnoj PCI u odnosu na frakcioniranu PCI. Glede kardiogenog šoka, najnovije smjernice Europskog kardiološkog društva su suglasne kad je u pitanju i STEMI i NSTEMI, i ne preporuča se izvođenje rutinske revaskularizacije lezija nepovezanih s infarktom tijekom primarne PCI. Čak se smatra štetnim.

**KLJUČNE RIJEČI:** kompletna revaskularizacija, primarna perkutana koronarna intervencija, STEMI, NSTEMI, višežilna primarna PCI, frakcionirana PCI

## 2. SUMMARY

Neven Relota

Complete revascularization in the primary percutaneous coronary intervention

Cardiovascular disease is the main cause of mortality in the world today, especially the ischemic heart disease. The most dangerous manifestation of ischemic heart disease is an acute myocardial infarction. It is the result of a rupture of a vulnerable atherosclerotic plaque, which provokes aggregation of the platelets. Finally, the clot is formed and it occludes a coronary artery. According to the standard 12-lead ECG there are two types of a myocardial infarction: with and without an ST-elevation (STEMI and NSTEMI). The basis of an acute myocardial infarction (MI) treatment is the revascularization of a coronary artery, mainly achieved by using percutaneous coronary intervention (PCI). With the development of interventional cardiology, PCI with the drug-eluting stents placement became the gold standard of a MI therapy. Primary PCI is defined as an intervention on the occluded vessel within the 12 hours timeframe since the onset of pain chest or the other symptoms, without the use of thrombolytic therapy. Strategies of the primary PCI are: culprit-vessel only primary PCI (CVO-pPCI), multivessel primary PCI (MV-pPCI) and staged PCI. The European Society of Cardiology (ESC) gives the highest recommendation for the initial treatment of the infarct-related artery (IRA) in its guidelines. However, there is an open issue of how to treat the non-IRA lesions. Most studies show the better results for the complete revascularization compared to the CVO revascularization in the patients who suffer of STEMI and the ones with the multivessel coronary artery disease (MV-CAD). There is a question whether it is better to use MV-pPCI or staged PCI. There is no consensus regarding this question, but a mild support to the use of staged PCI is showed among the clinicians. Until the clear guidelines based on a large randomized study are set, clinicians should consider every patient with STEMI and MV-CAD by individual. The high-risk NSTEMI is initially taken care of the same way as a STEMI. Here the studies also favour the use of the complete revascularization, but unlike with STEMI treatment, they prefer the MV-pPCI in comparison to the staged PCI. Regarding the cardiogenic shock, the newest ESC's guidelines say that, no matter if it is STEMI or NSTEMI event, it is not recommended to do the routine revascularization of a non-IRA lesion during the primary PCI. It is even considered to be harmful.

**KEY WORDS:** complete revascularization, primary percutaneous coronary intervention, STEMI, NSTEMI, multivessel primary PCI, staged PCI



### 3. UVOD

#### 3.1. Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti

Kardiovaskularne bolesti (CVD – engl. *cardiovascular disease*) su danas najčešći uzrok smrti širom svijeta. Po podacima iz 2015. godine, CVD je uzrok približno 18 milijuna smrti diljem svijeta na godišnjoj bazi (32% od ukupnog broja umrlih). (1) U Hrvatskoj su također na vrhu ljestvice smrtnosti, a od njih je 2016. godine umrlo 23.190 osoba, odnosno 45% ukupno umrlih. Analiza po spolu pokazuje da su uzrok smrti u 50,1% umrlih žena (13 136) i 39,7% umrlih muškaraca (10 054). Vodeće dijagnostičke podskupine su ishemijska bolest srca s udjelom od 20,2 % (10 396) i cerebrovaskularne bolesti s udjelom od 12,8 % (6 594) u ukupnom mortalitetu. Po mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti Hrvatska sa standardiziranom stopom smrtnosti od 314/100.000 spada među zemlje u Europi koje imaju srednje visoke stope smrtnosti. Poznato je da su one u velikoj mjeri preventabilne, odnosno moguće ih je spriječiti ili odgoditi njihov početak i nastanak komplikacija djelujući na čimbenike rizika važne za nastanak bolesti kao što su pušenje, nepravilna prehrana, tjelesna neaktivnost i prekomjerna konzumacija alkohola, kao i boljom kontrolom i liječenjem povišenog krvnog tlaka, šećera i masnoća. (2)

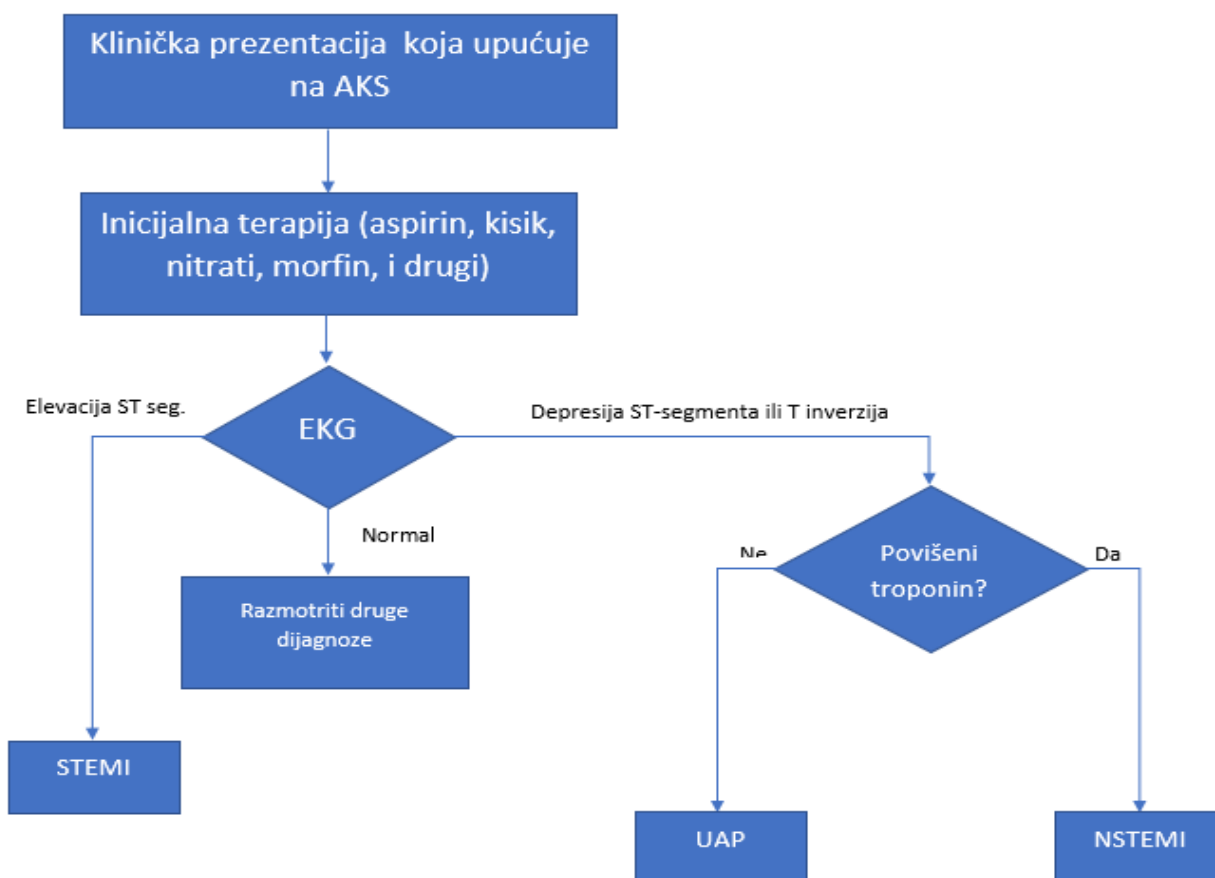
#### 3.2. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca (engl. IHD – *ischemic heart disease*) je kliničko stanje u kojem postoji neadekvatna opskrba miokarda kisikom. Tipično se javlja u slučaju nesrazmjera između potrebe i opskrbe miokarda kisikom. Najčešći uzrok ishemije miokarda je aterosklerotska bolest epikardijalnih koronarnih arterija koja dovodi do hipoperfuzije dijela miokarda kojeg opskrbljuje aterosklerotski promijenjena koronarna krvna žila. (3) Oštećenjem endotela dolazi do upale, nakupljanja monocita, propusnosti za lipoproteine male gustoće (LDL - engl. *low density lipoprotein*) i odlaganja kalcija u intimalnom sloju krvne žile. LDL se oksidira, a monociti koji se diferenciraju u makrofage preuzimaju oksidirani LDL i postaju pjenušave stanice. Citokini i faktori rasta, koje luče oštećeni endotel i makrofagi, potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu stvarajući tako intimalnu hiperplaziju i osnovnu aterosklerotsku leziju koja se naziva aterosklerotski plak. Stvaranje plaka dovodi do suženja koronarne arterije, a može se komplicirati rupturom sa superponiranim trombom ili bez njega, krvarenjem u plak, te fragmentacijom i slabljenjem stijenke arterije. (4) Što se tiče kliničke prezentacije IHD-a, ona može biti asimptomatska i simptomatska. Nagla srčana smrt

je relativno česta manifestacija IHD-a. Pacijenti s IHD-om se mogu prezentirati i kardiomegalijom i zatajenjem srca, kao posljedicom ishemičnog oštećenja lijevog ventrikla, koje pak ne mora pokazivati simptome. Ovo stanje je poznato kao ishemijska kardiomiopatija. U suprotnosti sa asimptomatskim oblicima IHD-a, simptomatski oblici se očituju retrosternalnom boli, u pozadini koje može biti angina pektoris ili akutni infarkt miokarda (AIM). (3)

#### 4. AKUTNI KORONARNI SINDROM

Akutni koronarni sindrom (AKS) je klinički entitet koji obuhvaća sva stanja koja u pozadini svoje simptomatologije imaju akutnu ishemijsku miokarda. Taj spektar kliničkih sindroma čine: nestabilna angina pektoris (UA – engl. *unstable angina*), infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI – engl. *non-ST-elevation myocardial infarction*) te infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI – engl. *ST-elevation myocardial infarction*). (5)



**Slika 4.1.** Dijagnostički algoritam za akutni koronarni sindrom. AKS = akutni koronarni sindrom; STEMI = infarkt miokarda s ST-elevacijom; NSTEMI = infarkt miokarda bez ST-elevacije; UAP = nestabilna angina pektoris. Modificirano prema Pleister (2013) (6)

#### 4.1. Nestabilna angina pectoris

Nestabilna angina pectoris (UA) je određena ovim značajkama: 1. javlja se u mirovanju (ili minimalnom naporu) i traje dulje od 10 minuta; 2. novonastala angina (unutar prethodna 2 tjedna) i/ili 3. *crescendo* obrazac koji podrazumijeva pogoršanje postojeće angine u vidu dužeg trajanja, jačih bolova i češćeg pojavljivanja. Pacijenti s UA nemaju povišenu razinu kardiospecifičnih enzima troponina T (cTnT) i troponina I (cTnI) u krvi, što čini ključnu razliku u odnosu na NSTEMI. Razlog za ovo je što nije došlo do nekroze miocita. UA i NSTEMI imaju isto patofiziološko ishodište te zajedno čine NSTEMI-ACS (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*), što zapravo predstavlja radnu dijagnozu u bolesnika koji se prezentiraju kliničkom slikom AKS-a, a u EKG-u ne postoji perzistentna elevacija ST-segmenta. (7)

#### 4.2. Infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI)

Dijagnozu NSTEMI-ja postavljamo kada pacijent s akutnom boli u prsima i jednom ili više značajki karakterističnih za UA (vidi iznad) i bez elevacije ST-segmenta na EKG-u razvije nekrozu miokarda koju možemo dokazati (povišena razina kardiospecifičnih enzima troponina T i I). Promjene na 12-kanalnom EKG-u uključuju tranzitornu ili perzistentnu depresiju ST-segmenta (ukoliko je perzistentna, poprilično indikativno za NSTEMI), ravan T ili inverzija T-vala, koja je nespecifičan znak ishemijske, osim ako je izraženo duboka. EKG može biti i potpuno normalan. U liječenju se uvijek inicijalno pristupa medikamentoznoj terapiji, no, nakon toga se ovisno o procjeni rizika za svakog bolesnika pojedinačno izvodi koronarna revaskularizacija. U svrhu ovog posljednjeg, danas se prvenstveno radi perkutana koronarna intervencija (PCI - engl. *percutaneous coronary intervention*) koja može biti hitna, rana i kasna odnosno učinjena unutar 2 sata, unutar 24 sata i unutar 72 sata od dolaska u bolnicu. (7)

#### 4.3. Infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI)

STEMI je akutni infarkt miokarda kod kojeg postoji potpuna okluzija koronarne krvne žile, posljedična nekroza miokarda uz povišenje kardiospecifičnih enzima (cTnT i cTnI), a na 12-kanalnom EKG-u postoji perzistentna elevacija ST-segmenta u najmanje dva susjedna odvoda. 12-kanalni EKG je središnji dijagnostički alat koji je temeljni putokaz u

diferenciranju AIM-a u STEMI ili NSTEMI, što je jako važno, zbog različitih terapijskih postupnika. Epidemiološke studije su pokazale zaokret u obrascu pojavljivanja AIM-a u posljednjih 15-tak godina, pa je tako NSTEMI postao dominantna forma akutnog infarkta miokarda. U kliničkoj prezentaciji STEMI-ja je karakteristična snažna, probadajuća retrosternalna bol, koja je ozbiljnija, dugotrajnija i javlja se u mirovanju, u odnosu na bol kod angine pectoris. Bolesnici se mogu prezentirati sa slikom kardiogenog šoka ili aresta. U STEMI-ju okluziju aterosklerotski promijenjene koronarne krvne žile uzrokuje tromb koji nastaje na mjestu oštećenja vaskularnog endotela. Samo iznimno se okluzija pojavljuje kao posljedica embolizacije. Većina pacijenata koji se inicijalno prezentiraju depresijom ST-segmenta na EKG-u kasnije razviju Q zubac koji je znak ožiljka i posljedica transmuralnog zahvaćanja miokarda infarktom. Osnova liječenja STEMI-ja je primarna PCI ili fibrinolitička terapija uz dodatne antiishemijske, antitrombocitne i antikogulacijske lijekove. (8)

#### **4.4. Stratifikacija rizika u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom**

Za stratifikaciju rizika u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom danas se uglavnom koristi GRACE bodovna ljestvica (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*). Ona je utemeljena na statističkoj obradi velikog broja bolesnika iz međunarodnog registra, u kome su oboljeli od svih kliničkih entiteta iz spektra AKS-a. Ovom ljestvicom se (na osnovu utvrđenih faktora rizika) predviđa smrt bolesnika u bolnici (unutar 14 dana) te unutar 6 mjeseci od otpusta iz bolnice. (9)

**Tablica 4.1.** Varijable u GRACE bodovnoj ljestvici i procjena rizika od smrtnog ishoda za NSTEMI-ACS i STEMI. STEMI = infarkt miokarda s ST-elevacijom.

