

Utjecaj produžene primjene enoksaparina na incidenciju ishemijskih komplikacija i krvarenja u bolesnika nakon ugradnje koronarnog stenta

Štambuk, Krešimir

Doctoral thesis / Disertacija

2011

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:105:886981>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Štambuk, Krešimir (2011) *Utjecaj produžene primjene enoksaparina na incidenciju ishemijskih komplikacija i krvarenja u bolesnika nakon ugradnje koronarnog stenta. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/1351>

University of Zagreb Medical School Repository

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

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Štambuk

**Utjecaj produžene primjene
enoksaparina na incidenciju ishemijskih
komplikacija i krvarenja u bolesnika
nakon ugradnje koronarnog stenta**

DISERTACIJA



Zagreb, 2011.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Krešimir Štambuk

**Utjecaj produžene primjene
enoksaparina na incidenciju ishemijskih
komplikacija i krvarenja u bolesnika
nakon ugradnje koronarnog stenta**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Hrvoje Pintarić

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebice supruzi Lani, na podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se svim kolegama koji su skupa sa mnom sudjelovali u izradi ovog rada.

Zahvaljujem se i svojem mentoru doc.dr. Hrvoju Pintariću i komentoru prof. dr. Bojanu Biočini za podršku i savjete u cjelokupnom postupku nastanka ove disertacije.

1. UVOD.....	1
1.1. Ishemijska bolest srca i perkutana koronarna intervencija.....	1
1.1.1. Povijesni pregled.....	1
1.1.2. Anatomija.....	4
1.1.2.1. Femoralna i radijalna arterija.....	4
1.1.2.2. Aorta	5
1.1.2.3. Koronarne arterije.....	6
1.1.3. Fiziologija koronarne cirkulacije	8
1.1.4. Ishemijska bolest srca	9
1.1.4.1. Asimptomatska koronarna bolest	12
1.1.4.2. Stabilna angina pectoris.....	13
1.1.4.3. Akutni koronarni sindrom	14
1.1.4.4. Infarkt miokarda (sa ST elevacijom).....	17
1.1.4.5. Ostali oblici koronarne bolesti.....	17
1.1.5. Liječenje ishemijske bolesti srca.....	18
1.1.5.1. Optimalna medikamentna terapija.....	19
1.1.5.2. Revaskularizacija miokarda.....	22
1.1.6. Indikacije za PCI.....	23
1.1.6.1. Stabilna angina pectoris i asimptomatska ishemija.....	24
1.1.6.3. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije	26
1.1.6.4. Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom.....	28
1.1.6.5. Ishemijska kardiomiopatija.....	28
1.2. Osnovni principi perkutane koronarne intervencije.....	29
1.2.1. Dijagnostička koronarografija.....	30
1.2.1.1. Vaskularni pristup.....	31
1.2.1.2. Dijagnostički koronarni kateteri	32
1.2.1.3. Kontrastno sredstvo	32
1.2.1.4. Projekcije i analiza koronarograma	33
1.2.1.5. Primjena lijekova za vrijeme koronarografije.....	34
1.2.2. Materijali koji se primjenjuju za PCI.....	35

1.2.3. Postupak PCI.....	36
1.2.3.1. Predilatacija balonom i priprema lezije za ugradnju stenta.....	36
1.2.3.2. Ugradnja stenta(ova).....	37
1.2.3.3. Završna dilatacija (postdilatacija).....	39
1.3. Odgovor koronarne arterije na „oštećenje“ tijekom PCI	40
1.3.1. Patofiziologija lokaliziranog tromba i razvoja neointime.....	41
1.3.2. Patohistološki rezultati na životinjskom modelu	41
1.3.3. Patohistološki rezultati kod ljudi.....	42
1.4. Komplikacije PCI	43
1.4.1. Periproceduralne komplikacije	43
1.4.2. Komplikacije nakon intervencije	46
1.4.2.1. Tromboza u stentu	46
1.4.2.2. Restenoza u stentu	48
1.4.2.3. Postproceduralno krvarenje	50
1.5. Prevencija tromboze i restenoze.....	50
1.5.1. Povijesni pregled.....	51
1.5.2. Dvojna antiagregacijska terapija.....	51
1.5.3. Trojna antiagregacijska terapija.....	52
1.5.4. Heparini (uloga heparina)	52
1.6. Enoksaparin.....	53
1.6.1. Prednosti enoksaparina	53
1.6.2. Studije s enoksaparinom nakon PCI	54
2. POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	57
2.1. Hipoteza.....	57
2.2. Ciljevi istraživanja.....	57
3. BOLESNICI I METODE	60
3.1. Bolesnici.....	60
3.2. Plan istraživanja i metode	62
3.3. Principi metoda mjerenja određivanih analita.....	64
3.3.1. Agregacija trombocita.....	64
3.3.2. Fibrinogen	65
3.3.3. Troponin T	65

3.3.4. Kompletna krvna slika	66
3.3.5. C-reaktivni protein (CRP).....	66
3.3.6. Kreatinin.....	66
3.3.7. Lipidogram.....	66
3.4. Statistička obrada	68
4. REZULTATI	69
4.1. Analiza osnovnih parametara.....	69
4.2. Analiza primarnog cilja istraživanja.....	80
4.2.1. Analiza primarnog cilja - učinkovitost enoksaparina	80
4.2.2. Analiza primarnog cilja - sigurnost enokaparina (krvarenja)	82
4.3. Analiza sekundarnih ciljeva koji su dio primarnog.....	86
4.3.1. Klinička restenoza.....	86
4.3.2. Angiografska restenoza (ISR).....	87
4.3.3. Ponovna revaskularizacija ciljne lezije	88
4.4. Učinak enoksaparina na karakteristike restenoze	89
4.5. Analiza učinka enoksaparina na sistoličku funkciju LV	92
4.6. Analiza učinka enoksaparina na laboratorijske parametre.....	93
4.6.1. Analiza laboratorijskih pokazatelja upale	93
4.6.2. Analiza laboratorijskih pokazatelja broja i funkcije trombocita	95
4.6.3. Analiza laboratorijskih pokazatelja oštećenja miokarda.....	99
4.6.5. Analiza dinamike kreatinina kao pokazatelja sigurnosti PCI	105
4.7. Analiza predskazatelja učinkovitosti enoksaparinana na učestalosti restenoze u stentu.....	106
4.7.1. Analiza laboratorijskih pokazatelja.....	107
4.7.2. Analiza karakteristika intervencije.....	121
4.8. Regresijski model predikcije učinkovitosti enoksaparina na smanjenje učestalosti restenoze	127
5. RASPRAVA.....	129
6. ZAKLJUČCI	141
7. SAŽETAK.....	143
8. SUMMARY.....	146
9. LITERATURA.....	149

10.	POPIS KRATICA	161
11.	POPIS PRILOGA.....	163
	11.1 Popis grafikona	163
	11.2 Popis slika	165
	11.3 Popis tablica.....	166
12.	ŽIVOTOPIS.....	172

1

UVOD

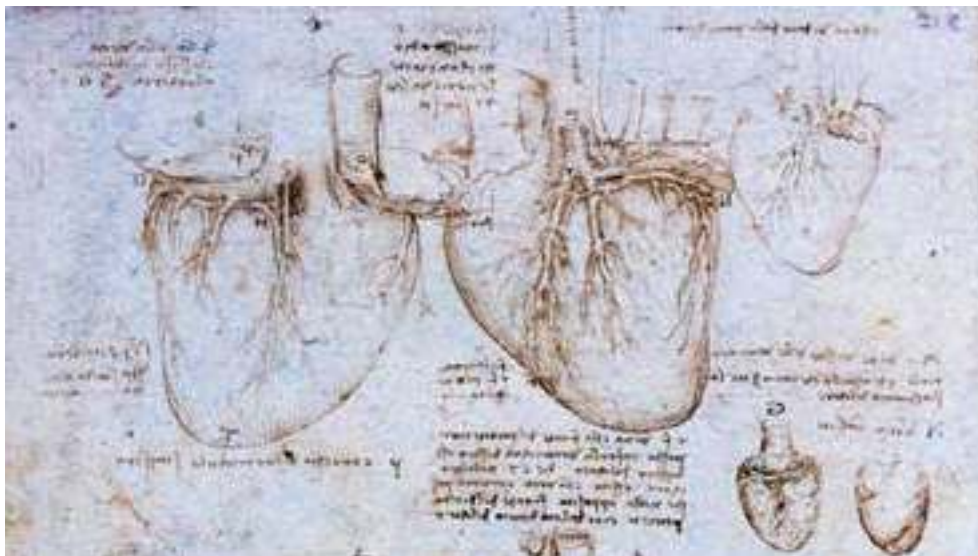
Aterosklerotska bolest koronarnih arterija vodeći je uzrok smrti u zapadnom svijetu ¹. Tijekom zadnjih 20 godina perkutane koronarne intervencije (sa ili bez ugradnje stenta) postale su terapija izbora za veći dio bolesnika sa simptomatskom koronarnom bolesti ^{2,3}. Međutim, usprkos napretku tehnologije primjenjivanih materijala i usavršavanju suportivne terapije, komplikacije nakon intervencije i dalje ostaju relativno česte, a posljedica su aktivacije snažnih reparacijskih mehanizama na mjestu koronarne intervencije. Jedan od ciljeva suvremene medicine je upravo prevencija nastanka takvih komplikacija.

1.1. Ishemijska bolest srca i perkutana koronarna intervencija**1.1.1. Povijesni pregled**

Ishemijska bolest srca dobro je poznati i istraženi broj jedan uzrok smrti u razvijenim zemaljama. Iako je koronarna bolest dosegla epidemiološki značajne razmjere tek sredinom prošlog stoljeća, povijest njenoga istraživanja datira stoljećima unazad. Također je interesantno da je povijesno gledajući danas najčešće primjenjivani terapijski

pristup, a to je perkutana koronarna intervencija (PCI od eng. „Percutaneous Coronary Intervention“), započela svoj razvoj neovisno o poznavanju prirode same bolesti. Obzirom da poznavanje povijesti istraživanja koronarne bolesti i razvoja perkutane koronarne intervencije može doprinjeti razumijevanje postavki i ciljeva ovoga rada, odvojeno ćemo dati kratke povijesne preglede.

Prvi točan opis i detaljni anatomske crteži koronarnih arterija datiraju iz 15. stoljeća i djelo su renesansnog umjetnika Leonarda DaVincija⁴. Osim prikaza zdravih koronarnih arterija (vidi Sliku 1.1-1.), na temelju niza učinjenih obdukcija Da Vinci je i prvi opisao kalcifikacije u stijenci koronarnih arterija. Iako nije znao točno značenje svojeg nalaza to je uistinu bio prvi patoanatomski opis koronarne bolesti srca. 19. stoljeće donjelo je daljnji napredak u razumijevanju ishemijske bolesti. 1892.g. Sir William Osler prvi puta povezuje simptom boli u prsima odnosno anginu pectoris s kalcifikacijama i opstrukcijskim promjenama koronarnih arterija⁵. James B. Herrick daje opis akutne okluzije koronarne arterije kao glavnog uzroka akutnog infarkta miokarda⁶, i time daje novu dimenziju aterosklerotskoj bolesti stavljajući naglasak na važnost trombotske komponente na aterosklerotskom plaku i na taj način započinje paradigma aterotrombotskih događaja.



Slika 1.1.-1. Skica Leonarda Da Vincija s prikazom anatomije koronarnih arterija

S druge strane zanimljivo je da se prvi začeci intervencijskog pristupa mogu naći već u starom Egiptu. Iako tada nisu znali gotovo ništa o bolestima srca oni su praktički pioniri

invazivne metodologije. Još 3000. godine prije nove ere izvodili su kateterizacije mokraćnog mjehura metalnim cijevčicama, a 400. godine prije nove ere koristili su „katetere“ izvedene iz šuplje trstike kako bi na leševima istražili funkciju srčanih zaliska. Gotovo dva tisućljeća prolaze do slijedećeg velikog imena u razvoju kateterizacije - Reverend Stephen Hales 1711. godine je učinio prvu kateterizaciju srca na živom konju koristeći mjedene i staklene tanke cijevi, a 1733. godine objavio je rad u kojem opisuje direktno mjerenje tlaka krvi u životinja uz pomoć duge staklene cjevčice koju bi uveo u glavnu arteriju životinje. Realno gledajući to je bila prva arterijska kateterizacija i invazivno mjerenje tlaka. 1844.g. francuski fiziolog Bernard je osmislio naziv „kateterizacija srca“ i koristio katetere da izmjeri vrijednosti tlakova u srcu na životinjama. 1929.g. Dr Werner Forssmann inače urolog u Eberswaldu u Njemačkoj prvi puta vrši kateterizaciju desnog srca na živom čovjeku, i otvara eru invazivne dijagnostike bolesti srca i krvnih žila⁷. Dvanaest godina kasnije Cournand i Richards koriste kardijalni kateter po prvi puta kao dijagnostičku metodu kako bi izmjerili minutni volumen. 1956. tri znanstvenika dijele Nobelovu nagadu za navedeno djelo. 1958. godine je dr Mason Sones učinio slijedeći ključni korak u selektivnom slikovnom prikazivanju srca – prvu dijagnostičku koronarnu angiografiju, tada još uvijek relativno kompleksnu metodu s kirurškom preparacijom brahijalne arterije. Nije prošlo mnogo vremena a dijagnostička tehnika prerasta u moguću metodu liječenja – 1964. godine dr. Charles T. Dotter uvodi transluminalnu angioplastiku kao koncept remodelacije arterije. Ta metoda je učinjena na perifernim arterijama i nije korišten balonski kateter već obični kateter s kojim se učinila dezokluzija arterije. Paralelno invazivnoj kardiologiji razvija se i kirurgija koronarnih arterije. Tako 1967. u Clevelandu dr. Rene Favalora izvodi prvo aortokoronarno premoštenje venskim graftom. Iste godine dolazi do daljnjeg napredka interventne kardiologije koja uvođenjem Judkinsove tehnike postaje perkutane i više nezahtijeva kirurške tehnike. Sedam godina nakon Dottera započinje era balonske angioplastike. Vrlo oprezan i detaljno isplaniran početak prati se u radu Andreasa Gruentziga koji 1974.g. čini prvu perifernu balonsku dilataciju, 1976.g. objavljuje rezultate koronarnih balonskih intervencijama ali na životinjama, a godinu dana kasnije za vrijeme kardiokirurške operacije učinio je prvu balonsku koronarnu dilataciju na čovjeku intraoperativno u San

Francisku. Te iste godine (1977.g.) Gruentzig izvodi i prvu perkutanu balonsku dilataciju na budnom bolesniku u laboratoriju za kateterizaciju srca u Zurichu⁸.

1986.g. započinje era stentova. Te godine su Jacques Puel i Ulrich Sigwart ugradili prvi koronarni Wallstent u Toulouseu u Francuskoj. 1997. biva učinjeno više od milion koronarnih angioplastika širom svijeta s čime ta metoda postaje najčešća medicinska intervencija na svijetu. S porastom intervencija pojavili su se i jasno definirani problemi od kojih je restenoza u stentu s učestalošću 20-40% bila najbitnija⁹. Tako u borbi protiv restenoze u stentu 1995.g. počinje projekt razvoja prvog stenta s otpuštanjem lijeka (eng. „drug eluting stent“ – DES), a prva implantacija DES-a u sklopu Ravel studije desila se 2000.g.¹⁰. Danas imamo vrlo veliki broj stentova koji otpuštaju lijekove s vrlo širokim indikacijama¹¹.

1.1.2. Anatomija

Za dobro razumijevanje same ishemijske bolesti ali i principa PCI neophodno je poznavanj anatomije. Primjenjena anatomija koja se danas koristi prilikom selektivne koronarne angiografije nije ograničena samo na anatomiju koronarnih arterija, već obuhvaća praktički čitavo arterijsko stablo.

1.1.2.1. Femoralna i radijalna arterija

Ključno je poznavanje ingvinalne regije odnosno anatomskih odnosa femoralne arterije koja je najčešće mjesto pristupa za perkutanu angiografiju. Femoralna arterija i vena prolaze zajedno ispod ingvinalnog ligamenta koji ide od gornjeg prednjeg grebena ilijačne kosti do tubera pubične kosti. Arterija se nalazi lateralno od vene, a lateralno od same arterije je femoralni živac. Distalnije se femoralna arterija dijeli u arteriju femoris superficijalis (AFS) i arteriju femoris profundu (AFP). Kožna inguinalna brazda nalazi se oko 3cm kaudalnije u odnosu na sam ligament i idealno je mjesto za punkciju femoralne arterije¹². U slučaju preniske punkcije obično se punktira AFS s većim rizikom od nastanka pseudoaneurizme i arteriovenske fistule. S druge strane je inguinalni ligament koji prostorno ograničava intraabdominalnu šupljinu pa u slučaju previsoke punkcije može doći do intraabdominalnog krvarenja.

U proteklom desetljeću radijalna arterija se sve više koristi kao mjesto arterijskog pristupa. Šaka i podlaktica imaju dvostruku arterijsku opskrbu – malo ispod razine kubitalne jame brahijalna arterija se račva u dva terminalna ogranka ulnarnu i radijalnu arteriju. U nastavku radijalna arterija ide vanjskim rubovima podlaktice, prolazi karpalni kanal i dijeli se u dva ogranka koji zajedno s ograncima ularne arterije čine površinski i duboki palmarni arterijski luk. Ovakva anatomija smanjuje rizik ishemijskih komplikacija na minimum. U proksimalnijem dijelu radijalna arterija je prekrivena brahioradijalnim mišićem a 3-5 cm od karpalnog kanala postaje vrlo površna i dohvatljiva za punkciju. Stoga je uobičajeno mjesto punkcije jedan do tri centimetra proksimalnije od stiloidnog nastavka radiusa¹³.

1.1.2.2. Aorta

Anatomija i patologija aorte kao centralne žile arterijskog sustava vrlo je bitna u planiranju i izvođenju kako dijagnostičkih tako o intervencijskih zahvata na koronarnim arterijama. Bilo da se radi o transfemoralnom ili transradijalnom pristupu na kraju sav intervencijski materijal prolazi kroza aortu a ključan je dio uzlazne aorte koji daje tzv. pasivnu potporu kateterima kako bi se moglo lakše sondirati koronarno ušće. Ako se koristi femoralna arterija treba znati da proksimalnije ona prelazi u vanjsku ilijačnu arteriju a ona zajedno s unutrašnjom čini zajedničku ilijačnu arteriju. Dvije ilijačne arterije su terminalne arterije abdominalne aorte. Tu je vrlo bitno poznavanje njihovog kuta, očekivanog promjera i tortuoziteta jer to sve mogu biti dodatni otežavajući čimbenici perkutane intervencije. Radijalna arterija preko brahijalne, aksilarne i arterije subklavije završava u aorti, a poznavanja varijacija aortosubklavijalnog spoja može biti ključno za uspjeh transradijalnog pristupa.

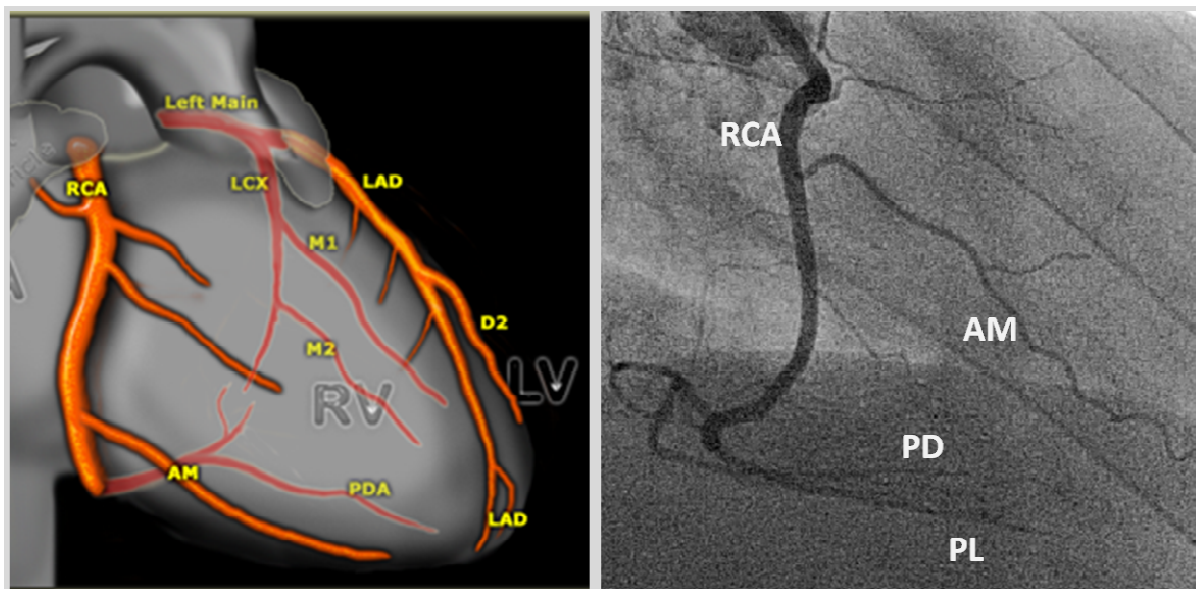
Aorta započinje u gornjem dijelu lijevog ventrikula (LV) gdje je promjera oko 3cm. Aorta se dijeli u torakalnu i abdominalnu. Torakalni dio čini uzlazna (ascendentna) aorta koja zatim zavija prema straga i lijevo preko glavnog lijevog bronha, te čini luk aorte. Na luk se nastavlja silazna (descendentna) aorta koja u prsištu ide uz lijevi rub kralješnice i prolazi u abdominalu šupljinu kroz aortalni hiatus u dijafregmi, i završava značajno manja u odnosu na početni dio torakalne (promjer oko 1.75cm) u visini donjeg ruba četvrtog lumbalnog kralješka dijeleći se u desnu i lijevu zajedničku ilijačnu arteriju¹⁴.

Ascendentna aorta najbitniji je dio aorte sa stajališta intervencijske kardiologije. Ne samo da je to mjesto polazišta koronarnih arterija već kao što je spomenuto sama stijenka uzlazne aorte daje potporu raznim dijagnostičkim i intervencijskim kateterima. Taj dio aorte duljine je oko 5 cm, i pruža se koso prema gore, sprijeda i desno u smjeru osi srca, sve do gornjeg ruba druge desne rebrane hrskavice, pružajući se u blagoj krivini otprilike oko 6cm od unutarnje površine prsne kosti. Na samom početku aorte nalaze se tri manja proširenja nazvana aortni sinusi (sinusi Valsalve). Jedina dva ogranka uzlazne aorte su dvije koronarne arterije. Koronarne arterije polaze blizu početnog dijela aorte iz aortnih sinusa neposredno iznad pripoja semilunarnih listića aortne valvule. Sa starenjem aorta se izdužuje i postaje jače tortuotična, a sam ascendentni dio biva sve vodoravnije položen što zahtijeva veće kateter i koji puta drugačiji tip katetera prilikom intervencije. Mjerenjem dužine i promjera aorte na 336 obdukcijskih uzoraka Mitchell i suradnici su potvrdili od prije poznatu ali zanemarenu spoznaju o proširenju aorte s porastom dobi¹⁵. To povećanje nije povezano s aterosklerozom ili hipertenzijom i čini se da je dio procesa starenja. Opisane se promjene ipak mogu naći i u bolesnika s višegodišnjom hipertenzijom, poststenotičkom dilatacijom aorte ili bolesti stijenke aorte¹⁶. Osim promjena oblika i veličine i kalcifikacije stijenke su sve češće s uznapređovalom dobi. Kalcifikacije u projekciji uzlazne aorte ipak najčešće upućuju na patološke promjene od kojih je ateroskleroza daleko najčešća¹⁵.

1.1.2.3. Koronarne arterije

Jedina dva ogranka uzlazne aorte su dvije koronarne arterije. Koronarne arterije polaze blizu početnog dijela aorte neposredno iznad pripoja semilunarnih listića aortne valvule. **Desna koronarna arterija** (ACD od lat. arteria coronaria dextra) polazi iz desnog prednjeg koronarnog sinusa Valsalve. U početku prolazi između konusa arteriosusa i desne aurikule a zatim u desni dio koronarnog sulkusa, prolazeći prvo od lijevo na desno a zatim na dijafragmalnoj strani srca kao posterodendentni ogranak ide od desno na lijevo kroz stražnji longitudinalni sulkus sve do apeksa srca. Dijeli se na proksimalni, srednji i distalni segment. U većine bolesnika konusna arterija polazi od samog ušća odnosno proksimalnog segmenta arterije, ali često i kao odvojena arterija od desne koronarne arterije. Drugi veći ogranak je sinoatrijska arterija. U svom tjeku daje

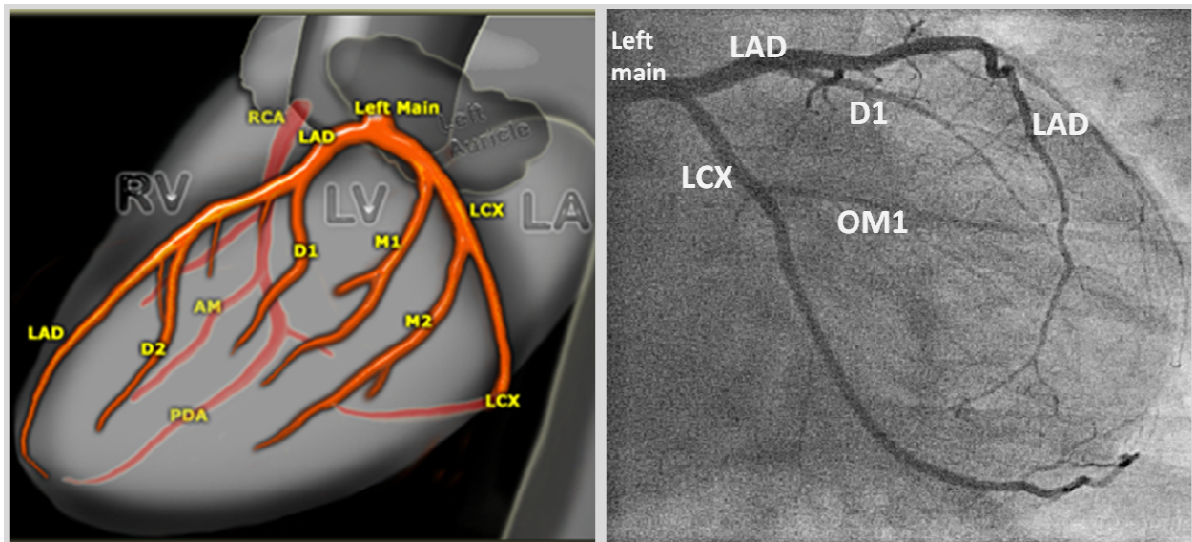
marginalne grane (AM) koje prate margo acutus srca i daju ogranke koji opskrbljuju obje strane desnog ventrikula. Proksimalni segment arterije je dio od samog ušća do polazište prve AM. Sredni segment je dio od prve AM do kruksa srca gdje počinje distalni dio arterije. Neposredno iza kruksa desna koronarna arterija se grana na posterodescendentni (PD) ogranak koji prolazi kroz stražnji intrventrikularni sulkus i daje ogranak za sinoatrijski čvor, desni atrij i stražnju ventrikulsku granu za dio lijevog ventrikula koja također prolazi kroz stražnji longitudinalni sulkus. Dominatnost koronarne arterije inače se određuje na temelju polazišta posterodescendentnog ogranka. Desna dominacija koja se nalazi u 80% bolesnika je kada PD polazi od desne koronarne arterije a lijeva dominacija kada je završni dio arterije cirkumflekse. U slučaju lijevog i desnog PD ogranka govorimo o kodominaciji.



Slika 1.1.-2. Shematski prikaz i prikaz koronarograma desne koronarne arterije s pripadajućim ograncima (RCA – proksimalni dio desne koronarne arterije, AM – akutni marginalni ogranak, PDA – posterodescendentni ogranak, PL posterolateralni ogranak).

Lijeva koronarna arterija veća je od desne i polazi iz lijevog prednjeg koronarnog sinusa. Početni dio se naziva i deblo lijeve koronarne arterije (eng. left main coronary) odmah se dijeli u prednju silaznu granu (LAD od eng. Left anterior descending, lat. Ramus interventricularis anterior) i arteriju cirkumfleksu (ACx lat. art. circumflexa). LAD prvo prolazi iza pulmonalne arterije i zatim ide naprijed između pulmonalne arterije i lijeve aurikule i ulazi u prednji longitudinalni sulkus kroz koji se spušta sve do srčanog

vrška. U svojem tijeku LAD daje niz septalnih i dijagonalnih ogranka za opskrbu oba ventrikula. Anatomski se arterija dijeli u proksimalni, srednji i distalni segment. Prva septalna grana općenito dijeli proksimalni od srednjeg dijela arterije. Dijagonalne grane variraju u promjeru i broju, broje se od proksimalno prema distalno. ACx prati lijevi atrioventrikulski koronarni sulkus, pružajući se prvo lijevo a zatim desno, dosežući gotovo do stražnjeg longitudinalnog sulkusa. ACx daje ogranke za lijevi atrij i za margo obtusus (OM1,2,3) lijevog ventrikula. Upravo kao i grane na stablu koronarne arterije se granaju u sve manje ogranke. Veći ogranaci koji prolaze po površini srca nazivaju se epikardijalne ili velike koronarne arterije dok manji ogranaci ulaze u sam miokard i stoga predstavljaju intramiokardijalne koronarne arterije. Ostijalni segment arterije je samo polazište i početnih 5mm arterije^{17,18}.



Slika 1.1.-3. Shematski prikaz i koronarogram lijeve koronarne arterije s pripadajućim ogranacima (Left main – glavno deblo, LAD – ramus interventricularis anterior, LCx – arterija cirkumfleksa, D – dijagonalni ogranaci, M – marginalni ogranaci).

1.1.3. Fiziologija koronarne cirkulacije

Koronarna je cirkulacija jedinstvena jer opskrbljuje krvlju srce koje je organ odgovoran za stvaranje tlaka i protoka koji omogućuju svim organima u tijelu, uključujući i samo srce, da budu opskrbljeni arterijskom krvlju. Takva jednostavna povezanost može imati duboke posljedice jer ugrožavanje koronarne cirkulacije smanjuje srčanu funkciju pumpe što dodatno smanjuje koronarni protok i dovodi do „circulus vitiosus“. Kako lijevi ventrikul za vrijeme svake sistole dovodi do kompresije vlastitih krvnih žila, koronarni

protok krvi je fazičan i to vrlo mali za vrijeme sistole a maksimalan za vrijeme dijastole. Miokard lijevog ventrikula uzima oko 75% kisika koji dolazi koronarnim arterijama. Zbog toga je dodatna rezerva kisika u koronarnim arterijama značajno ograničena. Koronarna cirkulacija ima svojstvo aktivne autoregulacije, što znači da unutar fiziološkog autoregulacijskog raspona tlaka između 60 i 140mmHg, koronarni protok krvi je prilično konstantan usprkos promjenama arterijskog perfuzijskog tlaka. Aktivna autoregulacija može održati konstantan protok sve dok koronarni krvni tlak ne padne ispod 40-60mmHg, što dovodi do ishemije miokarda. Druga bitna karakteristika koronarne perfuzije je tlak kisika u miocitu kao ključne varijable koja se održava na operativnoj razini s lokalnom metaboličkom negativnom povratnom speregom. Dakle, kada potrošnja kisika u koronarnoj cirkulaciji padne dolazi do početne smanjenja tlaka kisika na nivou miocita što predstavlja glavni lokalni vazodilatacijski signal, koji zatim povećava koronarni protok i smanjuje ishemiju. Vazodilatacijska rezerva je razlika između bazalnog koronarog protoka i protoka nakon maksimalne dilatacije koronarnih arterija.

Klinička implikacija ovakve fiziologije je da redukcija lumena koronarne arterije od 85% u mirovanju i od 45% u maksimalnom opterećenju dovodi do potpunog iskorištenja koronarne vazodilatacijske rezerve, rezultirajući u neprimjereno niskom perfuzijskom tlaku distalno od stenozе, što dovodi do ishemije miokarda ili u mirovanju ili u opterećenju. Učinak različitog stupnja stenozе na koronarni protok objašnjava zašto nije uvijek bitan morfološki stupanj stenozе već njezina funkcionalna značajnost. Ponavljane epizode ishemije mogu dovesti do kronične, ali potencijalno reverzibilne redukcije srčanih kontrakcija ali i rasta kolateralne cirkulacije¹⁹.

1.1.4. Ishemijska bolest srca

Ishemijska bolest srca (IBS) u razvijenim zemljama Zapada najčešći je uzrok smrti, a uzrokuje više smrti, invalidnosti i ekonomskih gubitaka od bilo koje druge bolesti usprkos značajnom smanjenju smrtnosti tijekom protekla tri desetljeća. Koliko je ona česta vidi se iz rezultata velikih studija prema kojima rizik od nastanka ishemijske bolesti tijekom života, za muškarca u dobi od 40 godina, iznosi gotovo četrdesetdevet posto. Prema podacima iz naše zemlje postoji tendencija porasta ishemijske bolesti srca. To je u suprotnosti s drugim razvijenim zemljama, gdje se bilježi smanjenje učestalosti ove

bolesti i do 20%, prvenstveno zahvaljujući dobrom promicanju i provođenju primarne i sekundarne prevencije. Ishemijska bolest u svim dobnim skupinama značajno se češće javlja kod muškaraca nego kod žena (4:1). Međutim, ako se promatra skupina bolesnika u četvrtom desetljeću života, tada taj omjer iznosi 8:1 u "korist" muškaraca, a u dobi iznad 70. godine života omjer se gotovo izjednačava. Najveći broj oboljelih muškaraca nalazi se u životnoj dobi između 50. i 60. godine, a žena između 60. i 70. godina života²⁰.

IBS skup je kliničkih sindroma koji nastaju zbog ishemijske miokarda, koja je posljedica promijenjene koronarne cirkulacije i nesrazmjera potrebe i opskrbe miokarda kisikom. Dijagnoza „ishemijske bolesti srca“ u širem smislu odnosi se na sve bolesti koje dovode do ishemijske miokarda, uključujući i neaterosklerotske bolesti koronarnih arterija. Kako je danas ipak daleko najčešći uzrok ishemijske bolesti ateroskleroza, tako se i dijagnoza „ishemijske bolesti srca“ u užem smislu u svakodnevnoj praksi koristi za opis aterosklerotske bolesti koronarnih arterija. Osnovna aterosklerotska lezija koja dovodi do suženja koronarne arterije je aterosklerotski plak, a ovisno o tipu plaka (stabilni, aktivirani, rupturirani), postojanju trombotske komponente i stupnju opstrukcije imat ćemo različite kliničke manifestacije IBS. Značajno rjeđe ishemijska može biti posljedica drugih bolesti koronarnih arterija. (prirođene anomalije, sistemski vaskulitisi itd.)²¹.

Do ishemijske miokarda dolazi kada postoji neravnoteža između potrebe i opskrbe miokarda za kisikom, a posljedična hipoksija miokarda i anaerobni metabolizam su glavna metabolička obilježja ishemijske. *Potreba miokarda za kisikom* ovisi o nekoliko čimbenika od kojih su najbitniji: srčana frekvencija, kontraktilnost miokarda, tlačno opterećenje ili „afterload“ (iz praktičnih razloga sistolički tlak se uzima kao surogat), i volumno opterećenje odnosno napetost stijenki ventrikula („preload“). S druge strane *opskrba miokarda kisikom* prvenstveno ovisi o koronarnoj cirkulaciji. Normalna koronarna cirkulacija ima dovoljnu vazodilacijsku rezervu za povećanjem protoka kako bi zadovoljila povećanu potrebu za kisikom koja nastaje za vrijeme fizičke aktivnosti ili psihičkog stresa. Za razliku od normalnih, aterosklerotski promijenjene koronarne arterije već u ranim stadijima bolesti, prije nastanka značajnog suženja, gube normalnu vazodilacijsku rezervu zbog čega se nemože primjereno povećati koronarni protok kada poraste potreba miokarda za kisikom (sa ili bez ishemijske ovisno o kompenzacijskim mehanizmima). U toj fazi bolesti to je prvenstveno posljedica disfunkcije endotela sa

smanjenjem stvaranjem dušičnog oksida (NO). Kada aterosklerotski proces dalje napreduje i nastaju značajna suženja, koronarni protok je smanjen već u mirovanju, a u slučaju porasta potrebe miokarda za kisikom dodatni porast protoka je nedovoljan i nastaje ishemija²².

Izolirano gledajući, do suženja koronarne arterije dovodi aterosklerotski plak, a ovisno o tipu plaka imat ćemo različite kliničke sindrome. Tako *stabilni aterosklerotski plak* sa suženjem promjera koronarne arterije za pedeset ili više posto može dovesti do ishemije miokarda (fiksna stenozna) u slučaju *porasta potrebe miokarda za kisikom*. Stabilni aterosklerotski plak može biti uzrok ishemije i ako sužava arteriju za manje od 50%, jer zbog prateće disfunkcije endotela u susjednim „zdravim“ segmentima arterije može doći do koronarnog spazma (dijamička stenozna) i posljedičnog *smanjenja opskrbe miokarda kisikom*. S druge strane *nestabilni plak* je mjesto gdje aterosklerotska bolest u slučaju rupturiranja plaka prelazi u aterotrombotsku, kada zbog nastanka tromba na rupturiranom plaku dolazi do povećanja stupnja stenozne i *smanjenja opskrbe miokarda kisikom*. Takvo pogoršanje može biti prolazno ako se tromb spontano lizira (još jedan oblik dinamičke stenozne), ili trajno ako dođe do organizacije tromba i stvaranja stabilnog aterosklerotskog plaka s većim stupnjem suženja negoli je bio prije nastanka tromba (način progresije odnosno rasta aterosklerotskog plaka). Tromb koji nastaje na mjestu rupturiranog plaka može ne samo povećati stupanj stenozne već i potpuno zatvoriti arteriju (okluzija).

Čimbenici rizika za koronarnu bolest uglavnom su isti kao i čimbenici rizika za ateroskleroze općenito. Međutim, poznato je da neki bolesnici imaju opsežne aterosklerotske promjene npr. karotidnih arterija dok su koronarne arterije uredne (ili obrnuto). Stoga se danas može reći da pojedini čimbenici rizika imaju manju ili veću ulogu za razvoj bolesti na određenim anatomskim mjestima. Tako je za koronarnu bolest „najjači“ čimbenik rizika hiperkolesterolemija, dok je za cerebrovaskularnu bolest to hipertenzija, a za bolest perifernih arterija pušenje.

Veliki čimbenici rizika (pušenje, hipertenzija, hiperkolesterolemija, nedostatak kretanja, dijabetes, itd.) su oni za koje je dokazano da imaju ulogu u nastajanju koronarne arterioskleroze neovisno o drugim čimbenicima. Osim klasičnih čimbenika rizika danas se zbog sve boljeg shvaćanja patofiziologije aterosklerotske bolesti, što se prvenstveno

odnosi na upalnu komponentu i aktivirani plak, prepoznaju i novi čimbenici rizika (fibrinogen, CRP, PAI itd.).

Klinički oblici Kao što je detaljno objašnjeno kod patofiziologije bolesti, ishemija miokarda može biti ili posljedica ograničenog koronarnog protoka fiksnim suženjem koje stvara stabilni plak (dominantan mehanizam kod stabilne angine pektoris), ili zbog novonastalog smanjenja koronarnog protoka koje nastaje kao posljedica stvaranja tromba i/ili vazokonstrukcije odnosno dinamičke stenoze (dominantni mehanizam kod akutnih ishemijskih sindroma). Dakle ovisno o patofiziološkom mehanizmu klinički razlikujemo dvije skupine IBS – kroničnu koronarnu bolest i akutne koronarne sindrome²³.

Tablica 1.1.1. *Klinički oblici ishemijske bolesti*

Kronična koronarna bolest	Akutni koronarni sindromi
Asimptomatska koronarna bolest	Asimptomatska koronarna bolest
Stabilna angina pektoris	Iznenadna srčana smrt
Ishemijska kardiomiopatija	Nestabilna angina pektoris
Vazospastična angina	Akutni infarkt bez ST elevacije (NSTEMI)
Bolest malih koronarnih arterija	Akutni infarkt sa ST elevacijom (STEMI)
	Akutni edem pluća

1.1.4.1. Asimptomatska koronarna bolest

Asimptomatska koronarna bolest je aterosklerotska bolest epikardijalnih (velikih) koronarnih arterija, bez kliničkih manifestacija odnosno bez simptoma. Već više od dvjesto godina angina je prepoznata kao glavni simptom ishemije miokarda. Ipak, tijekom zadnja dva desetljeća kliničke studije jasno pokazuju da je asimptomatska („nijema“) ishemija najčešća manifestacija koronarne bolesti. Između 25 i 45% bolesnika s poznatom koronarnom bolesti ima pokazatelje ishemije miokarda tijekom dana, a većina (više od 75%) tih epizoda ishemije nije praćeno tipičnim anginoznim simptomima ili ekvivalentom angine.

Za kliničara pitanje asimptomatske koronarne bolesti postaje bitno kod bolesnika s poznatom koronarnom bolesti koja je trenutno asimptomatska. Takvi bolesnici, pogotovo

ako imaju objektivne dokaze „nijeme“ ishemije miokarda imaju značajno višu incidenciju kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta u budućnosti.

Obzirom na postojanje ishemije miokarda asimptomatska koronarna bolest može se podijeliti u dvije velike grupe: 1. asimptomatsku koronarnu bolest bez ishemije i 2. asimptomatsku koronarnu bolest s ishemijom miokarda („nijema“ ishemija).

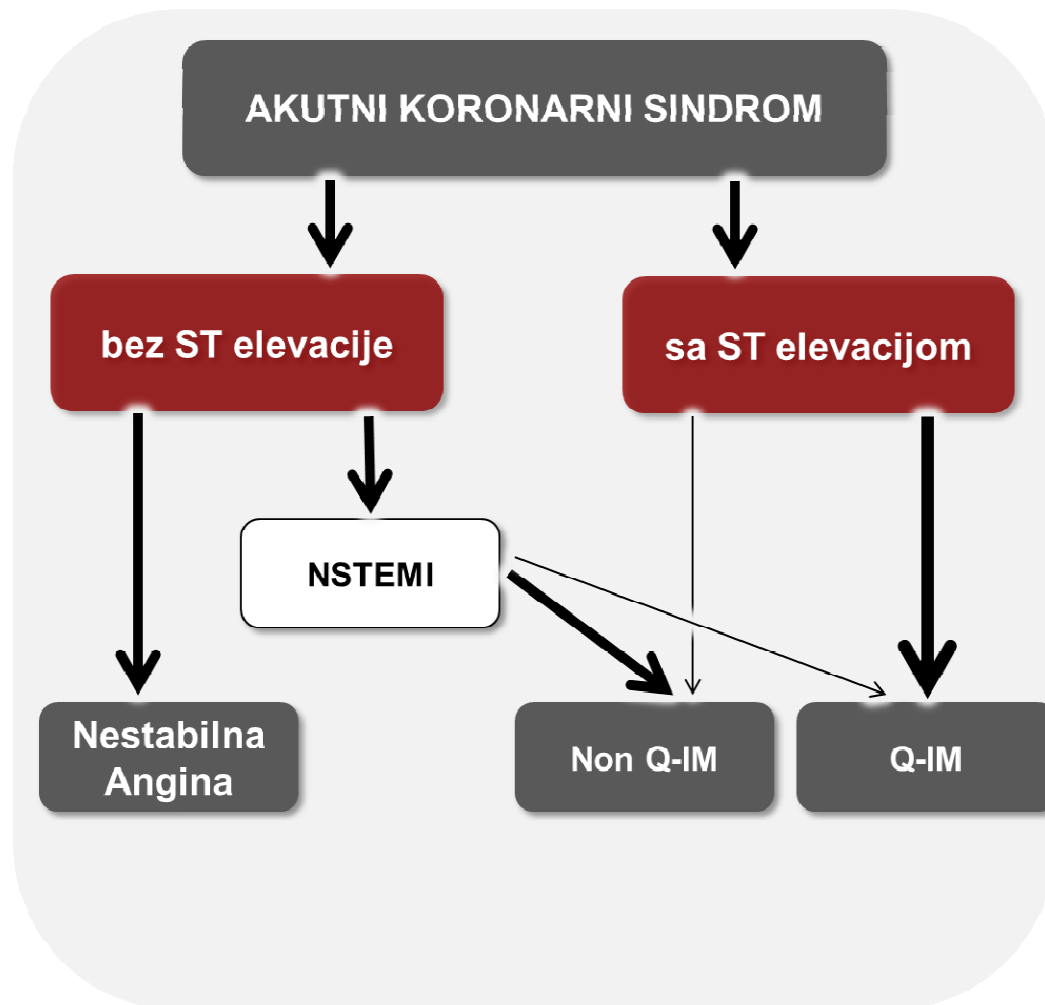
Kod *asimptomatske koronarne bolesti bez ishemije miokarda* postoje aterosklerotske promjene epikardjalnih koronarnih arterija koje ne stvaraju značajnu opstrukciju i posljedičnu ishemije. S druge strane *asimptomatska koronarna bolest s ishemijom miokarda („nijema“ ishemija)* je mnogo ozbiljniji oblik bolesti gdje postoji objektivni dokaz ishemije na elektrokardiogramu, testu opterećenja, ehokardiografiji ili radionuklidnim metodama, a bez prateće angine odnosno boli u prsima ili njezina ekvivalenta. To je ustvari najčešći oblik manifestacije koronarne bolesti i čini više od 75% svih epizoda ishemije tijekom dnevnog života. Česta je u bolesnika s različitim koronarnim sindromima i obično se otkriva rutinskim testom opterećenja ili kontinuiranim 24-satnom elektrokardiografijom. Epizode „nijeme“ ishemije mogu proći potpuno nezapaženo, ali mogu završiti i fatalno. Iznenadna smrt iz "punog zdravlja" često se tumači nijemom ishemijom i početna je manifestacija koronarne bolesti u 18% bolesnika, a više od polovice iznenadnih smrti se dešava bez prethodne anamneze ishemijske bolesti²⁴.