Dob (godine)		Frekvencija pulsa (otkucaja u minuti)		Sistolički tlak (mmHg)		Killip klasa		Kreatinin (mg/dl)	
<40	0*	<70	0	<80	63	I	0	0-0,039	1
40-49	18	70-89	7	80-99	58	II	21	0,4-0,79	3
50-59	36	90-109	13	100-119	47	III	43	0,8-1,19	5
60-69	55	110-149	23	120-139	37	IV	64	1,2-1,59	7
70-79	73	150-199	36	140-159	26			1,6-1,99	9
≥80	91	>200	46	160-199	11			2-3,99	15
				>200	0			≥4	20
Kardijalni arrest pri prijemu		43		Devijacija ST-spojnice 30				Povišeni srčani enzimi 15	
*desno od varijabla navedeni su bodovi									
Kategorija rizika		Zbroj bodova (GRACE rizik)				Vjerojatnost smrtnog ishoda (%)			
NSTE-ACS: unutarbolnički mortalitet									
niski		1-108				<1			
srednji		109-140				1-3			
visoki		141-372				>3			
NSTE-ACS: mortalitet nakon 6 mjeseci									
niski		1-88				<3			
srednji		89-118				3-8			
visoki		119-263				>8			
STEMI: unutarbolnički mortalitet									
niski		49-125				<2			
srednji		126-154				2-5			
visoki		155-319				>5			
STEMI: mortalitet nakon 6 mjeseci									
niski		27-99				<4,4			
srednji		100-127				4,5-11			
visoki		128-263				>11			
Modificirano prema podacima s <a href="http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx">http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/default.aspx</a> (videno 28.5.2019.) i prema Eur Heart J 2005; 26(9):865-872									
NSTE-ACS - akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije									

## 5. ANATOMIJA KORONARNIH KRVNIH ŽILA I VIŠEŽILNA KORONARNA BOLEST

### 5.1. Anatomija koronarnih krvnih žila

Jedini ogranci uzlazne aorte, *aorta ascendens*, su dvije koronarne arterije koje prehranjuju srce; polaze blizu samog polazišta aorte, odmah iznad hvatišta rubova polumjesečastih listova aortalnog zalistka. To su desna i lijeva koronarna arterija, *a. coronaria dextra et sinistra*. Teku koronarnim žlijebom, prema kojem su i dobile ime, i u njemu se granaju. Obje daju i male krvne žile, *vasa vasorum*, za opskrbu uzlaznog dijela aorte. **Desna koronarna arterija** (engl. RCA = *right coronary artery*), *a. coronaria dextra*, polazi od desnog anteriornog aortalnog sinusa. **Lijeve koronarne arterije** (lat. *arteria coronaria sinistra*; engl. *left main artery*) veća je nego desna koronarna arterija, polazi od lijevog anteriornog aortalnog sinusa i dijeli se na anteriornu silaznu (lat. *ramus interventricularis anterior arteriae coronariae sinistrae*; engl. LAD = *left anterior descending artery*) i cirkumfleksnu granu (lat. *ramus circumflex arteriae coronariae sinistrae*; engl. LCX = *left circumflex artery*). Cirkumfleksna grana daje ogranke za lijevi atrij i ventrikul. (10)(11)

### 5.2. Višežilna koronarna bolest

Višežilna koronarna bolest (engl. MVCAD = *multivessel coronary artery disease*) se definira kao stenoza  $\geq 50\%$  promjera u 2 ili više epikardijalnih koronarnih arterija. Otprilike 50% pacijenata koji imaju STEMI ima i MVCAD. Kratkoročna prognoza nakon preboljelog infarkta je lošija ako je u pozadini MVCAD, negoli ako se radi o jednožilnoj bolesti. To je možda zbog nestabilnosti aterosklerotskog plaka, neadekvatne perfuzije miokarda uzrokovane disfunkcijom endotela ili spazmom mikrovaskulature. Uzrok može biti i smanjena kontraktilnost neinfarciranih zona. Dugoročna prognoza je isto tako lošija zbog: starije dobi, više faktora rizika za aterosklerozu i slabije ejekcijske frakcije lijeve klijetke u pacijenata s MVCAD-om. (12)

## 6. KORONARNA REVASKULARIZACIJA

Metode kojima otvaramo okludiranu koronarnu krvnu žilu su: fibrinoliza, CABG i PCI. S obzirom da je PCI tema ovog diplomskog rada, o ostalim ćemo metodama reći samo osnovno.

**Fibrinoliza** je vrijedna reperfuzijska strategija u bolesnika sa STEMI-jem, poglavito ako nije dostupan primarni PCI. Uspostavlja normalni krvni protok u 75% pacijenata, kada se ordinira unutar prva 2 sata od početka simptoma, no može ju se napraviti i unutar 12 sati od početka simptoma, ukoliko nema kontraindikacija. (13) Nakon prijema u bolnicu fibrinolitičku terapiju trebalo bi započeti unutar 30 minuta. Nije potrebno imati rezultate cTnI i cTnT prije započinjanja terapije. Fibrinolitici koji se danas koriste su intravenski aktivatori plazminogena, pretvarajući tu inaktivnu proteinsku formu u aktivni enzim. Danas se koriste fibrin-specifični lijekovi, alteplaza, reteplaza i tenekteplaza. (14) Postoje apsolutne i relativne kontraindikacije za fibrinolizu. Apsolutne su: hemoragijski CVI ili CVI nepoznate etiologije u anamnezi, ishemijski CVI unutar 6 mjeseci, ozljeda ili neoplazma CNS-a ili arteriovenska malformacija, velika trauma, operacija ili ozljeda glave unatrag 3 tjedna, gastrointestinalno krvarenje unatrag mjesec dana, poznata hemoragijska dijateza, disekcija aorte i nekompresibilna punkcija unutar 24 sata.

**CABG** je kirurška procedura kojom se zdravim arterijama (a. mammaria interna ili a. thoracica interna) ili venama (segment v. saphenae magna) iz drugih dijelova tijela čini premoštenje opstruiranog dijela koronarne arterije. Tako se otvara protok kisikom obogaćene arterijske krvi do stanica miokarda tom ijatrogeno stvorenom kolateralom, uspješno zaobilazeći mjesto opstrukcije. CABG posebno dobiva na vrijednosti kod onih okluzija koje ne mogu biti tretirane perkutanom koronarnom intervencijom. (15) Indikacije za CABG su: stenoza visokog stupnja glavnog debla lijeve koronarne arterije, značajna stenoza (>70%) proksimalnog dijela lijeve prednje silazne arterije (LAD – engl. *left anterior descending*) uz prateću dvo- ili trožilnu bolest, simptomatska dvo- ili trožilna bolest, farmakorezistentna angina, oslabljena funkcija lijevog ventrikula poslije infarkta, postinfarktne angine. Indikacije za hitni CABG su: NSTEMI s ishemijom koja ne odgovara na medikamentoznu terapiju/PCI, STEMI sa neadekvatnim odgovorima na svu prethodno primijenjenu nekiruršku terapiju, te značajna ishemija i prijetuća okluzija u STEMI-ju nakon neuspjeha PCI-a. (16)(17)

O **PCI-u** detaljnije u sljedećem odlomku.

## 7. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA (PCI)

### 7.1. Povijest i tehnički aspekt perkutane koronarne intervencije

Perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA – engl. *Percutaneous transluminal coronary angioplasty*), koja je zapravo bila balonska angioplastika, je prvi put predstavljena javnosti 1977. godine od Andreea Gruentziga, kao alternativa kirurškom aortokoronarnom premoštenju. U početku je ova tehnika bila izvođena samo na pacijentima sa jednožilnom koronarnom bolešću i diskretnim proksimalnim lezijama. Tehnološki napredak i napredovanje operatera u iskustvenom smislu su čimbenici koji su značajno unaprijedili ovu tehniku i proširili njenu upotrebu na pacijente sa složenim lezijama i višežilnom bolešću. Uvođenje potpornica (stentova) 1994. godine je bio ogroman progres na ovom polju. Stentovi su reducirali postotak akutnih komplikacija i upola smanjili dotad značajne probleme: akutna tromboza i restenoza. Dodatno je na rješavanje problema restenoze utjecalo uvođenje modificiranih stentova koji otpuštaju lijek (DES – engl. *drug-eluting stent*) u praksu 2003. godine. Ovi stentovi polagano otpuštaju antiproliferacijske lijekove direktno u aterosklerotski plak kroz nekoliko mjeseci.

Glede **tehničkog aspekta**, inicijalna procedura se izvodi na isti način kao i dijagnostička kateterizacija srca. Arterijski pristup se osigurava putem femoralne ili radijalne arterije. Nakon postavljanja dugačkih tankih šupljih katetera kroz radijalnu ili femoralnu arteriju, kroz ušće koronarne arterije tankom se žicom vodilicom preko katetera ulazi u koronarnu arteriju. Zatim se preko žice do mjesta suženja koronarne arterije uvodi balon koji se napuše, čime se proširuje suženje. Na kraju se na isti način na mjesto ranijeg suženja postavlja stent koji onemogućava restenozu arterije na tom mjestu. Nakon toga se kateter i vodilica uklanjaju iz krvne žile, a ista se komprimira manualno ili manžetom na napuhavanje. Budući da se PCI izvodi u lokalnoj anesteziji i uz blagu sedaciju, hospitalizacija traje jedan dan ili čak kraće. Angioplastika radi na principu širenja koronarne arterije, potiskujući aterosklerotski plak na periferiju, ekstraluminalno. Na taj način širi krvnu žilu. Danas se u tu svrhu u >90% slučajeva koriste stentovi. To su žičane mrežice od nehrđajućeg čelika ili kobaltnog kroma koje su komprimirane na površini ispuhanog angiobalona. Kada se balon napuše, stent se širi postižući u promjeru normalni lumen prohodne krvne žile. Balon se tada ispuhuje i uklanja, ostavljajući stent trajno u krvnoj žili. Stentovi su dovoljno rigidni da spriječe elastično savijanje krvne žile i dramatično su unaprijedili konačni ishod i sigurnost same procedure. DES su dodatno unaprijedili učinkovitost PCI-a. (18)



## 7.2. Uspješnost i komplikacije PCI-a

Uspješno izvedenom intervencijom se smatra redukcija stenozе do točke kada je suženo manje od 20% fiziološkog lumena koronarne krvne žile (to se mora angiografski potvrditi). To se postiže u 95-99% pacijenata. Nešto lošiji rezultati se postižu u pacijenata s tortuotičnim i kalcificiranim žilama. Najlošiji rezultati se postižu u slučaju kronične totalne okluzije. Rekanalizacija takvih arterija je značajno bolja ukoliko je okluzija recentna (unutar zadnja 3 mjeseca) ili ukoliko postoje povoljne anatomske značajke.

**Komplikacije** perkutane koronarne intervencije možemo podijeliti na one nastale za vrijeme ili neposredno nakon intervencije (periproceduralne) i one koje se događaju u kasnijem tijeku nakon intervencije. Lakše periproceduralne komplikacije uključuju alergije na kontrastno sredstvo, nefropatiju i komplikacije koje se događaju na mjestu punkcije. Ozbiljne komplikacije su rijetke, a uključuju: stopu mortaliteta od 0.1-0.3% za elektivne slučajeve, veliki infarkt miokarda (<3%) i moždani udar (<0.1%). Infarkt miokarda tijekom PCI-a se može javiti zbog mnogih razloga: okluzivni tromb, disekcija koronarne krvne žile, embolizacija tromba ili aterosklerotskog materijala, ili zatvaranje bočnog ogranka žile u kojoj se radi balonska angioplastika ili stentiranje. Uporaba stentova je značajno smanjila disekciju kao komplikaciju. Svi tipovi stentova su skloni trombozi (1-3%), bilo akutnoj (<24 h), bilo subakutnoj (1-30 dana). Tome se može doskočiti pažljivijim inicijalnim postavljanjem stenta i korištenjem dvojne antiagregacijske terapije. Tromboza stenta rezultira smrću u 10-20% slučajeva i infarktom u 30-70% pacijenata. Restenoza prethodno dilatirane koronarne stenozе je najčešća komplikacija angioplastike i pojavljuje se u 20-50% pacijenata u kojih je rađena isključivo balonska angioplastika, odnosno u 10-30% pacijenata kojima je implantiran metalni stent bez farmakološke potpore (BMS – engl. *bare metal stent*), odnosno u 5-15% pacijenata sa DES-om u prvoj godini. Ukoliko se restenoza ne pojavi, dugoročni ishod je odličan. Klinički restenozu prepoznamo po angini pektorisa ili po simptomima unutar 12 mjeseci od procedure. Rjeđe se pacijenti sa restenozom prezentiraju NSTEMI-jem (10%) ili STEMI-jem (2%). Vrlo kasna tromboza stenta i restenoza nakon 1 godine će vjerojatnije nastati zbog novog procesa ateroskleroze nego kao posljedica hiperplazije intime koja se često viđa unutar prve godine. Strategija zbrinjavanja kliničke restenoze je uglavnom ponovljeni PCI sa balonskom dilatacijom i plasiranjem novog DES-a. Kada je pacijent jednom imao restenozu, rizik nove restenoze je dodatno povećan. (18)

### 7.3. Vrste PCI-a

Postoje različite vrste perkutane koronarne intervencije: primarna PCI, spasonosna (*rescue*) PCI, PCI nakon trombolize i PCI zbog ishemije.

**Spasonosna (*rescue*) PCI** definirana je kao PCI u koronarnoj arteriji koja ostaje okludirana unatoč trombolitičkoj terapiji. Na neuspjelu se trombolizu uglavnom posumnja kad 45-60 minuta od početka primjene i dalje traje bol u prsištu uz elevaciju ST-segmenta (to se mora potvrditi i angiografski). (19)

Prednosti ranog, rutinskog **PCI-a nakon trombolize** se ogledaju u odsustvu povećanog rizika od štetnih događaja (moždani udar ili veliko krvarenje). Prema najnovijim istraživanjima, kojima je prosječno vrijeme odgode između početka trombolize i angiografije bilo 2-6 h, preporuča se vremenski okvir od 2-24 h nakon uspješne trombolize za djelovanje. (20)

Pacijenti koji se prezentiraju 12-48 h nakon početka simptoma, još uvijek mogu imati koristi od rane koronarografije i potencijalnog PCI-a (**PCI zbog ishemije**). (21) Među pacijentima koji se javljaju danima nakon akutnog infarkta, samo oni sa rekurentnom anginom ili potvrđenom rezidualnom ishemijom i dokazanom vijabilnošću velikog segmenta miokarda (neinvazivne slikovne metode) trebaju biti uzeti u obzir za revaskularizaciju. Rutinski kasni PCI okludirane koronarne žile nakon infarkta miokarda u stabiliziranih pacijenata nema superiornost niti dokazani benefit u odnosu na farmakoterapiju. (22)

O **primarnoj PCI** detaljnije u sljedećem odlomku.