1.1.4.2. Stabilna angina pectoris

Stabilna angina pectoris je klinički sindrom kronične koronarne bolesti koji karakterizira tipična retrosternalna bol ili nelagoda u prsima, ili atipični simptomi kao što su dispneja (ekvivalent angine)²². Simptomi su najčešće izazvana fizičkim naporom ili stresnim emocijama, odnosno svim situacijama koje mogu povećati potrošnju kisika u miokardu. Tegobe su ograničenog trajanja i prestaju prekidom aktivnosti koja ih izaziva ili nakon primjene nitroglicerina. Kako je već spomenuto stabilnu anginu pectoris karakterizira stabilni aterosklerotski plak koji značajno sužava koronarnu arteriju, zbog čega u slučaju povećane potrebe miokarda za kisikom nije moguće primjereno povećanje protoka krvi pa dolazi do ishemije miokarda²⁵.

1.1.4.3. Akutni koronarni sindrom

Naziv akutni koronarni sindrom odnosi se na skup kliničkih sindroma uzrokovanih naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda. Obuhvaća spektar od nestabilne angine pektoris i infarkta miokarda bez ST elevacije na EKG-u (NSTEMI prema engl. «non-ST elevation myocardial infarction»), do infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI prema engl. «ST elevation myocardial infarction»). U užem smislu riječi akutni koronarni sindrom odnosi se na nestabilnu anginu pektoris i NSTEMI, jer ova oba oblika imaju istu patofiziološku osnovu (aktivirani plak s neokluzivnim tromбом) i isti terapijski pristup²⁶. Jedan od najvažnijih patofizioloških mehanizama u nastanku akutnog koronarnog sindroma je “pucanje” aterosklerotskog plaka u vidu rupture, fisure ili erozije pokrovne ploče sa stvaranjem neokluzivnog tromba iznad toga²⁷. Zbog kontakta kašastog sadržaja aterosklerotskog plaka s intravaskularnim sadržajem pokreću se brojni patofiziološki procesi koji završavaju stvaranjem ugruška, koji nepotpuno (nestabilna angina), potpuno ali prolazno (*NSTEMI*), ili potpuno i trajno (*STEMI*) okludira lumen koronarne krvne žile. Ruptura plaka najčešće nastaje u tzv. nestabilnim, vulnerabilnim ili ranjivim plakovima s obilnim kašastim lipidnim sadržajem koji je od lumena žile odvojen tankom pokrovnom pločom. Takvi plakovi nazivaju se i aktivirani zbog upalne komponente koja čini takav plak još ranjivijim²⁸. Tome znatno doprinose makrofagi s lučenjem metaloproteinaza. U tim su procesima aktivni i tumor nekrotizirajući faktor i interferon, a povišena je i razina C –reaktivnog proteina kao indirektni poakazatelj upalnih zbivanja.



Slika 1.1.-4. Shematski prikaz kliničkih sindroma koji čine akutni koronarni sindrom.

Pucanjem plaka i omogućavanjem kontakta subendotelnih adhezivnih proteina i ekstracelularnog matriksa s intravaskularnim sadržajem, aktiviraju se trombociti koji adheriraju na glikoproteine Ia i Ib i otpuštaju proagregatorne medijatore kao što je serotonin, tromboksan A_2 i adenzin difosfat (ADP). Aktivira se koagulacijska kaskada i stvara se trombin koji dalje stimulira agregaciju trombocita i aktivaciju endotelih stanica. Krajnji rezultat opisanih promjena su progresivno stvaranje tromba i subtotalna ili akutna okluzija koronarne krvne žile. Povećana aktivnost fibrinogena i faktora VII značajni su čimbenici u razvoju akutnog koronarnog sindroma.

Ključni dijagnostički postupak u bolesnika sa suspektnim akutnim koronarnim sindromom je snimanje EKG-a u mirovanju. Karakteristične EKG promjene u

bolesnika s akutnim koronarnim sindromom su promjene ST spojnice i T vala. Drugi ključni čimbenik dijagnoze su *biokemijski biljezi oštećenja miokarda*. Određivanje razine srčanog troponina T u serumu ima ključnu ulogu u procjeni veličine nekroze miokarda. Troponinski se kompleks sastoji od tri različita strukturalna proteina (troponin T, I i C), smještena na tankom vlaknu kontraktilnog aparata skeletnih i srčanog mišića. Kardijalni oblici izoenzima troponina T i I nalaze se isključivo u miocitima. Zbog toga je otkrivanje porasta troponina T i I specifično za oštećenje miokarda i predstavlja «zlatni standard» za određivanje nekroze miokarda (vrijednosti troponina T > 0.1 µg/ml). Povišene vrijednosti biljega nekroze, kao što je CK-MB i troponin, omogućuju razlikovanje bolesnika s NSTEMI od onih s nestabilnom anginom. Isto tako postoji direktna korelacija između razine porasta troponina i mortaliteta.

Blaži porast vrijednosti troponina T ili troponina I u serumu, uz normalne vrijednosti CK-MB, temelj su dijagnosticiranja tzv. «mikroinfarkta» ili «minimalnog oštećenja miokarda». Početno povišenje troponina u perifernoj krvi u bolesnika s infarktom miokarda događa se nakon 3 do 4 sata uz trajno povišenje do 2 tjedna. Porast troponina u plazmi može otkriti oštećenje miokarda i u jedne trećine bolesnika s nestabilnom anginom pectoris u kojih nije povišen CK-MB. Radi potvrđivanja ili isključivanja oštećenja miokarda potrebno je ponoviti mjerenje nakon prvih 6 do 12 sati, te nakon novih ataka boli u prsima. Troponin može ostati povišen tijekom 1 do 2 tjedna što može otežati otkrivanje rekurentne nekroze u bolesnika sa svježim infarktom miokarda.

U procjeni prognoze bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ključnu ulogu ima nalaz EKG. Bolesnici s visokim rizikom za razvoj nepovoljnih koronarnih događaja imaju novonastalu denivlaciju ST segmenta > 0.05 mV, novonastalu inverziju T valova ili pojavu bloka lijeve grane. Stupanj povišenja vrijednosti troponina u serumu direktno korelira s veličinom rizika za razvoj infarkta mioakarda u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. Povišena razina fibrinogena i C-reaktivnog proteina u krvi imaju isto značenje.

1.1.4.4. Infarkt miokarda (sa ST elevacijom)

Infarkt miokarda sa ST elevacijom najteži je oblik akutnog koronarnog sindroma. Prema klasičnoj definiciji infarkt miokarda je smrt stanica miokarda uslijed potpunog prekida koronarne cirkulacije, koji je u većini slučajeva posljedica trombotske okluzije koronarne arterije na mjestu aktiviranog aterosklerotskog plaka. Elektrokardiografski nalaz ST elevacije je samo neizravni pokazatelj da ishemija zahvaća sva tri sloja srčanog mišića (endokard, miokard i epikard). Usprkos značajnom napretku u dijagnostici i terapijskom pristupu tijekom protekla četiri desetljeća, visoka incidencija i stopa smrtnosti kod infarkta miokarda sa ST elevacijom nije se uspjela značajnije smanjiti²⁹.

Infarktu miokarda sa ST elevacijom prethodi potpuni prekid cirkulacije odnosno okluzija pripadajuće koronarne arterije. Najčešći uzroka takve okluzije je akuto nastali tromb na bazi rupturiranog aterosklerotskog plaka. Proces aterosklerotskog suženja koronarnih arterija je strogo individualan i može biti vrlo spor i postepen, dok je u oko 50% slučajeva dramatično brz, s rupturom ili fisurom aterosklerotskog plaka, koji je do tada neznačajno sužavao lumen koronarne arterije (manje od 50%). Posljedica rupture/fisure ili postupnog progresivnog suženja je konačni prekid cirkulacije kroz koronarnu arteriju sa razvojem infarkta. Veličinu infarkta određuje i lokalizacija, odnosno mjesto okluzije koronarne arterije³⁰.

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 1979. Godine, a danas su još uvijek aktualni, dijagnoza akutnog infarkta se zasniva na prisustvu barem dvaju od tri karakteristična pokazatelja: 1. osjećaju nelagode u prsištu, 2. porast specifičnih enzima (tropinin i CK-MB) i 3. tipičnim promjenama u EKG-u s formiranjem Q zupca. Prema zadnjem Konsenzusu definicija infarkta miokarda doživila je velike promjene³¹.

1.1.4.5. Ostali oblici koronarne bolesti

Kod dijela bolesnika s dokazanom ishemijom miokarda na neinvazivnim testovima, koronarografijom se nemogu prikazati značajne promjene na koronarnim arterijama koje bi objasnile utvrđenu ishemiju. U ovakvih bolesnika ishemija se može protumačiti ili funkcionalnim poremećajima koronarnih arterija (vazospazam, kompresija arterije nenormalnim miokardom), ili bolesti arterija koje se ne mogu prikazati koronarografijom („male“ intramiokardne arterije).

Prinzmetalova angina je koronarni sindrom karakteriziran epizodama bolnih senzacija tipa angine pectoris povezanih s elevacijom ST segmenta u elektrokardiogramu. Osnovni morfološki supstrat je spazam epikardnih koronarnih arterija, koje su u određenom broju slučajeva nesignifikatno aterosklerotski sužene³². Kod bolesnika s Prinzmetalovom anginom teško je uhvatiti epizodu ishemije obzirom da se ona najčešće nemože isprovocirati testom opterećenja. Stoga je ovo jedini oblik ishemijske bolesti gdje kontinuirani EKG (Holter) ima prednost pred svim oblicima testa opterećenja.

Bolesti povezane s promjenama na razini koronarne mikrocirkulacije. Kada govorimo o koronarnoj bolesti obično se to odnosi na aterosklerotske opstruktivne promjene na epikardijalnim koronarnim arterijama. Postoji međutim čitav niz patoloških zbivanja koje zahvaćaju i male (intramiokardijalne) koronarne arterije i koronarnu mikrocirkulaciju koju čine rezistentne arteriole, kapilare i venule, a imaju nezamjenjivu ulogu u regulaciji opskrbe miokarda krvlju i hranjivim činiocima. Jedan od takvih entiteta je i *srčani sindrom X* koji se može se opisati i kao angina pectoris s urednim koronarnim arterijama, a karakterizira ga: 1. anginozne ili angini srodne tegobe u prsištu, koje se javljaju u opterećenju, 2. depresija ST spojnice tijekom ergometrijskog testiranja i 3. uredan nalaz koronarnih arterija na koronarografiji bez spontanog ili provocirajućeg spazma epikardnih koronarnih arterija³³.

1.1.5. Liječenje ishemijske bolesti srca

Kada se analizira suvremeni pristup i liječenje ishemijske bolesti, mora se istaknuti da praktički ne postoji terapijski stereotip. Kod svakog bolesnika koji ima manifestnu bolest treba provesti liječenje simptoma, smanjenje ishemije i njenih komplikacija, redukciju rizika za razvoj trombotske komponente odnosno akutnog koronarnog sindroma i iznenadne smrti (akutna stabilizacija plaka), liječenje akutnog koronarnog sindroma (redukcija trombotske komponente i reperfuzija), te s dugoročnog aspekta kao najbitnije provesti mjere sekundarne prevencije koje bi donekle trebale garantirati usporenje progresije aterosklerotske bolesti koronarnih arterija (kronična stabilizacija plaka). Mnogi od ovih terapijskih segmenata se preklapaju, pa primjenjujući jedan lijek ili metodu ostvarujemo često više od jednog od navedenih ciljeva. Danas se zna da je osnovni patofiziološki poremećaj kod ishemijske bolesti srca nesrazmjer između potreba miokarda i opskrbe

miokarda kisikom. Tako su i svi oblici liječenja primarno umjereni na smanjenje ili otklanjanje ishemijske djelovanjem preko povećanja opskrbe i smanjenja potražnje, a ovisno o obliku i stupnju razvoja bolesti više se djeluje ili na opskrbu (pogotovo akutni sindromi) ili na potražnju (kod kronične ishemijske bolesti). Opisani ciljevi mogu se postići medikamentim liječenjem i/ili jednom od revaskularizacijskih metoda koja može biti medikamenta, perkutana i kirurška.

1.1.5.1. Optimalna medikamentna terapija

Optimalna medikamentna terapija (OMT) se definira kao kombinacija svih indiciranih lijekova u maksimalnim mogućim dozama i ona je obično prvi korak prema rješavanju simptoma i ishemijske kod bolesnika s koronarnom bolešću³⁴, ali i kljane akutne i kronične stabilizacije aterosklerotičkog plaka. Ako su oba cilja postignuta, u tom slučaju u nekih bolesnika daljnji revaskularizacijski postupci nisu potrebni a kod nekih se mogu odgoditi s ciljem što poštenijeg liječenja. Upravo je Courage studija pokazala je da je OMT kao početni oblik liječenja u bolesnika sa stabilnom anginom pektorisa jednako uspješna u smanjenju rizika od smrti, infarkta miokarda ili drugih velikih kardiovaskularnih događaja isto kao i kombinacija PCI-e i medikamentne terapije^{35,36}. Kao što je spomenuto shematiziranog pristupa nema pa su tako i OMT kao i ciljevi liječenja različiti za različite oblike ishemijske bolesti.

Asimptomatska koronarna bolest Liječenje asimptomatske ishemijske ne razlikuje se značajnije od liječenja klasične angine. Na prvom mjestu treba provesti strogu *sekundarnu prevenciju* kako bi se spriječila progresija bolesti. Kod angine pektorisa uobičajena klinička praksa je usmjerena prvenstveno na redukciju simptoma, tako da se kod dijela bolesnika javlja „nijema“ ishemijska kao posljedica medikamentne terapije provedena prema simptomima, ali sa rezidualnom ishemijskom. Dakle i kod stabilne angine pektorisa, a tako i kod asimptomatske ishemijske, *medikamentno liječenje* treba prvenstveno usmjeriti na redukciju ishemijske miokarda a ne samo na smanjenje simptoma. Jednom utvrđena asimptomatska ishemijska zahtijeva obavezno primjenu antiishemijskih lijekova, i to na prvom mjestu onih koji smanjuju potrebu miokarda za kisikom (najučinkovitiji su beta blokatori). Liječenje asimptomatske ishemijske smanjuje ukupni rizik od kardiovaskularnih događaja uključujući i mortalitet tih bolesnika.

Stabilna angina pectoris Dva su osnovna cilja liječenja stabilne angine pectoris: (1) poboljšanje prognoze bolesnika što prvenstveno uključuje prevenciju akutnog infarkta miokarda i smrti, te (2) smanjenje ili uklanjanje bolesnikovih tegoba. Terapijski napori trebaju biti prvenstveno usmjereni prema smanjenju učestalosti pojave nestabilnih plakova odnosno novih trombotskih događanja, kao i sprječavanju razvoja zatajivanja srca³⁷. Terapijske mjere teže i smanjenju aktivacije trombocita te koagulacijske i upalne aktivnosti koje stvaraju dispoziciju za trombotsku okluziju. *Antitrombocitna terapija* uključuje *acetilsalicilnu kiselinu* koja blokira stvaranje trombocitnog aktivatora tromboksana A₂ u ciklusu arahidonske kiseline i *klopidogrel* i *tiklopidin*, koji spadaju u skupinu tienopiridina koji blokiraju trombocitni aktivator ADP. Niske doze acetilsalicilne kiseline mogu se preporučiti većini bolesnika sa stabilnom anginom pectoris, a klopidogrel je rezerviran za neke skupine bolesnika. *Antihiperlipemici* - brojni su pokusi pokazali da terapija statinima u primarnoj i sekundarnoj prevenciji smanjuje rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija. Statini smanjuju rizik aterosklerotskih komplikacija sniženjem vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida inhibicijom sinteze kolesterola, ali i pleotropnim djelovanjem kao što su antiinflamatorni i antitrombotski učinci. *Beta adrenerički blokatori* - analize velikih pokusa pokazale su da upotreba betablokatora u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda u dugotrajnoj sekundarnoj prevenciji smanjuje rizik smrti ili ponovnog infarkta za 24% do 30%. Na temelju evidentnih pozitivnih učinaka betablokatora u bolesnika s anginom pectoris, a koji su ranije preboljeli infarkt miokarda ili zatajenje srca, danas se smatra da betablokatori trebaju biti u prvoj liniji antianginalne terapije u bolesnika bez kontraindikacija za tu terapiju. *Blokatori kalcijevih kanala* - današnji je stav eksperata Europskog kardiološkog društva da nema dokaza da upotreba blokatora kalcijevih kanala utječe na prognozu bolesnika sa stabilnom anginom pectoris. Ipak, mogu biti alternativa beta blokatorima u bolesnika bez zatajivanja srca koji ne podnose beta blokatore. Blokatori kalcijevih kanala su posebno učinkoviti u bolesnika s vazospastičnom (Prinzmetalovom) anginom. U cilju smanjenja simptoma i ishemije najčešće upotrebljavani lijekovi su organski nitrati, betablokatori i antagonisti kalcija. *Nitrati kratkog i dugog djelovanja*. Antiishemijsko djelovanje nitrata temelji se na venskoj dilataciji i smanjenju dijastoličkog punjenja srca čime se smanjuje intrakardijski tlak i

omogućuje poboljšanje subendokardijske perfuzije. Dodatno djelovanje je i koronarna vazodilatacija smanjenje koronarnog spazma.

Akutni koronarni sindrom (bez ST elevacije) Cilj liječenja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom je stabilizacija i «pasivizacija» akutne koronarne lezije, ublažavanje simptoma, liječenje rezidualne ishemije, smanjenje oštećenja miokarda, produljenje života i dugotrajna sekundarna prevencija^{26,38}. Početna stabilizacija akutnih promjena u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ne znači automatski i stabilizaciju osnovnog patološkog procesa. Rijetki su podaci o trajanju procesa cijeljenja nakon rupture plaka. Antitrombotsko liječenje (ASK, klopidogrel, nefrakcionirani ili nisko molekularni heparin, inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa) primjenjuje se zbog prevencije daljnje tromboze. Dugotrajnom antitrombotskom terapijom nastoji se smanjiti rizik nastanka neželjenih događaja i/ili prevenirati progresiju rupture plaka do potpune okluzije koronarne arterije. Antiishemijsko liječenje (beta blokatori, nitrati, antagonisti kalcija) prvenstveno smanjuje potrebu za kisikom. Često je potrebna koronarna revaskularizacija perkutanom koronarnom intervencijom ili kirurška revaskularizacija zbog liječenja rekurentne ili rezidualne ishemije koja perzistira usprkos medikamentnom liječenju. Obzirom da intrakoronarna tromboza igra veoma važnu ulogu u nastanku akutnog koronarnog sindroma, primjenjuju se lijekovi koji indirektno inhibiraju trombin kao što je *nefrakcionirani heparin* ili *nisko molekularni heparin*. *Heparin* predstavlja ključnu sastavnicu antitrombotskog liječenja akutnog koronarnog sindroma. Antitrombocitni lijekovi osim već spomenute acetilsalicilne kiseline obuhvaćaju tzv. tienopiridine; tiklopidin i klopidogrel, te inhibitore receptora glikoproteina IIb/IIIa. Klopidogrel u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom je prema rezultatima kliničke studije CURE³⁹, doveo do 20% smanjenja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda ili moždanog udara u usporedbi samo s uzimanjem aspirina u visokorizičnoj i niskorizičnoj skupini bolesnika s nestabilnom anginom pectoris i NSTEMI. Ta se kombinacija preporuča svim bolesnicima s akutnim koronarnim sindromom koji nemaju izražen rizik krvarenja. Ukoliko je predviđena PCI klopidogrel se daje u dozi zasićenja od 300 do 600 mg, a nastavlja se dnevnom dozom od 75 mg u trajanju od oko godinu dana. *Inhibitori receptora glikoproteina IIb/IIIa*, se danas primjenjuju u liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, uz acetilsalicilnu

kiselinu i male doze heparina, u svih bolesnika s akutnim koronarnim sindromom s povišenim vrijednostima troponina T ili troponina I. To su bolesnici s visokim rizikom, koji su najčešće kandidati za invazivnu perkutanu intervenciju.

U liječenju bolesnika s akutnim koronarnim sindromom danas su aktualna dva strateška pristupa: *rana konzervativna strategija* i *rana invazivna strategija*. Rana konzervativna strategija obuhvaća izvođenje koronarografije samo u bolesnika s visokim rizikom. U ranoj invazivnoj strategiji, svi bolesnici neovisno o procijenjenom riziku, bez jasnih kontraindikacija za koronarnu revaskularizaciju, rutinski se podvrgavaju koronarografiji i revaskularizaciji ako je potrebna. *koja se vrši unutar 48 sati od prijema u bolnicu*

Akutni infarkt miokarda (sa ST elevacijom) Bolesniku s infarktom sa ST elevacijom u akutnoj fazi (unutar 24 sata) ako nema kontraindikacije indicirana je jedna od reperfuzijskih strategija bilo da se radi fibrinolizi ili primarnoj PCI.

1.1.5.2. Revaskularizacija miokarda

Posljednja dva desetljeća 20. stoljeća obilježena su spektakularnim razvojem invazivnih kardioloških intervencijskih zahvata posebno u liječenju ishemijske bolesti srca. Od 1977 god. kada je *perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA)* uvedena u kliničku praksu (Andreas Gruentzig), tehnološki napredak s uvođenjem intrakoronarnih stentova i akumulirano iskustvo operatera omogućilo je široku primjenu ove tehnike u liječenju koronarne bolesti. Danas je znanstveno dokazano da se 80% svih koronarnih bolesnika liječi bolje ili jednako učinkovito perkutanom revaskularizacijom nego kardiokirurškim metodama⁴⁰.

Revaskularizacija miokarda obuhvaća sve postupke kojima se omogućuje uspostava normalne opskrbe ishemičnog miokarda kisikom. Razlikujemo tri oblika – medikamentu, perkutanu i kiruršku revaskularizaciju miokarda. Medikamentna reperfuzija (fibrinoliza) vrlo rijetko dovodi i do prave revaskularizacije, jer obično zaostaje značajno suženje a s njime i rezidualna ishemija. Dakle, potpunu revaskularizaciju možemo postići ili perkutnom koronarnom intervencijom ili kirurškim aortokoronarnim premoštenjem.

Nekirurška revaskularizacija miokarda perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) sastoji se u mehaničkoj revaskularizaciji ili mehaničkom proširenju-dilataciji potpuno okludirane ili značajno sužene arterije, arterijske i/ili venske prenosnice. Izolirana

dilatacija balonom (PTCA) se sve manje koristi, tako da danas u više od 80% bolesnika PCI uključuje i ugradnju stenta - intraluminalnu ekspanziju metalnog mrežastog podupirača na mjestu suženja čija je glavna uloga održavanje lumena krvne žile trajno otvorenim i što većim. Kriteriji uspješnosti zahvata su slijedeći: angiografska rezidualna stenoza < 20% uz urednu brzinu protoka krvi u pripadnoj koronarnoj arteriji, izostanak periproceduralnih komplikacija i komplikacija tijekom hospitalizacije.

Kirurška revaskularizacija miokarda U početku se kirurški pristup razvijao u dva pravca. Jedna je skupina kirurga primjenjivala lokalnu endarterektomiju, dok su drugi išli smjerom direktne revaskularizacije srca anastomoziranjem venskog grafta (Garret 1964, Favalaro 1968) ili unutarnje grudne arterije (Kolesov 1964) s oboljelom koronarnom arterijom (CABG, od engl. coronary artery bypass grafting). Indikacije za kiruršku revaskularizaciju miokarda mijenjaju se pod pritiskom interventne kardiologije koja bolesniku nudi manje invazivnu opciju liječenja. Poznavanje prednosti i mana pojedinih oblika liječenja ishemične bolesti srca imperativ je liječnika koji se susreće sa ovim profilom bolesnika. Prednost kirurške opcije pred perkutanom koronarnim intervencijama proporcionalna je rizičnosti bolesnika. Iz navedenog proizlazi da su kirurški kandidati najčešće bolesnici sa difuznom i višežilnom koronarnom bolesti, opterećeni značajnim komorbiditetima i reduciranom ejijskom frakcijom⁴¹. Kirurška revaskularizacija osim što poboljšava dugoročno preživljenje takvih bolesnika također poboljšava i kvalitetu života. Iako su perkutane koronarne intervencije vrlo primamljiva alternativa kirurškoj revaskularizaciji srca, one su opterećene većim rizikom potrebe za ponovnom revaskularizacijom. Nadalje, kirurško liječenje teške višežilne koronarne bolesti dovodi do redukcije mortaliteta u usporedbi sa invazivnim kardiološkim metodama. Unatoč činjenici da kirurška revaskularizacija podvrgava bolesnika riziku opće anestezije, mehaničke ventilacije i eventualno ekstrakorporalne cirkulacije, rezultati u bolesnika u kojih je ona indicirana superiorni su bilo kojem drugom terapijskom modalitetu⁴².

1.1.6. Indikacije za PCI

S razvojem tehnologije i unaprijeđenjem vještina PCI je tijekom posljednjeg desetljeća postala najprimjenjivija terapijska intervencija u razvijenim zemljama. Odluka za PCI i

ugradnju koronarnog stenta važna je i treba se temeljiti na čvrstim kliničkim dokazima. Stoga su strukovna društva kako bi osiguralo standardizirane kriterije za perkutanu evaskularizaciju izradila smjernice za PCI. Prve takve smjernice objavljene su od strane američkih društava (AHA/ACC) 1993.g. s nizom revizija do danas⁴³. Prve smjernice Europskog kardiološkog društva objavljene su 2005.⁴⁴. Ipak, mora se uzeti u obzir da je medicina znanost koja se stalno mijenja te se indikacije za perkutanu revaskularizaciju mogu mijenjati kao rezultat novonastalih kliničkih spoznaja i rezultata velikih kontroliranih studija. Tako su i nove smjernice Europskog kardiološkog društva nanovo promijenile pristup koronarnoj revaskularizaciji¹¹.

U kalsifikaciji Europskog kardiološkog društva postoje tri klase indikacije za revaskularizaciju miokarda odnosno PCI, definirane kako slijedi¹¹:

preporuke prema razredima:

- I Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura uporabljiv i učinkovit
- II Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije
- IIa Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti
- IIb Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna
- III Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv

razina dokaza (potkrijepljenosti)

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

1.1.6.1. Stabilna angina pectoris i asimptomatska ishemija

Ovisno o simptomatskom i funkcionalnom statusu, te anatomskoj sloeznosti stabilna koronarna bolest se može liječiti samo optimalom medikamentnom terapijom, ili s OMT u kombinaciji s revaskularizacijom, bilo perkutanom ili kirurškom. Glavne indikacije za

revaskularizaciju su i dalje prisutni simptomi usprkos provedenoj OMT-i i/ili sama prognoza bolesti. Ključni čimbenik pri odluci o revaskularizaciji je dokaz postojanja značajnije ishemije. Negativan utjecaj ishemije na prognozu odnosno na klinički ishod (smrt, infarkt, aktni koronarni sindromi angina) dobro je poznat već zadnja dva desetljeća⁴⁵. U randomiziranim studijama dokazano je da simptomatski bolesnici bez značajnije ishemije nemaju prognostički benefit od revaskularizacije, koji je dokazan u onih bolesnika sa opsežnom ishemijom čak i ako su bili bez simptoma⁴⁶. Dakle, treba još jednom istaknuti da danas revaskularizacija ima dva cilja: 1. Poboljšanje kvalitete života odnosno smanjenje perzistentnih i ograničavajućih simptomima (nakon provedene OMT), i 2. poboljšanje prognoze odnosno preživljenja na temelju prognostičkih podataka (patoanatomskog nalaza i/ili opsega ishemije).

Tablica 1.1.2. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju miokarda kod stabilne angine pektoris.¹¹

	Klasa	Podjela koronarne bolesti prema anatomiji	Nivo
Za prognozu	I	Deblo LCA > 50%	A
	I	Stenoza proksimalne LAD > 50%	A
	I	2VD ili 3VD sa sistoličkom disfunkcijom LV	B
	I	Dokazno veliko područje ishemije (>10% LV)	B
	I	Jedina preostala prohodna koronarna arterija sa stenozom > 50%	C
Za simptome	III	1VD bez proksimalne LAD i s < 10% ishemije	A
	I	Stenoza > 50% s ograničavajućom anginom ili ekvivalentom bez zadovoljavajućeg odgovora na OMT	A
	Ila	Zaduha ili KZS i vijabilni miokard ili ishemija >10% LV koje opskrbljuje arterija sa stenozom > 50%	B
	III	Bez ograničavajuće angine uz OMT	C

Kada se postavi indikacija za revaskularizaciju slijedi odluka koji oblik revaskularizacije primjeniti. U europskim smjernicama iz 2005.g. u velikom broju slučajeva perkutani pristup je u najmanju ruku mao isti razred preporke kao i kirurška revaskularizacija. Takav stav je promijenjen u smjernicama iz 2010.g. gdje se prednost daje kirurškoj opciji u značajng dijela bolesnika. Jedna od ključnih studija čiji rezultati daju prednost kardijalnoj kirurgiji je „SYNTAX“ studija kojom se nije uspjela dokazati neinferiornost PCI-e u odnosu na „by-pass“ kirurgiju kod bolesnika s višežilnom koronarnom bolešću⁴⁶.

Tablica 1.1.3. Preporuke Europskog kardiološkog društva za za odabir vrste revaskularizacije (kirurška – CABG ili perkutana – PCI) kod stabilne angine pektoris.¹¹

Prednost CABG	Prednost PCI	Podjela koronarne bolesti prema anatomiji
IIb	I	1VD ili 2VD bez proksimalne LAD
I	IIa	1VD ili 2VD s proksimalnom LAD
I	IIa	3VD s jednostavnim lezijama, moguća potpuna revaskularizacija s PCI, SINTAX score ≤ 22
I	III	3VD sa složenim lezijama, nije moguća potpuna revaskularizacija s PCI, SINTAX score > 22
I	IIa	Deblo LCA (izolirano ili s 1VD, ostijalni ili srednji segment)
I	IIb	Deblo LCA (izolirano ili s 1VD, distalni segment/bifurkacija)
I	IIb	Deblo LCA + 2VD ili 3VD, SYNTAX score ≤ 32
I	III	Deblo LCA + 2VD ili 3VD, SYNTAX score > 32

1.1.6.3. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije

Koad akutnog koronarnog sindroma indikacije za revaskularizaciju se značajno razlikuju u odnosu na stabilnu ishemijsku bolest. Tu je ključni čimbenik vrijeme, a perkutani pristup za razliku od kirurškoga daje mogućnost intervencije u vrlo kratkom vremenskom

roku. Ipak, bolesnici s ACS-nSTE čine vrlo heterogenu skupinu i rana stratifikacija rizika je ključ odabira bolesnika s akutnim koronarnim sindromom.

*Tablica 1.1.4. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za koronarografiju i perkutanu revaskularizaciju miokarda kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije.*¹¹

Klasa	Karakteristike bolesnika	Nivo
I	Invazivna strategija je indicirana: <ul style="list-style-type: none"> GRACE score > 140 ili barem jedan kriterij visokog rizika Ponavljanim simptomima Ishemijom na testu opterećenja 	A
I	Rana invazivna strategija (<24sata) je indicirana: <ul style="list-style-type: none"> GRACE score > 140 ili višestruki kriteriji visokog rizika 	A
I	Kasna invazivna strategija (unutar 72 sata) je indicirana: <ul style="list-style-type: none"> GRACE score < 140 ili nepostojanje kriterija visokog rizika Ali s ponavljanim simptomima ili ishemijskom na testu opterećenja 	A
IIa	Hitna koronarna angiografija (<2sata) mora se razmotriti: u bolesnici s vrlo visokim ishemijskim rizikom (refraktorna angina, pridruženo zatajivanje srca, hemodinamska nestabilnost ili aritmija)	C
III	Invazivna strategija se nesmije primjeniti: <ul style="list-style-type: none"> Uz niski sveukupni rizik Uz specifični visoki rizik za invazivnu dijagnostiku ili intervenciju 	A

I dalje najveća dilema ostaje dali u ranoj fazi primjeniti ranu invazivnu ili konzervativnu strategiju. Kontrolirana randomizirana ispitivanja pokazala su da rana invazivna strategija smanjuje tešku ponovnu ishemijsku i kliničke indikacije za ponovnom hospitalizacijom i revaskularizacijom. Iste studije pokazale su jasnu redukciju smrtnosti i infarkta⁴⁷. Nedavna metaanaliza potvrđuje da rana invazivna strategija smanjuje kardiovaskularnu smrt i infarkt miokarda i do 5 godina praćenja⁴⁸.

Stratifikacija rizika - Rana procjena rizika je ključna za prepoznavanje bolesnika kod kojih će rani invazivni pristup donjeti smanjenje ukupnog rizika. Smjernice Europskog kardiološkog društva za NSTEMI-ACS preporučaju procjenu prema GRACE skoru⁴⁹ prema kojem su povišeni troponin i značajna depresija ST spojnice među najsnažnijim pojedinačnim predskazateljima pozitivnog učinka ranog invazivnog pristupa.

1.1.6.4. Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom

Osnovni cilj revaskularizacije kod infarkta miokarda sa ST elevacijom je postizanje reperfuzije na mjestu trombotski okludirane arterije. Većina kontroliranih studija je potvrdila superiornost primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) u odnosu na liječenje fibrinolitičkom terapijom. Inače se pPCI definira kao intervencija u infarktu sa ST elevacijom unutar 12 sati od početka simptoma.

Tablica 1.1.5. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju miokarda kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST elevacijom ¹¹

Klasa	Indikacija	Vijeme od FMC	Nivo
Primarna PCI			
I	Indicirana je u bolesnika s boli/nelagodnom u prsima < 12h + perzistentna elevacija ST spojnice ili novonastali blok lijeve grane	Što je prije moguće i po svaku cijenu < 2h of FMC	A
IIa	Treba razmotriti u bolesnika s boli u prsima koja traje >12h a <24h + perzistentna elevacija ST spojnice ili novonastali blok lijeve grane	Što je prije moguće	C
IIb	Može se razmotriti u bolesnika s anamnezom bolu/nelagode u prsima >12h a <24h + perzistentna elevacija ST spojnice ili novonastali blok lijeve grane	Što je prije moguće	B
PCI nakon fibrinolize			
I	Rutinska urgentna PCI je indicirana nakon uspješne fibrinolize (rezolucija bol i u prsima i ST elevacije)	Unutar 24 sata	A
IIa	„Rescue“ PCI treba razotriti u bolesnika s neuspjehom fibrinolizom	Što je prije moguće	A
Elektivna PCI /CABG			
I	Indicirana je nakon dokaza angine / pozitivni test opterećenja	Evaluacija prije otpusta iz bolnice	B
III	Ne preporuča se u bolesnika s potpuno razvijenim Q zupcima nakon infarkta i bez daljnjih simptoma/znakova ishemije ili dokaza vijabilnosti u infarciranom području	Ako je bolesnik primljen > 24 sata	B

1.1.6.5. Ishemijska kardiomiopatija

Prognoza bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom odnosno kroničnom sistoličkom disfunkcijom LV i dalje ostaje loša usprkos napretku u strategiji liječenja. Jasna

indikacija za revaskularizaciju kod ishemijske bolesti sa zatajivanjem srca odnosi se na bolesnika s anginoznim tegobama i značajom koronarnom bolešću¹¹. Rizik od smrti može biti izrazito visok i kreće se između 5 i 30%. Liječenje bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom a bez anginoznih tegoba predstavlja izazov jer nedostaju kontrolirana istraživanja u toj populaciji bolesnika. U tom kontekstu detekcija vijabilnog miokarda treba biti uključena u terapijski protokol. Nekoliko prospektivnih i retrospektivnih studija i meta-analiza pokazuju kontinuirano poboljšanje sistoličke funkcije ali kod onih bolesnika kod kojih je učinjena revaskularizacija miokarda. S druge strane bolesnici bez vijabilnog miokarda sigurno neće imati poboljšanje, dok oni s teškom dilatacijom LV čak i uz značajan vijabilni miokard, imaju tek malu vjerojatnost poboljšanja nakon revaskularizacije.

Tablica 1.1.6 Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju kod bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula¹¹

Klasa	Indikacija za revaskularizaciju	Nivo
I	CABG je indiciran kod: <ul style="list-style-type: none"> • Značajne stenozе debla LCA • Ekvivalenta stenozе debla LCA (proksimalne stenozе LAD i ACx) • Proksimalne stenozе LAD uz 2VD ili 3VD 	B
IIb	CABG s kirurškom rekonstrukcijom LV može se razmotriti u bolesnika s LVESV indeksom $\geq 60\text{ml/m}^2$ i ožiljkom u opskrbnom području LAD	B
IIb	PCI se može razmotriti ako je anatomija pogodna, a uz postojanje vijabilnog miokarda	C

1.2. Osnovni principi perkutane koronarne intervencije

Perkutana koronarna intervencija u osnovi se sastoji od tri bitna koraka – 1. Dijagnostička koronarografija kojom se postavlja patoanatomska dijagnoza i na temelju koje se donosi odluka postoji li indikacija za revaskularizaciju, i za koji tip revaskularizacije, 2. odabir

intervencijskog materijala od primjerenog “guiding” katetera do vrste i veličine stenta, i konačno 3. provođenje intervencije s ugradnjom stenta i ev. naknadnim postdilatacijama.

1.2.1. Dijagnostička koronarografija

Dijagnostička koronarografija je metoda uvođenja katetera u koronarne arterije u svrhu prikazivanja krvnih žila injekcijom jednog kontrasta. Iako se ova metoda još smatra "zlatnim standardom" u dijagnostici ishemijske bolesti srca, razvojem novijih, manje invazivnih tehnika (npr. MSCT koronarografija), zbog minimalnog, ali ipak prisutnog rizika, ova metoda je indicirana kada se drugim metodama ne može postaviti ili isključiti sigurna dijagnoza, odrediti optimalna terapija, kada se očekuje mogućnost PCI ili kirurške revaskularizacije, ali je indicirana i kod pripreme bolesnika za neki drugi kardiokirurški zahvat (iako nije obavezna kod svih bolesnika, npr. ASD sekundum) ⁵⁰. Dakle, jasno definirane indikacije za koronarografiju su:

1. Poznata ili suspektna koronarna bolest:

- *stabilna angina* (osobito CCS klasa III i IV, u slučaju slabe reakcije na OMT)
- *nespecifična bol u prsima* (zbog isključenja koronarne bolesti)
- *nestabilna angina* (kod bolesnika visokog rizika, nemogućnosti stabilizacije, ali i jasne ishemijske neinvazivnim metodama nakon stabilizacije)
- *akutni infarkt* (osobito STEMI u kojem se planira hitna intervencija, u kardiogenom šoku, nakon neuspješne ali i uspješne fibrinolize, te u slučaju postinfarktne ishemijske i hemodinamske nestabilnosti)
- *nakon revaskularizacije* (u slučaju ponovne angine ili ishemijske)
- *prije ne-kardiokirurških operacija* (u slučaju visokog rizika)

2. Stečene srčane greške:

3. Prirođene srčane greške

4. Kongestivno popuštanje srca:

5. Ostalo (prije kirurških zahvata na aorti, kod traume prsnog koša)

Kontraindikacije za koronarografiju su samo relativne i uz današnju tehniku kao i mogućnosti medikamentozne terapije mogu se ukloniti, sa ili bez kratke odgode planirane kateterizacije. Kod bolesnika s poznatom alergijom na jodni kontrast provodi se priprema primjenom kortikosteroida i difenhidramina, a preporuča se primjena neionskih

kontrastnih sredstava. Angiografija koronarnih arterija izvodi se perkutanom metodom, pod lokalnom anestezijom najčešće punkcijom femoralne arterije, a može se rabiti i radijalni pristup. Bolesnici se prije procedure mogu blago sedirati, antibiotska profilaksa kod valvularne bolesti nije obavezna jer se radi o sterilnoj proceduri, ali se često primjenjuje u praksi, a potrebno je voditi računa o obustavi peroralne antikoagulantne terapije 2-3 dana ranije. Pretraga se obavlja pod rentgenskom kontrolom, uz trajno ekg praćenje. Nakon punkcije, u krvnu žilu se uvede žica-vodilica, a zatim kratki (desetak cm) kateter debljine oko 2-3mm (uvodnica), kroz koju je moguće uvesti specijalno konfigurirane katetere retrogradnim putem u korijen aorte, te se posebnom manipulacijom selektivno sondiraju ušća, i ubrizgavanjem 2-8 ml jednog kontrasta prikazuje lijeva i desna koronarna arterija iz različitih projekcija.

Uvid u koronarnu anatomiju najčešće nam omogućuje točnu dijagnozu koronarne bolesti, određivanje rasprostranjenosti koronarne ateroskleroze i broja zahvaćenih arterija, eventualne okluzije, te se procjenjuje broj i težina stenoza, a time se može odrediti i optimalan način liječenja. Procjena stenoza najčešće se vri vizualno, a ocjenjuje se postotak suženja u odnosu na normalni segment arterije. Stenoze više od 50% smatraju se hemodinamski relevantnim za nastanak ishemije. Tijekom koronarografije sve češće postoji potreba i za prikazom venskih ili arterijskih premosnica kod već operiranih bolesnika.

Postupak nakon zahvata. Po završetku dijagnostičkog zahvata koji ovisno o vrsti postupka traje između 15-45 minuta, izvadi se uvodnica iz arterije i/ili vene, te se najčešće zaustavlja krvarenje jednostavnim metodom manualne/digitalne kompresije, a potom se postavlja kompresivni zavoj. Bolesnik s femoralnim pristupom mora strogo mirovati najmanje 6 sati, te se takva procedura obavlja u bolničkim uvjetima.

1.2.1.1. Vaskularni pristup

Osnovna karakteristika perkutane metode je punkcija određene arterije kroz kožu i ovođenja „uvodnice” u odabranu arteriju bez kirurške preparacije same žile. Za perkutanu arteriografiju mogu se odabrati različite arterije od kojih je najčešća zajednička femoralna arterija (vidjeti poglavlje o anatomiji), a sve češće se koristi i radijalna arterija. Ostale arterije kao mogući pristup arterijskom stablu su ularna, brahijalna te aksilarna arterija.