## **8. PRIMARNA PCI**

### **8.1. Definicija i usporedba sa trombolizom**

Primarna PCI definirana je kao intervencija u okludiranoj žili unutar 12 sati od pojave bolova u prsištu ili ostalih simptoma, bez prethodne (pune ili usporedne) trombolitičke ili druge terapije za otapanje ugruška. Primarna PCI prvi je puta provedena 1979. g. (23), tj. svega 2 godine nakon uvođenja PCI-a (24). Otada je u brojnim randomiziranim kontroliranim pokusima dokumentirano da je primarna PCI bolja od intravenske trombolize za hitno liječenje STEMI-ja (učinkovitija rekanalizacija koronarnih žila, manji recidiv koronarne restenoze, manje recidiva infarkta miokarda, bolja rezidualna funkcija lijeve klijetke i bolji klinički ishod uključujući moždane udare). Izgleda da posebno žene (25) i stariji bolesnici (26) imaju koristi od primarne PCI u odnosu na trombolizu. Meta-analizom 23 randomizirana pokusa (27) u kojima je 7739 bolesnika sa STEMI-jem pogodnih za trombolizu liječeno ili primarnom PCI ili tromboliticima, nađeno je sljedeće: primarna PCI više je od trombolitičke terapije smanjila kratkoročnu (4-6 tjedana) smrtnost, nefatalne reinfarkte, moždane udare i kombinirane ishode smrti, nefatalnog reinfarkta i moždanog udara. U dugoročnom praćenju (6-18 mjeseci) rezultati nakon primarne PCI bili su bolji nego nakon trombolitičke terapije (isti konačni ishodi kao i kod kratkoročne smrtnosti). (27) Najimpresivnija razlika između trombolize i primarne PCI bilo je značajno smanjenje recidiva ishemije, od 21% uz trombolizu na 6% nakon primarne PCI, u kratkoročnom i dugoročnom praćenju. (27) Bolesnike koji dođu unutar 12 sati od nastupa bola u prsištu ili drugih simptoma u bolnicu bez PCI laboratorija i koji imaju kontraindikacije za trombolizu treba odmah premjestiti u drugu bolnicu na koronarografiju i ako je moguće primarnu PCI. Odluka o premještanju bolesnika u ustanovu s PCI laboratorijem ovisit će također o individualnom kliničkom riziku. Izbor između PCI i trombolize često diktiraju logistička ograničenja i kašnjenje prijevoza. (28) Bolesnici randomizirani unutar <3 h od nastupa simptoma nisu imali različitu smrtnost bez obzira jesu li liječeni trombolizom ili premješteni na primarnu PCI. Unutar prva 3 h od pojave bolova u prsištu tromboliza je dobra alternativa kako pokazuju studije PRAGUE-2, STOPAMI-1 i -2, MITRA i MIR. U meta-analizi 2635 bolesnika (29) je zapažena superiornost primarne PCI u usporedbi s trombolizom ovisna o vremenu (tj. s dužim vremenom od prijema postotak srčanih incidenata raste nakon trombolize, ali ostaje relativno stabilan nakon PCI-a). Glavni razlog zašto bi primarna PCI mogla biti bolja od trombolize čak i unutar prva 3 sata od nastupa bola u prsištu je prevencija moždanog udara. Meta-analiza 23 randomizirana pokusa (27) pokazala je da PCI u usporedbi s trombolizom značajno smanjuje stopu moždanih udara.

## 8.2. Kompletna revaskularizacija kod primarne PCI

Kada se odlučuje o opsegu revaskularizacije (kompletna ili *culprit-only*), treba uzeti u obzir: veličinu krvne žile, funkcionalnu i angiografsku težinu lezije i vijabilnost stijenke miokarda. Anatomska i funkcionalna kompletna revaskularizacija nisu uvijek sinonimi, ali mogu biti. Anatomska je određena tretiranjem svih  $\geq 50\%$  stenozu u žilama promjera  $\geq 1.5$  mm, koje opskrbljuju vijabilni ishemični miokard. Funkcionalna je pak određena tretiranjem svih lezija koje su  $> 1.5$  mm sa FFR-om  $< 0.80$  (FFR = *fractional flow reserve*). Taj rezultat FFR-a označava smanjen protok i funkcionalno značajnu leziju. (30)

## 8.3. Indikacije za primarnu PCI

Svaka indikacija za perkutanu koronarnu intervenciju mora biti utemeljena na kliničkim dokazima (evidence-based medicine) i mora biti odraz najrecentnijih medicinskih spoznaja koje su dokazano učinkovite. Indikacije se uvijek moraju individualno promatrati, za svakog pacijenta ponaosob. Različita strukovna društva intervencijskih kardiologa objavljuju smjernice za PCI. Za nas su najrelevantnije preporuke Europskog kardiološkog društva (ESC), koje je prve takve smjernice objavilo 2005. godine. (31) Zahvaljujući radnoj skupini za intervencijsku kardiologiju unutar Hrvatskog kardiološkog društva, godinu dana poslije izašlo je prvo izdanje hrvatskih smjernica. Danas najnovije smjernice za revaskularizaciju miokarda je ESC objavio 2018. godine i na njih ću se referirati pri opisu indikacija. (32) Prema tim smjernicama, preporuke prema klasama i razinama su vidljive u sljedećim tablicama.

**Tablica 8.1.** Razine dokaza. Modificirano prema Neumann (2018) (32)

Razina dokaza A	Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta analiza
Razina dokaza B	Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija
Razina dokaza C	Suglasnosti stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri

**Tablica 8.2. Klase preporuka. Modificirano prema Neumann (2018) (32)**

Klase preporuka	Objašnjenje	Preporučljivost korištenja
Klasa I	Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura blagotvoran, uporabljiv i učinkovit	Preporučeno i indicirano
Klasa II	Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije	
Klasa IIa	Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti.	Treba se razmotriti
Klasa IIb	Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna	Može se razmotriti
Klasa III	Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv	Nije preporučljivo

**Tablica 8.3. Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI) za reperfuziju miokarda u bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI): indikacije i organizacijski aspekt. Modificirano prema Neumann (2018) (32)**

Preporuke	Klasa	Razina
<b>Indikacija</b>		
Reperfuzijska terapija je indicirana u svih pacijenata sa početkom simptoma <12 h i trajnom elevacijom ST-segmenta u EKG-u.	I	A
U odsustvu elevacije ST-segmenta, primarna PCI je indicirana u pacijenata sa suspektnim simptomima ishemijske koji upućuju na infarkt miokarda, i barem jednim od sljedećih kriterija: <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok</li> <li>• rekurentna ili trenutna angina pektoris refraktorna na liječenje</li> <li>• po život opasne aritmije ili srčani arest</li> <li>• mehaničke komplikacije infarkta miokarda</li> <li>• akutno srčano zatajenje</li> <li>• rekurentne dinamične promjene ST-segmenta ili T-vala, posebno intermitentna elevacija ST-segmenta.</li> </ul>	I	C
Primarna PCI strategija je superiorna u odnosu na fibrinolizu unutar propisanog vremenskog okvira (opisano prethodno u tekstu)	I	A
U pacijenata sa početkom simptoma u vremenu >12 h, primarna PCI je indicirana u prisustvu simptoma i znakova sugestivnih za ishemijsku, hemodinamsku nestabilnost ili po život opasne aritmije.	I	C
Rutinska primarna PCI treba biti razmotrena u pacijenata koji se prezentiraju kasno (12-48 h) nakon početka simptoma.	IIa	B
<b>Organizacijski aspekt</b>		
Preporučljivo je da prehospitalno zbrinjavanje STEMI pacijenata bude bazirano na postojanju mreže regionalnih centara koji su koncipirani tako da izvedu primarni PCI što brže i efikasnije, te da budu na raspolaganju što je većem broju pacijenata moguće.	I	B
Preporučljivo je da su sve službe hitne medicinske pomoći, koronarne intenzivne jedinice i laboratoriji za kateterizaciju upoznati sa najnovijim protokolom zbrinjavanja pacijenata sa STEMI-jem.	I	C
Preporučljivo je da centri koji izvode primarni PCI budu na raspolaganju 24 h/7 dana u tjednu i da izvode samu proceduru što je brže moguće.	I	B
Preporučljivo je da pacijenti koji se premještaju u PCI-centre zaobiđu hitne odjele i jedinice intenzivnog liječenja i budu transferirani direktno u laboratorij za kateterizaciju.	I	B

**Tablica 8.4.** *Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI) za reperfuziju miokarda u bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI): proceduralni aspekti (strategija i tehnika). Modificirano prema Neumann (2018) (32)*

Preporuke	Klasa	Razina
<b>Strategija</b>		
Rutinska revaskularizacija lezija koje nisu povezane s infarktom (non-IRA) treba biti razmotrena u pacijenata sa višezilnom bolešću prije otpusta iz bolnice.	IIa	A
Aortokoronarno premoštenje (CABG) treba biti razmotreno u pacijenata s ishemijom i velikim područjem ugroženog miokarda ukoliko PCI arterije povezane s infarktom (IRA) nije moguće izvesti.	IIa	C
U kardiogenom šoku, rutinska revaskularizacija lezija koje nisu povezane s infarktom (non-IRA) nije preporučljivo tijekom primarne PCI.	III	B
<b>Tehnika</b>		
Rutinska aspiracija tromba nije preporučljiva.	III	A

**Tablica 8.5.** *Preporuke za invazivnu evaluaciju i invazivnu revaskularizaciju u akutnom koronarnom sindromu bez ST-elevacije. Culprit lesion PCI = PCI samo infarktom zahvaćene lezije. CABG = aortokoronarno premoštenje. Modificirano prema Neumann (2018) (32)*

Preporuke	Klasa	Razina
Hitna koronarna angiografija (<2 h) je preporučena u pacijenata koji imaju vrlo visoki rizik od ishemije (vidi ispod tablice)	I	C
Rana invazivna strategija (<24 h) je preporučena u pacijenata sa barem jednim kriterijem visokog rizika (vidi ispod tablice)	I	A
Invazivna strategija (<72 h od prve prezentacije) je indicirana u pacijenata sa barem jednim kriterijem srednjeg rizika (vidi ispod tablice) ili sa rekurentnim simptomima.	I	A
Preporučljivo je temeljiti revaskularizacijsku strategiju (ad hoc culprit lesion PCI/višežilni PCI/CABG) na kliničkom statusu i komorbiditetima, kao i na težini bolesti.	I	B
U kardiogenom šoku, rutinska revaskularizacija non-IRA lezija se ne preporuča tijekom primarne PCI.	III	B

#### **Vrlo visoki rizik:**

1. hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok
2. rekurentna ili trenutna angina pectoris otporna na liječenje
3. po život opasne aritmije ili srčani arest
4. mehaničke komplikacije infarkta miokarda
5. akutno srčano zatajenje
6. rekurentne dinamičke promjene ST-segmenta ili T-vala na EKG-u

### Visoki rizik:

1. Postavljena dijagnoza NSTEMI-ja bazirano na kardiospecifičnim troponinima
2. Dinamičke promjene ST-segmenta i T-vala na EKG-u
3. Grace score >140 (vidi tablicu 4.1.)

### Srednji (intermedijarni) rizik:

1. Šećerna bolest ili renalna insuficijencija
2. Ejekcijska frakcija lijeve klijetke <40% ili kongestivno srčano zatajenje
3. Rana postinarktna angina pektoris ili prethodna perkutana koronarna intervencija/CABG
4. GRACE score >109 i <140 ili rekurentni simptomi/ishemija na testu opterećenja (tablica 4.1.)

## 8.4. Strategije primarne PCI

1. primarna PCI samo krvne žile odgovorne za infarkt (CVO = *culprit vessel only*) sa kontinuiranim liječenjem, a PCI ostalih krvnih žila koje nisu odgovorne za infarkt se radi samo u slučaju spontane angine ili ishemije miokarda na testu opterećenja.
2. višezilna primarna PCI (MV pPCI).
3. frakcionirana (*staged*) PCI, u kojoj CVO primarni PCI prati koronarna intervencija na arterijama koje nisu odgovorne za infarkt (kasnije tijekom primarne hospitalizacije ili brzo nakon otpusta iz bolnice). (vidi Tablicu 8.6.)(12)

**Tablica 8.6.** Opis unutar tablice. Modificirano prema Bates i sur. (2016) (12)

ILUSTRACIJA PCI strategija u pacijenata sa STEMI-jem (infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta) i višezilnom koronarnom bolešću (MV-CAD): primarna PCI samo infarktom zahvaćene arterije (CVO) i višezilna primarna PCI			
Strategije	CVO primarna PCI	Višezilna primarna PCI	Frakcionirana PCI
Inicijalna procedura	PCI samo arterije odgovorne za infarkt (CVO = <i>culprit vessel only</i> )	Culprit vessel PCI i non-culprit vessel PCI	Culprit vessel-only PCI
Dani-tjedni nakon inicijalne procedure	PCI krvnih žila koje nisu odgovorne za infarkt (non-culprit vessel PCI) u slučaju nalaza spontane ishemije ili srednje-/visokorizičnih kriterija na testu opterećenja.		Non-culprit vessel PCI
Prednosti	Smanjen volumen kontrasta Smanjen rizik od potencijalnih komplikacija PCI-a	Nije potrebna ponovna revaskularizacija Kraći boravak u bolnici	Dobije se na vremenu za procjenu koristi i rizika od izvođenja non-culprit vessel PCI-a
Nedostatci	Rizik ponovne revaskularizacije Potencijalno slabiji oporavak lijeve klijetke	-Produženo trajanje procedure Povećan volumen kontrasta Povećan periproceduralni rizik infarkta miokarda -Potencijalno bespotrebni PCI funkcionalno beznačajnih suženja	Rizik ponovne revaskularizacije Troškovi nove procedure

Bates, E.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(10):1066–81.

## 9. VIŠEŽILNA PRIMARNA PCI

Višežilna primarna PCI (MV pPCI) je revaskularizacijska strategija kojom odmah u inicijalnom postupku tretiramo i koronarnu arteriju pogođenu infarktom, ali i one koronarne arterije koje nisu uzrokovale infarkt. Glavne prednosti i nedostaci MV pPCI-a su navedeni u tablici 8.6. Osim toga, navest ćemo još neke i detaljnije objasniti one iz tablice.