Izazito rijetko se može koristiti karotidna arterija. Tu je bitno istaknuti koji su kriteriji za odabir vaskularnog pristupa. Na prvom mjestu je pitanje iskustva operatera, odnosno dali je liječnik educiran za femoralni i radijalni pristup. U takvom slučaju prednost radijalnog pristupa je značajno manja učestalost periproceduralnih krvarenja, pokretnost bolesnika nakon procedura (kod femoralnog pristupa je potrebno najmanje 12 sati mirovanja), a s time i kraće vrijeme hospitalizacije. Prednost femoralnog pristupa je u veličini femoralne arterije koja daje mogućnost primjene širih katetera što često pojednostavljuje proceduru za operatera.

1.2.1.2. Dijagnostički koronarni kateteri

Dijagnostički kateter je posebno oblikovan kateter koji se koristi za prikaz koronarnih arterija. Kateter za lijevu koronarnu arteriju je oblikovan tako da po uvođenju u uzlaznu aortu sam sondira ušće lijeve koronarne arterije uz minimalne dodatne manipulacije. Najčešće se koristi kateter tipa Judkins, a alternativno se mogu koristiti kateteri drugih oblika (npr. Amplatz). Prilikom sondiranja desne koronarne arterije, potrebna je rotacija katetera. Također se najčešće koriste kateteri tipa Judkins ili Amplatz^{50,51}.

1.2.1.3. Kontrastno sredstvo

Kontrastna sredstva (KS) su one supstance koje apsorbiraju rendgenske zrake više ili manje od tjelesnih tkiva ili organa. Dvije su glavne grupe kontrastnih sredstava - pozitivna i negativna. Pozitivna kontrastna sredstva apsorbiraju rendgenske zrake u većoj mjeri nego li pojedina tkiva ili organi pa se na radiogramu prezentiraju kao zasjenjenja. Negativna kontrastna sredstva slabije apsorbiraju rendgenske zrake od pojedinih tkiva ili organa u ljudskom organizmu pa se na radiogramu uočavaju kao „prozirna” mjesta ili transparencije. Sva KS za intravaskularnu uporabu pa tako i u kardiologiji su pozitivna, vodotopljiva jodna kontrastna sredstva koja se temelje na benzenovu prstenu na kojeg su adirana tri atoma joda, tj. to su jodirane soli benzojeve kiseline. Jod je u molekuli čvrsto vezan, ne oslobađa se u organizmu i ne ulazi u metaboličke procese⁵². Također razlikujemo ionska i neionska KS. U kardiologiji se danas koriste samo neionska koja imaju značajno nižu učestalost nuspojava.

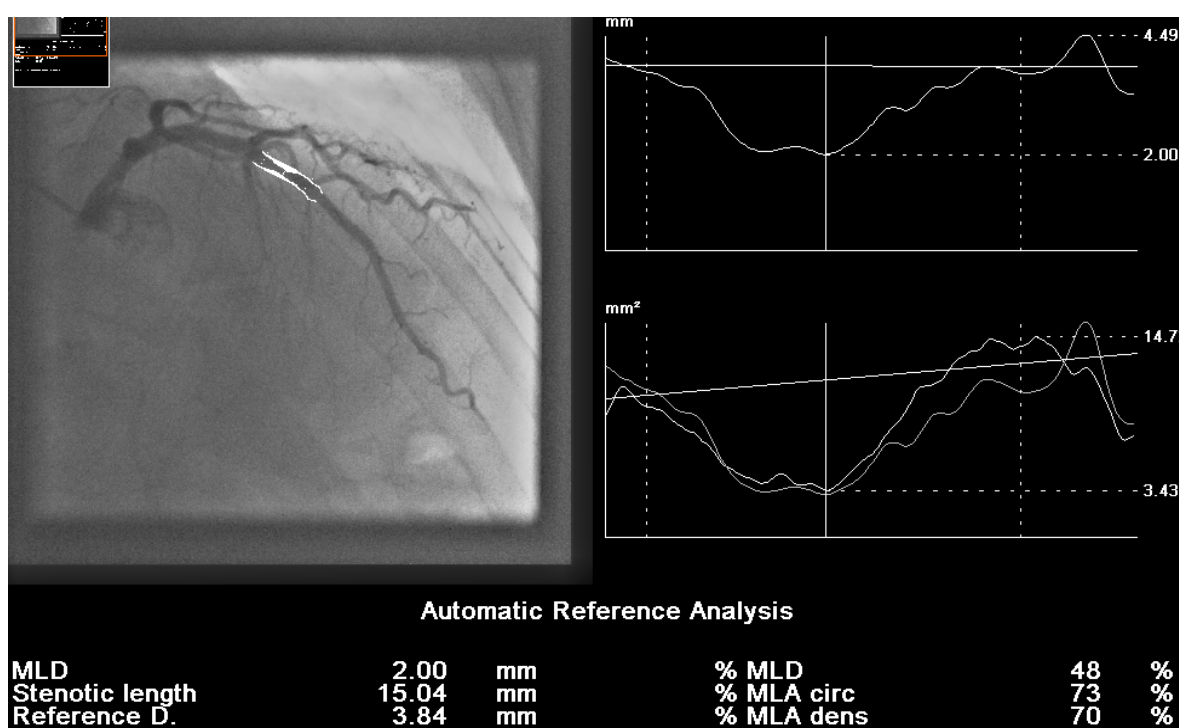
Osmolalnost KS je još jedna bitna karakteristika koja je zadana brojem čestica u jedinici volumena otopine ("toničnost"). Otopina može biti izotonična, hipertonična i hipotonična, u odnosu na krvnu plazmu čovjeka. Vodotopljiva jodna KS, s obzirom na osmolalnost mogu biti niskoosmolarna (hipotonična, hipoosmolalna) i visukoosmolarna (hipertonična, hiperosmolalna). Osmolalnost je proporcionalna s odnosom atoma joda i broja čestica u otopini KS. Kod većine hiperosmolalnih KS taj odnos je 3:2, dok je kod hipoosmolalnih 3:1. Osnovni zadatak u razvoju i proizvodnji KS je postići što veći broj atoma joda u otopini (s ciljem da se što je moguće više poveća apsorpcija rtg zraka) uz što manji broj čestica (što manju osmolalnost) tj. vezati što više atoma joda za jednu organsku molekulu nositelja. Prednosti niskoosmolalnih KS su slijedeće: 1.nema lokalne bolnosti kod injiciranja u arterije, 2.nema hemodinamskih ni EKG promjena kod pretraga srca i pluća, 3.mogu se dati veće doze u odnosu na visukoosmolalna KS.

1.2.1.4. Projekcije i analiza koronarograma

Angiografska snimka koronarne arterije je u stvari dvodimenzionalni prikaz žile, a pojedinačna snimka nedaje realnu sliku anatomije, anatomskih odnosa i patoloških promjena na slikanoj žili. Zbog toga se tijekom koronarografije koristi više različitih projekcija kako bi se prikazala arterija u svojoj pravoj dužini te omogućila trodimenzijalna analiza. Obično se biraju po dvije ortogonalne projekcije (omogućuje analizu u tri dimenzije), te za svaku arteriju odabrane projekcije u kojima se prikazuje čitava arterija sa svim ograncima. Ovisno o pomicanju RTG cijevi razlikujemo četiri osnovne projekcije – s bolesnikove desne strane (RAO od eng. Right anterior oblique), s bolesnikove lijeve strane (LAO od eng. Left anterior oblique), s gornje strane (kranijalna projekcija) te s donje strane (kaudalna projekcija). RAO-LAO i kaudalno-kranijalno smjer se mogu kombinirati uz različite kuteve nagiba u oba smjera. Tako su najbolje projekcije za deblo lijeve koronarne arterije LAO-kaudalno i RAO-kaudalno. Za LAD se najčešće koriste kranijalne projekcije za ACx kaudalne. Desna koronarna arterija najčešće se prikazuje iz čistih LAO-60 i RAO-30 projekcija.

Analiza koronarograma vrši se još tijekom procedure gdje operater vizualno analizira arteriju po arteriju po pojedinim segmentima. Procjena stenoza može se vršiti vizualno, što je u svakodnevnoj praksi najčešće, a ocjenjuje se postotak suženja u odnosu na

normalni segment arterije. Stenoze više od 50% smatraju se hemodinamski relevantnim za nastanak ishemije. Postotak stenozе može se odrediti i planimetrijski što se najčešće radi u nejasnim situacijama ili za potrebe stručnog rada. Za to se koriste računalna analiza (QCA – od eng. „Quantitative Coronary Angiography”) koja nam daje točnu informaciju koliki je stupanj analizirane stenozе te koje su dimenzije stenta koj je potreban za analiziranu leziju (na slici 1.2.-1. prikazan je nalaz kvantitativne koronarne angiografije).



Slika 1.2.-1. Prikaz mjerenja morfoloških karakteristika koronarne stenozе metodom kvantitativne koronarne angiografije (QCA).

1.2.1.5. Primjena lijekova za vrijeme koronarografije

Tijekom koronarne angiografije osim kontrastnog sredstva primjenjuje se i više različitih vrsta lijekova koji se mogu podijeliti u tri glavne grupe – 1. Lijekovi koji sprječavaju nastanak trombotskih komplikacija uslijed korištenja stranih materijala u krvožilnom sustavu (nefrakcionirani heparini, niskomolekularni heparini, bivalirudin itd.), 2. Lijekovi koji sprječavaju ili smanjuju spazam arterija kao što su nitroglicerini i verapamil, a čija primjena je od izuzetne važnosti jer može dokazati da se neradi o fiksnoj stenozu već o

spazmu koji nije potrebno mehanički liječiti. Konačno 3. Lijekovi koji se koriste u slučaju komplikacija kao što su razni antiaritmici u slučaju jarogeno izazvanih aritmija, kod izazvanih krvarenja protamin zbog konverzije učinka heparina, te adenzin ili nitroprusid kod tzv. “no-reflow” fenomena.

1.2.2. Materijali koji se primjenjuju za PCI

Opisani materijali koji se koriste prilikom same intervencije djelomično su slični materijalima za koronarografiju. Tako se koristi ista uvodnica, a kateteri koji se koriste (tzv. “guiding” kateteri) su vrlo slični dijagnostičkim po obliku i dimenzijama, ali se razlikuju po promjeru unutarnjeg lumena koja kod “guding” katetera mora biti veća kako bi omogućila prolazak različitih materijala (balon, stent itd.), a razlikuju se i u vrsti materijala i posljedično značajno većoj tvrdoći kod “guiding-a” što daje potrebnu potporu za prolazak intervencijskih alata kroz mjesto značajne stenozе. Osnovni materijali koji se uvode u koronarnu arteriju su žica vodilja debljine 0.014” koja se plasira do u periferiju koronarne arterije i preko koje se uvodi balon ili stent. Koronarni baloni se razlikuju ovisno o rastezljivosti balona koja prati povišenje tlaka, a koriste se dvije grupe – 1. Nerastezljivi baloni (od eng non-compliance) koji s povišenjem tlaka u balonu tek malo mjenjaju promjer i 2. Rastezljivi baloni (od eng. compliance) kojima s povećanjem tlaka značajno raste promjer⁵⁰. Baloni se koriste za pripremu lezije prije ugradnje stenta što se naziva predilatacija. Za predilataciju se obično koriste rastezljivi manji baloni ali u slučaju tvrdih i kalcificiranih lezija posebno je upotrijebiti i nerastezljivi balon većeg dijametra kako bi se primjenom višeg tlaka u balonu “razbile” kalcifikacije te omogućilo širenje stenta. Baloni se često koriste i za završno prilagođavanje stenta što se naziva postdilatacija i za nju se obično koriste nerastezljivi baloni kako bi se stent sa što većim tlakom utisnuo u stijenku arterije što se naziva apozicija stenta a ako je adekvatna smanjuje rizik od tromboze u stentu. Konačno, danas razlikujemo i dvije velike grupe stentova i to su čisti metalni stentovi te stentovi koji otpuštaju lijek. Obje vrste stentova se razlikuju po veličini odnosno dužini i dijametru. Uobičajene duljine stenta su od 8 do 38mm a najčešći dijametri od 2.5 do 4.0mm. Svakom stentu je i pridružen tzv. nominalni tlak koj predstavlja one vrijednosti tlaka pri kojima je stent proširen na zadani dijametar.

Ako se radi o većoj krvnoj žili povećanje primjenjenog tlaka povećava i dijametar stenta i tako ga čini pogodnim za ugradnju u veću arteriju s dobrom apozicijom.

1.2.3. Postupak PCI

Perkutana koronarna intervencija obuhvaća niz naizgled sličnih ali ipak vrlo različitih postupaka koji se primjenjuju s ciljem poboljšanja protoka kroz aterosklerotski promijenjenu koronarnu arteriju. Tako naziv “ad-hoc PCI” označava intervenciju koja je učinjena u istom aktu kada i dijagnostička koronarografija. “Direktna PCI” označava ugradnju stenta bez prethodnog korištenja dilatacijskog balona odnosno bez predilatacije, “primarna PCI” intervenciju učinjenu unutar 12 sati od početka infarkta sa ST elevacijom dok “facilitirana PCI” znači koronarnu intervenciju nakon primjenjene fibrinolize, odnosno kombinaciju farmakološke i perkutane revaskularizacije.

Također možemo razlikovati s jedne strane jednostavne intervencije koje su započele i završile ugradnjom jednog stenta, odnosno složene intervencije kojima je prije ugradnje više stentova prethodilo višestruka predilatacija balonom ili korištenje posebnih balona s oštricama (eng. “cutting balloon”), rotablacija, ugradnja dodatnog jednog ili više stentova te na kraju završna dodatna dilatacija tzv. visokotlačnim balonima.

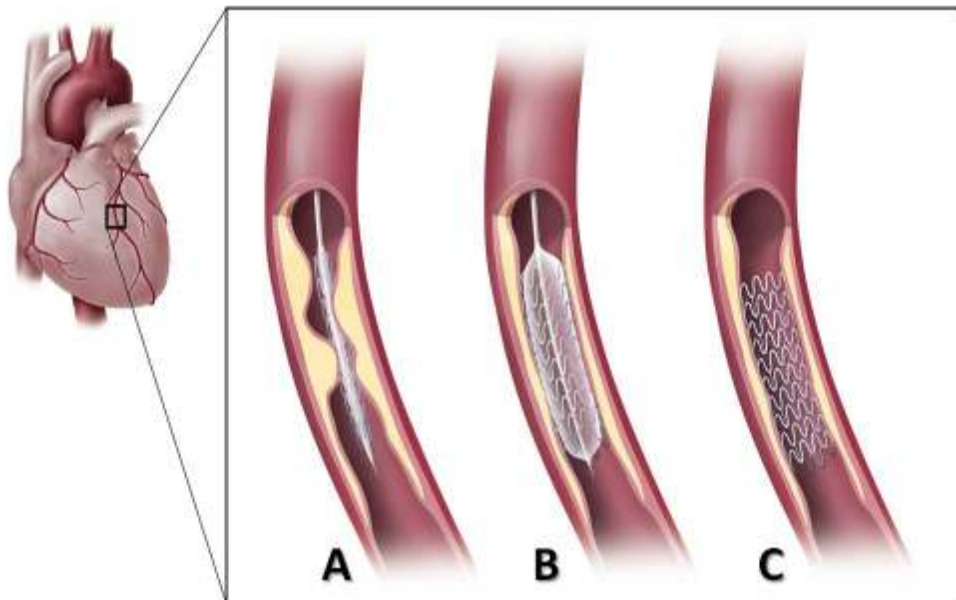
1.2.3.1. Predilatacija balonom i priprema lezije za ugradnju stenta

Kao što je poznato, aterosklerotske lezije koje su glavni patološki supstrat koronarne bolesti mogu biti različite starosti s većim ili manjim udjelom kalcifikacija koje daju dodatnu čvrstoću samoj leziji. Tvrda i kalcificirana lezija može predstavljati otegotnu okolnost za intervencionistu od samog početka. Osim što otežava plasiranje koronarne žice kroz mjesto stenozе najčešće zbog uske stenozе, trenje i zapinjanje na kalcifikacijama otežava i plasiranje balon ili stenta koji se inicijalno odabere. Stoga je potrebno u armamentoriju laboratorija za kateterizaciju srca imati sve vrste balona što uključuje i niskoprofilne ali visokotlačne manje balone koji će lagano proći a s mogućnosti visokog tlaka “slomiti” kalcifikacije i omogućiti daljnju intervenciju. U slučajevima kada se lezija inicijalno nije uspjela pripremiti opisanim balonom može se koristiti poseban balon s oštricama (cutting balloon) ili visokofrekventna rotacija na

instrument koji se naziva rotablator. Kada je lezija dobro pripremljena može se pristupiti pokušaju ugradnje stenta.

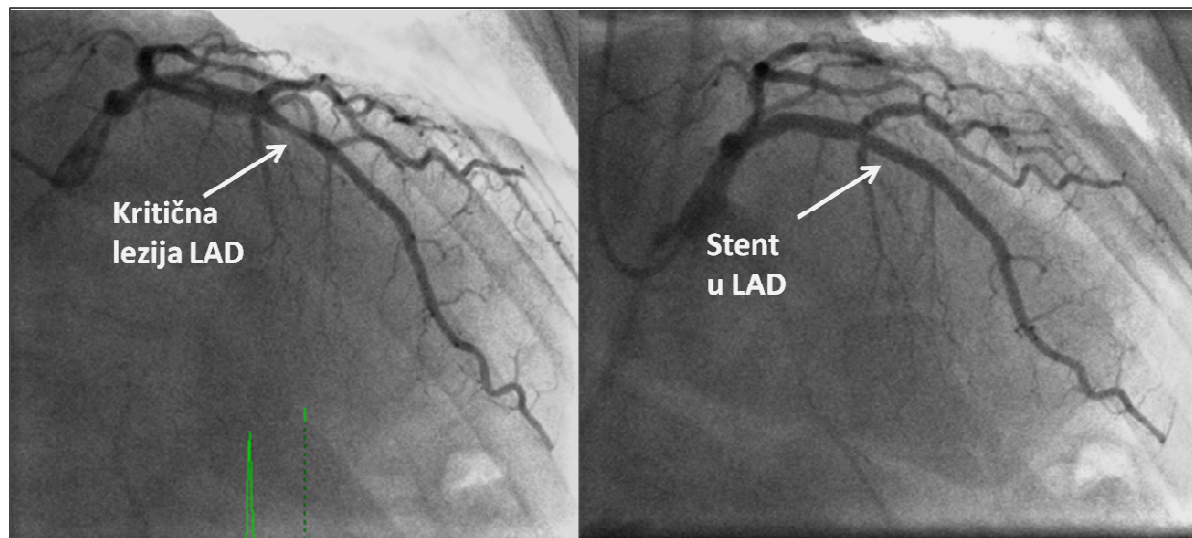
1.2.3.2. Ugradnja stenta(ova)

Uvođenjem metalnog stenta u svakodnevnu praksu postigla su se dva ključna napretka u koronarnom intervencijama – akutni učinak koji je značajno smanjio komplikacije intervencije odnosno učestalost akutnog zatvaranja arterije nakon izolirane dilatacije lezije balonom, ali i poboljšao dugoročni rezultat sa smanjenjem restenoza i potrebe za ponovni intervencijama na istim lezijama. PCI s ugradnjom stenta povećava intraluminalni promjer koronarne arterije na nekoliko načina: kompresijom aterosklerotskog plaka, ograničenim lokaliziranim lomljenjem plaka, rastezanjem kontralateralne zdrave stijenke arterije kod ekscentričnih plakova, proširenjem cirkumferencije lumena rastezanjem stijenki arterije s minimalnom kompresijom–utiskivanjem plaka u stijenku i kombinacijom lokaliziranog loma plaka s ograničenom disekcijom lumena (shematski prikaz na slici 1.2.-2.).



Slika 1.2.-2. Shematski prikaz lijeve postavljanja koronarnog stenta – A) pozicioniranje stenta unutar aterosklerotskog plaka odnosno koronarne stenoze, B) inflacija balona i ekspanzija stenta, C) nakon eflacije balona i uklanjanja balonskog katetera stent ostaje u proširenoj arteriji.

Nakon ugradnje koronarnog stenta u usporedbi s balonskom dilatacijom zaostaje značajno rjeđe rezidualna stenoza koja je nezavisan prediktor tromboze u stentu. Također je vrlo bitan i odabir primjerenog stenta koji svojom veličinom nesmije biti veći od 1.1 puta u odnosu na promjer arterije a isto tako niti manji. Poznato je da su i preveliki i premali stent čimbenici rizika za kasne komplikacije (tromboza i restenoza). Osim promjera stenta bitna je i dužina stenta koji treba pokriti čitavu leziju kako bi se izbjegao nastanak disekcije ili zaostajanje značajne stenozе na rub stenta (prikaz optimalnog rezultata nakon ugradnje stenta na slici 1.2.-3). U svakom slučaju stentovi su donjeli značajan napredak i pravu revoluciju u perkutanoj revaskularizaciji. Međutim, učestalost restenoza s metalnim stentovima bila je i dalje relativno visoka što dovodi do razvoja stentova koji otpuštaju lijek (DES od eg. „Drug Eluting Stent“). Ugradnja DES-a nije direktno smanjila sam mortalitet tih bolesnika, ai je očekivano značajno smanjena učestalost potrebe za ponovnim revaskularizacijama. Danas se u svijetu DES-i koriste u oko 60-80% bolesnika. Iz financijskih razloga taj postotak je značajno niži u Hrvatskoj (oko 10-15%). Većina randomiziranih studija s DES-a uključivale su bolesnike s jednostavnim novonastalim lezijama na nativnim koronarnim arterijama. Obzirom da su se kod takvih bolesnika DES-ovi pokazali izrazito učinkoviti u smanjenju restenoze slične indikacije koje srećemo u svakodnevnoj praksi nazivamo preporučene indikacije (eng. „on-label“). Međutim te iste indikacije nisu imale tako loše rezultate ni s metalnim stentovima, a u nedostatku studija na kompleksnijom bolesnicima učinjena je projekcija dobivenih rezultata s prepostvakom da ako je DES učinkovitiji na jednostavnoj leziji mora biti i na složenim lezijama tipa bifurkacija, kronične totalne okluzije, malim arterijama ili samom deblu. Iako su navedene indikacije prihvaćene, obzirom na nedovoljno znanstvenih dokaza još uvijek ih nazivamo nepreporučenim ili „of label“ indikacijama.



Slika 1.2.-3. Prikaz koronarograma prije intervencije sa značajni suženjem u proksimalnom segmentu LAD, i drugog koronarograma koji prikazuje stanje nakon ugradnje stenta primjerene veličine i dužine – čitava lezija je pokrivena stentom, nema rezidualne stenozе a omjer promjera stenta i same arterije je oko 1.1 što upućuje na optimalnu veličinu ugrađenog stenta.

Bitno je napomenuti da svaki stent ima različite tehničke karakteristike odnosno savitljivost što mu omogućuje bolji prolazak kroz zavojite dijelove arterija i manji profil i veću čvrstoću što mu olakšava prolazak kroz mjesto suženja. O navednim karakteristikama će ovisiti i postotak uspješnosti ugradnje za pojedini stent.

1.2.3.3 Završna dilatacija (postdilatacija)

Kao što je spomenuto u uvodu vrlo se često nakon ugradnje stenta primjenjuje dodatno napuhivanje koronarnog balona u samom stentu što se naziva postdilatacijom. Dva su razloga zbog kojih je potrebna postdilatacija – prvo je nepotpuna ekspanzija stenta, i u tom slučaju treba koristiti balon koji veličinom odgovara veličini stenta te ga polako napuhati na 14 ili više atmosfera i to na mjestu gdje se na dijaskopiji uočava mjesto nepotpune ekspanzije stenta. Druga bitna indikacija za postdilataciju je malapozicija strutova stenta što može biti posljedica ili premalog izabranog stenta s malapozicijom zbog čega treba uzeti veći balon ili isti balon napuhati na značajno viši tlak.

1.3. Odgovor koronarne arterije na „oštećenje“ tijekom PCI

S patofiziološkog stajališta početni događaj kod svake koronarne intervencije (angioplastika balonom ili ugradnja stenta) je oštećenje arterije što dovodi do stvaranja fisura i pucanja aterosklerotskog plaka, te micanja endotela s posljedičnom aktivacijom trombocita i koagulacijske kaskade s formiranjem manjih tromba^{53,54}. Histopatološka ispitivanja arterije nakon angioplastike pokazala su da je u 90% arterija nakon angioplastike došlo do pucanja i rascjepa aterosklerotskog plaka ili u slučaju ekscentičnog plaka rascjepa same medije. Dužina puknuća plaka je varijabilna, nepredvidljiva i nemože se kontrolirati. Raspuknuće se često širi kroz laminu elastiku internu u mediju, i rijetko do adventicije. Laceracija medije utvrđena je u oko 80% slučajeva. Kao posljedica pucanja plaka dolazi do izlaganja kolagena i elastina, koji potiču adheziju trombocita preko interakcije s von Willebrandovim faktorom. Trombociti postaju aktivirani, te dolazi do agregacije vezanjem fibrinogena i drugih molekula na glikoprotein IIb/IIIa receptor. S druge strane, kada su prokoagulantne površine izložene protrombin se konvertira u trombina preko reakcija posredovanih faktorima Va i Xa. Jednom kada je trombin stvoren, nastaje fibrinska formacija koja može dovesti do trombotike okluzije ili neokluzivnog tromba na mjestu intervencije. Ugradnja metalnog stenta u stijenku arterije ima još dodatni prokoagulantni učinak. Kako su adhezija, aktivacija i agregacija trombocita početni stadij stvaranja tromba antiagregacijska terapija je od kritične važnosti. Uz to ključnu ulogu u patofiziološkom procesu imaju i inhibitori trombina koji u nastavku ograničavaju stvaranje, rast i propagaciju tromba, pogotovo za vrijeme same procedure.

Ovakav odgovor arterije na oštećenje je kritičan i odgovoran za dugoročni uspjeh ili neuspjeh procedure. Koronarna arterija odgovara na „oštećenje“ nastalo za vrijeme revaskularizacije hiperplazijom neointime, stvarajući neointimu različite debljine, i zadebljanjem adventicije. Posljednji proces često uzrokuje „skupljanje“ žile ili negativnu remodelaciju, i glavni je uzrok restenoze kod balonske dilatacije (kada nije ugrađen stent). Kada je stent postavljen hiperplazija neointime je odlučujući čimbenik u nastanku restenoze.

1.3.1. Patofiziologija lokaliziranog tromba i razvoja neointime

Stvaranje tromba na mjestu oštećenja predstavlja složeni proces pozitivne i negativne povrtane sprege⁵⁵. Iz evolucijskog aspekta zatvaranje mjesta oštećenja žile je ključni uvjet za preživljavanje vrste, a konceptualni aspekt zahtjeva stvaranje hemostatskog „čepa“ unutar sekunda do minuta i nesmije zatvoriti žilu koja je pretrpjela tek manje oštećenje. Konačno ugrušak na kraju mora postati stalan i postojan što zahtjeva postepenu zamjenu tkivom. Kako je već navedeno, inicijalni hemostatski događaj nakon oštećenja arterije je brza i eksplozivna aktivacija i odlaganje trombocita, što je jedan od glavnih uzročnih čimbenika upale koje nastaje ubrzo nakon ugradnje stenta, a na upalu se u nastavku vežu drugi proliferacijski i reparacijski procesi koji dovode do cijeljenja mjesta oštećenja i „organizacije“ ostatnog tromba. Jedan od oblika organizacije tromba je i razvoj neointime, naime neointima osim što s vremenom prerasta unutarnju stranu stenta neovisno o trombotskom procesu može koristiti i ostatne trombe kao matriks sa svoj rast.

1.3.2. Patohistološki rezultati na životinjskom modelu

Kako je slijed histopatoloških događaja nemoguće istražiti na humanom modelu isti je ispitivan na svinjskom modelu s oštećenjem svinjske koronarn arterije ugradnjom prevelikog stenta. Progresija celularnih događaja može se podijeliti u slijedeće faze⁵⁵:

STADIJ I – trombotska faza (dani 0-3) Prvi stadij se sastoji od brzog stvaranja tromba kratko nakon oštećenja arterije. Inicijalni odgovor arterije na oštećenje je eksplozivna aktivacija, adhezija i agregacija trombocita. Trombocitni tromb može narasti dovoljno velik da kompletno okludira žilu kao npr. u akutnom infarktu miokarda. Nakon kratkog vremena (općenito manje od 24sata), fibrinom bogati tromb se nakuplja oko trombocitnog tromba. Dvije morfološke karakteristike u ovoj fazi su trombocitno-fibrinski i fibrinsko-eritrocitni tromb. Trombociti su gusto nakupljeni na mjestu oštećenja arterije a fibrinsko eritrocitni tromb se veže na masu trombocita (u kasnijoj fazi i staza krvi zbog okluzije povećava eritrocitni tromb).

STADIJ II – regrutacijska faza (3-8dana) U ovoj fazi tromb na mjestu oštećenja razvija sloj stanica koje su najvjerojatnije endotelne stanice. Nije sigurno da se radi o pravim endotelnim stanicama usprkos njihovom patohistološkom izgledu. Kratko nakon pojave

tzv. endotelnih stanica dolazi do intenzivne stanične infiltracije. U infiltraciju su uključeni i monociti odnosno makrofazi koji migriraju u subendotelijalni muralni tromb. Također su uključeni i limfociti. Infiltracija se razvija dakle s unutarnje strane oštećene arterije sa sve dubljim prodorom stanica u muralni tromb.

STADIJ III – proliferativna faza, dan 8 do finalnog cijeljenja U ovoj fazi aktin-pozitivne stanice koloniziraju rezidualni tromb iz lumena, stvarajući kapicu preko vrha muralnog tromba. Te stanice progresivno proliferiraju premještajući se prema oštećenoj mediji, resorbirajući rezidualni tromb sve dok tromb ne nestane i ne bude zamijenjen stanicama neointime. U tom trenutku cijeljenje mjesta oštećenja je kompletno. Kod svinje ovaj proces zahtjeva 21 do 40 dana, ovisno o debljini rezidualnog tromba i stopi staničnog rasta. Migracija i proliferacija glatkih mišićnih stanica u degenerirani tromb u tom stadiju značajno povećava volumen neointime, volumen koji je značajno veći nego sam tromb. Glatke mišićne stanice migriraju s mjesta koje je udaljeno od mjesta oštećenja. Stanice koje koloniziraju tromb u resorpciji mogu ga koristiti kao biorazgradivi matriks u komu se dijele (umnažaju). Tako je tromb koloniziran u sve dubljim slojevima sve dok cijeljenje prerastanjem neointime nije gotovo.

1.3.3. Patohistološki rezultati kod ljudi

Proces cijeljenja u ljudskoj koronarnoj arteriji vrlo je sličan svinjskom modelu⁵⁶. Upalne stanice iz lumena koloniziraju muralni tromb oko „strut-ova“ stenta od lumena prema stijenci. Obje strane lumena sadrže muralni tromb koji je organiziran u dijelu izvan lumena. Tromb je sam po sebi dovoljan da potakne zadebljanje neointime, ali može se naći u različitim stupnjevima. Kao što je pokazano na životinskim modelima trombocitni trombi su povezani sa strutovima stenta i ovise i trajanju ugradnje stenta. Fibrinski trombi također nastaju na strutovima stent, pogotovo rano nakon stentiranja. Upalne stanice prvenstveno neutrofili nalaze se oko strutova stenta u većine bolesnika (70-83%) od 3 do 30 dana, ali nakon 30 dana ih se ne nalazi. Suprotno tome, kronične upalne stanice odnosno limfociti i makrofazi vide se oko stenta tijekom čitavog vremena. Neointima se nemože naći niti u jednom stentu koji je ugrađen prije manje od 11 dana. Nalazi se u oko 45% bolesnika s ugrađenim stetom prije 12-30 dana. Upala je jasan izvor zadebljanja neointime. Većina patologa se slaže da je nakon 30 dana od ugradnje prisutna

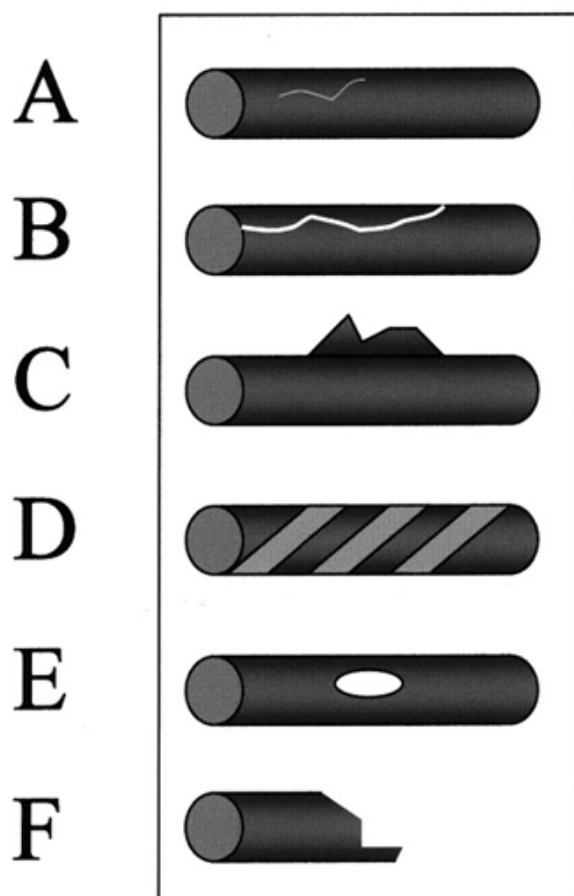
endotelijalizacija, iako ne i potpuno gotova, a atipično i tanki sloj neointime je prisutan u to vrijeme. Leukociti, trombociti i fibrin su prisutni rano nakon ugradnje stenta, a nakon 3 mjeseca neointima može kompletno prekriti endotel.

1.4. Komplikacije PCI

Iako se danas perkutana koronarna intervencija smatra relativno rutinskom procedurom, komplikacije su još uvijek relativno česte. Ulažu se veliki naponi kako bi se učestalost komplikacija smanjila. Komplikacije u užem slislu riječi se odnose na događaje za vrijeme same i neposredno nakon intervencije (periproceduralne komplikacije) dok u širem smislu u komplikacije možemo ubrojati i one koje se dešavaju u kasnijem tijeku nakon učinjene PCI.

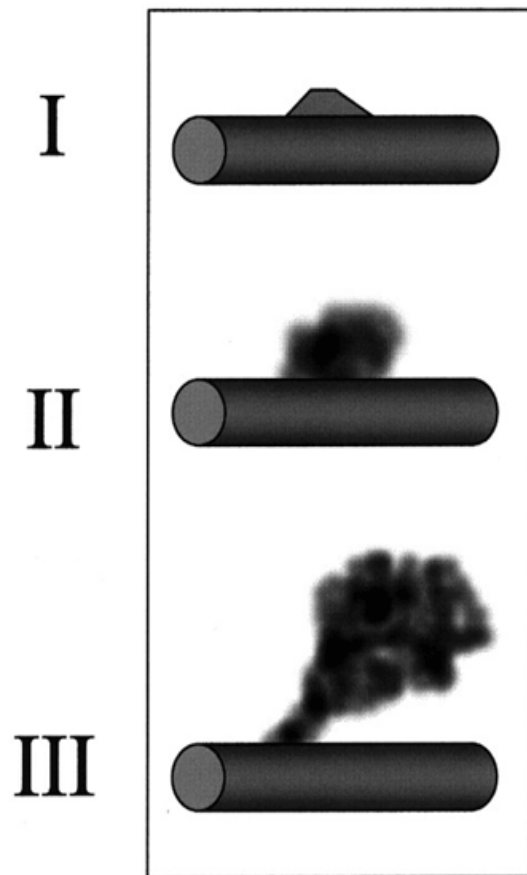
1.4.1. Periproceduralne komplikacije

Za vrijeme perkutane koronarne intervencije mogu se desiti ozbiljne i po život opsane komplikacije koje uključuju perforaciju i jatrogenu disekciju koronarnih arterija. Do 30% svih konvencionalnih balonskih dilatacija rezultira s angiografski značajnom disekcijom⁵⁷. Prema podacima iz velikih registara perforacija je značajno rjeđa i dešava se u 0.3–0.6% svih bolesnika liječenih s PCI-om^{58,59}. Prema NHLBI (The National Heart, Lung and Blood Institute) desekcije se kalsificiraju prema angiografskim karakteristikama od tipa A do F^{60,61} (Molim vidjeti sliku 1.4.-1.).



Slika 1.4.-1. Tipovi disekcije prema NHLBI: Tip A– manje područje prosvjetljenja unutar koronarnog lumena za vrijeme injekcije kontrasta. Tip B dvostruki lumen s minimalnim ili bez zadržavanja kontrasta. Tip C kontrast izvan koronarnog lumena. Tip D disekcija – spiralni defekt punjenja. Tip E – disekcija se prezentira kao nov ali perzistentni defekt punjenja unutar koronarnog lumena. Tip F disekcije su one koje dovode do totalne okluzije ^{60,61}.

Općenito govoreći tip A i B disekcije su klinički benigne i nemaju negativan učinak na konačni tijek procedure. S druge strane tipovi C do F se smataju velikim diskcijama i nose značajan porast morbiditeta i mortaliteta ⁵⁷. Najozbiljnija komplikacija disekcije je akutna okluzija koronarne arterije i u eri prije stentova događala se u oko 11% bolesnika nakon elektivne PTCA⁶² dok je nakon uvođenja koronarnih stentova incidencija akutnog zatvaranja arterije manja od 1%⁶³. U današnje vrijeme ishemijske komplikacije su obično posljedica disekcije na samom rubu stenta koja povećava rizik od subakutne tromboze u stentu.



Slika 1.4.-2. Shematski prikaz tipa perforacije koronarnih arterija. Tip I - ekstraluminalni krater bez ekstravazacije. Tip II - opacifikacija miokarda bez ekstravazacije s vidljivim kontrastom u mlazu. Tip III - ekstravazaciju u mlazu kroz pravu perforaciju.⁵⁸

Perforacija koronarne arterije nastaje kada se disekcija ili razderotina intime širi prema vanjskim slojevima i u potpunosti zahvati čitavu stijenku. Najvažniji čimbenik rizika za perforaciju je omjer veličine balona odnosu na dijametar arterije. Ovaj podatak potvrđen je u većem broju studija koje pokazuju da ako je omjer balona u odnosu na arteriju > 1.1 postoji 2-3x veći rizik od teške disekcije ili perforacije. Koronarna žica također može dovesti do perforacije pogotovo ako se koriste tvrde i hidrofilne žice.

Angiografska klasifikacija perforacija je ujedno i vrlo dobar prediktor kliničkog ishoda⁵⁸. Tip I je ekstraluminalni krater bez ekstravazacije. Tip II je opacifikacija epikardijalnog masnog tkiva ili miokarda bez ekstravazacije s vidljivim kontrastom u mlazu. Konačno,

Tip III, predstavlja ekstravazaciju kroz pravu perforaciju (> 1 mm)⁵⁸. Interesantno, Tip I perforacija je angiografski gotovo indentična prethodno opisanoj disekciji tip C, dodajući još jedan dokaz da postoji kontinuum između disekcije i perforacije. Istraživanja su pokazala da je klinički ishod značajnije gori u bolesnika sa slobodnom perforacijom (tamponade 20%, CABG 60%, smrt 20%) nego s prekrivenom perforacijom (tamponade 6%, CABG 24%, death 6%). Liječenje koronarne disekcije u sadašnjoj eri sastoji se prvenstveno od ugradnje stenta s pokrivanjem čitavog područja disekcije. U slučaju koronarne perforaciji treba pokušati produljenu inflaciju balona uz reverziju heparina protaminom. U slučaju neuspjeha ovakvog pristupa ugradnja tzv. graft-stenta (polytetrafluethylene (PTFE)-presvučeni stent) može polučiti vrlo dobre rezultate⁶⁴.

1.4.2. Komplikacije nakon intervencije

Komplikacije nakon intervencije odnose se prvenstveno na one koje mogu utjecati na prognozu i uspješnost same procedure a to su ishemijske komplikacije i krvarenje nakon intervencije. Ishemijske komplikacije nakon PCI-e mogu se podijeliti u dvije velike skupine: (1) one koje su vezane uz trombozu u stentu a odnose se na koronarografijom verificiranu okluzivnu ili neokluzivnu trombozu u stentu, infarkt miokarda u području arterije u koju je ugrađen stent, kao i iznenadna srčana smrt, i (2) one koje su posljedica restenoze uključujući i ponovnu revaskularizaciju iste arterije do koje nije doveo trombotski događaj.

1.4.2.1. Tromboza u stentu

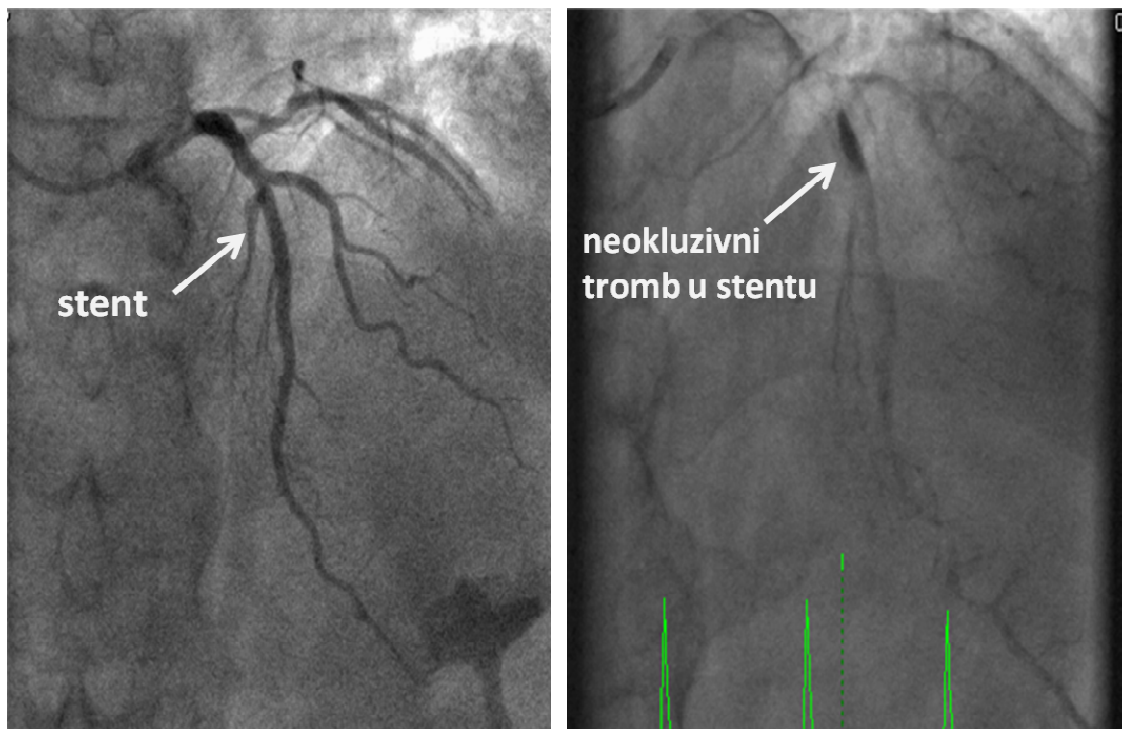
Tromboza u stentu (ST) je relativno rijetka (do 3% bolesnika)⁶⁵, ali vrlo ozbiljna komplikacija koja se često manifestira smrću, ili infarktom miokarda sa ST elevacijom⁶⁶. U literaturi i raznim randomiziranim studijama se mogu naći različite definicije tromboze u stentu. Slijedeća definicija je korištena u najvećem broju studija a uzeta je kao protokolarna definicija ovog ispitivanja⁶⁷. Prema njoj, tromboza koja nastaje tijekom prva 24 sata smatra se akutnom trombozom u stentu a značajan dio tih tromboza nastaje za vrijeme same procedure (periproceduralna). Ako tromboza nastane nakon 24sata a unutar 30 dana od procedure radi se o subakutnoj trombozi. Tromboze u stentu koje nastanu između 30. dana i 12 mjeseci smatraju se kasnom trombozom u stentu. S pojavom DES-

ova uvod se i pojam vrlo kasne tromboze u stentu koja se prvenstveno odnosi na događaje koji su nastali godinu dana ili kasnije od procedure.