### **Prednosti:**

1. akutna optimizacija opskrbe miokarda krvlju može povećati zonu „spasenog“ miokarda i ograničiti infarciranu površinu poboljšavajući ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula.
2. smanjuje rizik vaskularnih komplikacija koje bi nastale ponovnim kanuliranjem ulazne arterije.
3. ušteda resursa i novca
4. smanjuje rizik od pojave akutnog koronarnog sindroma u budućnosti. (12)

### **Nedostaci:**

1. pojačana izloženost zračenju
2. povećan volumen kontrasta povećava rizik od kontrastne nefropatije i akutnog volumnog preopterećenja, potencijalno pogoršavajući bolnički pobol i pomor
3. stenozne neinfarktne arterije mogu biti akutno prenaplašene zbog cirkulirajućih katekolamina koji potiču vazokonstrikciju, a da se zapravo radi o funkcionalno beznačajnim suženjima
4. rizik od ugroze udaljenog vijabilnog miokarda tijekom PCI-a arterije koje nisu odgovorne za infarkt može dovesti do hemodinamske nestabilnosti
5. povećan rizik za akutnu i subakutnu trombozu stenta s obzirom na upalni milje koji je sklon trombozi. (12)

Iz najnovijih smjernica Europskog kardiološkog društva (ESC) po pitanju primjene PCI-a kao revaskularizacijske strategije u pacijenata sa **STEMI-jem** (32) je jasno kako inicijalno tretiranje arterije koja je odgovorna za infarkt (IRA) ima najvišu razinu preporuke. Tu nema prijepora. Međutim, ostaje otvoreno pitanje kako tretirati koronarne arterije koje nisu povezane s infarktom (non-IRA). Tu su smjernice i preporuke nedorečene, što je vidljivo iz tablice 9.1. Iz iste se može zaključiti kako najbolja strategija za tretman non-IRA lezija u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću ostaje neriješeno pitanje. Ulogu višežilne primarne perkutane koronarne intervencije u svjetlu toga ću pokušati dati u sljedećem odlomku analizirajući rezultate najrelevantnijih svjetskih opservacijskih studija i



meta-analiza koju se se bavile tom problematikom. Iz tablice 9.2. je vidljivo kako nema univerzalne strategije zbrinjavanja **NSTEMI-ja** i da ista ovisi prvenstveno o kriterijima rizika, pa se tako visokorizični NSTEMI zbrinjava na isti način kao i STEMI (hitna intervencija unutar 2 h te revaskularizacija *culprit* lezije ili višežilna PCI), dok se za srednje- i niskorizični NSTEMI inicijalna revaskularizacija odgađa i načini liječenja modificiraju. Glede **kardiogenog šoka**, najnovije smjernice ESC-a su jedinstvene kad je u pitanju i STEMI i NSTEMI, i ne preporuča se izvođenje rutinske revaskularizacije non-IRA lezija tijekom primarne PCI. Čak se smatra štetnim. (32)

**Tablica 9.1.** Primarna perkutana koronarna intervencija (PCI) za reperfuziju miokarda u bolesnika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta (STEMI): stav prema lezijama koje nisu povezane s infarktom (non-IRA). Modificirano prema Neumann (2018) (32)

Preporuke	Klasa	Razina
<b>Strategija</b>		
Rutinska revaskularizacija lezija koje nisu povezane s infarktom (non-IRA) treba biti razmotrena u pacijenata sa višežilnom bolešću prije otpusta iz bolnice.	IIa	A
Aortokoronarno premoštenje (CABG) treba biti razmotreno u pacijenata s ishemijom i velikim područjem ugroženog miokarda ukoliko PCI arterije povezane s infarktom (IRA) nije moguće izvesti.	IIa	C
U kardiogenom šoku, rutinska revaskularizacija lezija koje nisu povezane s infarktom (non-IRA) nije preporučljivo tijekom primarne PCI.	III	B

**Tablica 9.2.** Preporuke za invazivnu revaskularizaciju u akutnom koronarnom sindromu bez ST-elevacije (NSTEMI-ACS). *Culprit lesion PCI* = PCI samo infarktom zahvaćene lezije. CABG = aortokoronarno premoštenje. Modificirano prema Neumann (2018) (32)

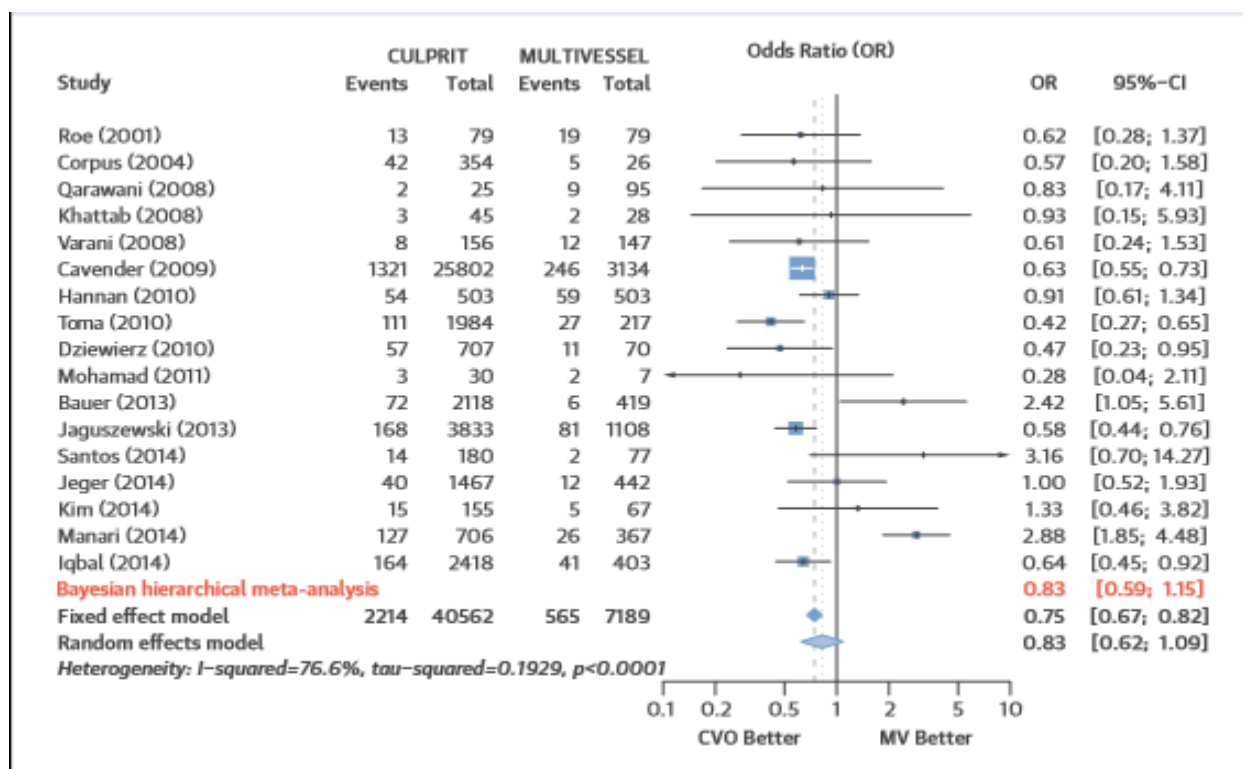
Preporučljivo je temeljiti revaskularizacijsku strategiju (ad hoc <i>culprit</i> lesion PCI/višežilni PCI/CABG) na kliničkom statusu i komorbiditetima, kao i na težini bolesti.	I	B
U kardiogenom šoku, rutinska revaskularizacija non-IRA lezija se ne preporuča tijekom primarne PCI.	III	B

## 10. REZULTATI DOSADAŠNJIH STUDIJA

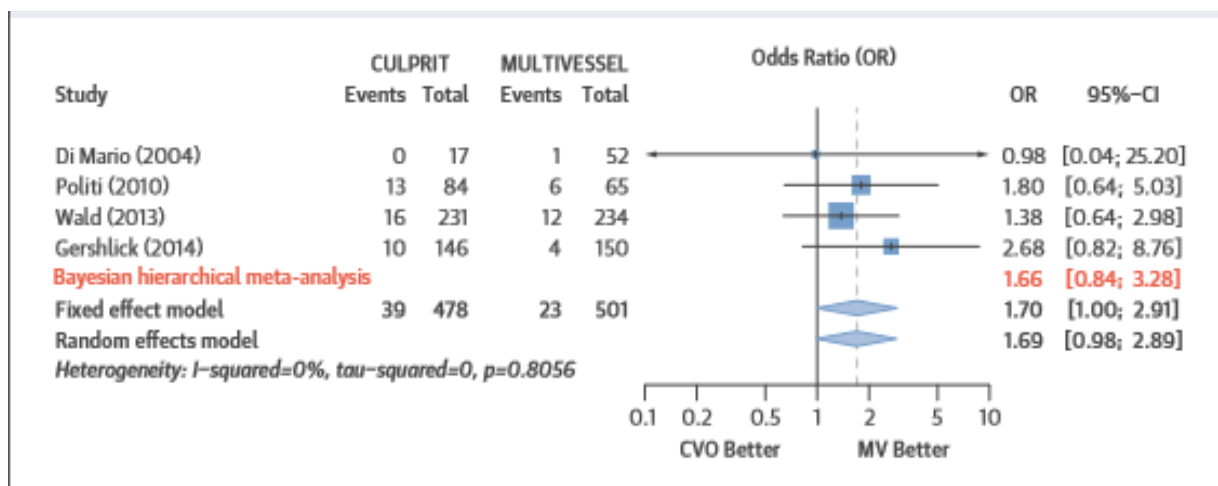
### 10.1. PCI strategije u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću (12)

Ovu meta-analizu su autori temeljili na pretraživanju kliničkih studija koristeći bazu podataka PubMed. Identificirali su 6 monocentričnih, 8 multicentričnih i 3 slučajevi-kontrole (engl. *case-control*) opservacijskih studija koje su uspoređivale rezultate primarne PCI-a samo koronarne arterije odgovorne za infarkt (*culprit-vessel only - CVO*) i višežilne primarne PCI (*multivessel – MV*). Identificirali su također 4 randomizirane studije. Ispitivani ishodi su bili: dugoročni mortalitet, ponovna revaskularizacija, reinfarkt i kardiovaskularni incidenti (MACE – engl. *major adverse cardiac events*).

**Rezultati vidljivi iz slika 10.1. i 10.2.:** 17 opservacijskih studija je pokazalo nesignifikantno smanjenje dugoročnog mortaliteta sa CVO u poređenju sa primarnom MV-PCI. 4 randomizirane studije su također uspoređivale CVO vs. MV primarna PCI. Stope MACE-a, reinfarkta i ponovne revaskularizacije su bile niže sa MV PCI. Opaženo je i nesignifikantno povećanje dugoročnog mortaliteta kod CVO u odnosu na MV-pPCI.



**Slika 10.1.** Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *Forest plot*) za stopu mortaliteta u opservacijskim studijama koje su uspoređivale CVO i MV primarnu PCI. CI = raspon pouzdanosti.



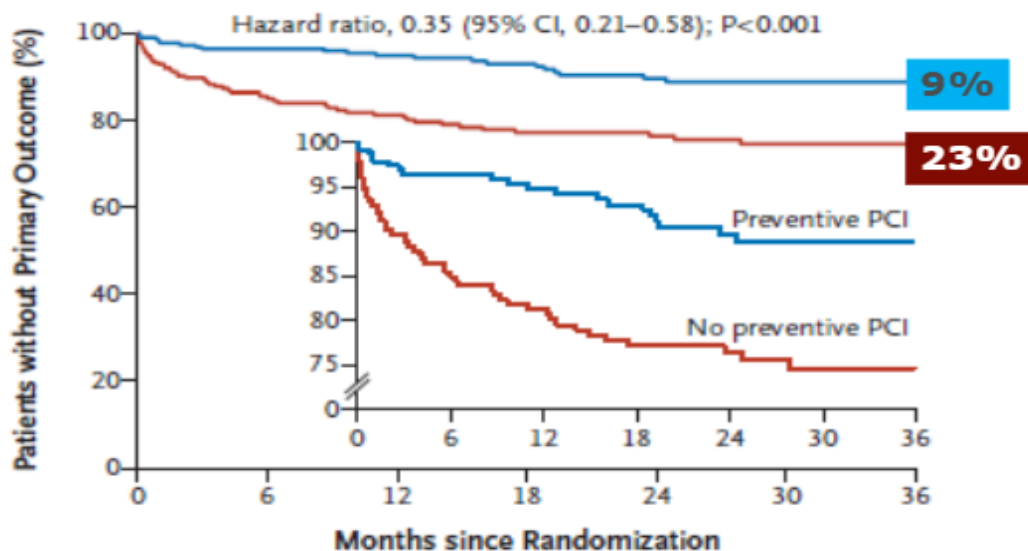
**Slika 10.2.** Grafikon raspona pouzdanosti (engl. Forest plot) za stopu mortaliteta u randomiziranim kontroliranim studijama koje su uspoređivale CVO i MV primarnu PCI. CI = raspon pouzdanosti.

## 10.2. Randomizirana studija o preventivnoj angioplastici u infarktu miokarda (PRAMI)(33)

U ovu studiju, od 2008. do 2013. godine, istraživači su u 5 centara u Ujedinjenom Kraljevstvu uključili 465 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-spojnice na EKG-u (STEMI), uključujući i 3 pacijenta sa blokom lijeve grane koji su podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji. Nasumično su raspoređeni u grupu kojoj je uz to napravljena i preventivna PCI, odnosno MV-pPCI (234 pacijenta) i grupu bez preventivne PCI, odnosno CVO-PCI (231 pacijent). Naknadna PCI zbog angine pektoris je indicirana samo za refraktornu anginu s objektivnim znakovima ishemije. Kombinirani primarni ishod je bila smrt zbog srčanih razloga, nesmrtonosnog infarkta miokarda ili refraktorne angine. Prosječno trajanje praćenja (follow-up) je bilo 23 mjeseca.

**Rezultati vidljivi iz slika 10.3. i 10.4.:** primarni ishod se pojavio u 21 pacijenta podvrgnutog MV-pPCI i u 53 pacijenta koji su bili podvrgnuti *culprit-vessel only* PCI. Drukčije izraženo, primarni ishod se pojavio u 9/100 pacijenata iz prve skupine, te u 23/100 pacijenata iz druge skupine.

**Zaključak:** u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću koji se podvrgavaju PCI-u infarktom zahvaćene koronarne arterije, preventivni PCI drugih koronarnih žila (neodgovorne za infarkt) sa velikim stenozama statistički značajno smanjuje rizik od kardiovaskularnih incidenata, u poređenju sa PCI-jem ograničenim na infarktnu arteriju.



**Slika 10.3.** Kaplan-Meierova krivulja za kombinirani primarni ishod (definiran u tekstu iznad). Svi pacijenti u istraživanju su podvrgnuti PCI-u infarktne arterije prije randomizacije.

**Table 3. Prespecified Clinical Outcomes.\***

Outcome	Preventive PCI (N= 234)	No Preventive PCI (N= 231)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of events</i>			
<b>Primary outcome</b>				
Death from cardiac causes, nonfatal myocardial infarction, or refractory angina†	21	53	0.35 (0.21–0.58)	<0.001
Death from cardiac causes or nonfatal myocardial infarction†	11	27	0.36 (0.18–0.73)	0.004
Death from cardiac causes	4	10	0.34 (0.11–1.08)	0.07
Nonfatal myocardial infarction	7	20	0.32 (0.13–0.75)	0.009
Refractory angina	12	30	0.35 (0.18–0.69)	0.002
<b>Secondary outcomes</b>				
Death from noncardiac causes	8	6	1.10 (0.38–3.18)	0.86
Repeat revascularization	16	46	0.30 (0.17–0.56)	<0.001

**Slika 10.4.** Klinički ishodi razmatrani u sklopu kombiniranog primarnog ishoda i zasebno. Svi pacijenti su podvrgnuti PCI-u infarktne arterije. Statistički značajna razlika u kategoriji kombiniranog primarnog ishoda i ponovne revaskularizacije.

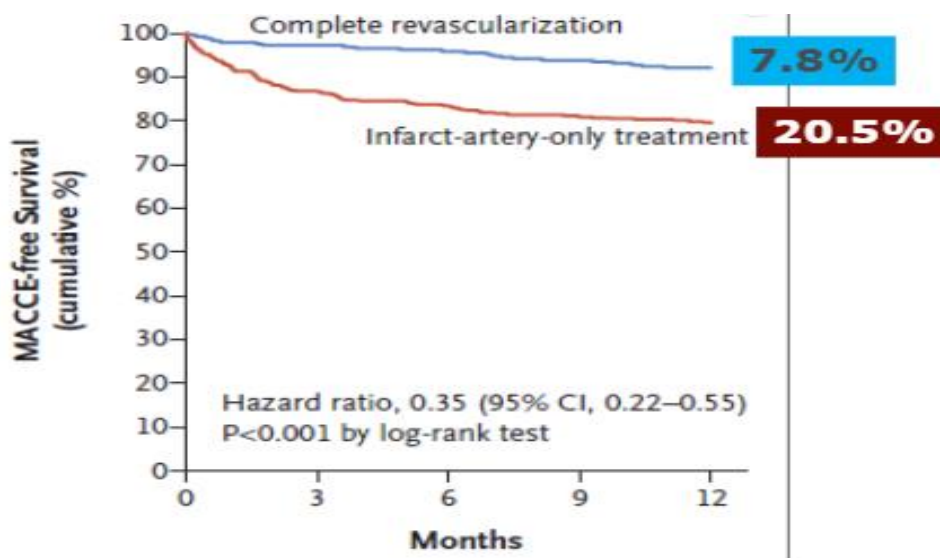
### 10.3. Višežilna angioplastika u infarktu miokarda vođena frakcijskom rezervom protoka (FFR)(Compare-Acute)(34)

Istraživači su 885 pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti koji su podvrgnuti primarnoj PCI infarktne koronarne arterije nasumično raspodijelili u omjeru 1:2 na one koji podliježu kompletnoj revaskularizaciji koronarnih arterija koje nisu povezane s infarktom vođenoj frakcijskom rezervom protoka (295 pacijenata) i na one kojima se ne radi revaskularizacija koronarnih arterija koje nisu povezane s infarktom (590 pacijenata). FFR procedura je izvođena u obje grupe, ali u potonjoj grupi s nalazima iste nisu bili upoznati niti

pacijenti, niti njihovi kardiolozi. Primarni ishod je bio kombinacija smrti od bilo kojeg uzroka, nesmrtonosnog infarkta miokarda, revaskularizacije i cerebrovaskularnih incidenata nakon 12 mjeseci. Klinički indicirane elektivne revaskularizacije izvođene unutar 45 dana nakon primarne PCI nisu bile smatrane incidentima u CVO-PCI grupi.

**Rezultati vidljivi iz slika 10.5. i 10.6.:** primarni ishod se pojavio u 23 pacijenta u MV-PCI grupi te u 121 pacijenta u CVO-PCI grupi kojoj nije rađena kompletna revaskularizacija. Drukčije izraženo, primarni ishod se pojavio u 8/100 pacijenata iz prve skupine, te u 21/100 pacijenata iz druge skupine. Smrt se pojavila u 4 pacijenta u MV-PCI grupi i u 10 pacijenata u CVO-PCI grupi. Infarkt miokarda se dogodio u 7 pacijenata iz prve grupe, te 28 pacijenata iz druge; revaskularizacija u 18 (1. grupa) i 103 pacijenta (2. grupa). Na koncu, cerebrovaskularni incidenti su se pojavili u 0 i 4 pacijenta. Štetni događaj povezan s FFR-om se pojavio u 2 pacijenta (oba u grupi CVO-PCI).

**Zaključak:** dodatak FFR-om vođene MV-PCI pacijentima sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću koji su prethodno podvrgnuti primarnoj CVO-PCI je rezultirao nižim rizikom kardiovaskularnih ishoda u odnosu na one kojima je tretirana samo infarktna arterija. Ovakav ishod se prvenstveno temelji na reduciranoj potrebi za kasnijom revaskularizacijom.



**Slika 10.5.** Kaplan-Meierova krivulja kombiniranog primarnog ishoda. MACCE = smrtnost zbog svih uzroka, nesmrtonosni infarkt miokarda, revaskularizacija i cerebrovaskularni incidenti.

End Point	Complete Revascularization (N=295)	Infarct-Artery-Only Treatment (N=590)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>number (percent)</i>			
<b>Primary</b>				
MACCE*	23 (7.8)	121 (20.5)	0.35 (0.22–0.55)	<0.001
Death from any cause	4 (1.4)	10 (1.7)	0.80 (0.25–2.56)	0.70
Cardiac event	3 (1.0)	6 (1.0)	1.00 (0.25–4.01)	1.00
Myocardial infarction	7 (2.4)	28 (4.7)	0.50 (0.22–1.13)	0.10
Spontaneous event	5 (1.7)	17 (2.9)	0.59 (0.22–1.59)	0.29
Periprocedural event	2 (0.7)	11 (1.9)	0.36 (0.08–1.64)	0.19
Revascularization	18 (6.1)	103 (17.5)	0.32 (0.20–0.54)	<0.001
PCI	15 (5.1)	98 (16.6)	0.37 (0.24–0.57)	<0.001
Coronary-artery bypass graft	3 (1.0)	5 (0.8)	1.20 (0.29–5.02)	0.80
Cerebrovascular event	0	4 (0.7)	NA	NA

**Slika 10.6.** *Specifični klinički ishodi nakon 1 godine. Statistički značajna razlika u primjeni revaskularizacije općenito, i PCI-a kao revaskularizacijske strategije u korist kompletne revaskularizacije.*

#### 10.4. Randomizirana studija MV-pPCI vs. CVO-PCI u pacijenata koji se podvrgavaju PCI-u zbog STEMI-ja i višezilne koronarne bolesti (The CvLPRIT Trial)(35)

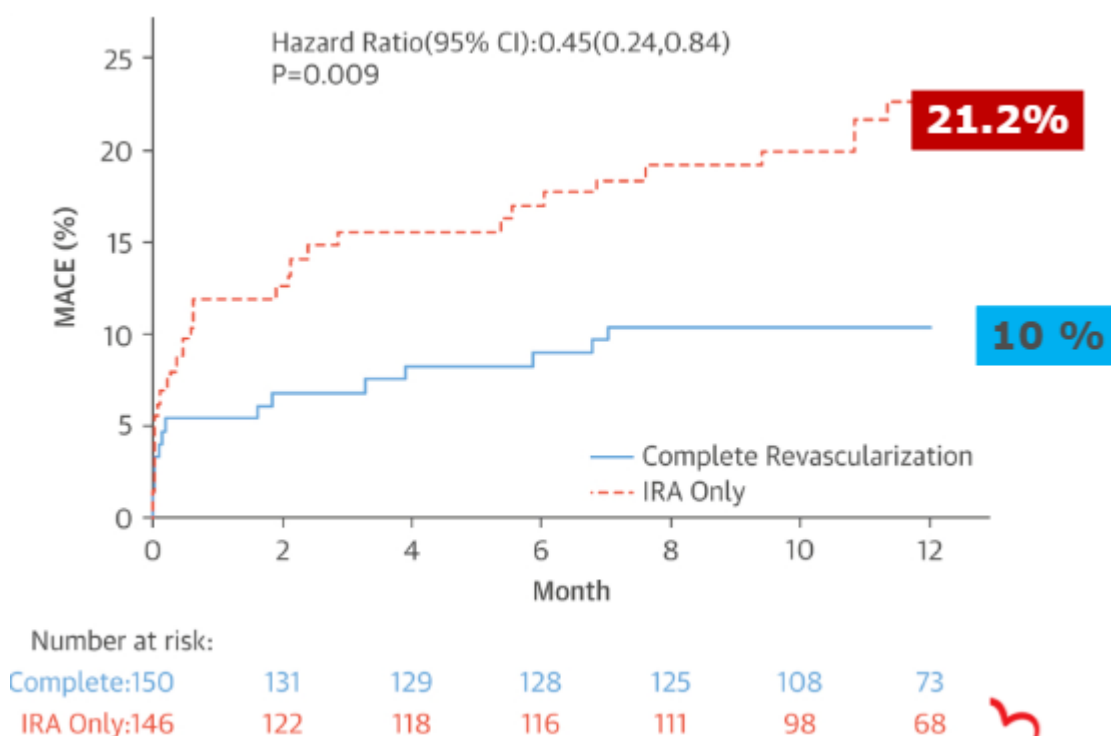
CvLPRIT (Complete versus Lesion-only Primary PCI trial) je otvorena randomizirana studija iz Ujedinjenog Kraljevstva koja uspoređuje kompletnu revaskularizaciju pri inicijalnom prijemu pacijenta sa tretiranjem samo infarktne arterije (IRA). Nakon što su dali usmeno odobrenje i bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji, 296 pacijenata u 7 centara Velike Britanije je bilo raspodijeljeno u dvije grupe: grupa kojoj je rađena kompletna revaskularizacija u bolnici (n = 150) i grupa kojoj je revaskularizirana samo infarktne arterije (n = 146). Kompletna revaskularizacija je izvedena uz primarni PCI, ili prije bolničkog otpusta (frakcionirana PCI ili *staged* PCI). Kriteriji za randomizaciju su bili: lokacija infarkta (prednji/stražnji) i početak simptoma ( $\leq 3$  h ili  $>3$  h). Primarni ishod je bio: smrt zbog svih uzroka, rekurentni IM, srčano zatajenje i ishemijski provokirana revaskularizacija unutar 12 mjeseci.

**Rezultati vidljivi iz slika 10.7. i 10.8.:** grupe pacijenata su bile dobro usklađene glede bazičnih kliničkih karakteristika. Primarni ishod se pojavio u 10.0% (kompletna revaskularizacija) i 21.2% (*IRA-only*). Benefiti od kompletne revaskularizacije su se uočili rano nakon same procedure (30 dana). Iako nije zabilježeno signifikantno smanjenje smrti ili infarkta miokarda, nesignifikantna redukcija je zapažena u svim komponenti primarnog ishoda. Nije bilo razlike u razini ishemijske na perfuzijskoj scintigrafiji miokarda, velikim krvarenjima, kontrastnoj nefropatiji ili moždanom udaru između dvije grupe.

**Zaključak:** u pacijenata sa višezilnom koronarnom bolešću koji se podvrgavaju primarnoj PCI, kompletna revaskularizacija pri inicijalnom prijemu statistički značajno smanjuje stopu kombiniranog primarnog ishoda nakon 12 mjeseci u odnosu na pacijente kojima je tretirana samo infarktom zahvaćena arterija (IRA). U takvih pacijenata kompletna revaskularizacija pri inicijalnom prijemu se može razmotriti, ali su potrebne veće kliničke studije da potvrde ove rezultate i propitaju je li ova strategija uistinu povezana sa boljim preživljenjem.

Event	N = 150 (%)	N = 146 (%)	HR (95%)	P
Total MACE	15 (10.0)	31 (21.2)	0.45 (0.24, 0.84)	0.009
Mortality	2 (1.3)	6 (4.1)	0.32 (0.06, 1.60)	0.14
Recurrent MI	2 (1.3)	4 (2.7)	0.48 (0.09, 2.62)	0.39
Heart Failure	4 (2.7)	9 (6.2)	0.43 (0.13, 1.39)	0.14
Repeat Revascularization	7 (4.7)	12 (8.2)	0.55 (0.22, 1.39)	0.2

**Slika 10.7.** Glavni rezultati CvLPRIT studije. MACE = srčani incidenti. Mortality = smrtnost. Recurrent MI = rekurentni infarkt miokarda. Heart Failure = srčano zatajenje. Repeat Revascularization = ponovna revaskularizacija.



**Slika 10.8.** Kaplan-Meierova krivulja. Kumulativna stopa srčanih incidenata (MACE) za IRA-only revaskularizaciju (samo infarktom zahvaćena arterija) i za kompletnu revaskularizaciju. CI = interval pouzdanosti.