Kako je prema navedenoj definiciji ostaje nedorečeno što je a što nije tromboza u stentu Akademski Istraživački Konzorcij (ARC) pokušao je standardizirati definiciju i preporučio sljedeće kriterije⁶⁸ : *Definitivna* - angiografski dokazan tromb koji nastaje ili u stentu ili 5mm proksimalno ili distalno od stenta, s ili bez okluzije žile, koji je povezan s akutnim nastankom simptoma ishemije ili s EKG promjenama ili s tipičnom dinamikom kardiosektivnih enzima unutar 48 sati od angiografske ili patološke potvrde tromboze u stentu. *Vjerojatna* – neobjašnjena smrt unutar 30 dana nakon same procedure, ili infarkt miokarda koji nastaje u bilo kojem vremenu nakon intervencije ali za koji je EKGom ili slikovnim pretragama dokazano da je nastao u području koje opskrbljuje stentirana arterija. I konačno *moгуća* – neobjašnjena smrt koja nastaje više od 30 dana nakon procedure⁶⁹.

Takva podjela prvenstveno se odnosi na okluzivne i simptomatske tromboze, a većina dosadašnjih studija pretežno ispituju upravo incidenciju takve tromboze s posljedičnim akutnim infarktom. Sam kontinuirani proces tromboze u stentu koji ide od mikrotromba do okluzivne tromboze, do sada nije adekvatno ispitan. Zato hipotetski možemo na postojeću klasifikaciju dodati i pojam neokluzivne ili inkompletne tromboze, i to neokluzivnu-simptomatsku, neokluzivnu-asimptomatsku ali s postproceduralnom lezijom miokarda (s porastom kardioselektivnih enzima, i promjenama EKG-a) i neokluzivnu-asimptomatsku bez postproceduralne lezije miokarda. Točna incidencija takvih trombotskih događaja u stentu nije za sada točno poznata, kao ni učestalost posljedica takvog događaja kao npr. periferne embolizacije odnosno dodano oštećenje miokarda. Tromboza u stentu je rijedak događaj, i većina trombotskih komplikacija se odnosi na akutnu subakutnu ST, koja se najčešće javlja unutar prvih 7 dana nakon ugradnje stenta^{65,70,71}. Treba istaknuti da se jasna granica između akutne i subakutne tromboze koji puta se nemože jasno postaviti obzirom da do formiranja tromba u stentu može doći već za vrijeme intervencije, ali to prođe neregistrirano obzirom na nisku osjetljivost angiografije za „minimalne luminalne promjene“. Subakutna tromboza predstavlja po život opasnu komplikaciju koja u 50% slučajeva dovodi AIM, dok u preostalim 50% iako simptomatska je neokluzivna ili je došlo do spontane reperfuzije.

Iako tromboza u stentu ostaje „Ahilova peta“ koronarnih intervencija, njena incidencija je značajno smanjena rutinskom primjenom visokotlačne postdilatacije, fleksibilnijih stentova i agresivne antiagregacijske terapije. DAT smanjuje incidenciju tromboze u stentu na $< 1.6\%^{72}$ u slučaju uspješne i nekomplikirane ugradnje stenta. Međutim, u određenih bolesnika (s rezidualnim trombom, zaostalom disekcijom, suboptimalno postavljenim stentom) rizik od tromboze u stentu je značajno viši 3-10%⁷².



Slika 1.4.-3. Koronarogram s prikazom naizgled uredno prohodnog stenta ugrađenog u proksimalni segment LAD, te na drugoj slici nakon „ispiranja“ kontrasta zaostaje vidljiv kontrastom imbibiran neokluzivni tromb u stentu.

1.4.2.2. Restenoza u stentu

Restenoza u stentu (ISR) je značajno češća komplikacija u odnosu na trombozu, a javlja se u oko 25-35% bolesnika nakon ugradnje „metalnog stenta“^{55,56} a značajno rjeđe nakon ugradnje „stenta koji otpušta lijek“ (DES). Iako se o restenozi u stentu danas dominantno govori kao o događaju uslijed nekontrolirane proliferacije neointime, prema dosadašnjim istraživanjima o patofiziologiji nastanka ISR bitno je i postojanje ostatnog muralnog tromba na mjestu učinjene intervencije.

Prepoznato je nekoliko čimbenika koji utječu na rizik od nastanka restenoze, uključujući tip revaskularizacije (sa ili bez stenta), mjesto lezije (LAD ima veću sklonost), dijabetes, rezidualna stenoza, i broj ugrađenih stentova. Sistemska primjena lijekova se pokazala neučinkovita; a oni uključuju antitrombocitne, antikoagulanse, kortikosteroide, ACEI, statine, CCA, hirudin i angiopeptin.

Intrakoronarni stent poboljšava dugoročni minimalni promjer lumena i smanjuje stopu restenoze. Ipak, uspjeh stenta je posljedica postignutog većeg postproceduralnog lumena, koji usprkos većem kasnom gubitku lumena (LLL) rezultira s nižom stopom restenoze. BMS imaju malo biološke aktivnosti protiv rasta neointime, i ne ograničavaju debljinu neointime. Zasiurno, stentiranje je povezano s pojačanim stvaranjem neointime u usporedbi s izoliranom balonskom dilatacijom.

S pojavom prve generacije metalnih stentova značajno je smanjena incidencija restenoze na mjestu intervencije u odnosu na dilataciju balonom. Međutim, restenoza i dalje ostaje značajna problem, pa čak i u eri DES-ova. Danas treba razlikovati dvije kategorije restenoze – kliničku i angiografsku. **Klinička restenoza** se definira kao potreba za revaskularizacijom ciljne lezije ili aterije⁷³. **Angiografska restenoza** je gotovo dvostruko češća a definira se kao binarna restenoza odnosno $\geq 50\%$ redukcije promjera arterije na mjestu stenta⁷⁴. Prema rezultatima velikih metaanaliza učestalost angiografske restenoze nakon ugradnje metalnog stenta je 31.7% a kliničke restenoze oko 16.6%⁷⁵. Uz definiciju restenoze treba spomenuti u tzv. pojam **kasne redukcije lumena** (LLL od eng. Lumen Late Loss) koji je posljedica neointimalne hiperplazije u stentu a definiran je kao razlika između minimalnog promjera lumena neposredno nakon intervencije u odnosu na minimalni promjer šest ili osam mjeseci po ugradnji stenta. Čini se da je LLL značajan predskazatelj rizika za kliničku restenozu⁷⁶. Također je vrlo bitno shvatiti i osnove nastanka restenoze u stentu. Tako su prve informacije upućivale na dominantno staničnu proliferaciju neointime kao osnovnog uzroka restenoze. I dalje je prihvaćena postavka da je redukcija promjera lumena aterije nakon ugradnje stenta posljedica oštećenja stijenke arterije s posljedičnom proliferacijom neointime. Ali se također zna da je proliferacija neointime vezana s nakupljanjem makrofaga i neovaskularizacijom što upućuje na bitnu ulogu organizacije muralnog tromba nastalog prilikom ugradnje stenta⁷⁷. Prema morfološkom uzorku restenoza u stentu se dijeli na fokalnu (<10mm dužine) i difuznu

restenozu (>10mm), a sam tip restenoze može biti i dobar predskazatelj kliničkog ishoda i prognoze.

1.4.2.3. Postproceduralno krvarenje

Krvarenje je vrlo bitan čimbenik u ocjeni dugoročnog kliničkog ishoda nakon koronarnih intervencija. Godišnja incidencija krvarenja nakon PCI uz DAT iznosi oko 3.7%. Danas je dobro poznato da hemoragijske komplikacije^{78,79} koje mogu rezultirati u višoj stopi mortaliteta. Za određivanje težine postproceduralnog krvarenja najčešće se koriste TIMI kriteriji⁸⁰. Prema njima su velika krvarenja definirana kao: ona koja rezultiraju smrću bolesnika, i retroperitonealno, intrakranijalno, intraokularno, i ona s posljedičnom hemodinamskom nestabilnošću, ili ako zahtjeva intervenciju (kiruršku ili endoskopsku), transfuziju, te ako je pad hemoglobina >3 g/dl. Mala krvarenja su: mikrohematurija, epistaksa koja zahtjeva tamponadu, intestinalno krvarenje, hemoptiza, hematoma > 5cm, ili bilo koji hematoma koji dovodi do nove hospitalizacije, subkonjunktivalno krvarenje, pad hb >2 a < 3g/l.

1.5. Prevencija tromboze i restenoze

Agregacija trombocita ima centralnu ulogu u razvoju ishemijskih komplikacija nakon PCI, a DAT s ASK i klopidogetrom je zlatni standard u prevenciji velikih kardiovaskularnih događaja u bolesnika nakon učinjene PCI^{81,82}. Ipak, više od 20% bolesnika i dalje ima ishemijske komplikacije nakon PCI usprkos primjenjenoj antiagregacijskoj terapiji⁸³. Rezultati kliničkih studija upućuju da nisu samo trombociti, već su također i koagulacijska kaskada, fibrinolitički sustav, upala i disfunkcija endotela uključeni u kontrolu stvaranja tromba „in vivo“, i mogu dovesti do kliničkog zatajivanja dvojne antiagregacijske terapije⁸⁴. PCI dovodi ekspresije tkivnog faktora (TF) s posljedičnom aktivacijom koagulacijske kaskade i stvaranjem trombina. Trombin je ključni čimbenik u cijepanju fibrinogena i stvaranju fibrina, ali također i u aktivaciji trombocita preko proteaza aktivacijskih receptora 1 i 4 (PARs – protease-activated receptors)⁸⁵. Dakle, lokalno oštećenje arterije prilikom PCI može uz aktivaciju trombocita pokrenuti i stvaranje trombina s njegovim dodatnim učinkom na trombocite. U takvim

okolnostia standardna dvojna antiagregacijska terapija koja je usmjerena na druge ciljeve, nemože smanjiti prekomjerno stvaranje trombina i stoga nemože u dovoljnoj mjeri inhibirati aktivaciju trombocita⁸⁴. Povećanje doze antiagregacijskih lijekova može dovesti do povećanja učinkovitosti te terapije, ali nemože zaustaviti stvaranje trombina i aktivaciju PARs. Prema tome takvi bi bolesnici mogli imati korist od dodatnog agensa koji ili spriječava stvaranje trombina ili aktivaciju PARs.

1.5.1. Povijesni pregled

Nekoliko randomiziranih kliničkih studija pokazalo je da nakon ugradnje stenta bolesnici koji su dobivali DAT imaju značajno nižu incidenciju tromboze u stentu i drugih ishemijskih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su bili samo na antokoagulantnoj terapiji, samo na ASK ili dobivali kombinaciju ASK i warfarina. U FANTASTIC studiji je dokazano da je DAT superiorna u odnosu na punu antikoagulantnu terapiju u spriječavanju ishemijskih komplikacija nakon neplanirane elektivne ugradnje stenta, a isti rezultat je dobiven u MATTIS studiji na visokorizičnim bolesnicima⁸⁶. ISAR studija je dokazala superiornost DAT u odnosu na kombinaciju ASK i antagonista vitamina K⁸⁷.

1.5.2. Dvojna antiagregacijska terapija

Kombinirana antiagregacijska terapija značajno smanjuje rizik tromboze u stentu. Rezultati su značajno bolji s ASK uz klopidogrel ili tiklopidin nego s ASKOM samom ili u kombinaciji s varfarinom. Učinkovitost kombinirane antiagregacijske terapije prvi puta je pokazana u STARS studiji u kojoj je 1650 bolesnika nakon stentiranja bilo randomizirano na kombinaciju ASK s tiklopidinom, kombinaciju ASK i varfarina te samo ASK⁸⁸. U grupi s ASK i klopidonom utvrđena je incidencija tromboze u stentu od 0.5% što je bilo značajno manje nego incidencija u druge dvije skupine (2.7 i 3.6%). Slični rezultati su dobiveni i u nizu drugih ispitivanja. Dolaskom klopidogrela potvrđena je njegova ista učinkovitost u kombinaciji s ASK kao i tiklopidina ali uz nešto nižu učestalost nuspojava⁸⁹, s čime klopidogrel u kombinaciji s ASK postaje zlatni standard u prevenciji tromboze u stentu. Zadnjih godina novi lijekovi iz skupine tienopiridina kao što je prasugrel pokazali su bolju učinkovitost u prevenciji tromboze u stentu u odnosu na klopidogrel. Tako je u velikoj TRITON-TIMI 38 studiji učestalost tromboze u stentu

(definitivne i vjerojatne prema ARC definiciji) uz klopidogrel bila 2.35% a uz prasugrel 1.13%, ali uz značajno čea krvarenja⁹⁰.

1.5.3. Trojna antiagregacijska terapija

Kao što je navedeno učestalost angiografske restenoze u stentu ovisno o studiji kreće se između 20 i 30% a kliničke restenoze 10-15%. DES-ovi su uvedeni s ciljem redukcije restenoze u stentu što je i postignuto. Meta-analiza 19 velikih randomiziranih ispitivanja potvrdila je učinkovitost DESova s redukcijom restenoze s 31% kod metalnog stenta na 10.5% s DESom⁷⁵. Iako su navedeni rezultati statistički značajni i dokaz da je proliferacija neointime ključni čimbenik restenoze, ipak restenoza ostaje značajan problem i uz DESove što indirektno upućuje da je prisutan i drugi patofiziološki mehanizam uz proliferaciju neointime. Neka istraživanja upućuju da upravo organizirana rezidua tromba nastalog prilikom ugradnje stenta predstavlja podlogu i matriks za rast neointime⁷⁷. Takva teorija daje i nove mogućnosti u pristupu prevencije restenoze. Smanjenje inicijalnog tromba dodatnom antiagregacijskom i antokoagulantnom terapijom moglo bi dovesti do manjeg prerastanja neointime a time i redukcije učestalosti restenoze. CREST studija u kojoj je na dvojni antiagregacijsku terapiju dodan Cilostazol pokazala je smanjenje angiografske restenoze s cilostazolom (22 vs 35%) ali bez značajne razlike što se tiče kliničke restenoze koja je u obje grupe iznosila oko 16%⁹¹. Cilostazol je inhibitor fosfodiesteraze III i djeluje s jedne strane kao inhibitor trombocita ali i smanjuje proliferaciju glatkih mišićnih stanica i hiperplaziju intime nakon početnog oštećenja endotela ugradnjom stenta. Dali je pozitivan učinak na restenozu posljedica dodatne inhibicije trombocita ili antiproliferativnog učinka zasada ostaje nejasno.

1.5.4. Heparini (uloga heparina)

Od samih početaka perkutanih koronarnih intervencija heparin se koristi kao ključna antitrombotska terapija⁹²⁻⁹⁵ kako bi se spriječio nastanak trombocitima-bogatog tromba, na mjestu oštećenja endotela izazvanog balonom/stentom, ali kako bi se spriječio i nastanak tromboze vezane uz korišteni intervencijski materijal (najčešće u vodećem kateteru)⁹⁶⁻⁹⁸. Kako je u više navrata istaknuto svi bolesnici koji prolaze perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) su na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (prije, za vrijeme i

jedno vrijeme nakon intervencije) a periproceduralno dobivaju najčešće UFH zbog prevencije trombotskih komplikacija na mjestu intervencije ali i zbog smanjenja trombotskih komplikacija vezanih uz korišteni materijal. Heparin se nekoristi samo za vrijeme intervencije, već prije ali i nakon PCI. Korištenje jednog od heparina (UHF ili LMWH) prije intervencije uvjetovano je samim entitetom (npr. kod akutnih koronarnih sindroma). Indikacija za nastavak heparina nakon intervencije je smanjenje učestalosti ishemijskih komplikacija i to prvenstveno subakutne tromboze u stentu i kao takva indikacija postoji u smjernicama za liječenje „akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije“⁹⁹, koje preporučuju nastavak niskomolekularnog heparina 24 sata nakon intervencije. Međutim, u zadnjim smjernicama za PCI¹⁰⁰, nije jasno definirano koliko dugo nakon intervencije u bolesnika sa stabilnom ili nestabilnom anginom pectoris primjena heparina može biti korisna. Usprkos širokoj kliničkoj primjeni heparina kod akutnih koronarnih sindroma za vrijeme koronarnih intervencija, vrlo je malo randomiziranih studija o potencijalnom učinku produžene primjene heparina na smanjenje ishemijskih komplikacija nakon ugradnje koronarnog stenta.

1.6. Enoksaparin

Niskomolekularni heparini po svojoj strukturi su fragmenti UFH, i svi su uključujući i enoksaparin indirektni inhibitor trombina sa značajno većom anti-Xa nego anti-IIa aktivnošću. Oni stvaraju kompleks s antitrombinom i inhibiraju stvaranje fibrina, te nastanak i rast ugruška¹⁰¹.

1.6.1. Prednosti enoksaparina

U zadnje vrijeme umjesto UFH sve se češće koristi niskomolekularni heparin, prvenstveno enoksaparina, koji je danas i prema smjernicama antitrombotski lijeka prvog izbora u bolesnika s „akutnim koronarnim sindromom“¹⁰². U usporedbi s UHF, enoksaparin ima nekoliko prednosti uključujući smanjenu aktivaciju trombocita, smanjeno djelovanje na funkciju trombocita i učinkovitiju inhibiciju stvaranja trombina^{103,104}. Nadalje, značajno je manja inhibicija enoksaparina s aktiviranim trombocitima¹⁰⁵, niža incidencija heparinom izazvane trombocitopenije^{106,107} i rjeđi tzv.

„rebound“ fenomen odnosno ponovna ishemija nakon prekida terapije¹⁰⁸. Kliničko iskustvo s enoksaparinom za vrijeme elektivne i hitne perkutane koronarne intervencije¹⁰⁹⁻¹¹¹ sve više raste, a nova istraživanja potvrđuju učinkovitost, sigurnost i jednostavnu primjenjivost LMWH u koronarnih bolesnika. Također, za razliku od UFH-a nije potrebno laboratorijsko monitoriranje vremena zgrušavanja, a u slučaju potrebe provjere razine djelovanja enoksaparina koristi se laboratorijsko određivanje razine anti-Xa aktivnosti za koju je dokazana dobra korelacija s kliničkim ishodom liječenja „akutnih koronarnih sindroma“^{112,113}. Ipak, još uvijek su ograničeni podaci o optimalnoj razini anti-Xa kod primjene enoksaparina nakon PCI. Od svih dostupnih niskomolekularnih heparina enoksaparin je daleko najkorišteniji. Za enoksaparin je dokazano da smanjuje ishemijske komplikacije u bolesnika liječenih bilo konzervativno bilo invazivno¹¹⁴, a do sada je više od 50.000 ispitanika u velikim studijama bilo na terapiji enoksaparinom.

1.6.2. Studije s enoksaparinom nakon PCI

Dvojna antiagregacijska terapija s klopidrogelom i acetilsalicilnom kiselinom (ASK) je učinkovitija od primjene same ASK u smanjenju incidencije ishemijskih komplikacija. Ponovno treba istaknuti - usprkos korištenju agresivne antiagregacijske terapije dio bolesnika ima i dalje trombotske događaje nakon ugradnje stenta. Studije su pokazale da dodavanje trećeg lijeka (cilostazola) ili uvođenje potentnijeg tienopiridina (prasugrela) ima dodatni pozitivan učinak na smanjivanje smrtnosti i ishemijskih komplikacija nakon PCI¹¹⁵. Stoga, bez sumnje postoji subpopulacija bolesnika kod kojih je agresivna antiagregacijska terapija nedovoljno učinkovita. Sva spomenuta istraživanja pokazala su samo da je DAT superiorna u odnosu na druge kombinacije ali nisu analizirale ev. učinak kombinacije DAT i heparina. Studije koje ispituju profil učinkovitosti i/ili sigurnosti primjene enoksaparina, a odnose se na ovo istraživanje možemo podijeliti u tri grupe:

1. Studije koje ispituju sigurnost i učinkovitost enoksaparina u usporedbi s nefrakcioniranim heparinom¹¹⁶ pokazale su da je enoksaparin sigurniji u odnosu na nefrakcionirani heparin s manje krvarneja za vrijeme elektivnih i hitnih intervencija. U istim studijama je pokazana i potencijalno veća učinkovitost enoksaparina s manjim postproceduralnim porastom kardioselektivnih enzima što upućuje da enoksaparin može smanjiti periproceduralne trombotske događaje u koronarnoj mikrocirkulaciji. Takav

rezultat upućuje da su neki od korisnih učinaka enoksaparina za vrijeme PCI vezani uz smanjenje aktivacije trombocita. S druge strane proveden je veći broj ispitivanja koja su potvrdila učinkovitost i sigurni profil enoksaparina kod perkutanih koronarnih intervencija. Tako je u ESSENCE studiji¹¹⁷ pokazana bolja učinkovitost enoksaparina na redukciju smrtnost, infarkta miokarda i ponovne angine u odnosu na klasični UFH. Takav učinak enoksaparina u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom potvrđen je i u TIMI-11B studiji¹¹⁸. CRUISE studija je pokazala bolje rezultate u bolesnika s enoksaparinom u usporedbi s UHF – s jedne je strane dokazana bolja učinkovitost (redukcija smrtnosti, infarkta i revaskularizacija) uz manji broj krvarenja i ostalih komplikacija na mjestu punkcije. U STEEPLE studiji^{113,119} uspoređivane su različite doze enoksaparina u usporedbi s UHF. Pokazano je da je niža doza enoksaparina jednako učinkovita kao i viša doza uz značajno manju stopu krvarenja u usporedbi s višom dozom enoksaparina ali i UFH. SYNERGY studija¹²⁰ također je pokazala da enoksaparin nije inferioran u odnosu na UFH ali je za razliku od drugih studija dobiven trend povišenoj sklonosti krvarenju uz enoksaparin.

2. studije koje su ispitivale učinkovitost produljene primjene enoksaparina na smanjenje ishemijskih komplikacija (po dizajnu slične ovom ispitivanju) - ERA (Enoksaparin Restenosis) ispitivanje¹²¹ mala je studija koja je prva ispitivala učinak enoksaparina na restenozu nakon koronarne angioplastike. Studija nije pokazala značajne razlike u stopi kliničke i angiografske restenoze između dvije uspoređivane grupe (enoksaparin vs placebo). Slične rezultate je pokazala i EMPAR studija¹²². Međutim potrebno je istaknuti da u oba ispitivanja nisu korišteni stentovi već samo balonska dilatacija te da je doza primjenjivanog heparina bila relativno niska i neovisna o težini bolesnika. Prva studija koja je istraživala kombinaciju DAT i enoksaparina nakon elektivne ugradnje stenta je ENTICES studija^{123,124} koja je uspoređivala navedenu kombinaciju s kombinacijom heparina, warfarina, dextransa, dipiridamola i ASK (sada potpuno opsolentna kombinacija) s konačnim rezultatom značajne redukcije incidencije ishemijskih ali i hemoragijskih komplikacija. Suvremenija studija koja je istraživala istu kombinaciju (DAT+enoxapain) je multicentrična, randomizirana i dvostruko slijepa ATLAST studija⁷², koja je provedena na bolesnicima s visokim rizikom od tromboze u stentu, a primarni cilj (end-point) je bila kombinacija smrti, infarkta miokarda ili hitne ponovne

revaskularizacije, ali ne i svih ishemijskih komplikacija. Studija je prijevremeno prekinuta zbog niže učestalosti događaja nego što je očekivano (krive procjene snage studije). Prema rezultatima dobivenim na uključenim bolesnicima u placebo grupi je kombinirani „end-point“ bio 2.75% a u grupi na enoksaparinu 1.8%, bez postignute statističke značajnosti ali uz jasan statistički trend. Ipak treba napomenuti da je od sekundarnih ciljeva pokazano da je enoksaparin povezan sa značajno nižom incidencijom infarkta nakon 14 i 30 dana. Također treba istaknuti da su i ENTICES i ATLAST studija koristile prvu generaciju tienopiridina odnosno tiklopidin a ne kopidogrel koji je danas zlatni standard u DAT.

3. studije koje su ispitivale sigurnost odnosno učestalost hemoragijskih komplikacija produžene primjene enoksaparina nakon perkutane intervencije - prema rezultatima velikog broja dosadašnjih studija o primjeni enoksaparina kod bolesnika s koronarnom bolesti, nije se pokazalo da postoji statistički značajna razlika u incidenciji većih krvarenja ako se usporede bolesnici na enoksaparinu s onima na placebo. Rezultati su nešto drugačiji ako se izdvoje bolesnici nakon učinjene perkutane intervencije, pa tako do 15% bolesnika kojima je učinjena PCI razvija hemoragijske komplikacije^{78,79} koje mogu rezultirati u višoj stopi mortaliteta. Za određivanje težine postproceduralnog krvarenja najčešće se koriste TIMI kriteriji⁸⁰. Iako je prijevremeno prekinuta, rezultati ATLAST studije pokazali su da incidencija „velikih“ krvarenja nije bil statistički značajnija u grupi na enoksaparinu u odnosu na placebo (3.3 vs. 1.6%, p=0.08), dok je incidencija „malih“ krvarenja bila značajno veća u grupi bolesnika na enoksaparinu (25 vs. 5.1%)⁷². Međutim usprkos hemoragijskim komplikacijama s druge strane su ishemijske komplikacije koje zahtijevaju primjenu lijekova koji povećavaju rizik od krvarenja. Stoga, ključno je ispitati dali je dodatna primjena antikoagulcijskog lijeka na postojeću dvojnju antiagregacijsku terapiju učinkovitija na sprječavanje ishemijskih komplikacija, i dali ta učinkovitost nadmašuje rizik velikih krvarenja¹²⁵.

2

POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

2.1. Hipoteza

Produžena primjena enoksaparina nakon perkutane koronarne intervencije s ugradnjom stenta mogla bi smanjiti incidenciju svih ishemijskih komplikacija 30 dana i 6 mjeseci nakon intervencije, uključujući i učestalost kliničke i angiografske restenoze u stentu, učestalost subakutne okluzivne i neokluzivne tromboze u stentu. Pretpostavka je također da je dodatak enoksaparina u navedenoj dozi na postojeću dvojnju antiagregacijsku terapiju kod bolesnika nakon ugradnje stenta, siguran i da ne dovodi do porasta učestalosti većih krvarenja. Također se pretpostavlja da postoji podgrupa bolesnika kod koje bi produljena primjena enoksaparina bila opravdana, odnosno da bi se mogli prepoznati takvi bolesnici kod kojih bi takav pristup smanjio rizik za razvoj ishemijskih komplikacija.

2.2. Ciljevi istraživanja

Ovim ispitivanjem želimo proširiti naša znanja o potencijalnim rizicima za ishemijske i trombotske događaje nakon ugradnje stenta, te ispitati učinkovitosti produžene primjene

enoksaparina kod takvih bolesnika, kao i dokazati sigurnu primjenu navedenog lijeka. Obzirom na navedeno definirali smo slijedeće ciljeve našeg rada:

Opći cilj rada:

- analiza učinka produljene primjene enoksaparina na učestalost kombiniranih ishemijskih komplikacija (restenoze u stentu, tromboze u stentu, potrebe za ponovnom revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, kardijalna smrt) 30 dana i 6 mjeseci nakon učinjene perkutane koronarne intervencije.
- dokazati da je primjena enoksaparina u navedenoj dozi a dodana na dvojni antiagregacijsku terapiju sigurna i da nedovodi do porasta učestalosti većih krvarenja.

Specifični ciljevi rada:

- analiza učestalosti kliničke i angiografske restenoze u stentu
- analiza učestalosti subakutne okluzivne tromboze i neokluzivne tromboze u stentu što bi se dokazalo kroz anamnestičke podatke (nejasni bolovi nakon intervencije), kroz laboratorijske nalaze (mali porast tropnina, koagulacija) i EKG promjene.
- pokušati utvrditi kod koje bi podgrupe bolesnika produljena primjena enoksaparina bila opravdana odnosno dali se mogu prepoznati bolesnici kod kojih bi takav pristup smanjio rizik za razvoj ishemijskih komplikacija.

Dosadašnjim istraživanjima je nedvojbeno utvrđeno da se primjenom heparina za vrijeme intervencije i s dvojnog antiagregacijskom terapijom nakon perkutane intervencije značajno smanjuje učestalost svih ishemijskih događaja. Međutim, unatoč brojnim provedenim studijama nije potpuno jasno dali produljena primjena heparina (nefrakcioniranog ili niskomolekularnog) nakon koronarne intervencije ima učinak na redukciju ishemijskih događaja.

Opći cilj ovog ispitivanja je istražiti potencijalnu korisnost produljene primjene enoksaparina uz dvojni antitrombocitnu terapiju u bolesnika nakon ugradnje koronarnog stenta u smislu smanjenja učestalosti ishemijskih komplikacija. Za razliku od dosadašnjih radova ovaj rad za primarni krajnji cilj ima kombinaciju ishemijskih događaja za koje

smo pretpostavili da predstavljaju patofiziološki kontinuum. Drugi primarni cilj je potvrditi sigurni profil lijeka odnosno niski rizik od krvarenja uz primjenu enoksaparina nakon intervencije. Ovo istraživanje ima i niz sekundarnih ciljeva, a najvažniji je ispitati dali se na temelju kliničkih, angiografskih i pogotovo laboratorijskih parametara (koncentracija fibrinogena, D-dimera, fibrinmonomera, CRP-a, stupanj inhibicije agregacije itd.) može utvrditi kod koje podskupine bolesnika je nakon PCI produljena primjena enoksaparina korisna. Nadalje, cilj je ispitati dali će enoksaparin pojedinačno gledajući smanjiti učestalost kliničke i angiografske restenoze, okluzivne tromboze u stentu, asimptomatske i simptomatske neokluzivne tromboze i incidenciju o proceduri neovisanog oštećenja miokarda (porast troponina T nakon 24 sata od procedure) kao surugata mikroebolizacija u sklopu neokluzivnog tromba. Tako će se kroz ovo ispitivanje indirektno istražiti dali neokluzivna asimptomatska tromboza u stentu može imati učinak na učestalost i stupanj restenoze u stentu, odnosno dali se produljenom primjenom enoksaparina može očekivati smanjenje rezidualnog fibrinskog tromba na mjestu intervencije a s time i smanjenje stupnja ali i učestalosti restenoze u stentu. Iz navedenoga bi se moglo zaključiti da stupanj restenoze nije samo posljedica proliferacije neointime već i količine rezidualnog tromba koji je podloga za proliferaciju neointimalnih stanica.

3

BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

Ovo ispitivanje planira se kao prospektivna randomizirana studija u jednom centru, koja bi uključila najmanje 62 ispitanika (vidjeti statističke metode); i to 31 bolesnik koji će biti na produljenoj terapiji enoksaparinom i 31 ispitanik bez produljene primjene enoksaparina. Uključeni bolesnici su starosne dobi od 18 do 80 godina, s dijagnozom stabilne ili nestabilne angine pectoris uz vrijednosti kardijalnog troponina T < 0.1, na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (doze navedene kasnije) i s nalazom kritične lezije jedne koronarne arterije koja je tretirana s ugradnjm jednog ili najviše dva stenta u nizu (vidjeti „kriterije uključivanja“).

Probir („screening“) bolesnika za uključivanje u istraživanje provest će se na bolesnicima hospitaliziranim na Zavodu za Kardiovaskularne bolesti interne Klinike, KBC Sestre milosrdnice. Nakon početne obrade koja uključuje ciljano uzimanje anamneze, fizikalni pregled, laboratorijsku obradu, EKG, ergometriju i UZV srca ovisno o kriterijima isključivanja/uključivanja bolesnik ostaje ili se isključuje iz istraživanja. U daljnjem tijeku se postavlja indikacija za koronarografiju koja bi i inače bila učinjena neovisno o

studiji, a prije koje zajedno s pristankom za invazivnu obradu bolesnik potpisuje i informirani pristanak. Ako nalaz koronarografije omogućuje intervenciju na jednoj koronarnoj arteriji odnosno jednoj leziji, u istom ili drugom aktu učini se perkutana koronarna intervencija.

Kriteriji uključivanja

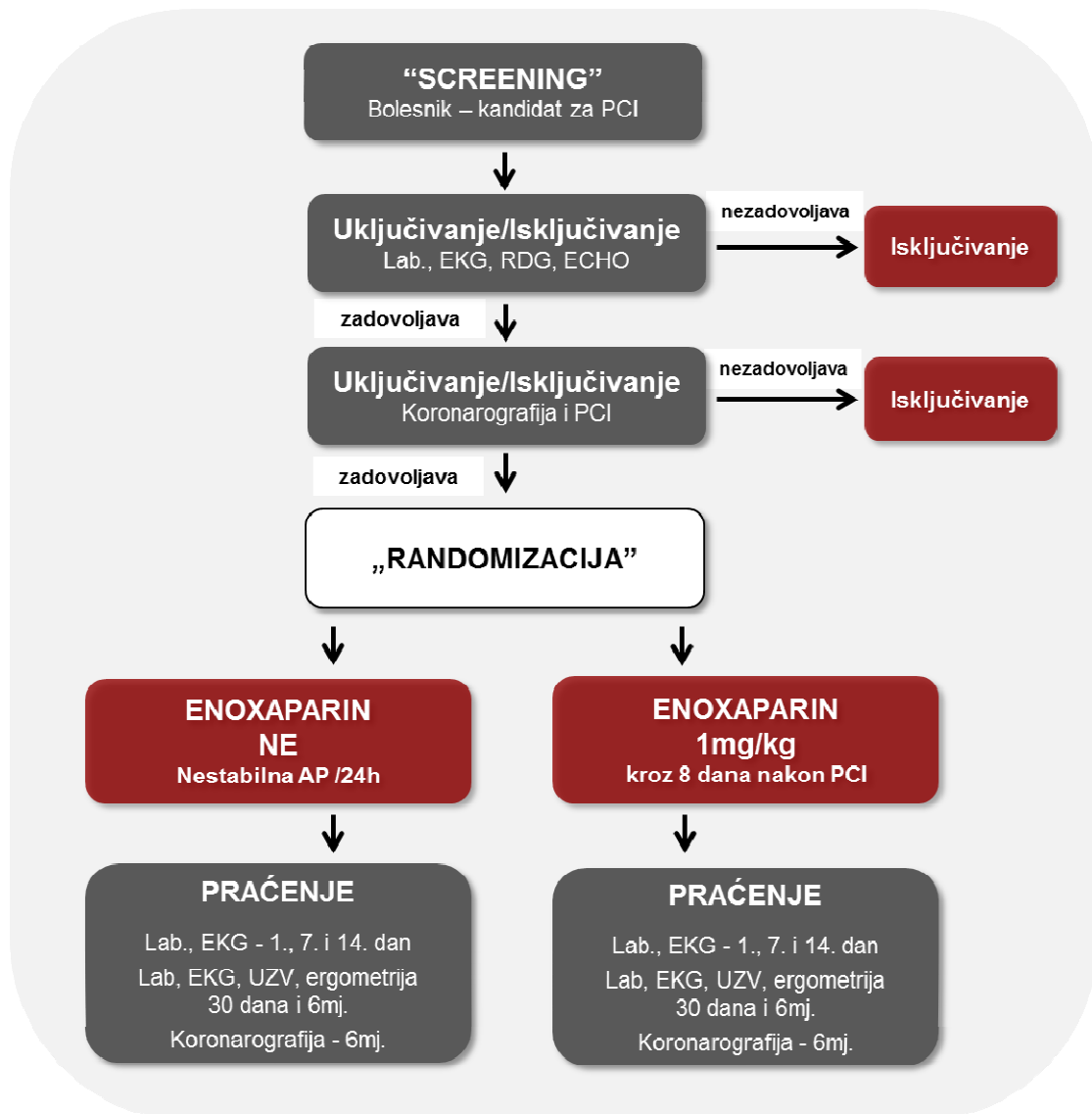
- Dob 18 do 80 godina
- Stabilna ili nestabilna angina pectoris
- Negativan cTnT (<0.1)
- Kritična bolest jedne koronarne arterije (stenoza 90% ili više)
- PCI s ugradnjom jednog ili dva stenta u nizu (ukupno <40mm)

Kriteriji isključivanja

- Anamnestički (infarkt miokarda ili PCI unatrag 6 tjedana, sklonost krvarenju, Alergija na ASK, klopidrogel, heparin ili jodni kontrast, kontraindikacija za primjenu antikoagulantne terapije, teška ili intrakranijalna op. unazad 3 mjeseca, operacija ili trauma unazad 6 tjedana)
- Fizikalni pregled (Redukcija kognitivnih funkcija, neregulirana teška hipertenzija RR > 180/120mmHg, fizikalni nalaz kardijalne dekompensacije ili teške valv. greške)
- Laboratorijski (Hb<110, SE>50, CRP > 40, Trc<100.000, Kreatinin > 200, GUK > 15)
- Elektrokardiografski (Kompletni blok lijeve grane, Fibrilacija atriya)
- Ehokardiografski (EF LV < 30%, MR 3 ili 4+),
- Koronarografija/PCI (Zaostala disekcija koronarne arterije, periproceduralna okluzija, konačni TIMI protok manji od 3, značajni hematomi nakon procedure na mjestu punkcije, bilo koji hematomi uz pad Hb za više od 30, druge komplikacije tijekom punkcije femoralne ili radijalne arterije)

3.2. Plan istraživanja i metode

Sama intervencija i stentiranje biti će učinjena prema standardnoj praksi Laboratorija za kateterizaciju srca u KBC Sestre milosrdnice, a procedura je definirana na slijedeći način – svi bolesnici prije početka procedure su na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji (ASK 100mg i klopidožel 75mg na dan najmanje 5 dana prije procedure, ili 500mg ASK dan prije do dva sata prije procedure, odnosno klopidožel 300mg dan prije ili 600mg dva sata prije procedure). Nakon uvođenja arterijske uvodnice (femoralno svi 7F, radijalno 6F), svi bolesnici dobivaju intravenski nefrakcionirani heparin 50 jedinica/kg tjelesne težine, a nakon plasiranja koronarne žice kroz ciljnu leziju svi dobivaju intravenski dodatnih 50 jedinica/kg tjelesne težine nefrakcioniranog heparina. Sam stent se ugrađuje ili direktno ili nakon predilatacije ako moroflogija lezije to zahtjeva. Svi stentovi su napuhani do minimalno 12-14atm (ili je učinjena postdilatacija visokotlačnim balonom). Ako je bolesnik dobio jedan ili najviše dva koronarna stenta u nizu, a intervencija se nije dodatna komplicirala (koronarna disekcija i sl., krvarenje ili hematomom na mjestu punkcije itd.) po završetku intervencije bolesnik biva randomiziran ili u grupu koja dobiva tijekom 8 dana enoksaparin u dozi 1mg/kg 1x dnevno (profilaktička doza), ili u grupu koja nedobiva enoksaparin nakon intervencije (slučaj stabilne AP), ili ga dobiva do 24 sata nakon PCI (bolesnici s nestabilnom AP). Prva primjena enoksaparina je 4 sata nakon micanja uvodnice, a 8-10 sati nakon UFH primjenjenog za vrijeme procedure. Radijalna uvodnica se vadi neposredno nakon intervencije s manualnom kompresijom trajanja 10-15minuta, dok se kod transfemoralnog pristupa 6 sati nakon procedure kontrolira APTV te ako je manje od 60sek vrši se manualna kompresija tijekom 20 minuta. Enoksaparin se primjenjuje 4 sata nakon vađenja uvodnice kod onih bolesnika koji su randomizirani u enoksaparinsku skupinu. (vidi shemu protokola).



Slika 3.2.-1. Shema protokola ispitivanja

Vizita-0 predstavlja nalaze učinjene prije PCI i randomizacije. Daljnje praćenje bolesnika sastoji se u nizu kontrola s laboratorijskom i kardiološkom obradom koje će se provoditi po slijedećoj shemi:

Vizita-1 odmah nakon intervencije a po dolasku na Odjel bolesniku će biti učinjen 12-kanalni EKG, te će biti izvađeni koagulacija (APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri).

Vizita-2 šest sati nakon pretrage bolesniku će uz snimanje EKG-a biti izvađeno i KKS, koagulacija (APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri), enzimi, cTnT.

Vizita-3 24 sata nakon pretrage ponovno će se slikati 12 kanalni EKG-e te izvaditi slijedeći krvni nalazi KKS, koagulacija (PV, APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri, anti-Xa), enzimi+ cTnT, ostala biokemija, CRP, lipidogram, agregacija.

Vizita-4 sedam dana po učinjenoj intervenciji ponovno će se slikati 12-kanalni EKG te se izvaditi nalazi krvi (SE, KKS, koagulacija (PV, APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri, anti-Xa, PAI), biokem. rutina, CRP, cTnT,),

Vizita-5 14 dana po učinjenoj intervenciji ponovno će se slikati 12-kanalni EKG te se izvaditi nalazi krvi (KKS, koagulacija (PV, APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri), enzimi+cTnT).

Vizita-6 mjesec dana nakon intervencije bolesnici će ponovno biti pozvani kako bi im se slikao 12-kanalni EKG te izvadile krvne pretrage SE, KKS, koagulacija (PV, APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri), biokemijska rutina, CRP, cTnT.

Vizita-7 nakon 6 mjeseci bolesnici će biti ponovno obrađeni - 12-kanalni elektrokardiogram te ponovljene krvne pretrage SE, KKS, koagulacija (PV, APTV, fibrinogen, FM, D-dimeri, PAI...), biokemija rutina, CRP, lipidogram s Lp(a), cTnT, agregacija. Također svima bi se učinio i UZV srca te ergometrijsko testiranje, i ponoviti će se koronarografija.

3.3. Principi metoda mjerenja određivanih analita

Za ispitivanje laboratorijskih parametara korišteni su uzorci krvi ispitanika uzeti u BD Vacutainer® (Beckton Dickinson, NJ, USA) uz 3,2% Na-citrat (za koagulacijske pretrage), uz K₃EDTA (za kompletnu krvnu sliku) te bez antikoagulansa (za biokemijske pretrage).

3.3.1. Agregacija trombocita

Plazma bogata trombocitima (PRP, *engl. platelet-rich plasma*) je dobivena centrifugiranjem uzorka ispitanika na 500 o/min. Nakon odvajanja PRP-a ostatak uzorka ispitanika je centrifugiran na 4000 o/min te je dobivena plazma siromašna trombocitima (PPP, *engl. platelet-poor plasma*). PPP je korištena za korekciju broja trombocita u PRP-u do ciljne vrijednosti od $250 \pm 25 \times 10^9/L$ trombocita.

Tako dobiveni uzorci analizirani na analizatoru BCT (Behring Coagulation Timer, Siemens, Marburg, Njemačka) s originalnim reagensom tvrtke Siemens. Korišteni agonisti bili su: adenzin-difosfat (ADP) (konc. 0,2 mmol/L), epinefrin (konc. 0,1 mmol/L), kolagen (konc. 2 g/L).

Načelo metode - nastanak agregata trombocita detektira se turbidimetrijskom metodom pri čemu se mjeri razlika transmisije svjetla nakon dodatka agonista u odnosu na početnu transmisiju svjetla (prije dodatka agonista). Izmjereni porast transmisije svjetla u jedinici vremena razmjernan je postotku agregiranih trombocita u uzorku PRP-a. Uz brojčane vrijednosti postotka agregacije trombocita analizator prikazuje i odgovarajuću agregacijsku krivulju za određeni agonist.

3.3.2. Fibrinogen

Koncentracija fibrinogena je određena modificiranom Claussovom metodom na BCSXP koagulometru (Behring Coagulation System XP, Siemens, Marburg, Njemačka), s originalnim reagensom tvrtke Siemens.

Načelo metode - u uzorak plazme ispitanika dodaje se trombinski reagens u suvišku što dovodi do pretvorbe fibrinogena u fibrin. Mjeri se vrijeme zgrušavanja pri čemu je brzina stvaranja ugruška obrnutno razmjerna koncentraciji fibrinogena u plazmi.

3.3.3. Troponin T

Troponin T je određen na analizatoru Elecsys 2010 (Roche, Mannheim, Njemačka) elektrokemiluminiscentnom imuno metodom s originalnim reagensom tvrtke Roche.

Načelo metode - metoda je zasnovana na tzv. „sandwich” principu gdje dva monoklonska antitijela, jedno obilježeno biotinom, a drugo obilježeno rutenijevim kompleksom vežu troponin iz uzorka pri čemu nastaje „sandwich“ kompleks. Nastali kompleks se veže s magnetskim mikročesticama obloženim streptavidinom interakcijom biotina i streptavidina. Suvišak nevezanih mikročestica se ispere, a nastali kompleksi se vežu na elektrodu te se primjenom voltaže inducira kemiluminiscencijska emisija koja se mjeri fotomultiplikatorom. Koncentracija troponina T je proporcionalna količini inducirane kemiluminiscencije.

3.3.4. Kompletna krvna slika

Za određivanje parametara kompletne krvne slike (hemoglobin i trombociti) korišten je hematološki brojač Beckman Coulter LH750 (Beckman Coulter, Miami, FL, SAD).

Načelo rada - instrument radi po načelu impedancije i volumetrijskog brojanja krvnih stanica. Razrijeđena suspenzija stanica prolaskom kroz strujni krug izaziva promjene otpora koje izazivaju promjene napona što se bilježi detektorima. Nastali signali se prevode u električne impulse, a svaki impuls se broji kao jedna stanica. Količina volumena izotonične elektrolitne otopine koju stanice izbijaju svojim prolaskom analogna je visini električnog impulsa i koristi za određivanje staničnog volumena.

Mjerenje koncentracije hemoglobina se izvodi cijanmethemoglobin metodom, spektrofotometrijskim mjerenjem na 555 nm.

3.3.5. C-reaktivni protein (CRP)

Koncentracije CRP-a, kreatinina, triglicerida, ukupnog kolesterola, HDL i LDL kolesterola određene su na analizatoru AU2700 (Beckman Coulter, Brea, CA, SAD) korištenjem originalnih reagensa tvrtke Beckman Coulter.

Načelo metode - CRP iz uzroka reagira s antitijelima vezanim na lateks čestice te nastaje netopljivi imunokompleks. Turbidimetar mjeri smanjenje transmisije svjetla kroz nastalu suspenziju koje je proporcionalno koncentraciji nastalih kompleksa antitijelo-antigen.

3.3.6. Kreatinin

Načelo metode - pikrinska kiselina u reakciji s kreatininom u alkalnom mediju tvori žuto-narančasti kompleks koji se očitava na 520/800 nm. Povećanje apsorpcije proporcionalno je koncentraciji kreatinina u uzorku.

3.3.7. Lipidogram

Ukupni kolesterol - Kolesterol-esteraze hidroliziraju estere kolesterola u uzorku. Kolesterol-oksidaža oksidira stvoreni slobodni kolesterol u kolesten-3-on uz istodobno stvaranje vodikovog peroksida, koji se oksidativno veže s 4-aminoantipirinom i fenolom u prisutnosti peroksidaze radi stvaranja kromofora. Dobivena crvena kinonimska boja

mjeri se spektrofotometrijski pri 540/600 nm, a intenzitet obojenja proporcionalan je koncentraciji kolesterola u serumu (CHO/PAP metoda).

LDL-kolesterol - Za uzorke koji su imali koncentraciju triglicerida u serumu manju od 3 mmol/L, koncentracija LDL kolesterola dobivena je pomoću Friedwaldove empirijske formule iz koncentracija HDL kolesterola, triglicerida i ukupnog kolesterola **LDL (mmol/L) = ukupni kolesterol – (trigliceridi/2,2) – HDL kolesterol (mmol/L)**. Za uzorke s koncentracijom triglicerida ≥ 3 mmol/L, koncentracija LDL kolesterola je određena na analizatoru AU2700 korištenjem originalnog reagensa tvrtke Beckman Coulter.

Načelo metode - princip reakcije zasniva se na razgradnji svih ne-LDL lipoproteina (HDL, VLDL, hilomikroni) u reakciji s kolesterol-esterazom i kolesterol-oksidadom, dok LDL kolesterol ostaje zaštićen u reakciji sa zaštitnim reagensom. Vodikov peroksid koji je nastao u ovoj reakciji razgrađuje se katalazom. Dodatkom reagensa za uklanjanje zaštite, s LDL-a se otpušta zaštitni reagens i natrijev azid deaktivira katalazu. LDL kolesterol se tada kvantificira pomoću CHO/PAP metode (metoda za određivanje koncentracije kolesterola, vidi gore).

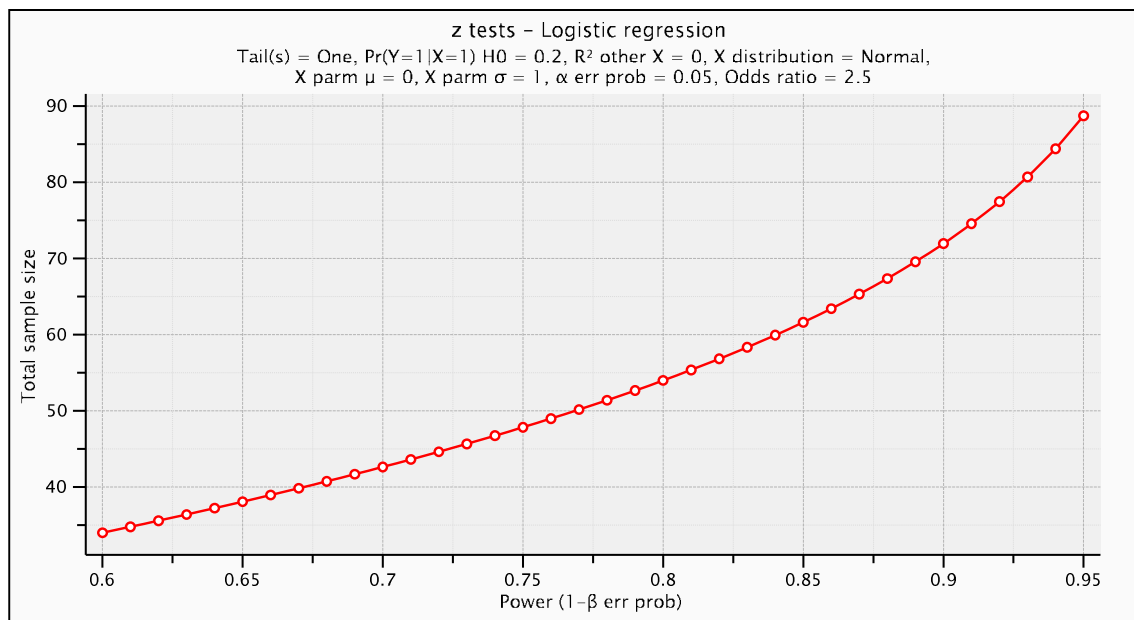
HDL-kolesterol - Humana-beta-lipoproteinska antitijela vežu se za lipoproteine koji nisu HDL (LDL, VLDL, hilomikroni). Zbog nastanka kompleksa antigen-antitijelo, kolesterol u ovim lipoproteinskim česticama se neće razgraditi nakon dodatka enzima, dok je kolesterol vezan za HDL čestice dostupan za enzimsko određivanje pomoću CHO/PAP metode (metoda za određivanje koncentracije kolesterola, vidi gore).

Trigliceridi - Trigliceridi iz uzorka hidroliziraju se kombinacijom mikrobnih lipaza da bi se dobio glicerol i masne kiseline. Glicerol se fosforilira ATP-om u prisustvu glicerol-kinaze i stvara glicerol-3-fosfat, koji se oksidira molekulom kisika u prisustvu glicerol-fosfat-oksidade i stvara vodikov peroksid i dihidroxiaceton fosfat. Nastali H_2O_2 reagira s 4-aminofenazonom i kromogenom MADB u prisutnosti peroksidaze i stvara kromofor koji se očitava pri 660/800 nm. Povećanje apsorpcije proporcionalno je koncentraciji triglicerida u uzorku.

3.4. Statistička obrada

Rezultati su prikazani tablično i grafički, te je napravljena deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom, a u daljnjoj analizi su primijenjeni odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi. Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti između skupina upotrijebljeni su parametrijski testovi (nezavisni t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test). χ^2 testom su između ispitivanih skupina ustanovljene razlike u kvalitativnim vrijednostima. Pri analizi zavisnih varijabli (profil koagulacije, troponin T i agregacija trombocita) primijenjeni su zavisni t-test ili neparametrijski Wilcoxonov test. Za procjenu utjecaja produljene primjene enoksaparina, te kliničkih i laboratorijskih čimbenika na učestalost ishemijskih komplikacija provedena je binarna logistička regresija. P vrijednosti ispod 0.05 smatrane su statistički značajnim. U analizi je korištena programska podrška Medcalc verzija 11.01 (www.medcalc.be).

Analizom snage testa za binarnu logističku regresiju (snaga testa 0,85; alfa razina značajnosti od 0,05) procijenjen je minimalni ukupni uzorak od 62 ispitanika (G*Power for Windows verzija 3.1.0).



Slika 3.4.-1. Dijagram analize snage testa

4

REZULTATI

4.1. Analiza osnovnih parametara

Analiza podataka započeta je usporedbom kvantitativnih i kvalitativnih parametara (dob, spol, TT, TV, BMI, EF LV, indikacija) između dvije randomizirane skupine, odnosno bolesnika koji su nakon PCI primali enoksaparin i onih koji ga nisu primali. Provedena statistička analiza navedenih kvantitativnih varijabli Mann-Whitney U testom i kvalitativnih χ^2 kvadrat testom nije pokazala statistički značajnih razlika u navedenim parametrima između dvije ispitivane skupine.

Na temelju dobivenih rezultata zaključujemo da su bolesnici obje skupine podjednake starosne dobi i tjelesne težine, a nije bilo statistički značajne razlike između skupina u odnosu na bazalnu sistoličku funkciju odnosno EF lijevoga ventrikula. U obje skupine 80% bolesnika imalo je stabilnu anginu pektoris kao indikaciju zbog koje je intervencija učinjena, odnosno u 20% bolesnika se radilo o akutnom koronarnom sindromu.

Tablica 4.1.1. Analiza osnovnih kvantitativnih parametara (dob, TT, TV, BMI, EF) između dvije ispitivane skupine Mann-Whitneyovim testom.

	Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P
							25-a	Medijan	75-a	
Dob (godine)	Ne	36	60,36	9,12	43	77	54	58	68,75	0,912
	Da	37	60,19	10,64	33	78	52	61	69	
TT (kg)	Ne	36	84,67	14,16	56	120	74	87	94,5	0,469
	Da	37	86,32	10,32	68	115	78	86	93,5	
TV (cm)	Ne	36	172,81	8,43	150	185	167,25	174,5	180	0,782
	Da	37	172,86	7,15	157	185	165,5	175	178	
BMI	Ne	36	28,3	3,89	20,08	37,04	25,56	27,78	30,21	0,529
	Da	37	28,93	3,4	22,79	36,3	26,27	29,35	31,08	
EF LV	Ne	36	60,11	4,23	49	70	56,5	60	63	0,149
	Da	37	57,51	6,39	42	67	55	60	62,5	

Tablica 4.1.2. Analiza spola χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

			SPOL		Ukupno
			Muški	Ženski	
Enoksaparin	Ne	N	26	10	36
		%	72,20%	27,80%	100,00%
	Da	N	28	9	37
		%	75,70%	24,30%	100,00%
Ukupno		N	54	19	73
		%	74,00%	26,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,737					

Tablica 4.1.3. Analiza indikacije χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine (AKS – akutni koronarni sindrom, SAP – stabilna angina pectoris).

			DG-INDIKACIJA		Ukupno
			AKS	SAP	
Enoksaparin	Ne	N	7	29	36
		%	19,40%	80,60%	100,00%
	Da	N	7	30	37
		%	18,90%	81,10%	100,00%
Ukupno		N	14	59	73
		%	19,20%	80,80%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,955					

U slijedećem koraku učinjena je analiza svih deskriptivnih parametara i usporedba između dvije grupe kako bi se dokazalo da su obje grupe podjednake karakteristika odnosno da je provedena statistički primjerena randomizacija. Prvo je učinjena analiza učestalosti svih velikih čimbenika rizika (hipertenzija, pušenje, hiperlipidemija i dijabetesa), zatim analiza pokazatelja proširenosti aterosklerotske bolesti (prethodno preboljeli IM, periferna arterijska bolest /PAD/ i anamneza značajne opstruktivske bolesti karotidnih arterija, te na kraju bitne medikamentne terapije prije inicijalne intervencije odnosno randomizacije.

Tablica 4.1.4. Usporedba učestalosti arterijske hipertenzije između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			Hipertenzija		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	1	35	36
		%	2,80%	97,20%	100,00%
	Da	N	8	29	37
		%	21,60%	78,40%	100,00%
Ukupno		N	9	64	73
		%	12,30%	87,70%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,014					

Tablica 4.1.5. Usporedba učestalosti dijabetesa (DM) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	30	6	36
		%	83,30%	16,70%	100,00%
	Da	N	28	9	37
		%	75,70%	24,30%	100,00%
Ukupno		N	58	15	73
		%	79,50%	20,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,418					

Tablica 4.1.6. Usporedba učestalosti hiperlipoproteinemije (HLP) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	7	29	36
		%	19,40%	80,60%	100,00%
	Da	N	8	29	37
		%	21,60%	78,40%	100,00%
Ukupno		N	15	58	73
		%	20,50%	79,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,818					

Tablica 4.1.7. Usporedba učestalosti anamneze pušenja između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			PUŠENJE			Ukupno
			Ne	Da	Bivši	
Enoksaparin	Ne	N	11	16	9	36
		%	30,60%	44,40%	25,00%	100,00%
	Da	N	16	13	8	37
		%	43,20%	35,10%	21,60%	100,00%
Ukupno		N	27	29	17	73
		%	37,00%	39,70%	23,30%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,527						

Tablica 4.1.8. Analiza proširenosti aterosklerotske bolesti koronarnih arterija između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			BOLESNE KORONARNE ARTERIJE			Ukupno
			1	2	3	
Enoksaparin	Ne	N	12	12	12	36
		%	33,30%	33,30%	33,30%	100,00%
	Da	N	11	11	15	37
		%	29,70%	29,70%	40,50%	100,00%
Ukupno		N	23	23	27	73
		%	31,50%	31,50%	37,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,816						

Tablica 4.1.9. Analiza učestalosti prethodno preboljelog infarkta miokarda (IM) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			Preboljeli IM		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	24	12	36
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	Da	N	24	13	37
		%	64,90%	35,10%	100,00%
Ukupno		N	48	25	73
		%	65,80%	34,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,871					

Tablica 4.1.10. Analiza učestalosti bolesti perifernih arterija (PAD) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			PAD		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	33	3	36
		%	91,70%	8,30%	100,00%
	Da	N	34	3	37
		%	91,90%	8,10%	100,00%
Ukupno		N	67	6	73
		%	91,80%	8,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,972					

Tablica 4.1.11. Analiza učestalosti bolesti karotidnih arterija (AC) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			AC		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	34	2	36
		%	94,40%	5,60%	100,00%
	Da	N	32	5	37
		%	86,50%	13,50%	100,00%
Ukupno		N	66	7	73
		%	90,40%	9,60%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,248					

Tablica 4.1.12. Analiza primjene ASK prije inicijalne PCI χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

			ASK	Ukupno
			Da	
Enoksaparin	Ne	N	36	36
		%	100,00%	100,00%
	Da	N	37	37
		%	100,00%	100,00%
Ukupno		N	73	73
		%	100,00%	100,00%

Tablica 4.1.13. Analiza primjene klopidogrela neposredno prije inicijalne PCI χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

			KLOPIDOGREL	Ukupno
			Da	
Enoksaparin	Ne	N	36	36
		%	100,00%	100,00%
	Da	N	37	37
		%	100,00%	100,00%
Ukupno		N	73	73
		%	100,00%	100,00%

Tablica 4.1.14. Analiza primjene statina prije inicijalne perkutane intervencije χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

			STATIN		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	5	31	36
		%	13,90%	86,10%	100,00%
	Da	N	4	33	37
		%	10,80%	89,20%	100,00%
Ukupno		N	9	64	73
		%	12,30%	87,70%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,689					

Na temelju učinjene analize može se zaključiti da su bolesnici u obje ispitivane skupine imali podjednaki profil čimbenika rizika izuzev aterijske hipertenzije koja je bila statistički značajno učestalija u skupini bolesnika koja je dobila enoksaparin (97,2% vs, 78,4%, p=0.014). Što se tiče proširenosti aterosklerotske bolesti nije utvrđeno statistički

značajne razlike u broju zahvaćenih koronarnih arterija iako je nešto viša incidencija bolesti tri koronarne arterije registrirana u skupini koja je dobivala enoksaparin (40,5% vs. 33,3%, $p=0.816$). Nije utvrđeno niti značajnije razlike u incidenciji prethodnog infarkta miokarda koji je registriran u oko trećine bolesnika u obje skupine. Nije bilo značajnih razlika u incidenciji nekoronarne aterosklerotske bolesti (karotidne i periferne arterije). Vrlo je bitno da je su svi bolesnici bili na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji prije intervencije.

U nastavku su kao vrlo bitan čimbenik neposrednog ali i dugoročnog rezultata statistički analizirane karakteristike same perkutane intervencije. U obje ispitivane skupine nije bilo značajnijih razlika u samom vaskularnom pristupu (transradjalni pristup u 24.3% bolesnika na enoksaparinu vs. 19.4% u bolesnika koji nisu dobivali enoksaparin, $p=0.614$).

Tablica 4.1.15. Analiza korištenog vaskularnog pristupa između dvije ispitivane skupine.

			PRISTUP		Ukupno
			Transfemoralno	Transradijalno	
Enoksaparin	Ne	N	29	7	36
		%	80,60%	19,40%	100,00%
	Da	N	28	9	37
		%	75,70%	24,30%	100,00%
Ukupno		N	57	16	73
		%	78,10%	21,90%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,614$					

Tablica 4.1.16. Usporedba zastupljenosti pojedinih koronarnih arterija na kojima je učinjena intervencija χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

			ARTERIJA					Ukupno	
			LAD	ACX	OM	RI	DIAG		RCA
Enoksaparin	Ne	N	14	8	1	3	1	9	36
		%	38,90%	22,20%	2,80%	8,30%	2,80%	25,00%	100,00%
	Da	N	15	4	0	4	0	14	37
		%	40,50%	0,80%	0,00%	10,80%	0,00%	37,80%	100,00%
Ukupno		N	29	12	1	7	1	23	73
		%	39,70%	16,40%	1,40%	9,60%	1,40%	31,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,469$									

Tablica 4.1.17. Usporedba segmenata koronarnih arterija (SEG) na kojima je učinjena intervencija χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

			SEG		Ukupno
			Proksimalni	Distalni	
Enoksaparin	Ne	N	25	11	36
		%	69,40%	30,60%	100,00%
	Da	N	21	16	37
		%	56,80%	43,20%	100,00%
Ukupno		N	46	27	73
		%	63,00%	37,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,795					

Što se tiče ciljne arterije utvrđena je podjednaka zastupljenost intervekcije na LAD (38,9% vs 40,5%, $p=0,770$), dok je intervencija na desnoj koronarnoj arteriji bila češća u skupini koja je primala enoksaparin (37,8% vs. 25,0%, $p=0,854$). U skupini na enoksaparinu također je distalni segment bio češće cilj intervencije (43,2% vs 30,6%, $p=0,795$).

Vrlo bitan čimbenik pri usporedbi dvije ispitivane skupine su i karakteristike učinjene intervencije. Tako je u nastavku učinjena analiza broja, veličine i tipa korištenih stentova, zatim pozicioniranje stenta preko postraničnog ogranka, kao i učinjena postdilatacija te na kraju i rezidualna stenoza nakon intervencije.

Tablica 4.1.18. Statistička analiza broja i duljine korištenih stentova, kao i stupnja rezidualne stenozu u ugrađenom stentu (%RES) neposredno nakon intervencije χ^2 kvadrat testom.

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
Broj stentova	Ne	36	1,08	0,28	1	2	1	1	1	0,115
	Da	37	1,22	0,42	1	2	1	1	1	
Duljina stenta	Ne	36	18,64	6,18	12	35	15	16	20	0,107
	Da	37	21,38	7,95	8	45	15	18	27,5	
% RES	Ne	36	1,94	5,77	0	30	0	0	0	0,472
	Da	37	3,51	7,53	0	20	0	0	0	

Tablica 4.1.19. Statistička analiza prvog ugrađenog stenta (STENT 1) prema tipu stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			STENT 1				Ukupno
			DRIVER	CROCO	PRESILLION	OSTALO	
Enoksaparin	Ne	N	17	12	5	2	36
		%	47,20%	33,30%	13,90%	5,60%	100,00%
	Da	N	17	13	7	0	37
		%	45,90%	35,10%	18,90%	0,00%	100,00%
Ukupno		N	34	25	12	2	73
		%	46,60%	34,20%	16,40%	2,70%	100,00%

χ^2 kvadrat test: P=0,737

Tablica 4.1.20. Statistička analiza po potrebi ugrađenog drugog stenta (STENT 2) prema tipu stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			STENT 2			Ukupno
			DRIVER	CROCO	PRESILLION	
Enoksaparin	Ne	N	2	0	0	2
		%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	Da	N	3	3	2	8
		%	37,50%	37,50%	25,00%	100,00%
Ukupno		N	5	3	2	10
		%	50,00%	30,00%	20,00%	100,00%

χ^2 kvadrat test: P=0,287

Tablica 4.1.21. Statistička analiza ugradnje stenta preko polazišta postraničnog ogranka (preko SB) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			preko SB		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	23	13	36
		%	63,90%	36,10%	100,00%
	Da	N	20	17	37
		%	54,10%	45,90%	100,00%
Ukupno		N	43	30	73
		%	58,90%	41,10%	100,00%

χ^2 kvadrat test: P=0,393

Tablica 4.1.22. Statistička analiza učinjene postdilatacije nakon ugradnje stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

			POST DILAT.		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	18	18	36
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	Da	N	22	15	37
		%	59,50%	40,50%	100,00%
Ukupno		N	40	33	73
		%	54,80%	45,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,417					

Rezultati pokazuju da nije bilo značajne razlike u broju korištenih stentova iako su dva stenta češće korištena u skupini koja je bila na enoksaparinu (21,6% vs 8,3%, $p=0.113$). Nema značajne razlike niti u duljini stentiranog segmenta (21,38mm vs 18,64mm, $p=0.107$). Dobivena je i podjednaka distribucija prema tipu stenta. Nije bilo statističke razlike u periproceduralnim elementima kao što je stentiranje preko postraničnog ogranka (45,9% vs 36,1%, $p=0.393$), visokotlačna postdilatacija (40,5% vs 50,0%, $p=0.417$) i rezidualna stenoza u stentu. Značajne rezidualne stenozе (>30%) nije bilo, dok je ona koja je manjeg stupnja ($\leq 30\%$) u skupini na enoksaparinu bilo u 18,9% prema 13,9% kod onih bez enoksaparinu ($P=0.562$). Na kraju je učinjena analiza koliko je bolesnika prethodno imalo PCI, te koja je u tih bolesnika bila učestalost restenoze u stentu kao potencijalnog pokazatelja za sklonost ponovnom razvoju restenoze u stentu.

Tablica 4.1.23. Statistička analiza prethodnih PCI i podataka o restenozi u prethodno ugrađenim stentovima između dvije skupine χ^2 kvadrat testom.

			Prethodni PCI		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	21	15	36
		%	58,30%	41,70%	100,00%
	Da	N	18	19	37
		%	48,60%	51,40%	100,00%
Ukupno		N	39	34	73
		%	53,40%	46,60%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,407					

Rezultati pokazuju da je prethodna PCI učinjena u nešto većeg broja bolesnika koji su tijekom studije dobivali enoksaparin (51,4% vs 41,7%) ali bez statističke značajnosti ($p=0.407$). Također nije utvrđena značajna razlika u incidenciji prethodne restenoze u stentu između ispitivanih skupina (16,2% vs 13,9%, $p=0.937$)

Tablica 4.1.24. Statistička analiza osnovnih laboratorijskih nalaza koji su učinjeni prije perkutane koronarne intervencije.

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Median	75.		
SE	Ne	36	11,47	12,62	3	60	5	7	14,25	0,424
	Da	37	11,78	9,17	1	41	5	9	16,5	
HB	Ne	36	139,97	13,4	101	163	134	141,5	148	0,658
	Da	37	141,22	11,47	108	158	135	142	150	
Leukociti	Ne	36	6,61	1,4	4,2	9,7	5,7	6,55	7,38	0,043
	Da	37	7,48	2	3,9	12,9	6,2	6,93	8,33	
TRC	Ne	36	235,78	66,49	96	388	197,25	220,5	260,25	0,938
	Da	37	230,38	51,26	114	361	196	228	265	
Agreg-ADP	Ne	36	37,58	14,93	5	64,9	27,7	40,15	47,38	0,483
	Da	37	36,8	15,76	13,7	76,8	24	33,7	43,95	
Agreg-KOL	Ne	36	40,76	19,74	4,8	74,1	23,5	41,8	55,4	0,386
	Da	37	36,71	20,66	5,4	85	20,25	34,5	50,25	
Agreg-EPI	Ne	36	48,01	17	11,2	91	39,15	51,55	59,08	0,526
	Da	37	44,87	16,74	16,4	79	31,25	41	56,75	
Fibrinogen	Ne	36	4	0,99	2,2	7,3	3,4	3,92	4,53	0,647
	Da	37	4,05	0,77	2,6	5,9	3,48	4,09	4,49	
DDimeri	Ne	36	0,5	0,37	0,17	1,78	0,25	0,38	0,58	0,886
	Da	37	0,67	1,14	0,17	6,45	0,24	0,4	0,52	
Troponin T	Ne	36	0,01	0,02	0	0,07	0,01	0,01	0,01	0,219
	Da	37	0,01	0,01	0	0,05	0,01	0,01	0,01	
CRP	Ne	36	3,31	4,54	0,4	20,8	1,2	2	3,25	0,934
	Da	37	2,86	2,45	0,2	8,9	0,95	2,1	4,1	
KREAT	Ne	36	93,33	13,26	65	123	85	92,5	100	0,703
	Da	37	101,86	39,73	66	314	84,5	93	108	
LDL	Ne	36	2,57	0,81	1,1	4,3	1,9	2,65	3,18	0,487
	Da	37	2,72	0,87	1,3	4,4	2,1	2,6	3,45	
HDL	Ne	36	1,22	0,24	0,76	1,8	1,09	1,21	1,37	0,229
	Da	37	1,19	0,32	0,68	1,99	0,96	1,12	1,3	

4.2. Analiza primarnog cilja istraživanja

U planu istraživanja definirana su dva primarna cilja. Prvi se odnosi na učinkovitost enoksaparina na kombinirane ishemijske događaje a to su smrt, nefatalni infarkt miokarda, tromboza i restenoza u stentu, te ponovljena intervencija na leziji u koju je ugrađen stent, dok drugi cilj obuhvaća ispitivanje sigurnosti primjene enoksaparina kod bolesnika nakon intervencije tj. učestalost krvarenja nakon procedure.

4.2.1. Analiza primarnog cilja - učinkovitost enoksaparina

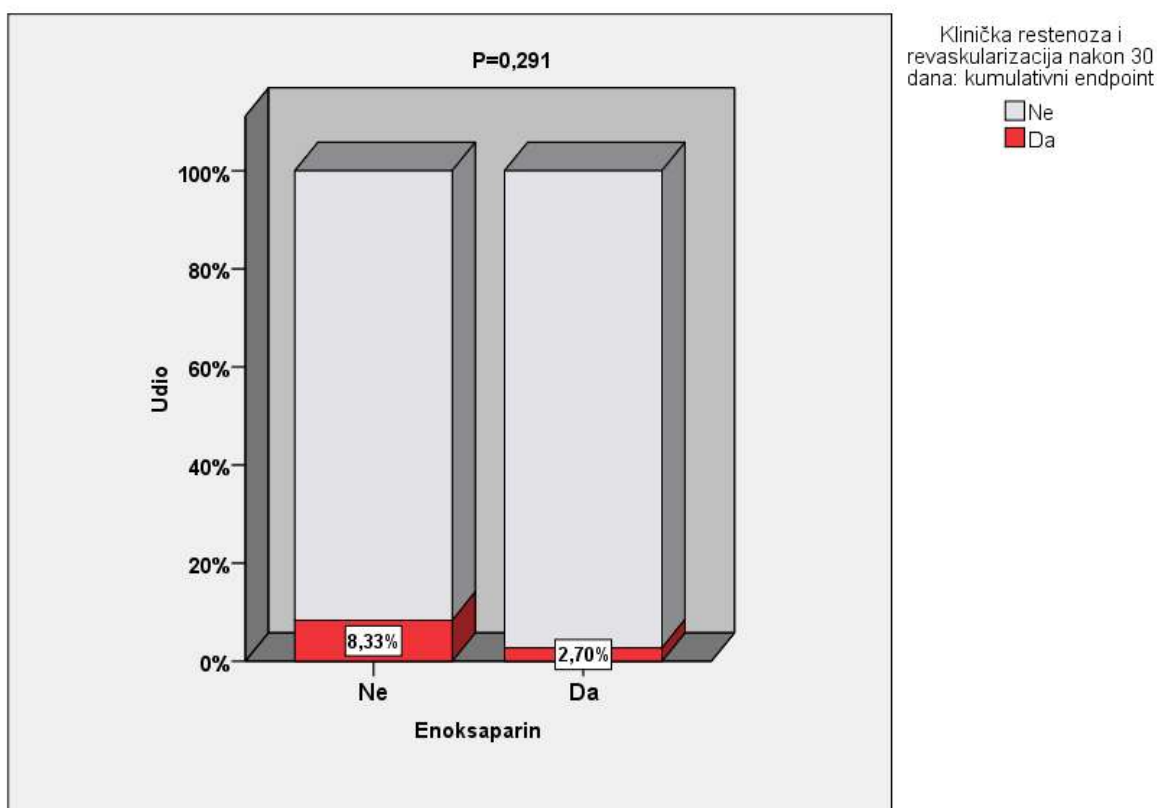
Kod svih bolesnika praćenje i analiza smrti, nefatalnog infarkt miokarda, tromboze i restenoze u stentu, te ponovljene intervencije provela se nakon 30 dana i šest mjeseci.

Tako trideset dana nakon intervencije nije bilo smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta miokarda ili tromboze u stentu. U grupi koja je dobivala enoksaparin zabilježen je kombinirani krajnji događaj u 2,7% a u grupi bez enoksaparina 8,3%. Iako je učestalost numerički veća bez enoksaparina zbog malog broja događaja nije doseglo statističku značajnost ($P=0.291$)

Tablica 4.2.1. Statistička analiza kombiniranih ciljnih događaja nakon praćenja od 30 dana između dvije skupine χ^2 kvadrat testom

			Kombinirani ciljni događaji 30d		Ukupno
			NE	DA	
Enoksaparin	Ne	N	33	3	36
		%	91,70%	8,30%	100,00%
	Da	N	36	1	37
		%	97,30%	2,70%	100,00%
Ukupno		N	69	4	73
		%	94,50%	5,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,291$					

Grafikon 4.2.1. Prikaz odnosa kombiniranih ciljnih događaja između dvije ispitivane skupine nakon praćenja od 30 dana (χ^2 kvadrat test: $P=0,291$). Kako nije bilo tromboze, infarkta i smrti, analizirane su klinička restenoza i ponovna revaskularizacija).



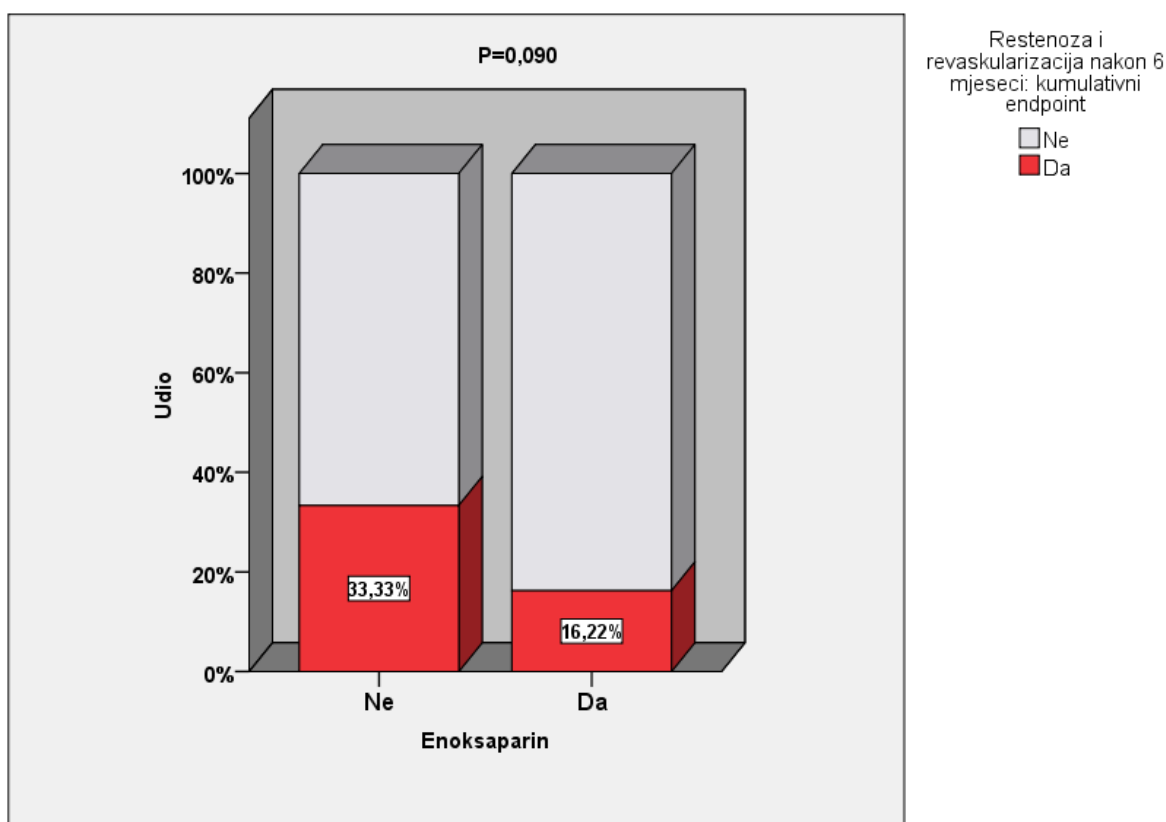
Tablica 4.2.2. Statistička analiza kombiniranih ciljnih događaja nakon praćenja od 6 mjeseci između dvije skupine χ^2 kvadrat testom

			Kombinirani ciljni događaji 6mj		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	24	12	36
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	Da	N	31	6	37
		%	83,80%	16,20%	100,00%
Ukupno		N	55	18	73
		%	75,30%	24,70%	100,00%

χ^2 kvadrat test: $P=0,090$

Šest mjeseci nakon intervencije također nije bilo smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta miokarda ili tromboze u stentu. Što se tiče angiografske restenoze i revaskularizacije ciljne lezije utvrđen je statistički trend ali ne i značajnost između grupe na enoksaparinu (16.2%) u odnosu na grupu bez enoksaparina 33,3% (P=0.090).

Grafikon 4.2.2. Prikaz odnosa kombiniranih ciljnih događaja između dvije ispitivane skupine nakon praćenja od 6 mjeseci (kako nije bilo tromboze, infarkta i smrti, analizirane su angiografska restenoza i ponovna revaskularizacija).



4.2.2. Analiza primarnog cilja - sigurnost enokaparina (krvarenja)

Drugi primarni cilj odnosi se na analizu sigurnosti produljene primjene enoksaparina nakon perkutane koronarne intervencije. Navedena analiza prvenstveno je provedena na učestalosti krvarenja koja su podijeljena prema TIMI kriteriju na mala i velika⁸⁰. Obzirom da primjena enoksaparina nije uzrokovala niti jedno veliko krvarenje prema TIMI kriterijima, TIMI mala krvarenja podijeljena su prema kliničkoj značajnosti u

mala-značajna i mala-neznačajna. Malim-značajnim krvarenjima proglašena su sva ona koja su zahtjevala dodatno kliničko praćenje. Analizom tako redefiniranih krvarenja uspoređivana je podgrupa bez krvarenja ili s malim neznačajnim krvarenjem u odnosu na bolesnike s malim ali značajnim krvarenjem. Iako bez statističke značajnosti, utvrđen je statistički trend povišene učestalosti malih ali klinički značajnih krvarenja uz enoksaparin ($p=0.065$).

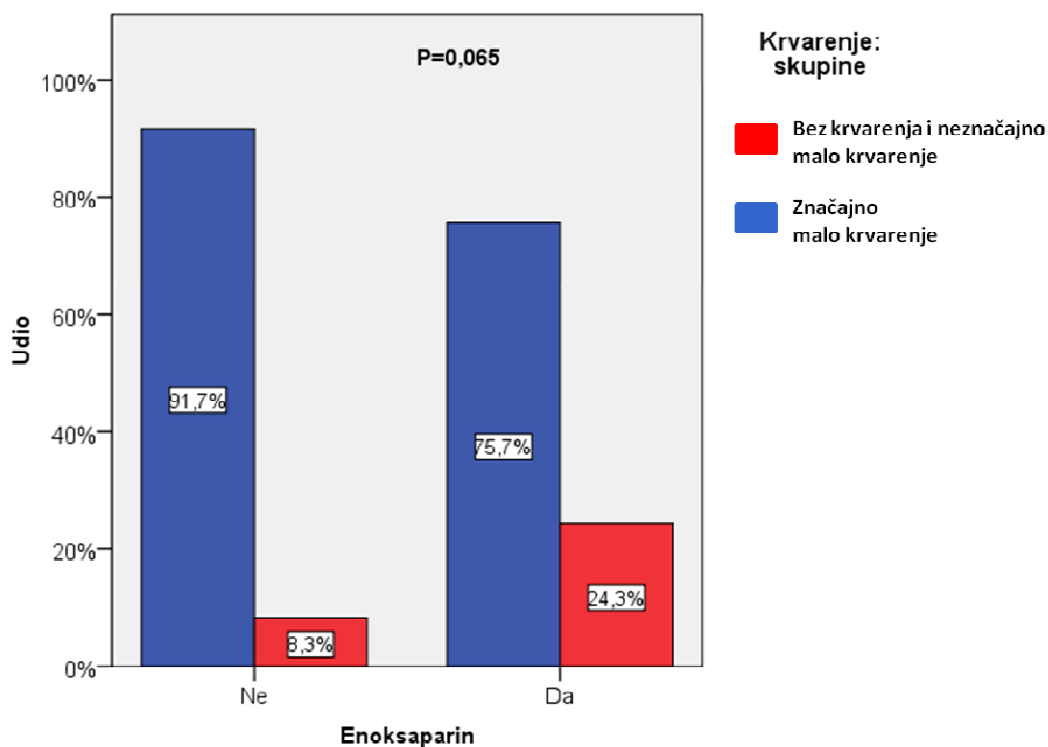
Tablica 4.2.3. Statistička analiza krvarenja nakon učinjene intervencije i produljene primjene enoksaparina.

			Krvarenje			Ukupno
			Bez krvarenja	Malo neznačajno	Malo Značajno	
Enoksaparin	Ne	N	27	6	3	36
		%	75,00%	16,70%	8,30%	100,00%
	Da	N	24	4	9	37
		%	64,90%	10,80%	24,30%	100,00%
Ukupno		N	51	10	12	73
		%	69,90%	13,70%	16,40%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,168$						

Tablica 4.2.4. Statistička analiza krvarenja nakon što je učinjene redefinicija i podjela na bolesnike bez i s malim neznačajnim krvarenjem te one s malim ali značajnim krvarenjem..

			Krvarenje: skupine		Ukupno
			Bez i malo neznačajno	Malo značajno	
Enoksaparin	Ne	N	33	3	36
		%	91,70%	8,30%	100,00%
	Da	N	28	9	37
		%	75,70%	24,30%	100,00%
Ukupno		N	61	12	73
		%	83,60%	16,40%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,065$					

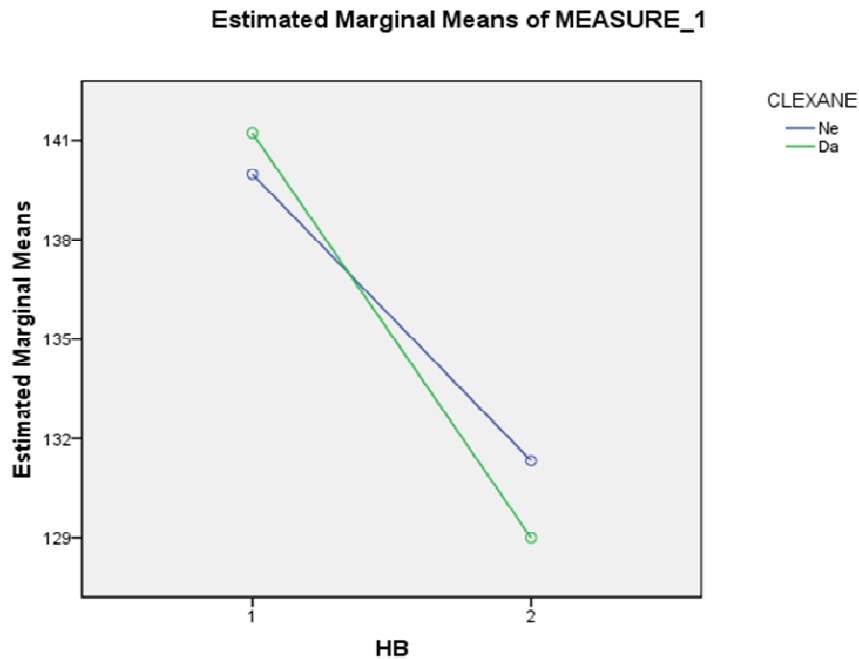
Grafikon 4.2.3. Prikaz odnosa učestalosti redefiniranih podrupa – oni bez i s malim neznačajnim krvarenjem u odnosu na bolesnike s malim ali značajnim krvarenjem.



Tablica 4.2.5. Statistička analiza dinamike promjene razine hemoglobina kao pokazatelja periproceduralnog i postproceduralnog gubitka krvi (HB-0 vrijednost hemoglobina prije intervencije, HB-4 vrijednost hemoglobina 7 dana nakon intervencije odnosno po završetku primjene enoksaparina).

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
HB-0	Ne	36	140,0	13,4	101,0	163,0	134,0	141,5	148,0	0,658
	Da	37	141,2	11,5	108,0	158,0	135,0	142,0	150,0	
HB-4	Ne	36	131,3	13,1	104,0	156,0	124,0	132,0	141,8	0,328
	Da	37	129,0	11,5	97,0	156,0	123,0	130,0	136,0	
delta HB	Ne	36	10,0	6,6	0,0	29,0	5,0	9,5	13,0	0,120
	Da	37	12,5	6,9	1,0	31,0	8,0	11,0	16,5	

Grafikon 4.2.4. Grafički prikaz odnosa i dinamike kretanja razine hemoglobina u obje ispitivane skupine prije ugradnje stenta i 7 dana nakon intervencije (1- prosječna vrijednost hemoglobina prije intervencije, 2 –prosječna vrijednost hemoglobin 7 dana nakon intervencije).



Tablica 4.2.6. Statistička analiza promjene razine hemoglobina zasebno u grupama te između grupa.

Učinak		Vrijednost	F	Df	Error df	P
HB	Wilks' Lambda	0,442	89,515	1	71	<0,001
HB Enoksaparin *	Wilks' Lambda	0,964	2,634	1	71	0,110

Kako je prikazano na grafikonu 4.2.4. i na tablici 4.2.6. u obje skupine nakon intervencije i 7 dana nakon ugradnje stenta dolazi do očekivanog i značajnog pada hemoglobina ($p < 0.001$), ali bez statističke razlike između skupina odnosno bez utjecaja enoksaparina na vrijednost hemoglobina 7 dana nakon intervencije ($p = 0.110$).

4.3. Analiza sekundarnih ciljeva koji su dio primarnog

U nastavku je provedena analiza pojedinačnih događaja koji kumulativno čine primarni kombinirani krajnji cilj.

4.3.1. Klinička restenoza

Prvo je učinjena analiza učestalosti kliničke restenoze nakon 30 dana praćenja χ^2 kvadrat testom, koja je pokazala da nema statistički značajne razlike između grupa na enoksaparinu i grupe bez enoksaparina (2,7% vs 8,3% $p = 0.496$). Međutim nakon 6 mjeseci učestalost kliničke restenoze biva značajno viši u skupini bez enoksaparina u odnosu na skupinu koja je dobivala enoksaparin 33.3% vs. 13.5% ($p=0.045$).