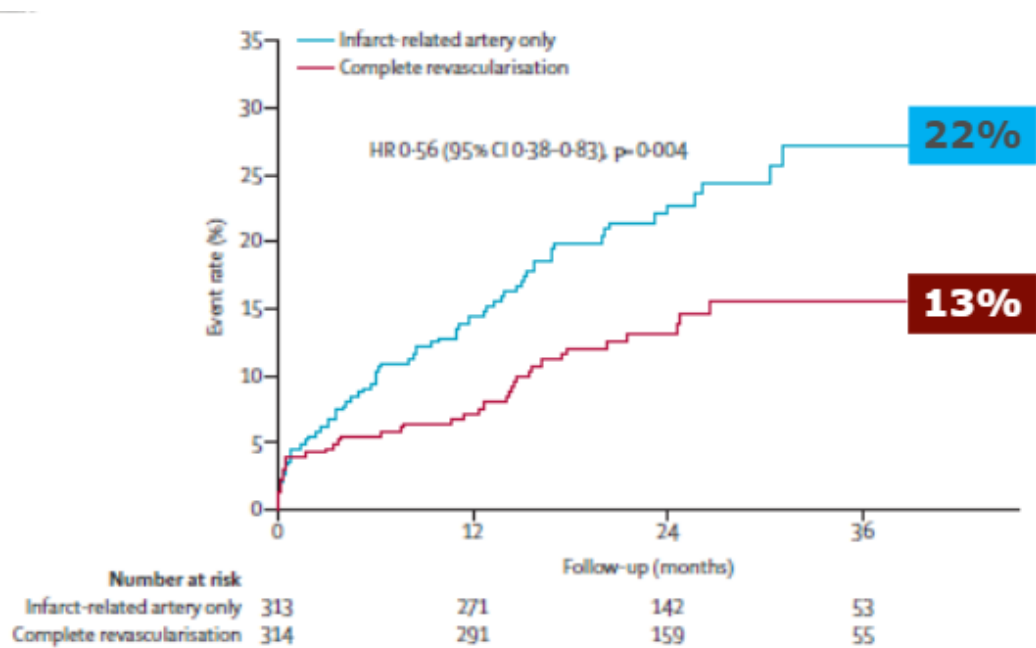
## 10.5. Kompletna revaskularizacija vs. tretman samo infarktne arterije u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom bolesti (DANAMI-3-PRIMULTI)(36)

Ova otvorena, randomizirana klinička studija je organizirana u dvije sveučilišne bolnice u Danskoj. Uključeni su pacijenti koji su se prezentirali STEMI-jem i uz to imali jednu ili više klinički značajnih koronarnih stenoza (u podlozi svega je lezija u infarktnoj arteriji). Nakon uspješne PCI učinjene na IRA-leziji, pacijenti su nasumično alocirani (omjer 1:1) u grupu u kojoj se nisu poduzimale daljnje invazivne radnje, te u grupu u kojoj je rađena kompletna revaskularizacija vođena FFR-om prije otpusta iz bolnice (frakcionirana PCI). Randomizacija je napravljena elektronski. Svi pacijenti su dobili najbolji mogući medicinski tretman. Primarni ishod je bio kombinacija: smrti od svih uzroka, nesmrtonosnog reinfarkta i ishemijom provocirane revaskularizacije. Primarni ishod je procijenjen kada je i posljednji uključeni pacijent praćen 1 godinu (follow-up).

**Rezultati vidljivi iz slika 10.9. i 10.10.:** od 2011. do 2014. godine, istraživači su uključili 627 pacijenata u studiju; 313 je alocirano u grupu bez daljnjeg invazivnog tretmana nakon primarne CVO-PCI, a 314 je napravljena kompletna revaskularizacija vođena FFR-om. Prosječno trajanje praćenja je bilo 27 mjeseci (raspon 12-44 mjeseca). Događaji koji sadrže neku od komponenti primarnog ishoda su zabilježeni u 68 (22%) pacijenata kojima je rađen CVO-PCI, i u 40 (13%) pacijenata kojima je rađena kompletna revaskularizacija.

**Zaključak:** u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti, kompletna revaskularizacija vođena FFR-om (*staged* PCI) statistički značajno smanjuje učestalost budućih incidenata u poređenju sa CVO-PCI bez dodatnog tretmana. Ovaj rezultat se pripisuje značajno manjom potrebom za ponovnom revaskularizacijom, jer se smrtnost zbog svih uzroka i nesmrtonosni reinfarkt nisu razlikovali između dvije skupine. Pacijentima se mogu sve lezije tretirati pri inicijalnoj revaskularizaciji, kako bi se izbjegle ponovne revaskularizacije. Buduće studije bi trebale razjasniti treba li kompletnu revaskularizaciju raditi prilikom inicijalnog tretmana ili kasnije.





Slika 10.9. Stope pojavnosti komponenti kombiniranog primarnog ishoda. Follow-up je bio 44 mjeseca nakon primarne PCI.

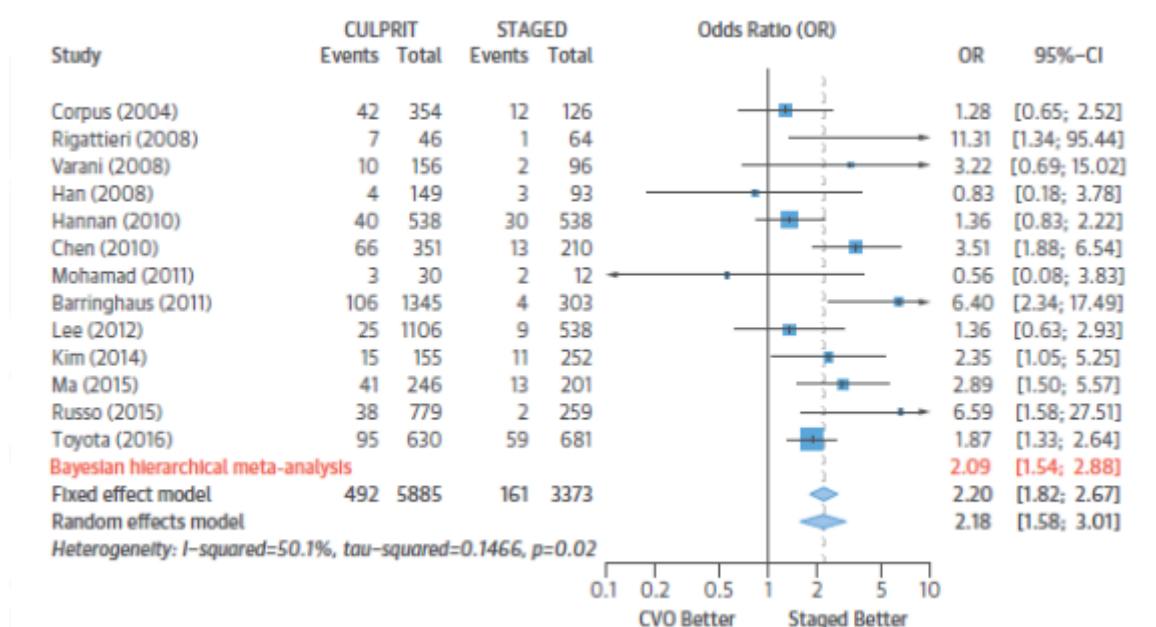
	Infarct-related artery only (n=313)	Complete revascularisation (n=314)	Hazard ratio (95% CI)	p
Primary endpoint*	68 (22%)	40 (13%)	0.56 (0.38-0.83)	0.004
All-cause mortality	11 (4%)	15 (5%)	1.40 (0.63-3.00)	0.43
Non-fatal reinfarction	16 (5%)	15 (5%)	0.94 (0.47-1.90)	0.87
Ischaemia-driven revascularisation	52 (17%)	17 (5%)	0.31 (0.18-0.53)	<0.0001
Secondary endpoints				
Cardiac death	9 (3%)	5 (2%)	0.56 (0.19-1.70)	0.29
Cardiac death or non-fatal myocardial infarction	25 (8%)	20 (6%)	0.80 (0.45-1.45)	0.47
Urgent percutaneous coronary intervention	18 (6%)	7 (2%)†	0.38 (0.16-0.92)	0.03
Non-urgent percutaneous coronary intervention	27 (9%)	8 (3%)	0.29 (0.13-0.63)	0.002
Unplanned coronary-artery bypass graft surgery	7 (2%)	3 (1%)	0.43 (0.11-1.70)	0.22

Slika 10.10. Klinički ishodi. Statistički značajna razlika u ponovnoj revaskularizaciji (hitnoj, rutinskoj i ishemijskom provociranoj).

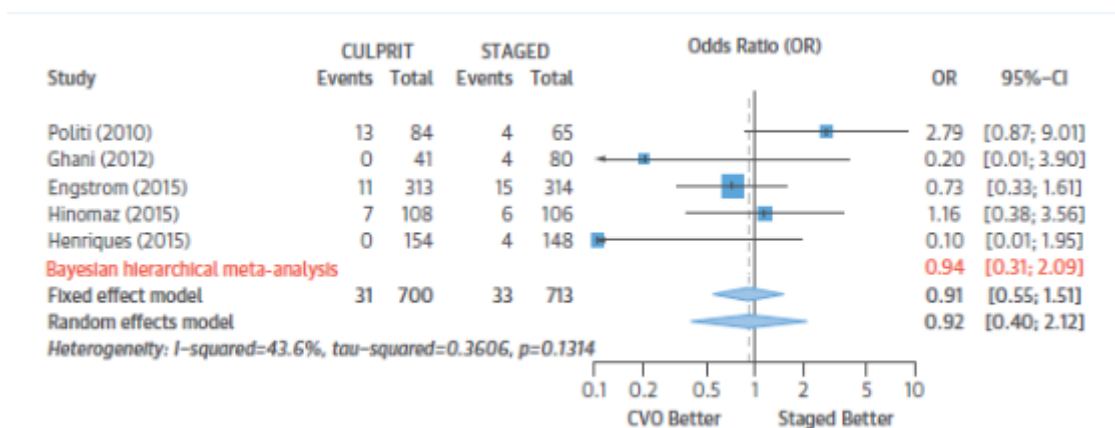
## 10.6. CVO-primarna PCI vs. frakcionirana PCI (12)

U ovu meta-analizu autori su uključili 9 monocentričnih, 4 multicentrične studije i 1 studiju slučajevi-kontrole (*case-control*), kao i 5 randomiziranih kliničkih studija koje su uspoređivale CVO (*culprit-vessel only*) primarnu PCI i frakcioniranu PCI.

**Rezultati vidljivi iz slika 10.11. i 10.12.:** u 13 opservacijskih studija opažen je statistički značajan porast dugoročnog mortaliteta u grupi kojoj je rađena CVO-primarna PCI u odnosu na frakcioniranu PCI. Analizom 5 randomiziranih kontroliranih kliničkih studija nije zabilježena statistički značajna razlika u mortalitetu ili stopama reinfarkta između ove dvije revaskularizacijske strategije.



**Slika 10.11.** Grafikon raspona pouzdanost (Forest plot) smrtnosti u opservacijskim studijama koje uspoređuju primarnu PCI samo infarktne arterije i frakcioniranu (staged) PCI. CI = raspon pouzdanosti.

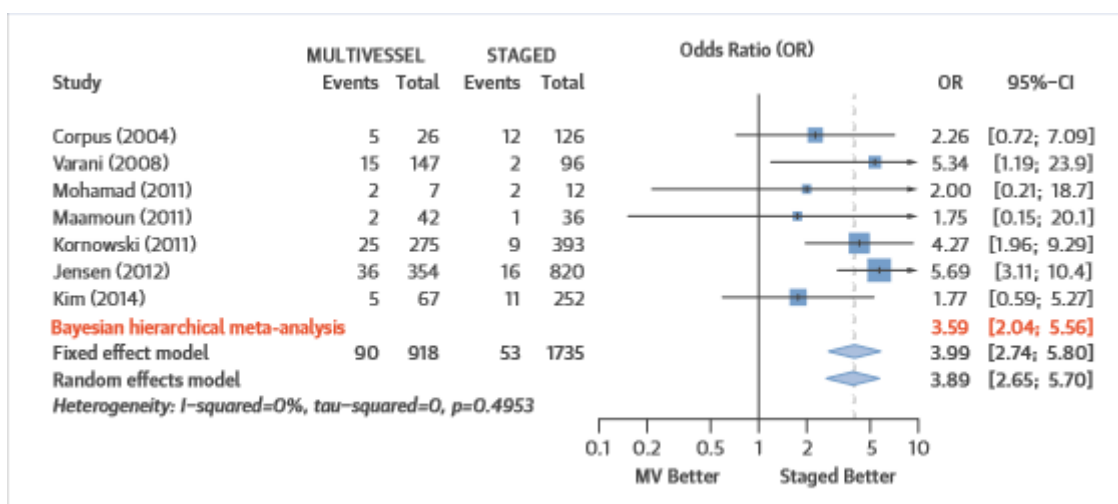


**Slika 10.12.** Grafikon raspona pouzdanost (Forest plot) smrtnosti u randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama koje uspoređuju primarnu PCI samo infarktne arterije i frakcioniranu (staged) PCI. CI = raspon pouzdanosti.

## 10.7. Višežilna primarna PCI (MV-pPCI) vs. frakcionirana (*staged*) PCI (12)

U ovu meta-analizu autori su uključili 5 monocentričnih, 3 multicentrične studije i 3 randomizirana klinička pokusa koji su uspoređivali višežilnu primarnu PCI i frakcioniranu PCI. Uključeno je i 7 opservacijskih studija.

**Rezultati vidljivi iz slike 10.13.:** u randomiziranim kliničkim studijama nije bilo značajne razlike u stopama srčanih incidenata (MACE), reinfarkta ili ponovnih revaskularizacija. Ovakav rezultat proizašao iz analize randomiziranih pokusa treba uzeti s rezervom, jer je veličina uzorka bila izrazito skromna. Međutim, u 7 opservacijskih studija opažen je statistički značajan porast dugoročnog mortaliteta u grupi kojoj je rađena višežilna primarna PCI u odnosu na frakcioniranu PCI.



**Slika 10.13.** Grafikon raspona pouzdanost (*Forest plot*) smrtnosti u opservacijskim studijama koje uspoređuju višežilnu primarnu PCI i frakcioniranu (*staged*) PCI. CI = raspon pouzdanosti

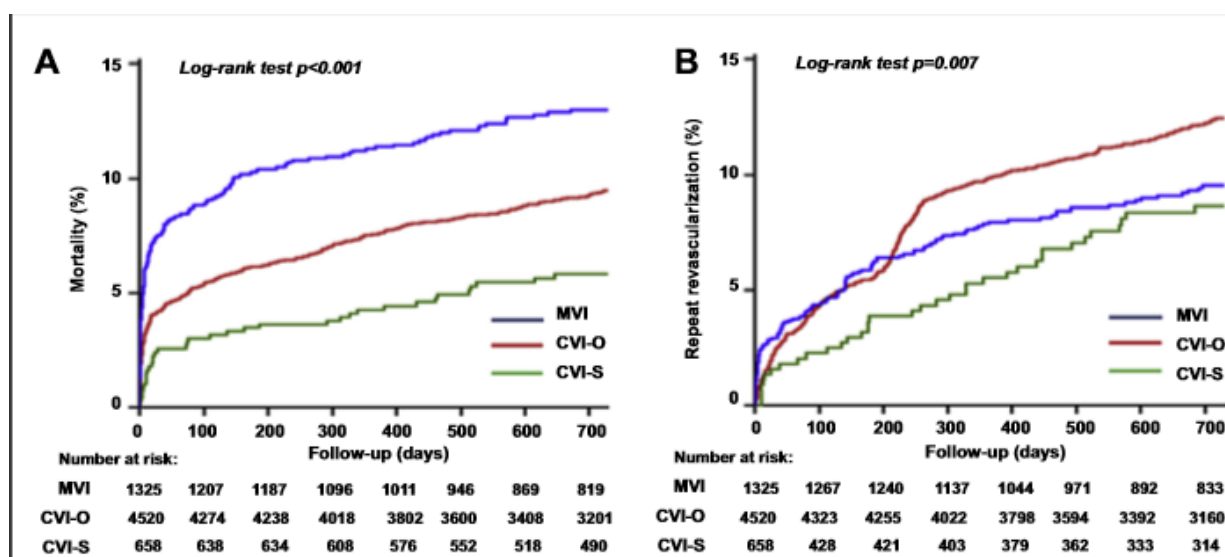
## 10.8. Revaskularizacija infarktne arterije (*culprit-vessel*) vs. višežilna revaskularizacija (MVI) vs. frakcionirana (*staged*) revaskularizacija u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću. (37)

U ovoj opservacijskoj kohortnoj studiji autori su uspoređivali revaskularizacijske strategije: višežilna intervencija (MVI), samo *culprit-vessel* intervencija (CVI-O) i CVI sa frakcioniranom (*staged*) revaskularizacijom prije otpusta iz bolnice (CVI-S). Uključeno je 6503 pacijenta sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću iz *British Columbia Cardiac Registry* (2008. do 2014. godina). Istraživači su evaluirali smrtnost zbog svih uzroka i ponovnu revaskularizaciju nakon 2 godine.

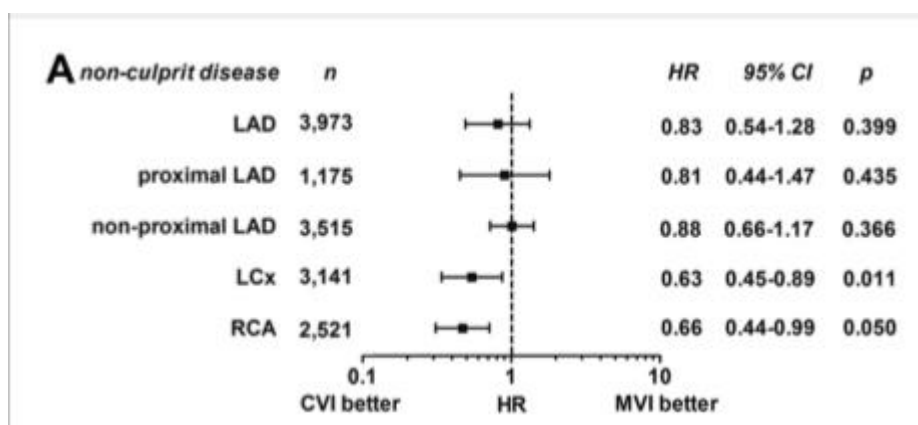
**Rezultati:** u poređenju sa MVI, CVI-O je bio povezan sa nižom smrtnošću. Pri usporedbi CVI-O sa CVI-S, CVI-S je bio povezan sa nižom smrtnošću. Kompariranjem sa MVI, CVI-O je bio povezan s povećanom stopom ponovne revaskularizacije. Poređenjem CVI-O sa CVI-S, dobilo se da je CVI-S povezan s nižom stopom ponovne revaskularizacije. CVI je bio povezan sa nižom stopom smrtnosti u prisutnosti koronarne bolesti lijeve cirkumfleksne arterije koja nije pogođena infarktom i desne koronarne arterije, ali ne i kod koronarne bolesti lijeve prednje silazne arterije (LAD) koja nije pogođena infarktom. U prisutnosti LAD koronarne bolesti, smrtnost nije bila povećana kod MV-pPCI. U pacijenata sa STEMI-jem koji se podvrgavaju primarnoj PCI, CVI-S strategija se čini da je povezana sa nižom smrtnošću i nižim stopama ponovne revaskularizacije. MVI se može uzeti u obzir kod određenih pacijenata, kao i u slučaju *nonculprit* LAD koronarne bolesti. Ova saznanja zahtijevaju potvrdu u velikim randomiziranim kontroliranim studijama.

	CVI-O	CVI-S	MVI	p Value		
				MVI vs. CVI-O	MVI vs. CVI-S	CVI-O vs. CVI-S
<b>Mortality</b>						
30-day	4.2	2.6	7.5	<0.001	<0.001	0.048
1-yr	7.5	4.3	11.2	<0.001	<0.001	0.002
2-yr	9.1	5.6	12.6	<0.001	<0.001	0.003
<b>Repeat revascularization</b>						
30-day	2.3	1.1	2.9	0.152	0.009	0.046
1-yr	9.8	3.6	7.8	0.030	<0.001	<0.001
2-yr	12.1	5.5	9.1	0.002	0.005	<0.001

Slika 10.14. Usporedba ishoda (smrtnost i ponovna revaskularizacija) među različitim revaskularizacijskim strategijama.



Slika 10.15. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja za kohortne grupe (na x-osi je trajanje praćenja, a na y-osi su ishodi: smrtnost i ponovna revaskularizacija).



Slika 10.16. Usporedba podgrupa baziranih na anatomskoj regiji koronarne bolesti nevezane za infarkt (non-culprit) i usporedba efikasnosti revaskularizacijskih strategija za te podgrupe.

### 10.9. Optimalno vrijeme izvođenja invazivne procedure u pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI-ACS): meta-analiza randomiziranih studija (38)

Rutinska invazivna strategija (PCI ili CABG) je preporučena za pacijenta sa NSTEMI-jem. No, optimalno vrijeme izvođenja iste je nejasno definirano. Pojedinačne kliničke studije nisu mogle statistički jasno ustanoviti korelaciju između vremena izvođenja invazivne procedure i smrtnosti. Zato su istraživači napravili meta-analizu kako bi to istražili. Identificirali su randomizirane kontrolirane pokuse koji uspoređuju ranu i odgođenu invazivnu strategiju u pacijenata koji se prezentiraju sa NSTEMI. Pretraživali su MEDLINE, Cochrane registar kontroliranih studija i Embase. Uključili su istraživanja koja su analizirala smrtnost od svih uzroka nakon 30 dana od randomizacije (u bolnici).

**Rezultati:** analizirano je 8 studija (n=5324 pacijenta) sa prosječnim trajanjem praćenja od 180 dana. Nije bilo statistički značajnog smanjenja mortaliteta u ranoinvazivnoj grupi u poređenju sa grupom u kojoj je rađena odgođena invazivna procedura. U zasebnoj analizi visokorizičnih pacijenata, opažen je statistički značajno manji mortalitet sa ranom invazivnom strategijom u pacijenata sa povišenim srčanim enzimima, šećernom bolešću i GRACE score >140, i u starijih od 75 godina.

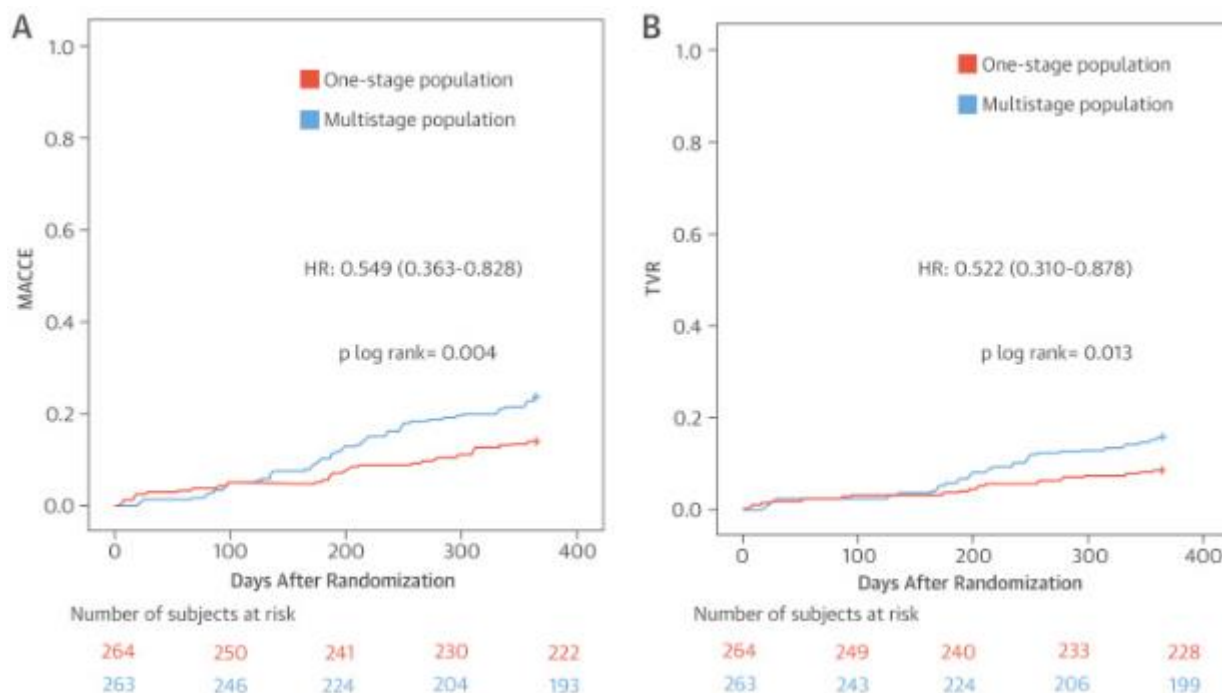
**Zaključak:** rana invazivna strategija ne smanjuje smrtnost u poređenju sa odgođenom invazivnom strategijom u svih pacijenata sa NSTEMI-jem. Međutim, rana invazivna strategija može reducirati smrtnost u visokorizičnih pacijenata.

## 10.10. Višežilna primarna PCI u poređenju sa frakcioniranom (staged) PCI u pacijenata sa NSTEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću (The SMILE Trial)(39)

Cilj ove studije je bio usporediti dugoročne kliničke ishode u vidu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata između dvije različite strategije kompletne revaskularizacije u pacijenata sa NSTEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću. Te dvije strategije su: višežilna primarna PCI (1S-PCI = 1-stage PCI) koja se radi tijekom inicijalne procedure, te frakcionirana PCI (MS-PCI = multi-staged) koji se radi tijekom hospitalizacije. U SMILE studiji, 584 pacijenta su bila nasumično podijeljena (u omjeru 1:1) ili u 1S-PCI grupu ili u MS-PCI grupu. Primarni ishod je bio pojava kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih incidenata, u koje su se ubrajali: srčana smrt, smrt, reinfarkt, rehospitalizacija zbog nestabilne angine pectoris, ponovna koronarna revaskularizacija i moždani udar (sve to nakon 1 godine).

**Rezultati vidljivi iz slike 10.17.:** pojava primarnog ishoda je bila značajno niža u 1S-PCI grupi, u odnosu na MS-PCI grupu. Jednogodišnja stopa ponovne revaskularizacije ciljne krvne žile je bila značajno viša u MS-PCI grupi. Kad se analiza bazirala samo na srčanoj smrti i infarktu miokarda, nije bilo značajne razlike između dvije grupe.

**Zaključak:** U pacijenata sa NSTEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću, višežilna primarna PCI se pokazala superiornijom u odnosu na frakcioniranu (*staged*) PCI glede učestalosti kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata.



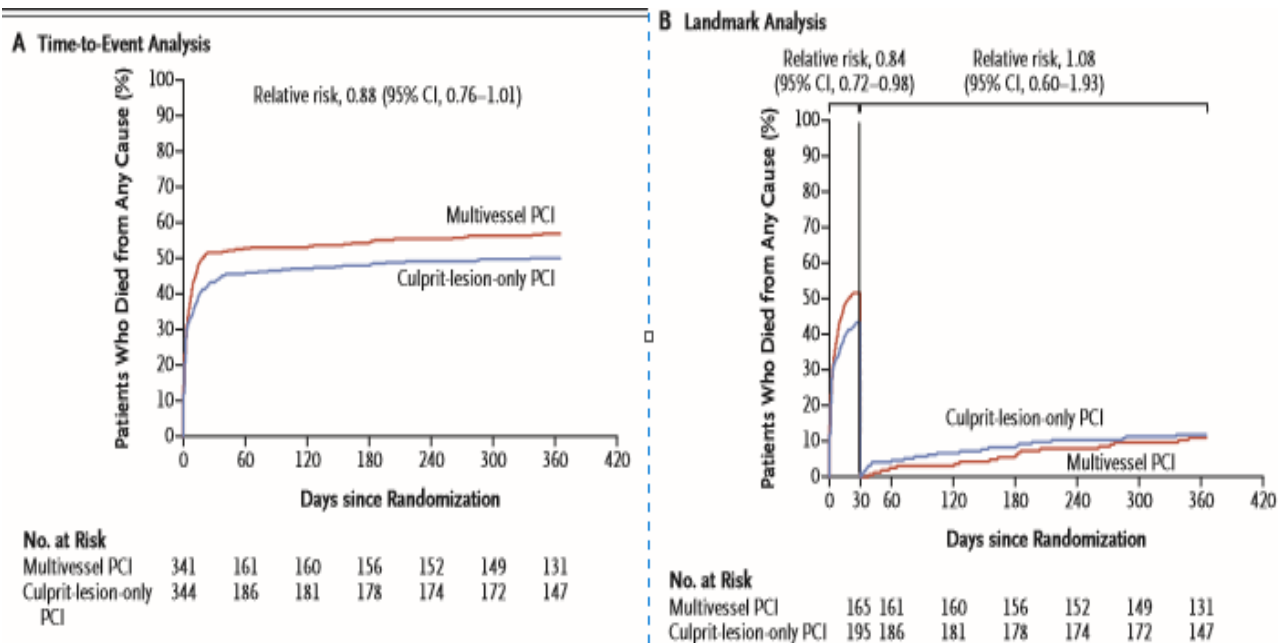
**Slika 10.17.** Kaplan-Meierove krivulje koje pokazuju superiornost višežilne primarne PCI u odnosu na frakcioniranu PCI glede učestalosti kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih incidenata (MACCE) te ponovne revaskularizacije ciljne krvne žile (TVR).

## 10.11. Ishodi nakon 1 godine od izvođenja PCI strategije u kardiogenom šoku (40)

Među pacijentima sa akutnim infarktom miokarda, **kardiogenim šokom** i višežilnom koronarnom bolesti, pokazano je da je rizik smrti zbog bilo kojeg uzroka ili zatajenja bubrega koje zahtijeva hemodijalizu nakon 30 dana manji kada se izvodi PCI samo lezije koja je izazvala infarkt (*culprit lesion*) nego kada se radi višežilni primarni PCI. Autori su evaluirali kliničke ishode nakon 1 godine. Nasumično su raspodijelili 706 pacijenata u dvije grupe: *culprit-lesion-only* PCI ili višežilni primarni PCI. Rezultati za primarni ishod (smrt ili potreba za hemodijalizom) su istaknuti u prvoj rečenici. Sekundarni ishodi nakon 1 godine su uključivali: smrt zbog bilo kojeg uzroka, rekurentni infarkt miokarda, ponovna revaskularizacija, rehospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca, skupna analiza smrti i rekurentnog infarkta, kao i skupna analiza smrti, rekurentnog infarkta i rehospitalizacije zbog srčanog zatajenja.