Tablica 4.3.1. Statistička analiza učestalosti kliničke restenoze 30 dana nakon koronarne intervencije.

			Klinička restenoza nakon 30 dana		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	33	3	36
		%	91,70%	8,30%	100,00%
	Da	N	36	1	37
		%	97,30%	2,70%	100,00%
Ukupno		N	69	4	73
		%	94,50%	5,50%	100,00%

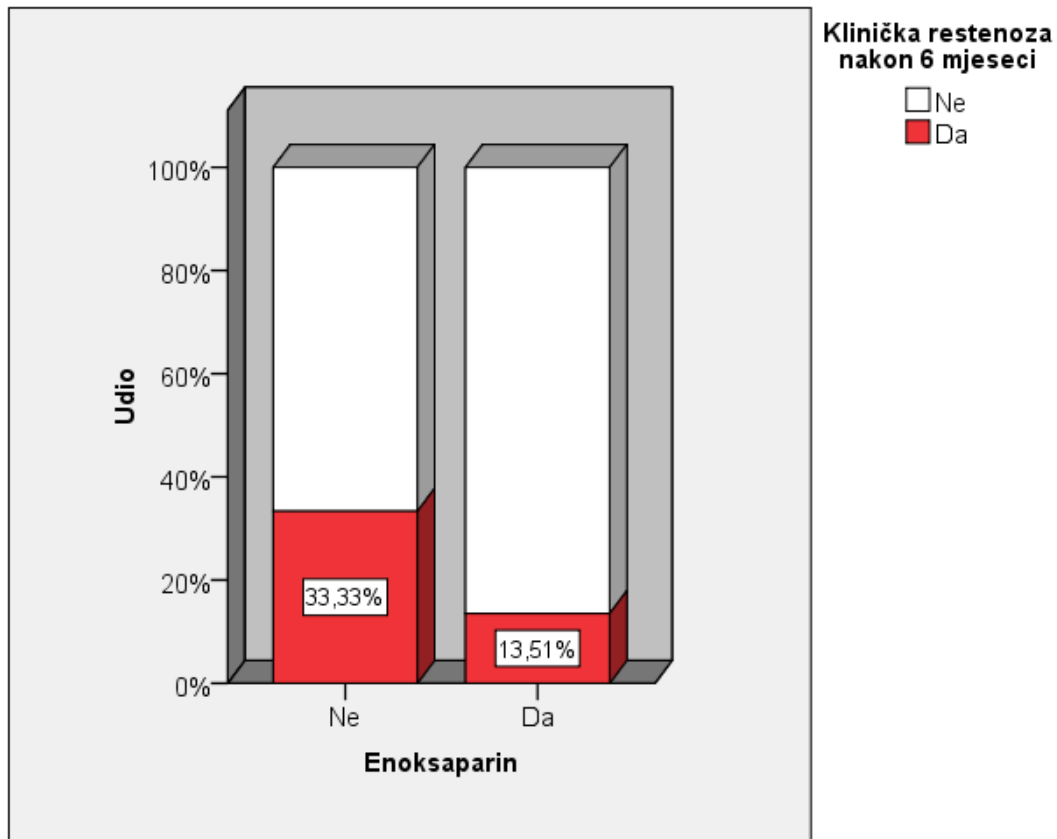
χ^2 kvadrat test: $P=0,168$

Tablica 4.3.2. Statistička analiza učestalosti kliničke restenoze 30 dana nakon koronarne intervencije.

			Klinička restenoza nakon 6 mjeseci		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	24	12	36
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	Da	N	32	5	37
		%	86,50%	13,50%	100,00%
Ukupno		N	56	17	73
		%	76,70%	23,30%	100,00%

χ^2 kvadrat test: $P=0,045$

Grafikon 4.3.1. Grafički prikaz odnosa učestalosti kliničke restenoze nakon 6mj kod bolesnika na enoksaparinu i onih koji ga nisu dobivali (χ^2 kvadrat test: $P=0,045$).



4.3.2. Angiografska restenoza (ISR)

Obzirom da je klinička restenoza samo indirektni pokazatelj postojanja ishemije u ospkrbnom području ciljne lezije, učinjena je analiza angiografske restenoze kao apsolutnog pokazatelja zbivanja unutar samog stenta. Kako nije bilo moguće učiniti ponovnu angiografiju koronarnih arterija nakon mjesec dana u svih bolesnika, učinjena je samo u onih koji su imali jasnu kliničku indikaciju a radilo se o vrlo malom broju; po dva bolesnika u svakoj skupini od kojih je dokazana u samo jednog bolesnika angiografska restenoza veća od 50% (bez statističke značajnosti između grupa, $p=0.248$).

Tablica 4.3.3. Statistička analiza učestalosti angiografske restenoze u stentu 30 dana nakon intervencije (ISR – angiografska restenoza).

			ISR nakon 30 dana		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	1	1	2
		%	50,00%	50,00%	100,00%
	Da	N	2	0	2
		%	100,00%	0,00%	100,00%
Ukupno		N	3	1	4
		%	75,00%	25,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,248					

Nakon 6 mjeseci ponovna angiografija je bila dio planiranog protokola i učinjena je u svih bolesnika. Značajno veći broj binarnih restenoza u stentu je utvrđeno u skupini koja nije bila na enoksaparinu, gotovo dvostruko (33,3% vs 16,2%) ali obzirom na relativno mali broj bez statističke značajnosti (P=0,09)

Tablica 4.3.4. Statistička analiza učestalosti angiografske restenoze u stentu 6 mjeseci nakon intervencije (ISR – angiografska restenoza).

			ISR nakon 6mj		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	24	12	36
		%	66,70%	33,30%	100,00%
	Da	N	31	6	37
		%	83,80%	16,20%	100,00%
Ukupno		N	55	18	73
		%	75,30%	24,70%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,090					

4.3.3. Ponovna revaskularizacija ciljne lezije

Kako klinička i angiografska restenoza nisu uvijek i indikacije za reintervencijom učinjena je i analiza ponovnih intervencija na ciljnoj leziji (TLR od eng. „target lesion revascularisation“) koje su bile indicirane na temelju karakteristika ishemije (opseg, i vrijeme potrebno tijekom testa opterećenja za induciranje ishemije miokarda). Nakon 30 dnevnog praćenja niti u jednog bolesnika nije učinjena reintervencija u obje skupine, dok

je nakon 6 mjeseci u skladu s nalazom kiničke ali i angiografske restenoze učestalost TLR-e bila veća u skupini bez enoksaparina (30,6% vs 13,5%) ali za razliku od kliničke restenoze koja je bila statistički značajna ovdje je χ^2 kvadrat testom dobiven samo pozitivan statistički trend ($p=0,078$).

Tablica 4.3.5. Statistička analiza učestalosti ponovne revaskularizacije ciljne lezije (TLR) 6 mjeseci nakon inicijalne intervencije.

			TLR nakon 6 mjeseci		Ukupno
			Ne	Da	
Enoksaparin	Ne	N	25	11	36
		%	69,40%	30,60%	100,00%
	Da	N	32	5	37
		%	83,80%	16,20%	100,00%
Ukupno		N	57	16	73
		%	78,10%	21,90%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,078$					

4.4. Učinak enoksaparina na karakteristike restenoze

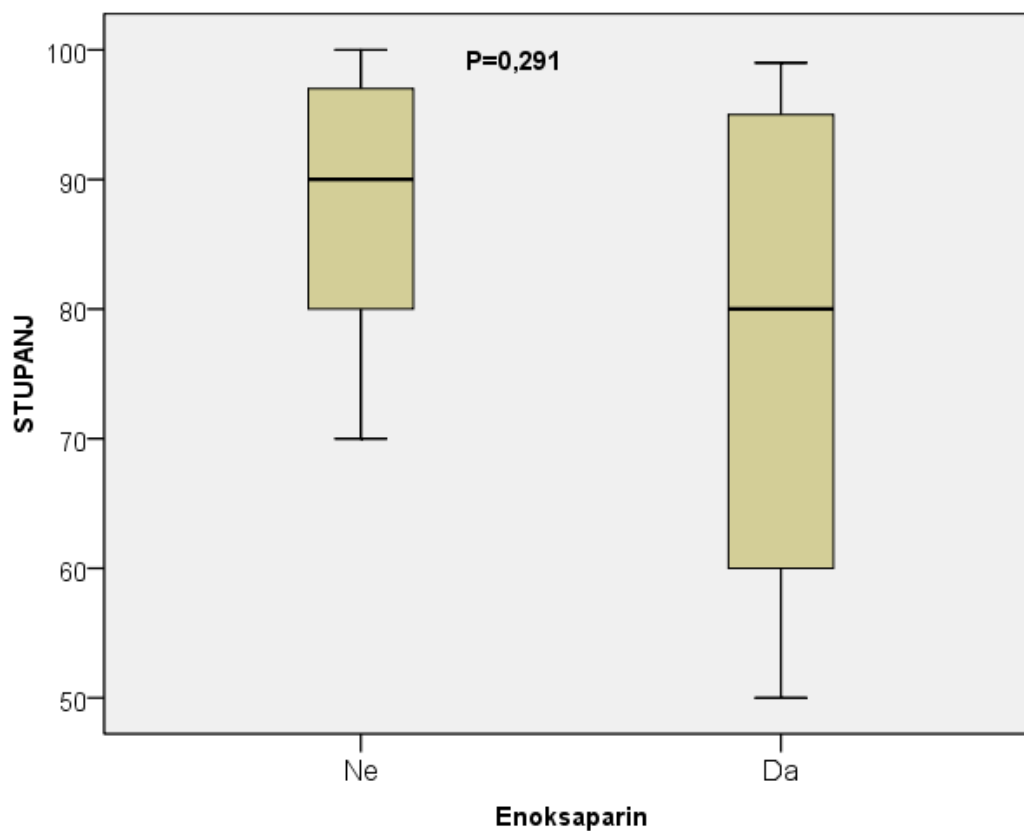
Kako jedna od hipoteza ispitivanja pretpostavlja da bi enoksaparin mogao imati učinak na razvoj restenoze djelujući na rani trombotski proces u stentu, tako bi se moglo očekivati i različiti tipovi i stupanj restenoze ovisno o primjeni enoksaparina. Prvo je analiziran tip restenoze koja je podijeljena u difuznu i fokalnu restenozu. Iako su apsolutni brojevi pokazali odedenu razliku u postotku difuzne restenoze (66,7% vs 58,3%) ipak χ^2 kvadrat testom nije dobivena statistička značajnost ($p=0.732$).

Tablica 4.4.1. Statistička analiza angiografskog tipa restenoze.

			TIP		Ukupno
			Fokalna	Difuzna	
Enoksaparin	Ne	N	5	7	12
		%	41,70%	58,30%	100,00%
	Da	N	2	4	6
		%	33,30%	66,70%	100,00%
Ukupno		N	7	11	18
		%	38,90%	61,10%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,732$					

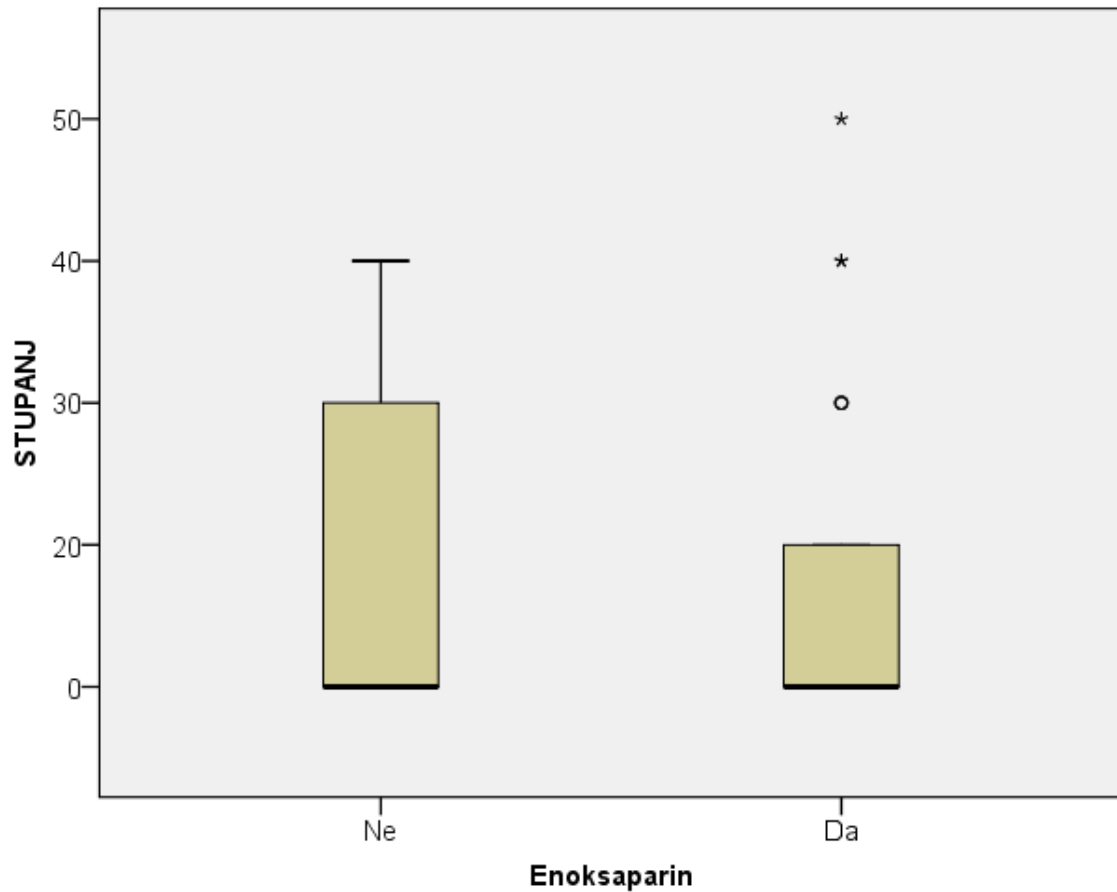
Zatim se pristupilo analizi stupnja restenoze u stentu u različitim podskupinama bolesnika u koje su podijeljeni na temelju stupnja i značajnosti restenoze. Tako su prvo obrađeni bolesnici s angiografskom značajnom binarnom restenozom (>50%). U grupi bez enoksaparina angiografski značajne restenoza su bile u intervalu od 70% do 100% s medianom 90%, dok u grupi na enoksaparinu je raspon restenoze bio od 50-99% uz median 80%, što ipak nije doseglo statističku značajnost ($p=0.291$).

Grafikon 4.4.1. Grafički prikaz raspodjele stupnja restenoze u grupi bolesnika s angiografski značajnom (>50%) restenozom (Mann-Whitney U test; $P=0,291$).



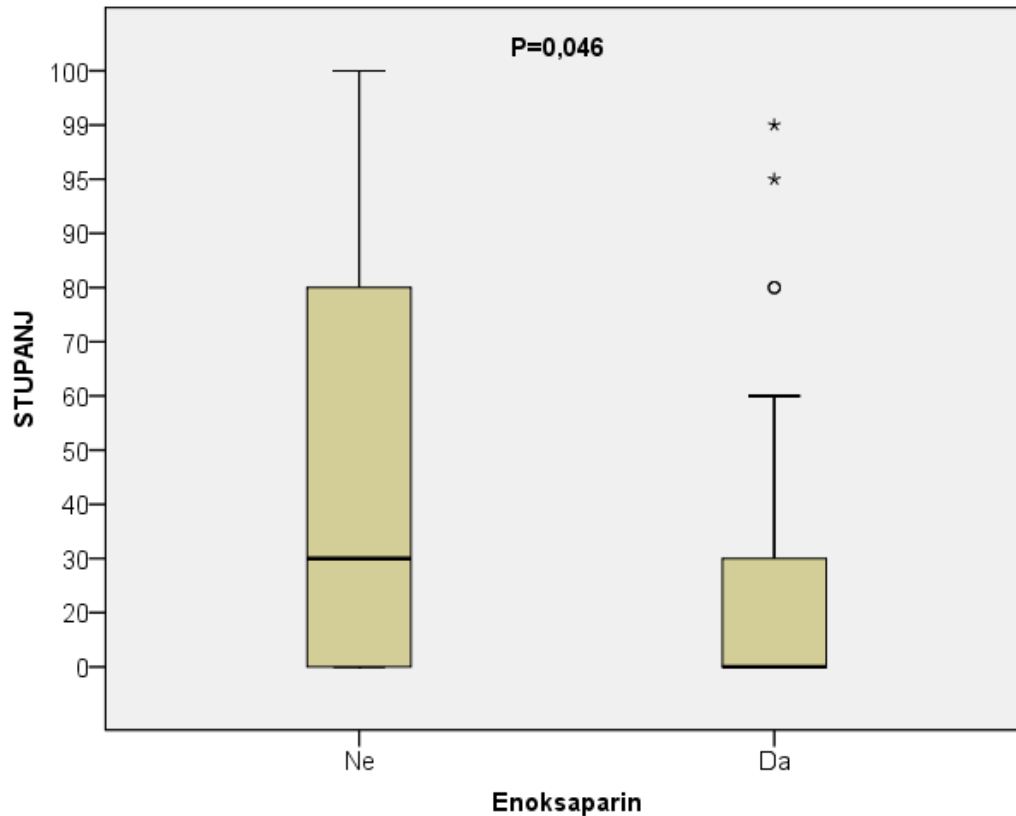
Zatim su obrađeni i bolesnici s angiografski neznačajnom stenozom (<50%), a analiza stupnja restenoze je pokazala da se u grupi bez enoksaparina stupanj restenoze u stentu kretao od 0 do 40% a kod onih na enoksaparinu od 0 do 50%, bez dosegnete statističke značajnosti ($p=0,388$)

Grafikon 4.4.2. Grafički prikaz stupnja restenoze odnosno prerastanja lumna u stentu u grupi bolesnika bez angiografski značajne restenoze ($P=0,388$; Mann-Whitney U test)



I konačno, učinjena je analiza svih bolesnika zajedno uključujući bolesnike bez angiografski uočljive redukcije lumena, s neznčajnom (<50%) i one sa značajnom restenozom. Ovi rezultati su pokazali statistički značajnu razliku u korist primjene enoksaparina sa značajno nižim ukupnim stupnjem redukcije lumena u stentu (median 0% vs 30%; $p=0.046$)

Grafikon 4.4.3. Grafički prikaz stupnja prerastanja lumena u stentu u svih bolesnika sa i bez angiografski značajne restenoze ($P=0,046$; Mann-Whitney U test)



4.5. Analiza učinka enoksaparina na sistoličku funkciju LV

Analiza ejekcijske frakcije lijevog ventrikula u obje skupine prije intervencije i šest mjeseci nakon, nije pokazala značajnije razlike unutar i između skupina, odnosno nije se pokazalo da primjena enoksaparina ima indirektni učinak na sistoličku funkciju LV.

Tablica 4.5.1. Statistika analiza ejekcijske frakcije lijevog ventrikula prije intervencije i šest mjeseci nakon intervencije

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
EF LV	Ne	36	60,11	4,23	49	70	56,5	60	63	0,149
	Da	37	57,51	6,39	42	67	55	60	62,5	
EF LV-6mj	Ne	36	60,17	3,96	52	68	56,5	60	62,75	0,721
	Da	37	59,08	5,71	45	67	55,5	60	63	

4.6. Analiza učinka enoksaparina na laboratorijske parametre

Kako bi se pokušala objasniti moguća učinkovitost enoksaparina na smanjenje razvoja restenoze u stentu provedena je i analiza učinka enoksaparina na različite laboratorijske parametre. Praćeni su parametri koji su direktno ili indirektno vezani uz proces upale koja je s jedne strane bitan čimbenik u patogenezi ateroskleroze, a s druge strane i lokalna posljedica učinjene perkutane intervencije, ali isto tako i potencijalni prediktori tromboze u stentu. Nadalje su praćeni nalazi vezani uz trombotsku kaskadu kao i funkcija trombocita, zatim kardioselektivni enzimi odnosno kardijalni troponin T kao najosjetljiviji pokazatelj periproceduralne ali i postproceduralne lezije miokarda, te konačno određeni čimbenici rizika kao LDL kolesterol i lipoprotein Lp(a).

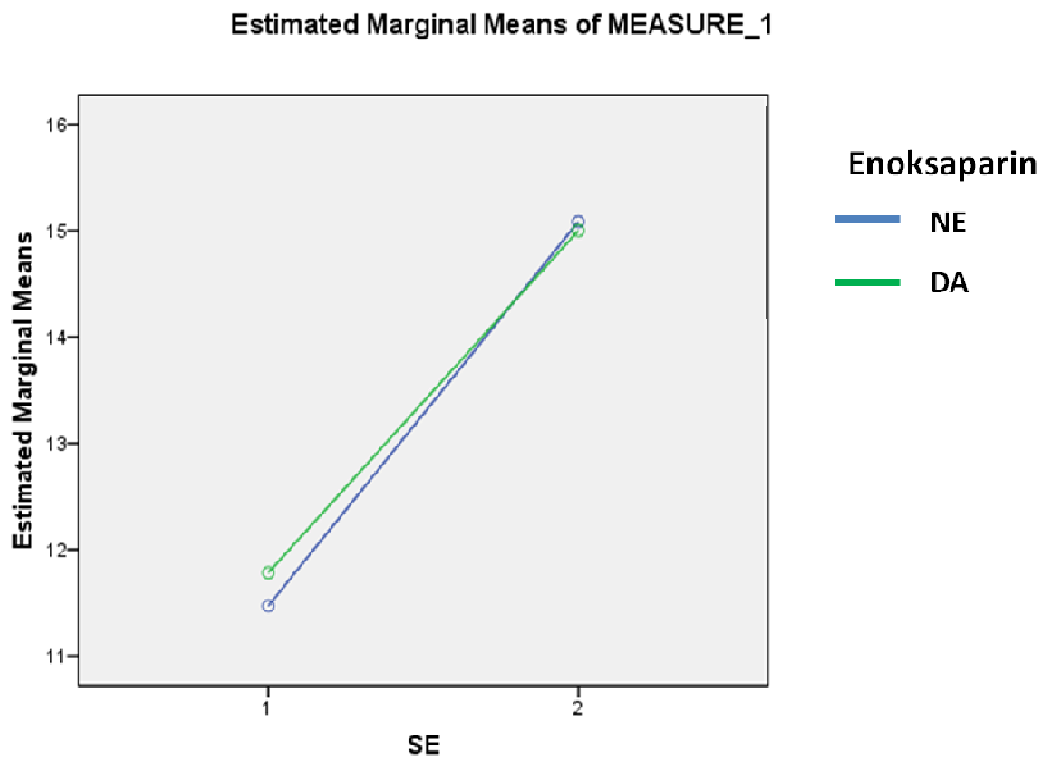
4.6.1. Analiza laboratorijskih pokazatelja upale

Tablica 4.6.1. Statistička analiza laboratorijskih parametara upale prije intervencije (označeno brojem 0), 6 sati nakon intervencije (označeno brojem 2) i 7 dana nakon intervencije odnosno na kraju primjene enoksaparina (označeno brojem 4).

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
SE-0	Ne	36	11,47	12,62	3	60	5	7	14,25	0,424
	Da	37	11,78	9,17	1	41	5	9	16,5	
SE-4	Ne	36	15,08	12,06	3	45	6,25	10	19,25	0,753
	Da	37	15	10,45	2	42	7,5	11	23,5	
L-0	Ne	36	6,61	1,4	4,2	9,7	5,7	6,55	7,38	0,043
	Da	37	7,48	2	3,9	12,9	6,2	6,93	8,33	
L-4	Ne	36	7,18	1,38	5	11,9	6,03	7,15	7,89	0,395
	Da	37	7,54	1,74	4,5	11,2	6,15	7,2	8,51	
FIBR-0	Ne	36	4	0,99	2,2	7,3	3,4	3,92	4,53	0,647
	Da	37	4,05	0,77	2,6	5,9	3,48	4,09	4,49	
FIBR-2	Ne	36	3,6	0,88	2,2	6,7	3,1	3,55	3,85	0,787
	Da	37	3,66	0,86	2,4	6,8	3,18	3,5	3,97	
CRP-0	Ne	36	3,31	4,54	0,4	20,8	1,2	2	3,25	0,934
	Da	37	2,86	2,45	0,2	8,9	0,95	2,1	4,1	
CRP-4	Ne	36	4,24	4,77	0,4	23,2	1,1	2,38	5,63	0,362
	Da	37	4,04	7,4	0,4	44,9	1,05	2,3	3,85	

Provedenom analizom svih parametara upale nije se dobila značajna razlika između ispitivanih skupina odnosno onih koji su dobili i onih bez enoksaparina što je prikazano na tablici 4.6.1. a grafički na grafovima 4.6.1. i 4.6.2. Međutim na istim grafovima se vidi da postoji značajna razlika dinamike SE i L unutar obje ispitivane skupine s blagim ali značajnim porastom SE nakon koronarne intervencije.

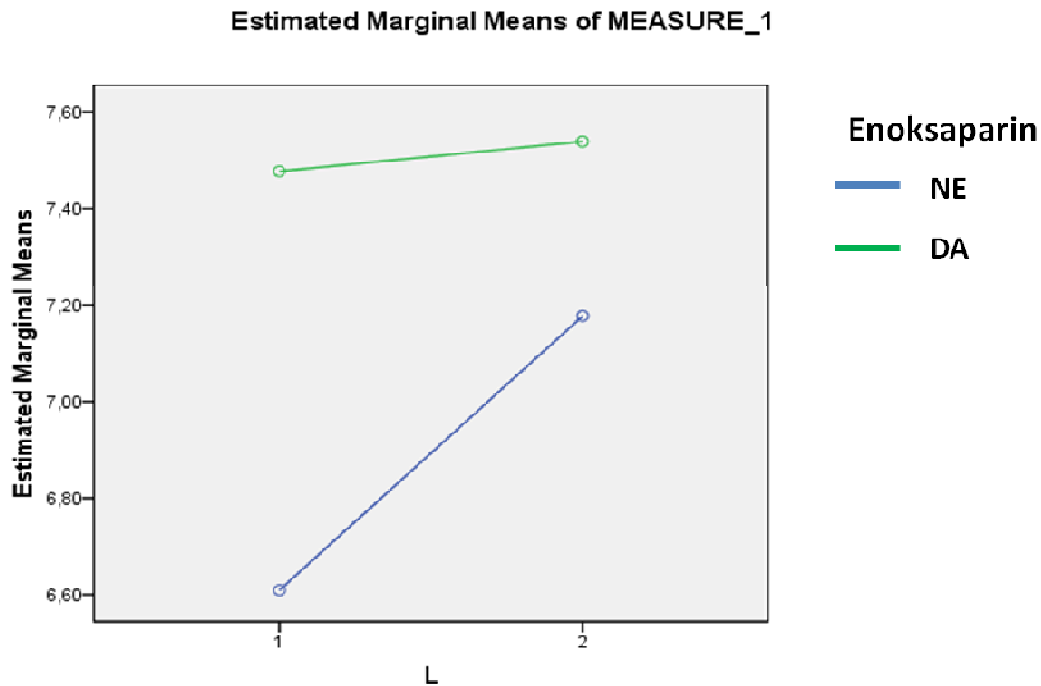
Grafikon 4.6.1. Grafički prikaz dinamike kretanja SE prije (1) i sedam dana nakon (2) intervencije unutar i između skupina



Tablica 4.6.2. Analiza značajnosti dinamike SE prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Učinak		Vrijednost	F	df	Error df	P
SE	Wilks' Lambda	0,83	14,506	1	71	<0,001
SE Enoksaparin	Wilks' Lambda	0,999	0,049	1	71	0,11

Grafikon 4.6.2. Grafički prikaz dinamike kretanja broja leukocita prije (1) i sedam dana nakon (2) intervencije, unutar i između skupina



Tablica 4.6.3. Analiza dinamike broje leukocita prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Učinak		Vrijednost	F	Df	Error df	P
L	Wilks' Lambda	0,937	4,811	1	71	0,032
L * Enoksaparin	Wilks' Lambda	0,958	3,118	1	71	0,082

4.6.2. Analiza laboratorijskih pokazatelja broja i funkcije trombocita

Kod svih bolesnika uključenih u ispitivanje prije intervencije je uvedena dvojna antiagregacijska terapija. Kao prvi korak u procjeni učinka enoksaparina na broj i funkciju trombocita analizirano je uzimanja dvojne antiagregacijske terapije. Osnovni statistički podaci pokazuju da su prilikom uključivanja u studiju svi bolesnici u obje skupine dobivali klopidogrel i ASK, a nakon 6 mjeseci svi bolesnici su također uzimali ASK a samo jedan bolesnik u skupini koja nije dobila enoksaparin je nešto ranije prekinuo s klopidogrelom ($p=0,307$).

Tablica 4.6.4. Analiza uzimanja dvojne antiagregacijske terapije neposredno prije i 6mjeseci nakon intervencije

	Enoksaparin				Ukupno
	DA		NE		
ASK: N (%)	37	50,7%	36	49,3%	73
KLOPIDOGREL: N (%)	37	50,7%	36	49,3%	73
ASK-6MJ: N (%)	37	50,7%	36	49,3%	73
KLOPIDOGREL: N (%)	37	51,4%	35	48,6%	72

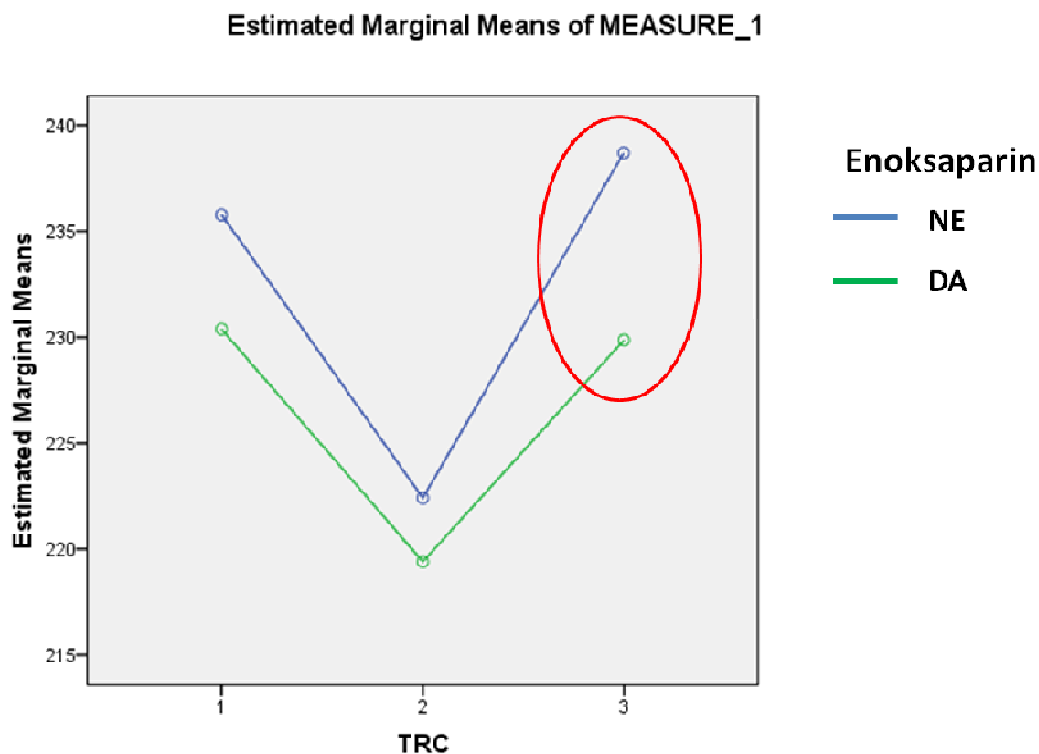
Nadalje je učinjena analiza broja trombocita prije i nakon intervencije te se pokazalo da je dinamika kretanja broja identična u obje ispitivane skupine bez statističke značajnosti u korist primjenjenog enoksaparina. Učinjena je i usporedba funkcije trombocita provokacijama s ADPom, epinefrinom i kolagenom. U bazalnim rezultatima nije bilo razlike između ispitivanih skupina za sva tri provokacijska testa, a 24 sata nakon intervencije došlo je do značajne dodatne redukcije funkcije trombocita u obje skupine pogotovo uz provokaciju ADP-om. Razlika između bolesnika na enoksaparinu i onih bez registrirana je samo uz provokaciju ADP-om i to 24 sata nakon intervencije odnosno 12 sati nakon primjene prve doze enoksaparina uz koju se pokazala viša ostatna funkcija trombocita u odnosu na bolesnike koji nisu dobili lijek (29.66% vs 25,34%; $p=0.052$).

Analiza dinamike promjene broja trombocita pokazala je da je u obje skupine došlo do statistički značajnog prolaznog pada broja trombocita nakon intervencije ($p=0,01$), a kasnije vraćanja broja trombocita s napomenom da je u skupini koja nije dobila enoksaparin došlo do porasta apsolutnog broja trombocita nakon 6mjeseci što se nije desilo u skupini na enoksaparinu.).

Tablica 4.6.5. Analiza broja i funkcije trombocita prije (0), 24 sata nakon (3) i 6 mjeseci nakon intevencije (7)

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
TRC-0	Ne	36	235,78	66,49	96	388	197,25	220,5	260,25	0,938
	Da	37	230,38	51,26	114	361	196	228	265	
TRC-3	Ne	36	222,42	50,62	136	343	188,5	211,5	252,25	0,753
	Da	37	219,41	52,84	139	366	186	205	243,5	
TRC-7	Ne	36	238,69	65,54	136	400	189,75	217	270,75	0,864
	Da	37	229,86	56,98	123	436	199	221	257,5	
ADP-0	Ne	36	37,58	14,93	5	64,9	27,7	40,15	47,38	0,483
	Da	37	36,8	15,76	13,7	76,8	24	33,7	43,95	
KOLA-0	Ne	36	40,76	19,74	4,8	74,1	23,5	41,8	55,4	0,386
	Da	37	36,71	20,66	5,4	85	20,25	34,5	50,25	
EPI-0	Ne	36	48,01	17	11,2	91	39,15	51,55	59,08	0,526
	Da	37	44,87	16,74	16,4	79	31,25	41	56,75	
ADP-3	Ne	36	25,34	14,86	1	63,5	14,25	25,4	31,75	0,052
	Da	37	29,66	11,85	4	49	21,75	28,5	39,85	
KOLA-3	Ne	36	35,58	16,31	6,6	72,6	22,38	35,75	42,9	0,969
	Da	37	36,52	13,79	12,51	71	28,05	35,75	45,55	
EPI-3	Ne	36	33,68	16,31	5	74,6	22,95	33,03	43,75	0,21
	Da	37	38,01	14,02	8	73,3	29,95	34,05	47,95	
ADP-7	Ne	36	37,99	16,67	8	68	25,5	36	51,5	0,291
	Da	37	34,33	15,66	8	74	22	35,2	45,8	
KOLA-7	Ne	36	50,4	17,16	15	84	37,8	51	61,03	0,539
	Da	37	47,94	15,87	15	72	38,05	51	61	
EPI-7	Ne	36	43,16	16,42	9,4	78	34,58	40,2	55,08	0,723
	Da	37	42,81	14,3	20	74	32,5	40,2	50,9	

Grafikon 4.6.3. Grafički prikaz dinamike promjene broja trombocita prije (1), 24 sata nakon (2) i 6 mjeseci nakon (3) intervencije.

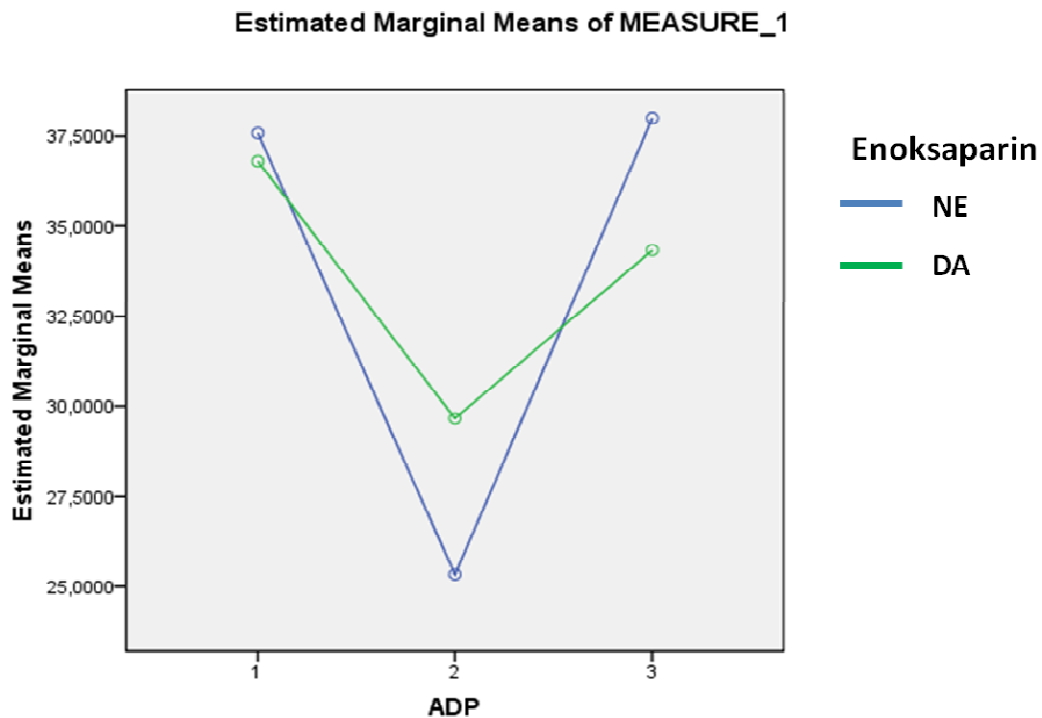


Tablica 4.6.6. Analiza značajnosti promjene broja trombocita unutar i između ispitivanih skupina.

Učinak		Vrijednost	F	df	Error df	P
TRC	Wilks' Lambda	0,82	7,657	2	70	0,001
TRC	Enoksaparin *	0,994	0,216	2	70	0,806

U nastavku je učinjena i analiza rezultata provokacijskog testa ADPom koja je pokazala da je u obje skupine došlo do statistički značajnog dodatnog ali prolaznog smanjenja reaktivnosti trombocita na ADP ($p < 0,0001$), te da je došlo i do statistički granično signifikantne razlike između skupina u ostanjoj reaktivnosti na ADP nakon intervencije s time da je ostatna reaktivnost bila veća u skupini na enoksaparinu ($p = 0,089$)

Grafikon 4.6.4. Grafički prikaz dinamike promjene ostatne reaktivnosti trombocita na ADP prije (1), 24 sata nakon (2) i 6 mjeseci nakon intervencije (3).



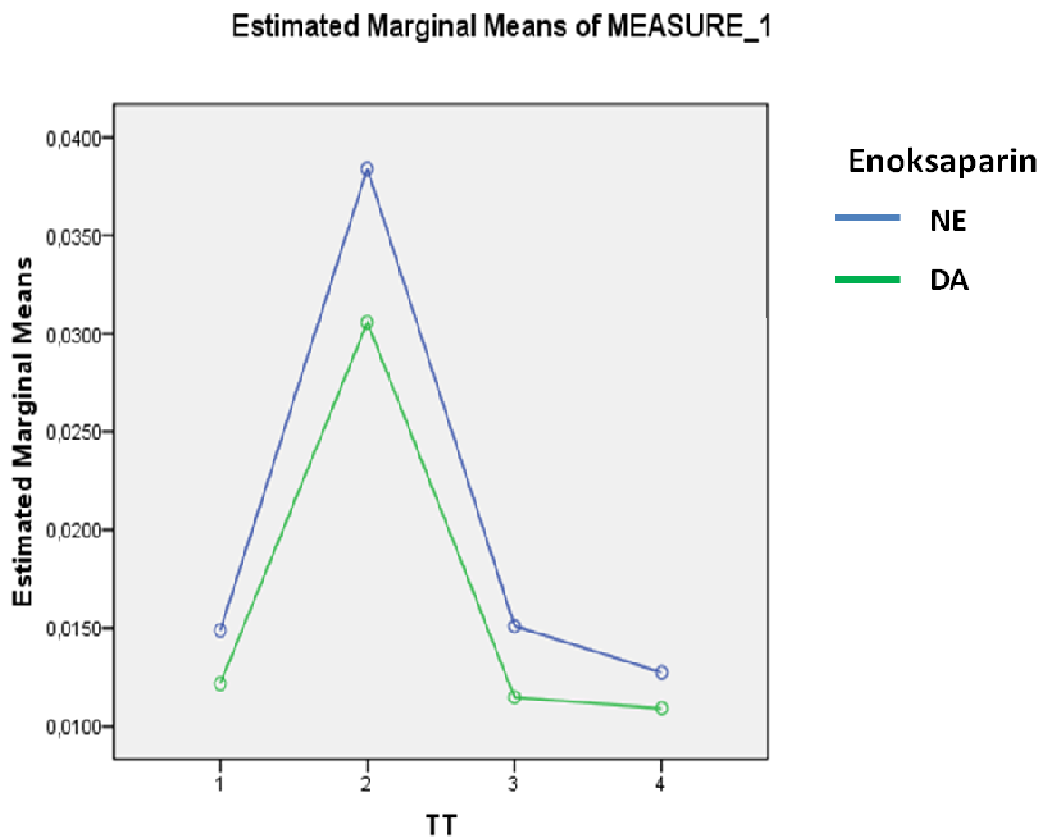
Tablica 4.6.7. Analiza značajnosti promjene rezultata provokacijskog testa ADPom unutar i između ispitivanih skupina.

Učinak		Vrijednost	F	df	Error df	P
ADP	Wilks' Lambda	0,674	16,941	2	70	0,000
ADP Enoksaparin *	Wilks' Lambda	0,933	2,506	2	70	0,089

4.6.3. Analiza laboratorijskih pokazatelja oštećenja miokarda

Slijedeći korak je obrada pokazatelja periproceduralnog oštećenja miokarda koje s jedne strane uključuje očekvani minimalni porast do kojeg dolazi tijekom intervencije a registrira se 6 sati nakon, ali obuhvaća i postproceduralni porast koji može biti indirektni pokazatelj tromboze u stentu s perifernim minimalnim lezijama.

Grafikon 4.6.5. Grafički prikaz dinamike promjene razine kardijalnog troponina T (TT) prije intervencije (1), 24 sata nakon (2), 7 dana nakon (3) i 6 mjeseci nakon intervencije (4).



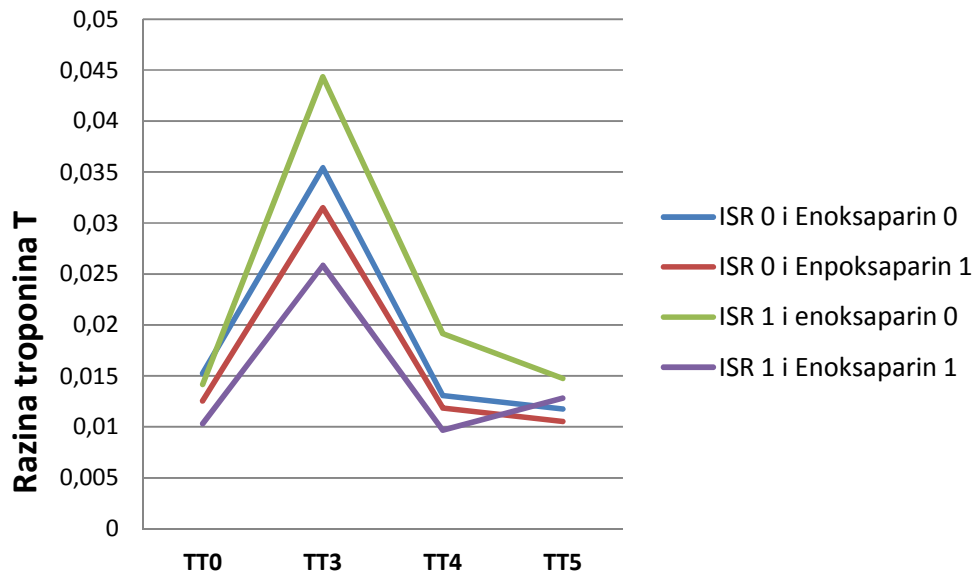
Tablica 4.6.8. Analiza značajnosti promjene razine troponina T unutar i između ispitivanih skupina

Učinak		Vrijednost	F	df	Error df	P
TT	Wilks' Lambda	0,836	4,515a	3	69	0,006
TT * Enoksaparin	Wilks' Lambda	0,97	,722a	3	69	0,542

Tablica 4.6.9. Prikaz vrijednosti troponina T (TT) u različitim vremenima (TT-0 prije intervencije, TT-3 24 sata nakon, TT-4 sedam dana nakon i TT-5 četrnaest dana nakon intervencije) u četiri podrupe bolesnika – oni koji su bez enoksaparina i ISR, oni koji su bez ISR uz enoksaparin, te oni koji imaju ISR sa enoksaparinom ili bolesnici s ISR i bez enoksaparina.