**Rezultati vidljivi iz slike 10.18.:** kako je i prije napisano, nakon 30 dana, primarni ishod se pojavio u 45.9% pacijenata iz *culprit-lesion-only* PCI grupe (1. grupa) te u 55.4% pacijenata iz grupe kojoj je rađena višežilna primarna PCI (2. grupa). Rezultat je bio statistički značajan. Nakon 1 godine, smrt se pojavila u 172 od 344 pacijenta (50.0%) iz prve grupe te u 194 od 341 pacijenta (56.9%) iz druge grupe. Stopa rekurentnih infarkta je bila 1.7% za 1. grupu i 2.1% za drugu grupu. Stopa smrti i rekurentnog infarkta promatranih skupno je bila 50.9% za prvu grupu te 58.4% za drugu grupu. Ponovna revaskularizacija se češće radila u *culprit-lesion-only* grupi (32.3%) u odnosu na grupu u kojoj je rađena višežilna primarna PCI (9.4%). Rehospitalizacija zbog srčanog zatajenja se pojavila u 5.2% (1. grupa) te u 1.2% (2. grupa).

**Zaključak:** među pacijentima sa akutnim infarktom miokarda i kardiogenim šokom, rizik od smrti ili zatajenja bubrega i posljedične hemodijalize nakon 30 dana je bio značajno manji u grupi pacijenata kojima je rađena *culprit-lesion-only* PCI negoli kod višežilne primarne PCI. Smrtnost se nije značajno razlikovala između dvije grupe nakon jednogodišnjeg praćenja.



**Slika 10.18.** *Slika A* pokazuje Kaplan-Meierovu krivulju procjene stope smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka kroz 1 godinu za višezilnu primarnu PCI te za culprit-lesion-only PCI. *Slika B* pokazuje krivulju procjene stope smrtnosti zbog bilo kojeg uzroka u prvih 30 dana, ali i procjenu stope između 30 dana i 1 godine.



## 11. ZAKLJUČAK

Najnovije smjernice Europskog kardiološkog društva favoriziraju revaskularizaciju arterije odgovorne za infarkt (*culprit-lesion*), i kad je u pitanju STEMI i visokorizični NSTEMI, međutim, kada i kako revaskularizirati sužene koronarne arterije koje nisu povezane s infarktom (*non-IRA*), ostalo je nedorečeno. Velike randomizirane studije i relevantne meta-analize pokazuju kako je višežilna primarna PCI u poređenju sa *culprit-vessel-only* PCI sigurna i može rezultirati boljim ishodima u pacijenata koji su hemodinamski stabilni. Kompletna revaskularizacija je pokazala konzistentnu korist u odnosu na revaskularizaciju samo infarktne arterije (*IRA-only*) u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti koji nisu u kardiogenom šoku. Kompletna revaskularizacija je povezana sa nižim rizikom od kardiovaskularnih incidenata, prvenstveno zbog reducirane stope hitne revaskularizacije. Incidencija smrtnosti i rekurentnog infarkta miokarda je jednaka u obje strategije. Velika većina studija podupire koncept kompletne revaskularizacije, bilo da se radi o višežilnoj primarnoj PCI ili o frakcioniranoj PCI. Ostaje potreba da se razjasni kako kliničari mogu identificirati lezije koje treba revaskularizirati mimo *culprit*-lezije i kako procijeniti treba li kompletnu revaskularizaciju raditi u jednom koraku ili u više njih. Značajan broj opservacijskih studija je pokazao signifikantni porast dugoročne smrtnosti kod višežilne primarne PCI (*MV-PCI*) u odnosu na frakcioniranu PCI, što u akademskoj zajednici i među kliničarima daje prednost frakcioniranoj PCI, iako nema definitivnih dokaza. Nisu opažene razlike u pojavi kardiovaskularnih incidenata, reinfarktu ili ponovnoj revaskularizaciji. Zaključak 25 meta-analiza o ulozi PCI-a u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću je izrazito proturječan. 6 meta-analiza je pokazalo povećanu smrtnost, 10 je pokazalo istu, a 9 smanjenu smrtnost nakon višežilne primarne PCI, u odnosu na frakcioniranu PCI. Dakle, kompletnu revaskularizaciju treba raditi, no na osnovu trenutnih znanstvenih spoznaja, ne može se sa sigurnošću utvrditi ima li prednost višežilna primarna PCI ili frakcionirana PCI. Za odgovor na to pitanje je potrebna randomizirana studija sa velikim uzorkom. Dok se to ne dogodi, kardiolozi bi trebali postupati individualno u odabiru optimalne strategije i vremena izvođenja PCI-a u pacijenata sa STEMI-jem i višežilnom koronarnom bolešću. Smjernice ne daju niti jasan algoritam zbrinjavanja **NSTEMI-ja**. To prvenstveno ovisi o kriterijima rizika, pa se tako visokorizični NSTEMI zbrinjava na isti način kao i STEMI (hitna intervencija unutar 2 h te revaskularizacija *culprit* lezije ili višežilni PCI). Istraživanja pokazuju kako treba pokušati kompletnu revaskularizaciju značajnih suženja u pacijenata sa NSTEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti i da je prognoza pacijenata sa revaskularizacijom samo *culprit*

lezije lošija. To favoriziranje kompletne revaskularizacije je podudarno sa STEMI-jem. Iz istraživanja se također može iščitati kako je višežilna primarna PCI povezana sa boljim kliničkim ishodom nego frakcionirana PCI. To predstavlja značajnu razliku u odnosu na STEMI, gdje ne postoje jasni dokazi, ali se blago favorizira frakcionirana PCI. Glede **kardiogenog šoka**, najnovije smjernice Europskog kardiološkog društva su suglasne kad je u pitanju i STEMI i NSTEMI, i ne preporuča se izvođenje rutinske revaskularizacije non-IRA lezija tijekom primarne PCI. Čak se smatra štetnim. Taj stav se temelji na recentnoj studiji koja je pokazala kako među pacijentima sa akutnim infarktom miokarda i kardiogenim šokom, rizik od smrti ili zatajenja bubrega i posljedične hemodijalize nakon 30 dana je bio značajno manji u grupi pacijenata kojima je rađena *culprit-lesion-only* PCI negoli kod višežilne primarne PCI.

## 12. ZAHVALE

Najprije bih zahvale uputio svome mentoru, doc. dr. sc. Matiasu Trbušiću, koji je spremno prihvatio voditi me u pisanju ovog diplomskog rada te mi pomogao u pronalaženju relevantnih radova iz literature. Svojom pristupačnošću i stručnošću mi je uvelike pomogao.

Neizmjernu zahvalnost dugujem svojoj obitelji, ocu Slavku, majci Slavici, bratu Denisu koji su se oko svakoga moga ispita brinuli jednako kao i ja, ali se na kraju i iskreno radovali sa mnom. Bili su stalna i neumorna podrška. Hvala sestri Blanki što je bila uvijek uz mene. Hvala Martini na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Zahvaljujem i svojim kolegama iz Mostara od kojih me odvojio akademski put, što su mi pokazali što znači pravo prijateljstvo. Na kraju zahvaljujem svim nastavnicima koji su sudjelovali u mojoj medicinskoj izobrazbi i nesebično dijelili svoje znanje. Ovo je kraj jednog dijela puta, ali ne i putovanja.

### 13. LITERATURA

1. Gaziano TA, Gaziano JM. Epidemiology of cardiovascular disease. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. Str. 1662-1666.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za srčano-žilne bolesti [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>. Pristupljeno: 10. 6. 2019.
3. Antman EM, Loscalzo J. Ischemic Heart Disease. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. Str. 1850-1866.
4. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. 4. izdanje, Zagreb: Naklada ljevak; 2008. str. 573–606.
5. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics—2009 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119(3):480-486.
6. Pleister A, Selemón H, Elton S, Elton T. Circulating miRNAs: Novel biomarkers of acute coronary syndrome? *Biomarkers in medicine*. 2013;7:287-305.
7. Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (non-ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina). U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. Str. 1866-1872.
8. Antman EM, Loscalzo J. ST-segment elevation myocardial infarction. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. Harrison's principles of internal medicine. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. Str. 1872-1885.
9. Rogers KC, Denus S, Finks SW, Spinler SA. Acute coronary syndromes. U: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10 izdanje, New York: McGraw-Hill Companies; 2017.
10. Marušić A., *Anatomija čovjeka*, Medicinska naklada, 2002.
11. Moore K., *Clinically Oriented Anatomy*, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

12. Bates ER, Tamis-Holland JE, Bittl JA, O’Gara PT, Levine GN. PCI Strategies in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1066-1081.
13. Gibson CM, Corbalan R. Fibrinolysis for acute ST elevation myocardial infarction: Initiation of therapy [Internet]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/fibrinolysis-for-acute-st-elevation-myocardial-infarction-initiation-of-therapy>. Pristupljeno: 11. 6. 2019.
14. Gibson CM, Levin T. Characteristics of fibrinolytic (thrombolytic) agents and clinical trials in acute ST elevation myocardial infarction [Internet]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-fibrinolytic-thrombolytic-agents-and-clinical-trials-in-acute-st-elevation-myocardial-infarction?topicRef=55&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/characteristics-of-fibrinolytic-thrombolytic-agents-and-clinical-trials-in-acute-st-elevation-myocardial-infarction?topicRef=55&source=see_link). Pristupljeno: 11. 6. 2019.
15. National Heart, Lung and Blood Institute. Coronary Artery Bypass Grafting [Internet]. Dostupno na: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/coronary-artery-bypass-grafting>. Pristupljeno: 28. 5. 2019.
16. Bilal RH. Coronary Artery Bypass Grafting. In: *Coronary Artery Bypass Grafting*. NY: WebMD. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1893992-overview>. Updated April 4, 2014. Pristupljeno: 31. 5. 2019.
17. Tan W. Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Guidelines. In: *Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) Guidelines*. New York, NY: WebMD. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/2500047-overview>. Updated April 22, 2016. Pristupljeno: 31. 5. 2019.
18. Faxon DP, Bhatt DL. Percutaneous coronary Intervention and other interventional procedures. U: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, ur. *Harrison’s principles of internal medicine*. 20. izd. New York: McGraw Hill; 2018. Str. 1885-1890.
19. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
20. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, Sulimov V, Rosell Ortiz F, Ostojic M, Welsh RC, Carvalho AC, Nanas J, Arntz HR, Halvorsen S, Huber K, Grajek S, Fresco C, Bluhmki E, Regelin A, Vandenberghe K,

- Bogaerts K, Van de Werf F; STZREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368:1379–1387.
21. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R; REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758–2768.
  22. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL; Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.
  23. Rentrop P, Blanke H, Wiegand V, Karsch KR. Wiedereröffnung verschlossener Kranzgefäße im akuten Infarkt mit Hilfe von Kathetern. Transluminale Rekanalisation. *Dtsch Med Wochenschr* 1979;104:1401-1405.
  24. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263
  25. Tamis-Holland JE, Palazzo A, Stebbins AL, Slater JN, Boland J, Ellis SG, Hochman JS. Benefits of direct angioplasty for women and men with acute myocardial infarction: results of the Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries in Acute Coronary Syndromes Angioplasty (GUSTO II-B) Angioplasty Substudy. *Am Heart J* 2004;147:133-139.
  26. Goldenberg I, Matetzky S, Halkin A, Roth A, Di Segni E, Freimark D, Elian D, Agranat O, Har Zahav Y, Guetta V, Hod H. Primary angioplasty with routine stenting compared with thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;145:862-867.
  27. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
  28. Zijlstra F, van't Hof AW, Liem AL, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ. Transferring patients for primary angioplasty: a retrospective analysis of 104 selected high risk patients with acute myocardial infarction. *Heart* 1997;78:333-336.

29. Zijlstra F, Patel A, Jones M, Grines CL, Ellis S, Garcia E, Grinfeld L, Gibbons RJ, Ribeiro EE, Ribichini F, Granger C, Akhras F, Weaver WD, Simes RJ, for the PCAT collaboration. Clinical characteristics and outcome of patients with early (.2 h), intermediate (2-4 h) and late (.4 h) presentation treated by primary coronary angioplasty or thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:550-557.
30. De Caterina R, De Innocentiis C, Zimarino M. Is Complete Revascularisation Mandated For All Patients With Multivessel Coronary Artery Disease? *Interventional Cardiology Review* 2018;13(1):45–50. <https://doi.org/10.15420/icr.2017:23:1>
31. Silber et al. (2005) Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *European Heart Journal* 26:804–847.
32. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F i sur. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* (2019);40:87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
33. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, Berry C, Oldroyd KG; PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115–1123.
34. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, Piroth Z, Horak D, Wlodarczak A, Ong PJ, Hambrecht R, Angeras O, Richardt G, Omerovic E, Compare-Acute Investigators. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234–1244.
35. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, Blackman DJ, Dalby M, Fairbrother KL, Banya W, Wang D, Flather M, Hetherington SL, Kelion AD, Talwar S, Gunning M, Hall R, Swanton H, McCann GP. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: The CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963–972.
36. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, Jorgensen E, Pedersen F, Saunamaki K, Clemmensen P, De Backer O, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aaroe J, Jensen SE, Raungaard B, Kober L,

DANAMIPRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): An open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665–671.

37. Iqbal MB, Nadra IJ, Ding L, Fung A i sur. Culprit Vessel Versus Multivessel Versus In-Hospital Staged Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2017;10(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2016.10.024>
38. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AWJ, Badings EA, Neumann FJ, Kastrati A, Sciahbasi A, Reuter PG, Lapostolle F, Milosevic A, Stankovic G, Milasinovic D, Vonthein R, Desch S, Thiele H. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;390:737–746.
39. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, Calcagno S, Ugo F, Boccuzzi G, Fedele F, Mancone M. Single-staged compared with multistaged PCI in multivessel NSTEMI patients: The SMILE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:264–272.
40. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419–2432.



## 14. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 12. 2. 1995. godine u Zenici, Bosna i Hercegovina. Osnovnu i srednju školu (smjer: opća gimnazija) sam završio u Busovači, Bosna i Hercegovina. Akademske 2013./2014. godine sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru i tu uspješno završio 3 godine studija. U akademskoj 2016./2017. godini nastavljam studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Kao student, pohađao sam razne kongrese, simpozije i slušao predavanja domaćih i inozemnih stručnjaka i sudjelovao u aktivnostima studentskih sekcija. Tijekom studija, studentske prakse sam obavljao u KBC-u Zagreb. Od stranih jezika, engleski čitam, pišem i sporazumijevam se na višoj razini (C1), a imam osnovna znanja iz njemačkog jezika, čitanje i pisanje na B1 razini, a sporazumijevanje na A2 razini. U medicini me zanima interna medicina i infektologija.