	ISR i Enoksaparin skupine	N	Mean	SD	Percentiles		
					25th	50th (Median)	75th
TT-0	ISR 0 i Enoksaparin 0	24	0,015	0,018	0,008	0,010	0,013
	ISR 0 i Enoksaparin 1	31	0,013	0,008	0,010	0,010	0,012
	ISR 1 i enoksaparin 0	12	0,014	0,012	0,009	0,010	0,010
	ISR 1 i Enoksaparin 1	6	0,010	0,004	0,005	0,012	0,014
TT-3	ISR 0 i Enoksaparin 0	24	0,035	0,095	0,010	0,013	0,026
	ISR 0 i Enoksaparin 1	31	0,031	0,041	0,010	0,014	0,036
	ISR 1 i enoksaparin 0	12	0,044	0,065	0,010	0,015	0,047
	ISR 1 i Enoksaparin 1	6	0,026	0,019	0,010	0,022	0,040
TT-4	ISR 0 i Enoksaparin 0	24	0,013	0,017	0,008	0,010	0,011
	ISR 0 i Enoksaparin 1	31	0,012	0,007	0,010	0,010	0,011
	ISR 1 i enoksaparin 0	12	0,019	0,018	0,010	0,010	0,036
	ISR 1 i Enoksaparin 1	6	0,010	0,004	0,006	0,010	0,014
TT-5	ISR 0 i Enoksaparin 0	24	0,012	0,014	0,005	0,010	0,010
	ISR 0 i Enoksaparin 1	31	0,011	0,005	0,009	0,010	0,011
	ISR 1 i enoksaparin 0	12	0,015	0,012	0,009	0,010	0,026
	ISR 1 i Enoksaparin 1	6	0,013	0,009	0,006	0,010	0,020

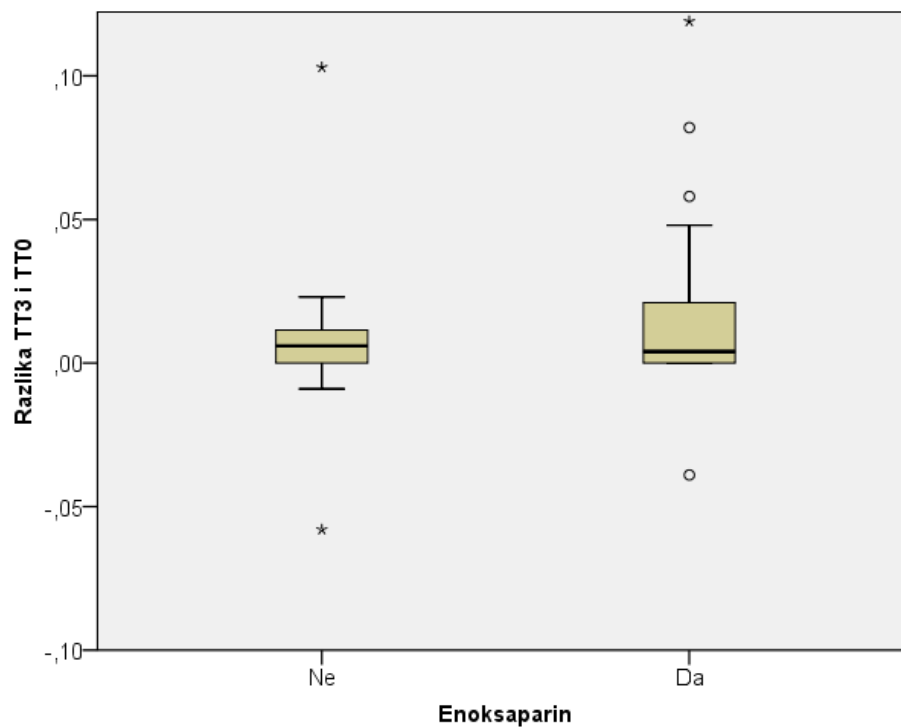
Grafikon 4.6.6. Grafički prikaz vrijednosti troponina T (TT) u različitim vremenima (TT-0 prije intervencije, TT-3 24 sata nakon, TT-4 sedam dana nakon i TT-5 četrnaest dana nakon intervencije) u četiri podrupe bolesnika – oni koji su bez enoksaparina i ISR, oni koji su bez ISR uz enoksaparin, te oni koji imaju ISR sa enoksaparinom ili bolesnici s ISR i bez enoksaparina.



Tablica 4.6.10. statistička analiza značajnosti razlika u koncentraciji troponina T u različitim vremenima (TT-0 prije intervencije, TT-3 24 sata nakon, TT-4 sedam dana nakon i TT-5 četrnaest dana nakon intervencije) u pojedinim grupama i između grupa.

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
TT-0	Between Groups	,000	3	,000	,340	,796
	Within Groups	,011	69	,000		
	Total	,011	72			
TT-3	Between Groups	,002	3	,001	,143	,934
	Within Groups	,307	69	,004		
	Total	,309	72			
TT-4	Between Groups	,001	3	,000	1,121	,346
	Within Groups	,011	69	,000		
	Total	,012	72			
TT-5	Between Groups	,000	3	,000	,538	,658
	Within Groups	,007	69	,000		
	Total	,007	72			

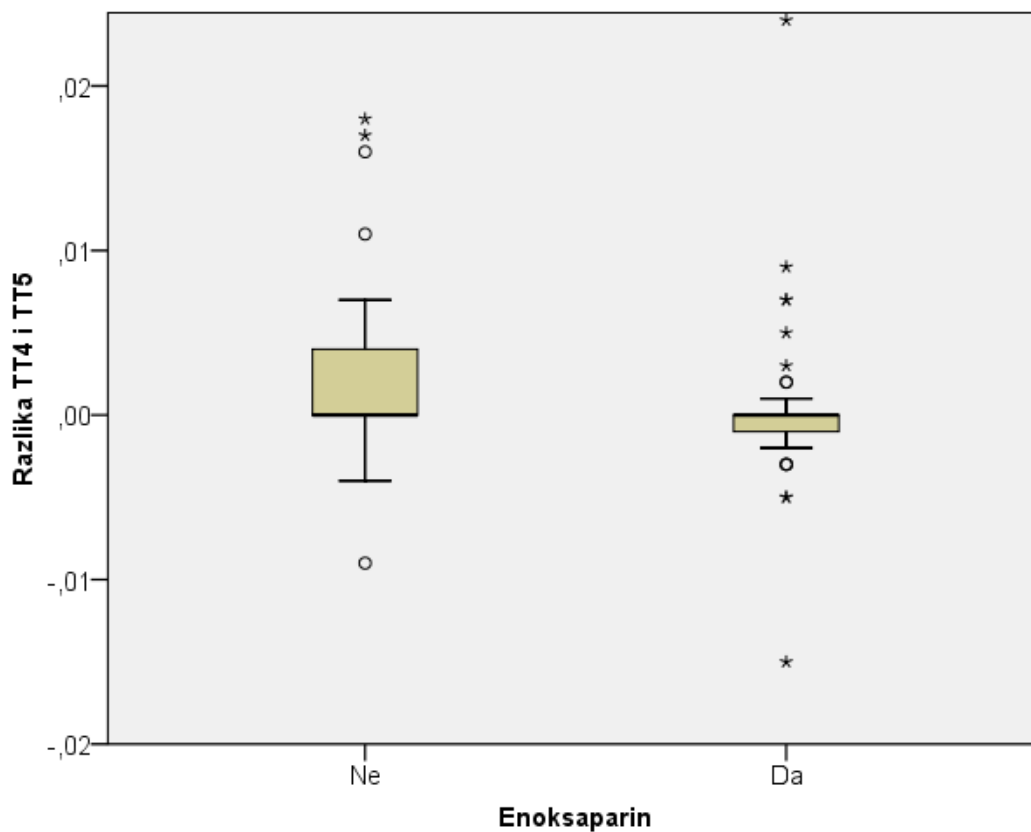
Grafikon 4.6.7. Grafički prikaz razlike troponina T mjenog prije intervencije (TT-0) i 24 sata nakon (TT-3). Navedena razlika odgovara porastu troponina kao odrazu periproceduralne lezije i nije utvrđeno statistički značajne razlike između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, $P=0,906$)



Tablica 4.6.11. prikaz raspona razlike troponina T mjenog prije (TT-0) i 24 sata nakon intervencije (TT-3). (Mann-Whitney U test, $P=0,906$)

	Enoksaparin	N	Percentile		
			25th	50th (Median)	75th
Razlika TT3 i TT0	Ne	36	,0000	,0060	,0122
	Da	37	,0000	,0040	,0230

Grafikon 4.6.8. Grafički prikaz razlike troponina T mjenog 7 dana (TT-4) i 14 dana nakon (TT-5) intervencije. Navedena razlika odgovara porastu troponina kao odrazu postproceduralne lezije odnosno ev. tromboze u stentu. Utvrđena je statistički značajne razlike između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, $P=0,046$)



Tablica 4.6.12. Analiza razlike troponina T mjenog 7 dana (TT-4) i 14 dana nakon (TT-5) intervencije - statistički značajna razlika između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, $P=0,046$)

	Enoksaparin	N	Percentile		
			25th	50th (Median)	75th
Razlika TT4 i TT5	Ne	36	,0000	,0000	,0040
	Da	37	-,0010	,0000	,0005

4.6.5. Analiza dinamike kreatinina kao pokazatelja sigurnosti PCI

Svaka perkutana intervencija uz kliničku korist donosi i dodatni rizik za bolesnika, a jedan od rizika je i oštećenje bubrega zbog primjene kontrastnog sredstva.. Tako je procjena funkcije bubrega prije intervencije bitna za planiranje same procedure, a kontrola vrijednosti kreatinina nakon intervencije je ključni pokazatelj da li je došlo do oštećenja bubrega. Naši rezultati pokazuju da je kreatinin prije intervencije bio statistički neznačajno viši u skupini koja je primla enoksaparin u odnosu na one bez enoksaparina, a u obje skupine nije registrirana dinamika promjene kreatinina koja bi upućivala na kontrastno oštećenje bubrega.

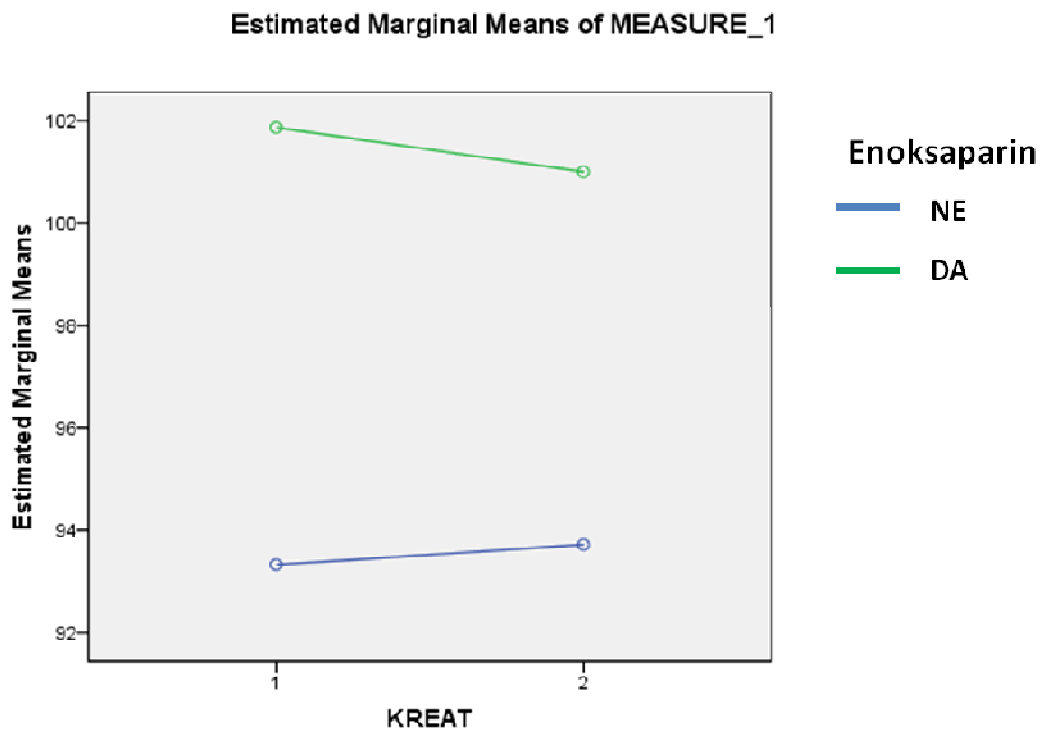
Tablica 4.16.13. Analiza razlike vrijednosti kreatinina između ispitivanih skupina prije i 7 dana nakon intervencije.

Enoksaparin	N	Aritmetička sredina	SD	Min	Max	Percentile			P	
						25.	Medijan	75.		
KREAT-0	Ne	36	93,33	13,26	65	123	85	92,5	100	0,703
	Da	37	101,86	39,73	66	314	84,5	93	108	
KRAT-4	Ne	36	93,72	14,46	62	124	86	95,5	100,75	0,623
	Da	37	101	36,44	65	298	87	95	104,5	

Tablica 4.6.14. Analiza dinamike promjene kreatinina (Wilks' Lambda testom) unutar i između pojedinih ispitivanih skupina.

Učinak		Vrijednost	F	df	Error df	P
KREATININ	Wilks' Lambda	0,999	,062a	1	71	0,804
KREATININ Enoksaparin	* Wilks' Lambda	0,994	,431a	1	71	0,514

Grafikon 4.6.9. Grafički prikaz razlike razlike vrijednosti kreatinina između ispitivanih skupina prije i 7 dana nakon intervenciji bez statistički značajne razlike između skupina na početku ($p=0.703$) i nakon 7 dana ($p=0.602$), te prikaz dinamike promjene kreatinina unutar i između pojedinih ispitivanih skupina - Wilks' Lambda testom nije utvrđeno postojanje statistički značajne dinamike unutar skupina ($p=0.804$ i 0.514)



4.7. Analiza predskazatelja učinkovitosti enoksaparina na učestalosti restenoze u stentu

Kako su dosadašnji rezultati pokazali da se primjenom enoksaparina može očekivati smanjenje učestalosti restenoze bitno je ispitati dali postoji pokazatelj koji bi ukazivao kod kojeg profila bolesnika će enoksaparin biti učinkovit. Anaiziran je veliki broj pokazatelja koji su obuhvatili demografske podatke, laboratorijske nalaze i karakteristike same intervencije. U nastavku je prikaz analize samo najbitnijih odnosno onih kod kojih je nađena barem granična (trend) statistička značajnost.

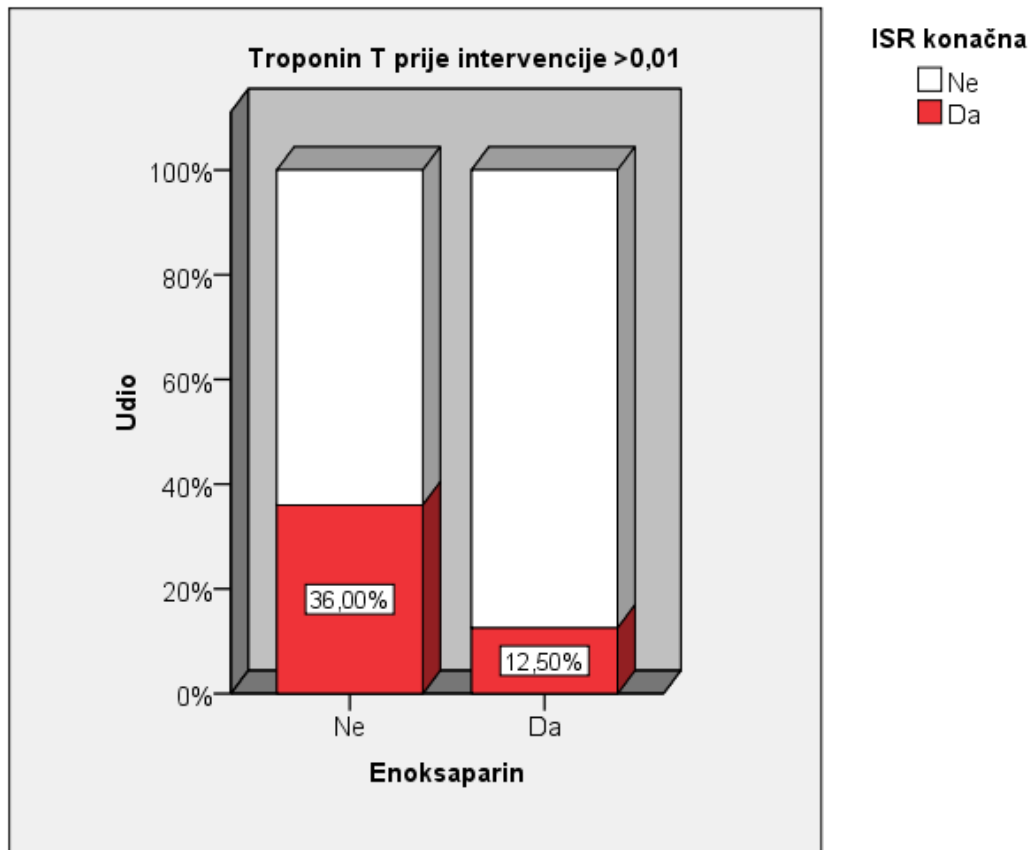
4.7.1. Analiza laboratorijskih pokazatelja

Prva skupina analiziranih parametara odnosila se na laboratorijske pokazatelje. Tako je prvi ispitivani parametar bila vrijednost troponina T prije intervencije, te se pokazalo da bolesnici koji su imali granično povišen troponin T prije intervencije (0.01-0.1) imaju veću korist od primjene enoksaparina odnosno da je učestalost restenoze uz enoksaparin značajno niža.

Tablica 4.7.1. Analiza učestalosti restenoze u stentu nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika koji su imali granično povišen troponin T prije intervencije (troponin 0.01-0.1). Utvrđena je statistički značajna razlika u korist primjene enoksaparina. (χ^2 kvadrat test: $P=0,036$)

Troponin T prije intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<0,01	Enoksaparin	Ne	N	8	3	11
			%	72,70%	27,30%	100,00%
		Da	N	3	2	5
			%	60,00%	40,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,611$						
0,01-0,1	Enoksaparin	Ne	N	16	9	25
			%	64,00%	36,00%	100,00%
		Da	N	28	4	32
			%	87,50%	12,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,036$						

Grafikon 4.7.1. Grafički prikaz razlike učestalosti angiografske restenoze u stentu (ISR) nakon 6 mjeseci između ispitivanih skupina u bolesnika koji su imali granično povišeni troponin T prije intervencije (troponin 0.01-0.1). (χ^2 kvadrat test: $P=0,036$).

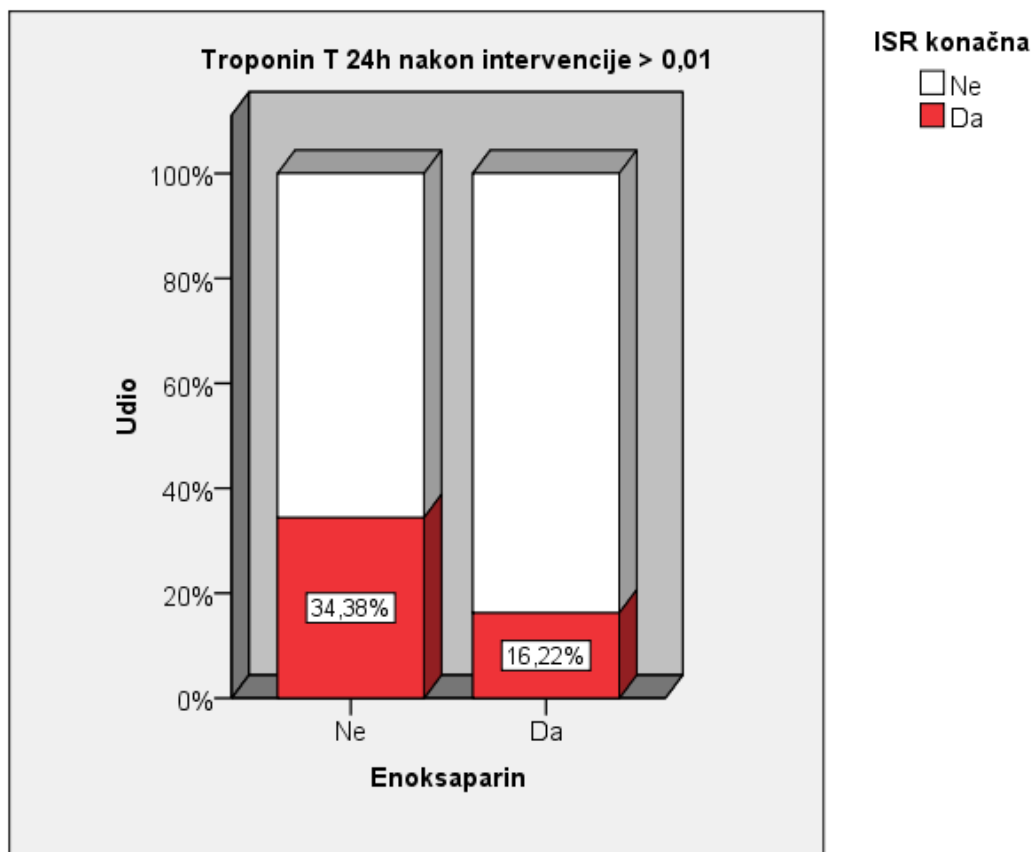


Drugi ispitivani parametar je vrijednosti troponina T 24 sata nakon intervencije, a analiza rezultata pokazala je da iako bez statističke značajnosti postoji trend smanjenja učestalosti restenoze uz enoksaparin kod bolesnika koji su imali povišen troponin T nakon 24.

Tablica 4.7.2. Analiza učestalosti restenoze u stentu nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika koji su imali povišen troponin T 24 sata nakon intervencije (troponin >0.1).

Troponin T 24 sata nakon intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<0,01	Enoksaparin	Ne	N	3	1	4
			%	75,00%	25,00%	100,00%
		Da	N	3	1	4
			%	75,00%	25,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=1,000						
>=0,01	Enoksaparin	Ne	N	21	11	32
			%	65,60%	34,40%	100,00%
		Da	N	31	6	37
			%	83,80%	16,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,081						

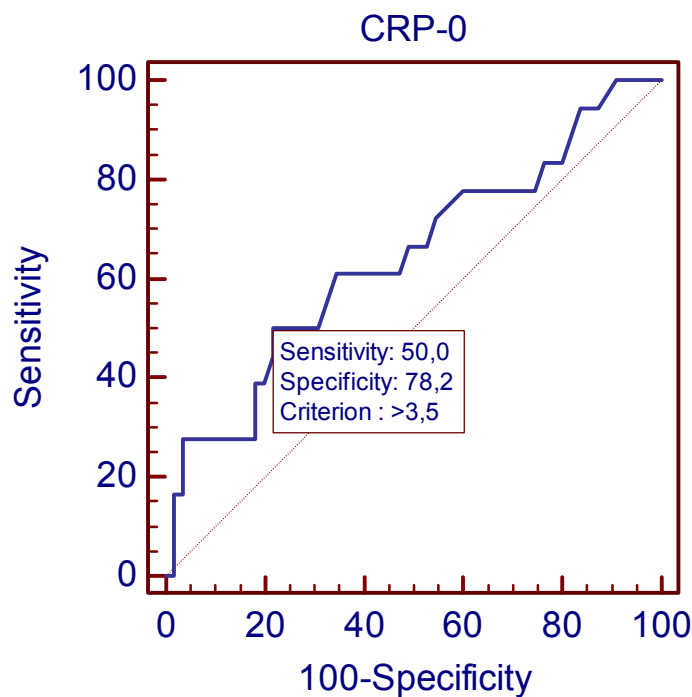
Grafikon 4.7.2. Grafički prikaz učestalosti angiografske restenoze (ISR) nakon 6 mjeseci između ispitivanih skupina u bolesnika koji su imali povišeni troponin T 24 sata nakon intervencije (troponin T > 0.01). (χ^2 kvadrat test: P=0,081).



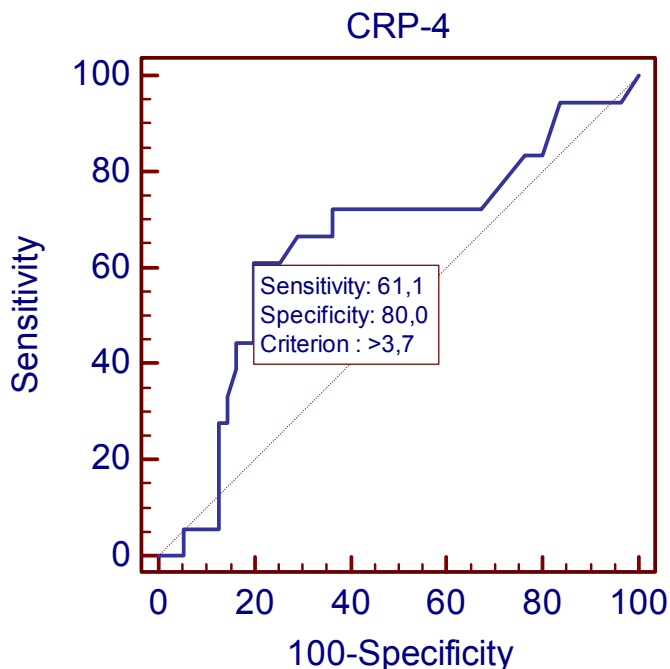
U nastavku su ispitivani ostali laboratorijski parametri koji uključuju pokazatelje upale (CRP, fibrinogen), koagulacije (uz fibrinogen i D-dimeri), te nalazi agregacije trombocita.

Obzirom na različite podatke u literaturi o gornjoj graničnoj vrijednosti CRP-a koja definira povišeni CRP, učinjena je ROC analiza podataka za podjelu CRP-a prije intervencije i 7 dana nakon intervencije u odnosu na angiografsku restenozu u stentu, te su dobivene razgraničavajuće vrijednosti za prije intervencije CRP - 3,5 i za 7 dana nakon intervencije CRP - 3,7.

Grafikon 4.7.3. Grafički prikaz dobivenog kriterija prema ROC analizi za podjelu CRP-a prije intervencije u odnosu na angiografsku restenozu u stentu je CRP $0 > 3,5$



Grafikon 4.7.4. Grafički prikaz dobivenog kriterija prema ROC analizi za podjelu CRP-a 24sata nakon intervencije u odnosu na angiografsku restenozu u stentu je $CRP > 3,7$

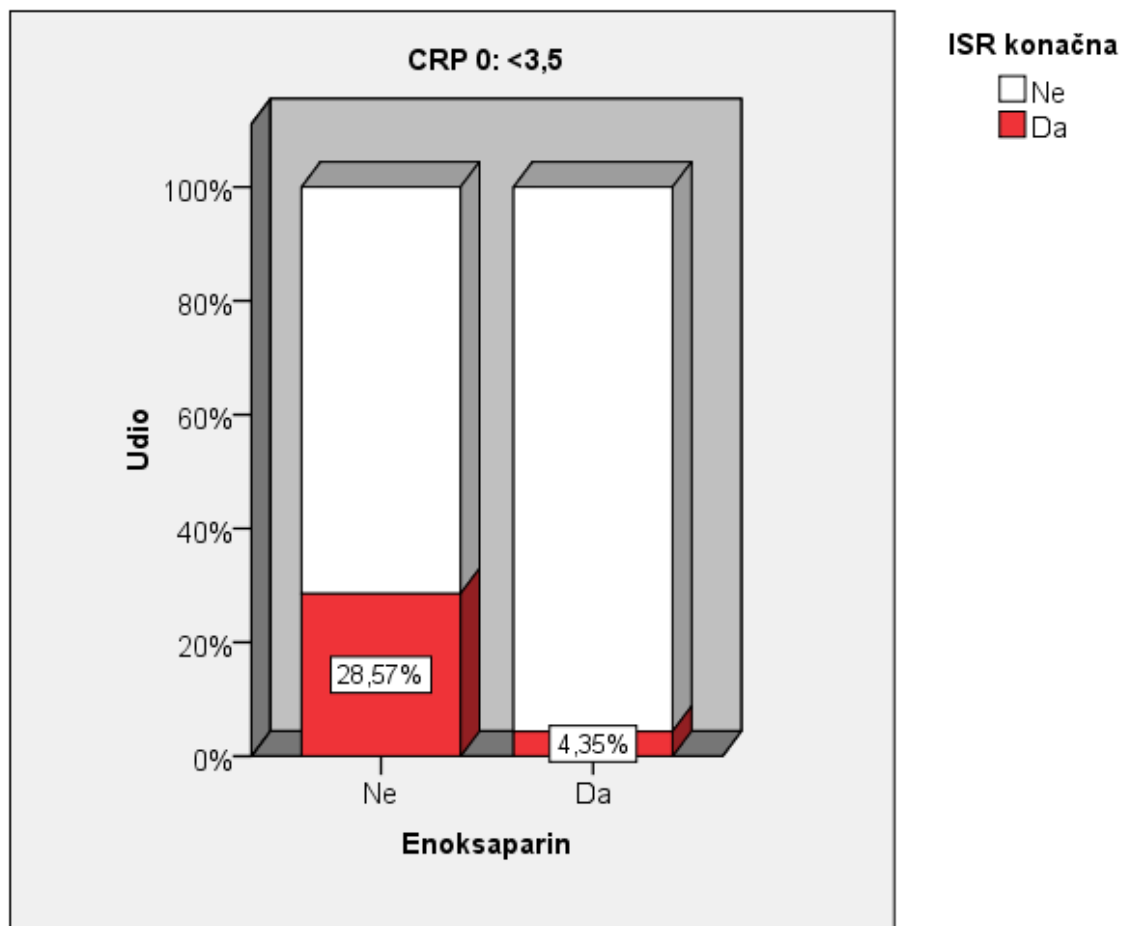


Tablica 4.7.3. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na restenozu u stentu po skupinama s nižim te višim vrijednostima CRP-a prije intervencije prema kriteriju dobivenom ROC analizom ($CRP > 3.5$).

CRP prije intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<3,5	Enoksaparin	Ne	N	20	8	28
			%	71,4%	28,6%	100,0%
		Da	N	22	1	23
			%	95,7%	4,3%	100,0%
	Ukupno		N	42	9	51
			%	82,4%	17,6%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,024						
>=3,5	Enoksaparin	Ne	N	4	4	8
			%	50,0%	50,0%	100,0%
		Da	N	9	5	14
			%	64,3%	35,7%	100,0%
	Ukupno		N	13	9	22
			%	59,1%	40,9%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,512						

Analiza učestalosti angiografske restenoze nakon 6 mjeseci učinjena nakon podjele bolesnika prema dobivenom kriteriju za CRP prije intervencije (>3.5) pokazala je da je primjena enoksaparina u skupini bolesnika koja je imala vrijednosti CRP-a niže od 3.5 dovela do smanjenja učestalosti restenoze, dok u skupini bolesnika s višim vrijednostima CRP-a enoksaparin nije imao učinka. Moguće objašnjene neočekivanog rezultata nalazi se u u diskusiji.

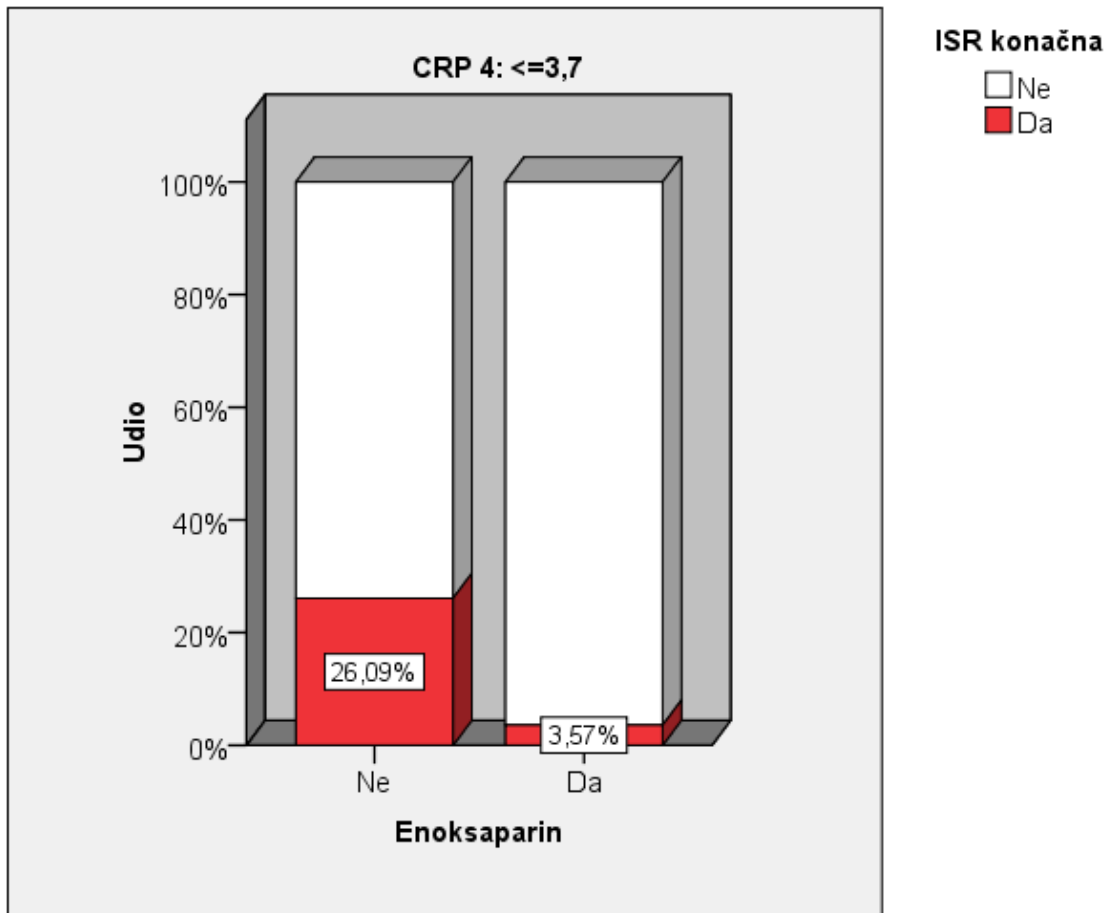
Grafikon 4.7.5. Grafički prikaz prema ispitivanim grupama incidencije konačne restenoze nakon 6mjeseci kod bolesnika s CRPom prije intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,024$).



Tablica 4.7.4. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na angografsku restenozu u stentu po skupinama bolesnika s nižim te višim vrijednostima CRP-a 7 dana nakon intervencije prema kriteriju dobivenom ROC analizom ($CRP > 3.7$). Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s CRP-om 7 dana nakon intervencije < 3.7

CRP sedam dana nakon intervencije			ISR konačna		Ukupno	
			Ne	Da		
$\leq 3,7$	Enoksaparin	Ne	N	17	6	23
			%	73,9%	26,1%	100,0%
		Da	N	27	1	28
			%	96,4%	3,6%	100,0%
	Ukupno		N	44	7	51
			%	86,3%	13,7%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,020$						
$> 3,7$	Enoksaparin	Ne	N	7	6	13
			%	53,8%	46,2%	100,0%
		Da	N	4	5	9
			%	44,4%	55,6%	100,0%
	Ukupno		N	11	11	22
			%	50,0%	50,0%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,665$						

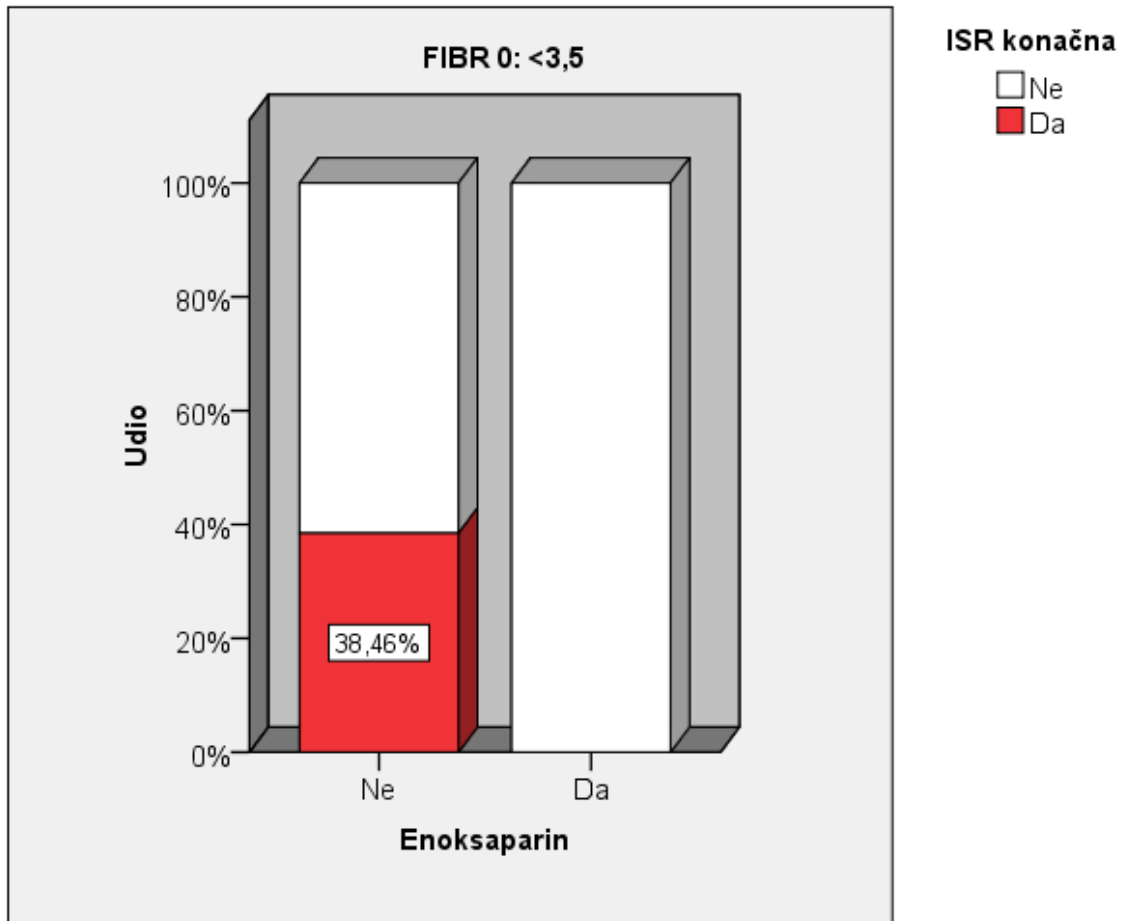
Grafikon 4.7.6. Grafički prikaz prema ispitivanim grupama incidencije angiografske restenoze nakon 6 mjeseci kod bolesnika s CRPom sedam dana nakon intervencije < 3.7 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,020$).



Tablica 4.7.5. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na angiografsku restenozu u stentu po skupinama u bolesnika s vrijednostima fibrinogena prije intervencije nižim i višim od 3.5. Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s fibrinogenom prije intervencije < 3.5

FIBRINOGEN prije intervencije			ISR		Ukupno	
			Ne	Da		
<3,5	Enoksaparin	Ne	N	8	5	13
			%	61,5%	38,5%	100,0%
		Da	N	9	0	9
			%	100,0%	,0%	100,0%
	Ukupno		N	17	5	22
			%	77,3%	22,7%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,034						
>=3,5	Enoksaparin	Ne	N	16	7	23
			%	69,6%	30,4%	100,0%
		Da	N	22	6	28
			%	78,6%	21,4%	100,0%
	Ukupno		N	38	13	51
			%	74,5%	25,5%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,463						

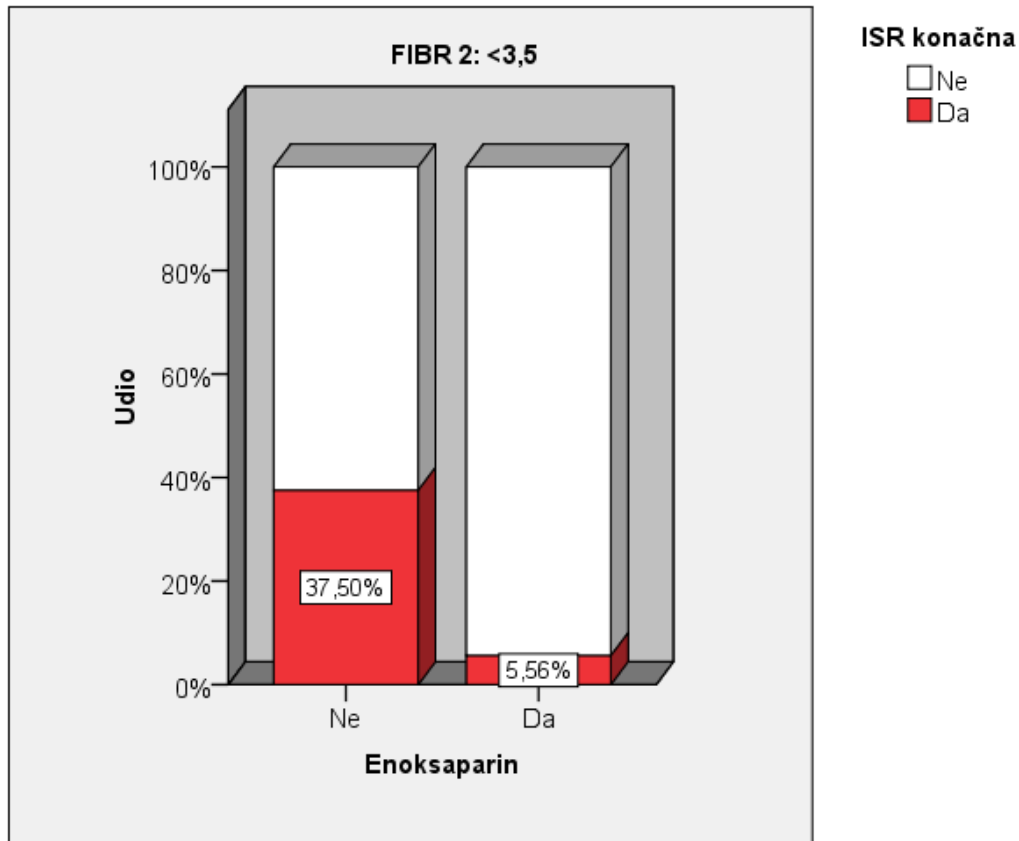
Grafikon 4.7.7. Grafički prikaz incidencije angiografske restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama kod bolesnika s fibrinogenom prije intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,034$).



Tablica 4.7.6. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na angiografsku restenozu u stentu po skupinama u bolesnika s vrijednostima fibrinogena 6 sati nakon intervencije nižim i višim od 3.5. Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s fibrinogenom 6 sati nakon intervencije < 3.5.

FIBRINOGEN 6 sati nakon intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<3,5	Enoksaparin	Ne	N	10	6	16
			%	62,5%	37,5%	100,0%
		Da	N	17	1	18
			%	94,4%	5,6%	100,0%
	Ukupno		N	27	7	34
			%	79,4%	20,6%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,021						
≥3,5	Enoksaparin	Ne	N	14	6	20
			%	70,0%	30,0%	100,0%
		Da	N	14	5	19
			%	73,7%	26,3%	100,0%
	Ukupno		N	28	11	39
			%	71,8%	28,2%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,798						

Grafikon 4.7.8. Grafički prikaz incidencije angiografske restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama kod bolesnika s fibrinogenom 6 sati nakon intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,021$).



Tablica 4.7.7. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozi po skupinama, s vrijednostima D-dimera prije intervencije nižim i višim od 0.5. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o razini d-dimera.

DD prije intervencije				ISR konačna		Ukupno
				Ne	Da	
<=0,5	Enoksaparin	Ne	N	15	8	23
			%	65,2%	34,8%	100,0%
		Da	N	23	5	28
			%	82,1%	17,9%	100,0%
	Ukupno		N	38	13	51
			%	74,5%	25,5%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,168						
>0,5	Enoksaparin	Ne	N	9	4	13
			%	69,2%	30,8%	100,0%
		Da	N	8	1	9
			%	88,9%	11,1%	100,0%
	Ukupno		N	17	5	22
			%	77,3%	22,7%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,279						

Tablica 4.7.8. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozi po skupinama, u bolesnika s vrijednostima D-dimera 6 sati nakon intervencije nižim i višim od 0.5. Nije utvrđena značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o razini d-dimera.

DD 6 sati nakon intervencije				ISR konačna		Ukupno
				Ne	Da	
<=0,5	Enoksaparin	Ne	N	18	8	26
			%	69,2%	30,8%	100,0%
		Da	N	24	5	29
			%	82,8%	17,2%	100,0%
	Ukupno		N	42	13	55
			%	76,4%	23,6%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,238						
>0,5	Enoksaparin	Ne	N	6	4	10
			%	60,0%	40,0%	100,0%
		Da	N	7	1	8
			%	87,5%	12,5%	100,0%
	Ukupno		N	13	5	18
			%	72,2%	27,8%	100,0%
Pearsonov χ^2 kvadrat test: P=0,196						

Tablica 4.7.9. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju ADPom prije intervencije nižim i višim od 25%. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin ovisno o rezultatu ADP provokacije prije intervencije.

Agregacija s ADPom prije intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
>25%	Enoksaparin	Ne	N	20	9	29
			%	69,0%	31,0%	100,00%
		Da	N	21	4	25
			%	75,9%	24,1%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,198						

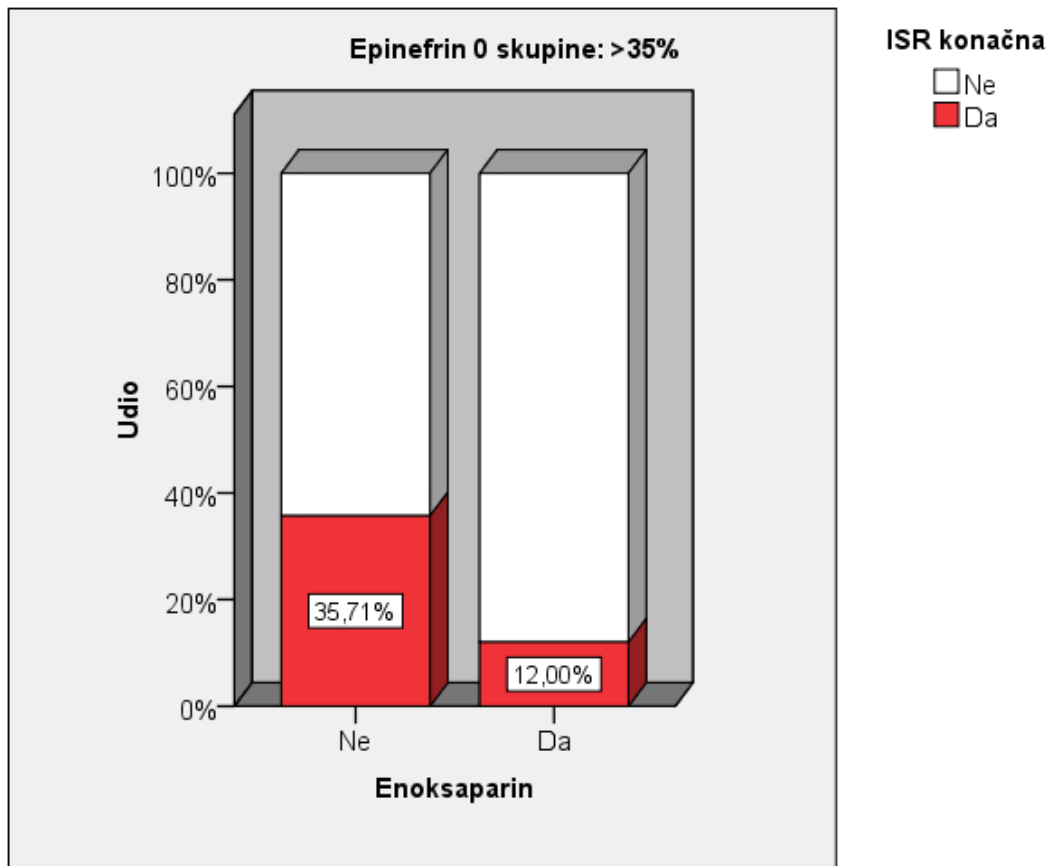
Tablica 4.7.10. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije nižim i višim od 25%. Utvrđena je statistički granična razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije <25%.

Agregacija s Epinefrinom prije intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
>25%	Enoksaparin	Ne	N	20	11	31
			%	64,50%	35,50%	100,00%
		Da	N	28	5	33
			%	84,80%	15,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,060						

Tablica 4.7.11. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije nižim i višim od 35%. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s odgovorom na epinefrin prije intervencije <35%.

Agregacija s Epinefrinom prije intervencije				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<=35%	Enoksaparin	Ne	N	6	2	8
			%	75,00%	25,00%	100,00%
		Da	N	9	3	12
			%	75,00%	25,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=1,000						
>35%	Enoksaparin	Ne	N	18	10	28
			%	64,30%	35,70%	100,00%
		Da	N	22	3	25
			%	88,00%	12,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,045						

Grafikon 4.7.9. Grafički prikaz incidencije angiografske restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a kod bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije > 35% (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,021$).



4.7.2. Analiza karakteristika intervencije

Nakon analize laboratorijskih podataka, nastavilo se s ispitivanjem podataka koji su bili vezani uz karakteristike same intervencije, odnosno ključnih osobina stenta, broja, dimenzije i pozicije stentova koji su ugrađeni.

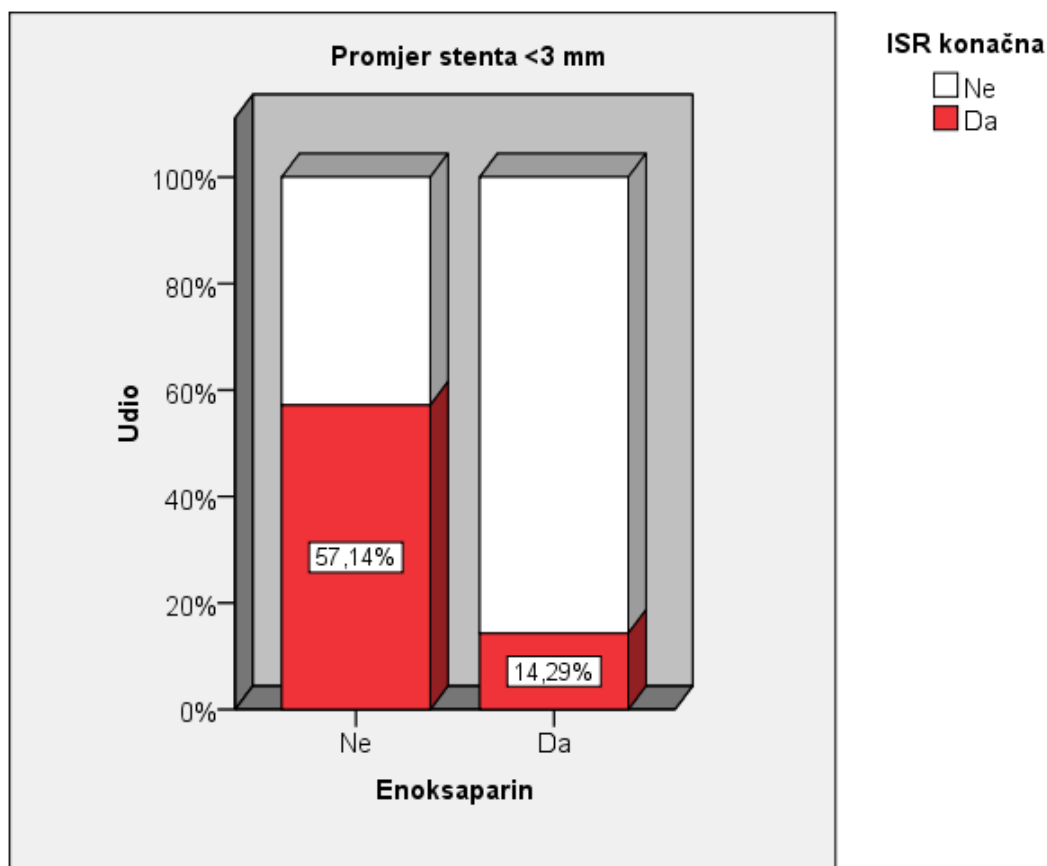
Tablica 4.7.12. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozi po skupinama a ovisno o broju ugrađenih stentova. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s ugrađenim jednim ili dva stenta.

Broj stentova				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
Jedan stent	Enoksaparin	Ne	N	23	10	33
			%	69,70%	30,30%	100,00%
		Da	N	25	4	29
			%	86,20%	13,80%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,121						
Dva stenta	Enoksaparin	Ne	N	1	2	3
			%	33,30%	66,70%	100,00%
		Da	N	6	2	8
			%	75,00%	25,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,201						

Tablica 4.7.13. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozi u stentu po skupinama a ovisno promjeru ugrađenih stentova. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s promjerom stenta manjim od 3.0mm.

Promjer stenta: skupine				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
<3 mm	Enoksaparin	Ne	N	3	4	7
			%	42,90%	57,10%	100,00%
		Da	N	12	2	14
			%	85,70%	14,30%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,040						
≥3 mm	Enoksaparin	Ne	N	21	8	29
			%	72,40%	27,60%	100,00%
		Da	N	19	4	23
			%	82,60%	17,40%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,386						

Grafikon 4.7.10. Grafički prikaz incidencije konačne restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a ovisno o veličini ugrađenog stanta (<3.0mm) (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,040$).



Tablica 4.7.14. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno dužini stenta. Nije utvrđena značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o dužini stenta.

Duljina stenta				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
>16 mm	Enoksaparin	Ne	N	10	7	17
			%	58,80%	41,20%	100,00%
		Da	N	19	6	25
			%	76,00%	24,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,237$						

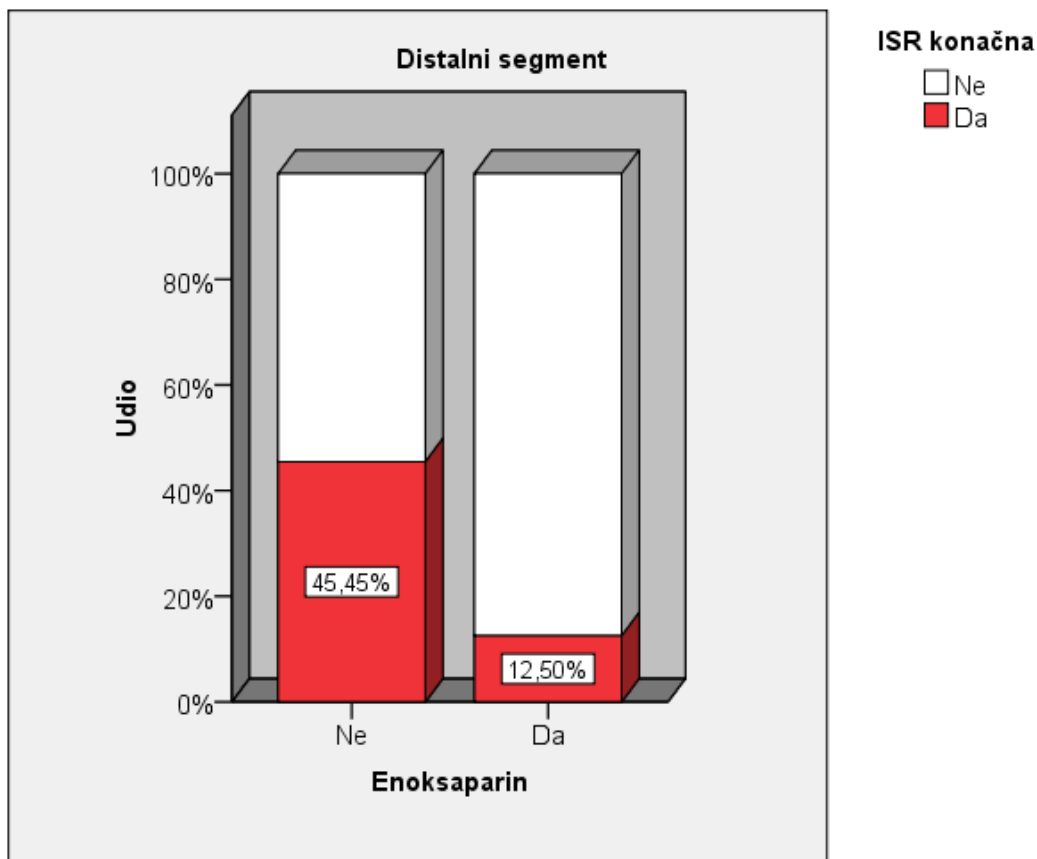
Tablica 4.7.15. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama a ovisno o postojanju rezidualne stenozе na kraju intervencije. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin u bolesnika koji su imali rezidualnu stenozu neposredno po intervenciji.

Rezidualna stenozа u stentu				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
Rezidualna restenozа	Enoksaparin	Ne	N	4	1	5
			%	80,00%	20,00%	100,00%
		Da	N	5	2	7
			%	71,40%	28,60%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,735						

Tablica 4.7.16. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama a ovisno o segmentu arterije gdje je učinjena intervencija. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin u bolesnika kod kojih je intervencija učinjena u distalnom segmentu arterije.

SEGMENT ARTERIJE				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
Proksimalni	Enoksaparin	Ne	N	18	7	25
			%	72,00%	28,00%	100,00%
		Da	N	17	4	21
			%	81,00%	19,00%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,478						
Distalni	Enoksaparin	Ne	N	6	5	11
			%	54,50%	45,50%	100,00%
		Da	N	14	2	16
			%	87,50%	12,50%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,055						

Grafikon 4.7.11. Grafički prikaz incidencije restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a ovisno dali je intervencija bila na distalnom ili proksimalnom. ($P=0,055$).



Tablica 4.7.17. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno o tome dali je učinjena postdilatacija. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o postdilataciji u ugrađenom stntu.

Postdilatacija				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
Ne	Enoksaparin	Ne	N	12	6	18
			%	66,70%	33,30%	100,00%
		Da	N	18	4	22
			%	81,80%	18,20%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,271$						
Da	Enoksaparin	Ne	N	12	6	18
			%	66,70%	33,30%	100,00%
		Da	N	13	2	15
			%	86,70%	13,30%	100,00%
χ^2 kvadrat test: $P=0,182$						

Tablica 4.7.18. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu ovisno o tome dali je stent postavljen preko postraničnog ogranka.

Preko postraničnog ogranka				ISR		Ukupno
				Ne	Da	
Da	Enoksaparin	Ne	N	9	4	13
			%	69,20%	30,80%	100,00%
		Da	N	12	5	17
			%	70,60%	29,40%	100,00%
χ^2 kvadrat test: P=0,936						

Tablica 4.7.19. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno o tome u koju je arteriju stent postavljen. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o arteriji u koju je ugrađen stent.

ARTERIJA				ISR		Total
				Ne	Da	
LAD	Enoksaparin	Ne	N	9	5	14
			%	64,3%	35,7%	100,0%
		Da	N	13	2	15
			%	86,7%	13,3%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,159						
ACX	Enoksaparin	Ne	N	7	1	8
			%	87,5%	12,5%	100,0%
		Da	N	3	1	4
			%	75,0%	25,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,584						
OM	Enoksaparin	Ne	N	1		1
			%	100,0%		100,0%
χ^2 kvadrat test: NA						
RI	Enoksaparin	Ne	N	2	1	3
			%	66,7%	33,3%	100,0%
		Da	N	4	0	4
			%	100,0%	,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,212						
DIAG	Enoksaparin	Ne	N		1	1
			%		100,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: NA						
RCA	Enoksaparin	Ne	N	5	4	9
			%	55,6%	44,4%	100,0%
		Da	N	11	3	14
			%	78,6%	21,4%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,242						

4.8. Regresijski model predikcije učinkovitosti enoksaparina na smanjenje učestalosti restenoze

Završno je napravljen regresijski model predikcije nastanka angiografske restenoze (ISR). Model uključuje 16 prediktorskih varijabli koje su odabrane slijedom kliničke značajnosti i prethodnih univarijatnih analiza. Logistički model je statistički značajan (vrijednost hi kvadrat testa 29,7, df=16, P=0,019) te objašnjava između 33,4% (Cox & Snell R Square) i 49,7% (Nagelkerke R Square) varijance angiografske restenoze. Također, model ispravno klasificira 85% ispitanika što doprinosi samoj statističkoj značajnosti i primjenjivosti.

Tablica 4.8.1. Klinički prediktori za nastanak ISR: binarna logistička regresija

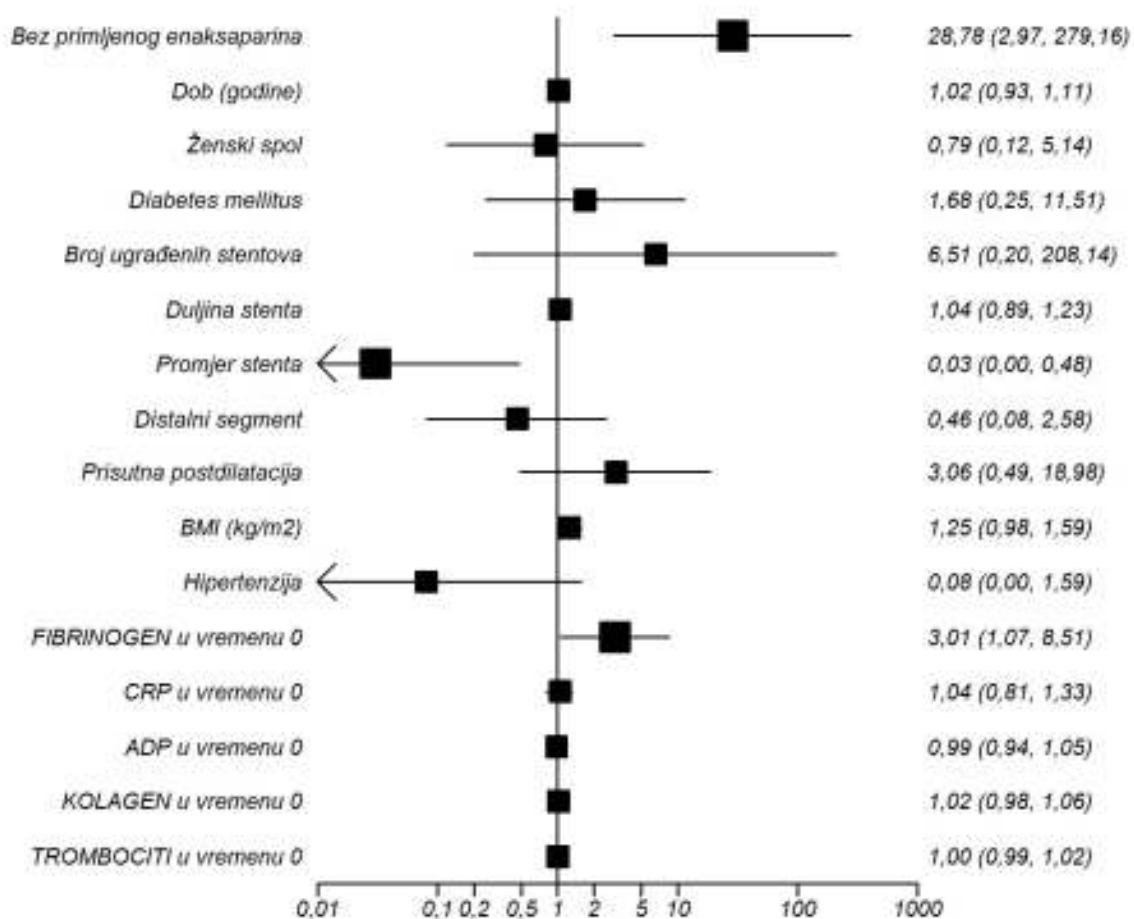
	B	SE	Wald	OR	95% CI		P
					Donji	Gornji	
Bez primljenog enoksaparina	3,36	1,16	8,40	28,78	2,97	279,16	0,004
Dob (godine)	0,02	0,05	0,12	1,02	0,93	1,11	0,725
Ženski spol	-0,24	0,96	0,06	0,79	0,12	5,14	0,804
Diabetes mellitus	0,52	0,98	0,28	1,68	0,25	11,51	0,596
Broj ugrađenih stentova	1,87	1,77	1,12	6,51	0,20	208,14	0,289
Duljina stenta	0,04	0,08	0,27	1,04	0,89	1,23	0,601
Promjer stenta	-3,42	1,37	6,22	0,03	0,00	0,48	0,013
Distalni segment	-0,77	0,88	0,77	0,46	0,08	2,58	0,380
Prisutna postdilatacija	1,12	0,93	1,45	3,06	0,49	18,98	0,229
BMI (kg/m ²)	0,22	0,12	3,27	1,25	0,98	1,59	0,071
Hipertenzija	-2,53	1,53	2,75	0,08	0,00	1,59	0,097
FIBRINOGEN u vremenu 0	1,10	0,53	4,34	3,01	1,07	8,51	0,037
CRP u vremenu 0	0,04	0,13	0,09	1,04	0,81	1,33	0,770
ADP u vremenu 0	-0,01	0,03	0,11	0,99	0,94	1,05	0,735
KOLAGEN u vremenu 0	0,02	0,02	0,73	1,02	0,98	1,06	0,393
TROMBOCITI u vremenu 0	0,00	0,01	0,20	1,00	0,99	1,02	0,657

Značajni prediktori za nastanak ISR (kontrolirani na sve ostale varijable u modelu) su:

1. Skupina koja nije primila enoksaparin u odnosu na skupinu koja je primila: omjer šansi ili odds ratio (OR) je 28,78. To znači da ispitanici koji nisu primili enoksaparin imaju 28 puta veću šansu razvoja ISR u odnosu na one koji su primili enoksaparin (kontrolirano na sve ostale varijable u modelu).

2. Ispitanici koji imaju veći promjer stenta imaju manju šansu za razvoj ISR-e: $OR=0,03$.
Kada je OR manji od 1 onda se šanse za razvoj ISR smanjuju. Ako bi htjeli analizirati koliko se puta smanjuju, onda podijelimo $1/0,03 = 33,3$. Dakle možemo utvrditi da sa svakim povećanjem promjera stenta za 1 mm šansa za smanjenjem ISR raste 33 puta.
3. Povišeni fibrinogen prije intervencije uvjetuje veću šansu za ISR: $OR=3,01$

Grafikon 4.8.1. Grafički prikaz Binarne logističke regresije: Forrest plot (ako rasponi zahvaćaju okomitu liniju koja je ekvivalent vrijednosti 1 onda prediktor nije značajan!)



5

RASPRAVA

Ishemijske komplikacije nakon ugradnje koronarnog stenta prepoznate su kao slaba točka perkutane revaskularizacije miokarda, i glavni razlog za upućivanje bolesnika na značajno složenije zahvate kirurške revaskularizacije. Na temelju rezultata dosadašnjih studija postavljene su osnove i za ovo istraživanje. U prethodnim ispitivanjima dokazano je da je primjena dvojne antitrombocitne terapije „zlatni standard“ u prevenciji tromboze u stentu⁸⁹ te da je značajno učinkovitija nego sama ASK ili ASK u kombinaciji s antikoagulantnom terapijom^{86,88,126-127}. Usprkos tome, ti su bolesnici i dalje izloženi značajnom riziku od ishemijskih komplikacija. Novije studije su pokazale da korištenje potentnijih antitrombocitnih lijekova može smanjiti učestalost ishemijskih komplikacija ali na račun porasta učestalosti krvarenja kao što je primjer prasugrela u TRITON TIMI 38 studiji⁹⁰. Iako ispitivanja iz početnog razdoblja dvojne antiagregacijske terapije nisu dokazala da se produljenom primjenom heparina može spriječiti nastanak tromboze i restenoze u stentu^{128,129}, postoje indirektni pokazatelji da bi dodatak enoksaparina na dvojnju antiagregacijsku terapiju mogao smanjiti učestalost okluzivne tromboze u stentu,

ali nema podataka o redukciji incidencije ukupnih ishemijskih događaja (uključujući i restenozu) uz produljenu primjenu enoksaparina nakon koronarne intervencije.

Tako je primarni cilj ovog ispitivanja upravo istražiti učinkovitost i sigurnost produljene primjene enoksaparina nakon perkutane koronarne intervencije. Učinkovitost se odnosi na smanjenje svih ishemijskih komplikacija ali s naglaskom na učestalosti restenoze u stentu. Već u samoj definiciji primarnog cilja nameće se nekoliko pitanja. Prvo je zašto produljena primjena enoksaparina i zašto u trajanju od osam dana. Prema dosadašnjim istraživanjima i to prvenstveno na životinjskim modelima, pokazano je da na mjestu ugradnje stenta odnosno oštećenja arterije prva tri dana dolazi do formiranja manjih neokluzivnih tromba (trombotska faza)⁵⁵. Nakon tri dana nastavlja se tzv. regrutacijska faza koja traje do 8 dana od ugradnje stenta a obuhvaća regrutaciju endotelnih stanica i početak endotelizacije rezidualnog tromba. Upravo je na temelju opisanih životinjskih modela određeno trajanje produljene primjene enoksaparina na 8 dana. Nakon 8. dana započinje proliferativna faza kada aktin-pozitivne stanice koloniziraju rezidualni tromb iz lumena, stvarajući neointimu⁵⁵. Da se takav model može primjeniti i na ljudima potvrđuju nalazi humanih ispitivanja koji su pokazali da se prve stanice neointime u stentu kod čovjeka mogu naći tek nakon 11 dana⁵⁶, što potvrđuje naš koncept da bi primjena enoksaparina upravo u navedenom periodu mogla biti učinkovita. Drugo pitanje se odnosi na dozu enoksaparina. Izabrana je profilaktička doza lijeka, s jedne strane jer se ne radi o masivnom trombotskom procesu već su cilj manji trombi i niža doza bi mogla biti učinkovita. S druge strane takva doza odnosno davanje jedanom dnevno značajno olakšava primjenu lijeka¹³⁰, a time i „compliance“ bolesnika.

Prema rezultatima našeg istraživanja pokazalo se da bi enoksaparin mogao biti učinkovit na redukciju ishemijskih događaja, bez dodatnog povećanja rizika od krvarenja. Tako je pokazano da se primjenom enoksaparina smanjila numerička incidencija kombiniranih ishemijskih događaja (smrt, nefatalni infarkt, angiografska restenoza i revaskularizacija ciljane lezije) šest mjeseci nakon intervencije u odnosu na grupu bolesnika koja nije dobivala enoksaparina (16.2% vs. 33.3%). Iako nije nađena statistička značajnost ipak postoji jasan statistički trend ($P=0.090$). Treba napomenuti da tijekom šest mjeseci niti u jednoj skupini nije došlo do smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta miokarda ili klinički manifestne tromboze u stentu. Takav rezultat obzirom na relativno mali broju bolesnika

nije neočekivan. U studijama sa sličnim dizajnom ali značajno većim brojem ispitanika zabilježena incidencija tromboze u stentu tijekom 6 do 12 mjeseci praćenja, bila je oko 0.5-1.0%^{88,126}. Ipak treba istaknuti da ostaje upitna prava incidencija ukupnih tromboza. U svim studijama su analizirane prvenstveno okluzivne tromboze a prava incidencija neokluzivnih tromboza nije poznata¹³¹. Prema nekim indirektnim podacima moglo bi se raditi o postotku sličnom kao što su i okluzivne, ali je za pretpostaviti da je broj malih nemanifestnih tromboza značajno viši. U našem istraživanju korišteni su isključivo metalni stentovi, i potrebno je naglasiti da postoje velike razlike u patofiziologiji nastanka tromboze u metalnom stentu (BMS) u odnosu na DES. Tromboza u BM stentu obično nastaje unutar prvih 24 do 48 sati (akutna) ili mnogo rjeđe unutar prvih mjesec dana (subakutna) nakon ugradnje stenta^{132,133}. U jednoj je metaanalizi aproksimativno 80% tromboza u metalnom stentu nastalo unutar prva dva dana od ugradnje stenta¹³⁴. Tako s relativno velikom sigurnošću možemo reći da je kod naših bolesnika terapijski pokriven upravo i najkritičniji period za nastanak neprepoznate neokluzivne tromboze.

Obzirom da u našem ispitivanju tromboze, nefatalnog infarkta i kardijalne smrti nije bilo, provedenom analizom pokazano je da je do smanjenja kombiniranog ishemijskog događaja došlo isključivo zbog smanjenja učestalosti angiografske restenoze i posljedično revaskularizacije ciljne lezije. Značajno veći broj angiografskih (binarnih) restenoza u stentu je utvrđeno u skupini koja nije bila na enoksaparinu 33,3%, što je gotovo dvostruko više nego u grupi na enoksaparinu gdje je angiografska restenoza nađena u 16,2%. (obzirom na mali broj ispitanika bez statističke značajnosti ali uz postojanje jasnog trenda $P=0,09$). Takvi rezultati odgovaraju rezultatima velikih kliničkih ispitivanja. U STRESS i Benestent studiji ispitivana je angiografska restenoza nakon 6 mjeseci i dobivena je stopa restenoze 32 i 22%^{135,136}. Iako se radi o ranim radovima, obje studije su uključivale bolesnike sa sličnim tipom lezije kao i u našem ispitivanju (jednostavne lezije) uz sličan način stentiranja (dominantno jedan stent). Ipak u našem su radu u trećine bolesnika stentirane i arterije s dijametrom manjim od 3mm što je vjerojatno povećalo stopu restenoze u odnosu na navedene dvije studije. Slični rezultati pokazani su i u pregledu Kastratia na 1084 bolesnika koji su imali kontrolnu koronarografiju nakon šest mjeseci i učestalost angiografske restenoze je bila oko 16% u bolesnika bez dodatnog čimbenika rizika za restenozu (dijabetes, više stentova, arterija <3

mm) ¹³⁷, a gotovo 59% kada su bila prisutna barem tri čimbenika rizika ¹³⁸. Naši bolesnici su po profilu rizika za razvoj restenoze negdje između dvije opisane skupine.

Bitno je istaknuti da angiografska restenoza nije ekvivalent kliničkoj restenozi. Klinički značajna restenoza se javlja u nešto više od polovice bolesnika s angiografskom restenozom. Takav rezultat se objašnjava prvenstveno različitim stupnjevima restenoze obzirom da upravo 50-70% angiografska restenoza rijetko uzrokuju simptome. Tako su angiografske restenoze koje su stupnja >70% ujedno i klinički značajne (u 75-95% slučajeva). Incidencija kliničke restenoze je manja od 30% kada se radi o angiografskoj restenozi stupnja < 60%. Inače, klinički značajna restenoza je relativno rani događaj koji najčešće postaje klinički manifestan unutar prvih 6 do 12 mjeseci nakon intervencije ⁷⁴.

Što se tiče učestalosti kliničke restenoze u randomiziranim studijama postoje relativno velike varijacije. Tako je u skupnoj analizi 6186 bolesnika iz šest velikih kliničkih studija ⁷³ učestalost kliničke restenoze bila 14.1%, a slični rezultati su pokazani i u većim metaanalizama ¹³⁹. Naši rezultati pokazuju ukupnu stopu kliničke restenoze oko 23.3%, što je nešto više nego u navedenoj metaanalizi. Međutim, u našem ispitivanju uz primjenu enoksaparina učestalost kliničke restenoze nakon 6 mjeseci je 13.5% što je bilo značajno niže u odnosu na bolesnike koji nisu bili na enoksaparinu kod koji je incidencija kliničke restenoze bila 33.3% (p=0.045). Ovi rezultati pokazuju djelomičnu nepodudarnost s rezultatima randomiziranih, kontroliranih studija. Tako se u navedenim studijama angiografska restenoza javlja u 30-35% bolesnika, a klinička restenoza je dvostruko rjeđa odnosno kod 15-20%. Navedena nepodudarnost odnosi se na rezultate dobivene po grupama pa tako klinička restenoza u grupi na enoksaparinu od 13.5% je niža od očekivanih 15-20%, dok je kod bolesnika bez enoksaparina bila značajno viša 33.3%. Međutim ako se uspoređi ukupna incidencija kliničke restenoze u svih bolesnika ona iznosi 23.3% što je više ali ipak bliže očekivanom rezultatu, dok je incidencija ukupne angiografske restenoze bila 24.7%, nešto niže nego očekivano.

Zašto su naši rezultati pokazali višu stopu kliničke restenoze nego druga ispitivanja, a s time i drugačiji omjer angiografske i kliničke restenoze ima nekoliko mogućih objašnjenja. Na prvom mjestu definicija i način određivanja kliničke restenoze razlikovali su se u odnosu na druge studije. U ovom ispitivanju kao klinička restenoza uključena je i asimptomatska ishemija, a ona je utvrđena u značajnom broju obzirom da je prema

protokolu praćenja rutinski proveden test opterećenja. Druga bitna činjenica je da je u slučaju nejasnog rezultata klasične ergometrije dodatno učinjena i scintigrafska procjena koronarne rezeve. S ovakvim potpunim pristupom odnos kliničke i angiografske restenoze je bio gotovo 1:1. U skladu s nalazom kliničke i angiografske restenoze učestalost revaskularizacije ciljne lezije bila je veća u skupini bez enoksaparina (30,6% vs 13,5%) ali je dobiven samo pozitivan statistički trend ($p=0,078$). Zbog navedenoga, kao najmjerodavniji ishemijski događaj na prvom mjestu je angiografska restenoza.

Vrlo bitno slijedeće pitanje je kako objasniti utjecaj enoksaparina na redukciju učestalosti angiografske i kliničke restenoze. To je vrlo intrigantno pitanje a podrazumjeva dva bitna podpitanja – 1. Koje je mjesto i mehanizam djelovanja enoksaparina na trombe u stentu nastale tijekom i neposredno po samoj ugradnji stenta, i 2. Kako smanjenje takvih tromba u stentu tijekom prvih 8 dana može dovesti do redukcije učestalosti angiografske restenoze nakon šest mjeseci.

Odgovor na prvo pitanje je da enoksaparin osim klasičnog antikoagulantog može imati i antiagregacijski učinak. Upravo su bitni inhibicija faktora Xa, te iako u manjoj mjeri, i antitrombinski učinak enoksaparina odnosno smanjenju razine trombina. Trombin igra vrlo važnu ulogu u aktivaciji i agregaciji trombocita kao i kaogulacijskoj kaskadi i stabilizaciji ugruška. Takav učinak enoksaparina može dodatno inhibirati funkciju trombocita sprječavajući njihovu aktivaciju, odnosno enoksaparin sprječava agregaciju trombocita smanjujući koncentraciju cirkulirajućeg trombina. Poznato je da na mjestu ugradnje stenta prvo nastaje trombocitni trombi a zatim i fibrinsko-eritrocitni trombi, a enoksaparin bi mogao biti učinkovit u smanjenju obje vrste. Treba napomenuti da se ovdje ne radi o klinički značajnim trombima, već o fiziološkoj reakciji stijenke aterije na oštećenje izazvano ugradnjom stenta i stvaranjem malih muralnih tromba.

Što se tiče učinka heparina na funkciju trombocita, studije s heparinom su pokazale kontradiktorne rezultate^{140,141}, iako dio studija jasno ukazuje na potencijalnu učinkovitost heparina. Jedan od indirektnih dokaza je da nagli prekid terapije heparinom može dovesti do pojačanog stvaranja trombina i reaktivacije nestabilne koronarne bolesti, a takav efekt se može poboljšati aspirinom što podupire ulogu trombocita u tom procesu¹⁴². Niskomolekularni heparini imaju također različite učinke na funkciju trombocita, ali s manjim proagregacijskim učinkom¹⁴⁰. U nekim ispitivanjima niskomolekularni heparini

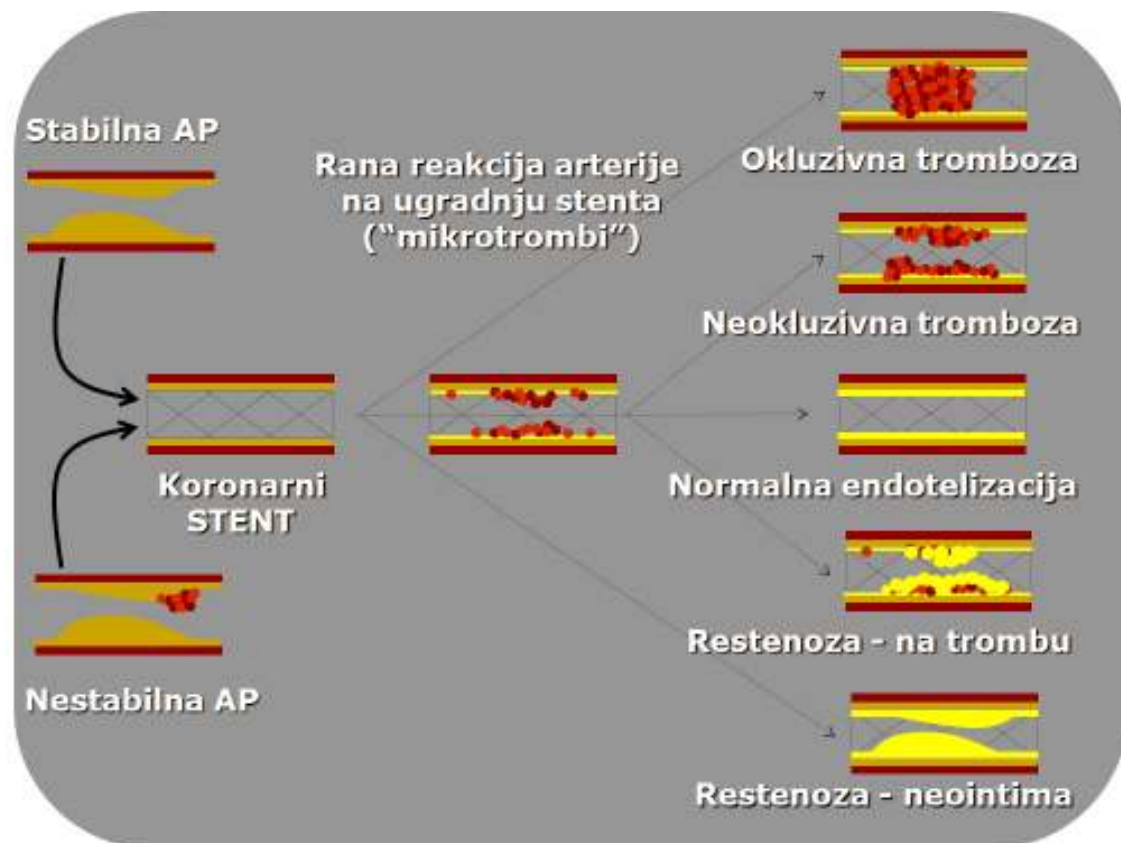
pokazali su se učinkovitijima od standardnog heparina u blokiranju adhezije trombocita i stvaranju agregata trombocita na oštećenoj stijenci žile.¹⁴³ Slično, se pokazalo za enoksaparin koji je u ESCAPEU studiji pokazao jaču inhibiciju agregacije trombocita nego heparin u bolesnika sa nestabilnom anginom¹⁴⁴.

Odgovor na drugo pitanje, kako redukcija ranih tromba dovodi do smanjenja kasnije restenoze, nije tako jednostavno znanstveno potkrijepiti. Zna se da je restenoza odnosno redukcije promjera lumena arterije nakon ugradnje stenta posljedica oštećenja arterije s posljedičnom proliferacijom tkiva neointime. Treba istaknuti da se radi o istom oštećenju koje je dovelo u početku do stvaranja opisanih tromba u stentu. Niz ispitivanja pokazao je da do proliferacije neointime dolazi ovisno o nakupljanju upalnih stanica (prvenstveno makrofaga) i proširenosti neovaskularizacije, što je indirektni pokazatelj i upućuje na ulogu organiziranog muralnog tromba u nastanku neointime i s time restenoze^{77,145,146}. U skladu s tom hipotezom su i rezultati nekih patoloških studij⁵⁶. Fibrin, trombociti i neutrofilni kao pokazatelji akutne upale dokazani su na stratovima stenta ako je od procedure prošlo ≤ 11 dana. Nalazi na stentovima koji su ugrađeni kasnije pokazali su prerastanje neointime s nalazom najjače proliferacije upravo na mjestima gdje je unutar prvih 11 dana registrirano najviše trombotskih nakupina¹⁴⁷.

Ovakav patofiziološki scenarij otvara pitanje kontinuuma u nastanku tromboze i restenoze (molim vidjeti Sliku 5.-1). Takav patofiziološki mehanizam nije privukao kliničku pažnju jer je klinički prepoznatljiva tromboza u stentu dominantno okluzivna tromboza koja dovodi do akutnom infarkta najčešće sa ST elevacijom, dok neokluzivna tromboza ostaje vrlo često asimptomatska a pogotovo ako se radi o makroskopski neuočljivim trombima na mjestu ugradnje stenta.

Nakon svake ugradnje stenta na mjestu oštećenja stijenke uslijed intervencije nastaju u određenoj mjeri trombocitni i fibrinski trombi koji se dinamički mijenjaju. Sudbina takvih tromba prikazana je na Slici 5.-1. Dio tromba se spontano razgrađuje, dio embolizira a dio se organizira kao rezidualni tromb unutar stenta⁵⁵. Upalne stanice iz lumena koloniziraju takav muralni tromb oko „strut-ova“ stenta od lumena prema stijenci. Obje strane lumena sadrže muralni tromb koji je organiziran u dijelu izvan lumena. Tromb je sam po sebi dovoljan da potakne zadebljanje neointime, ali može se naći u različitim stupnjevima. Kao što je pokazano na životinskim modelima trombocitni

trombi su povezani sa strutovima stenta i ovise o vremenu koje je prošlo od ugradnje stenta. Fibrinski trombi također nastaju na strutovima stent, pogotovo rano nakon stentiranja. Ovaka scenarij iako se nemože dokazati mogao bi objasniti učinak enoksaparina na smanjenje rezidualnih tromba i potencijalnog matriksa za prerastanje neointime, a s time i redukciju učestalosti angiografske restenoze. Treba još jednom napomenuti da je primarni cilj dvojne antiagregacijske terapije prvenčija nastanka tromboze u stentu. Međutim, i nakon takve terapije postoji još uvijek manja ili veća rezidualna aktivnost trombocita na koju bi enoksaparin mogao imati učinka.



Slika 5.-1. Shematski prikaz hipotetske uloge mikrotromba u stentu i neokluzivne tromboze kao matriksa za prerastanje neointime odosno nastanka restenoze u stentu.

Kako ovakva hipoteza pretpostavlja da rani trombotski proces u stentu može imati učinak na razvoj restenoze, tako bi se ovisno o količini rezidualnog tromba moglo očekivati i različiti tipovi restenoza kao i različiti stupanj restenoze. Tako je još jedan važan cilj ove studije analiza učinka enoksaparina ne samo na učestalost već i na stupanj i tip

angiografske restenoze u stentu, a objašnjenje takvog učinka odnosno mjesto djelovanja enoksaparina je rezidualna neokluzivna tromboza koja bi mogla predstavljati podlogu za razvoj restenoze u stentu.

U skladu s opisanom teorijom o preraštanju neointime preko organiziranog tromba ispitivane su i karakteristike restenoze u stentu. U svih bolesnika s restenozom difuzna restenoza je nađena u 61% bolesnika, ali se nije pokazala statistički značajna razlika u tipu restenoze (difuzna vs fokalna) ovisno o primjeni enoksaparina. Međutim, pokazala se statistički značajna razlika u ukupnom postotku redukcije lumena u svih bolesnika uz primjenu enoksaparina (u grupi na enoksaparinu medijan je 0%, a bez enoksaparina medijan 30%; $P=0.047$). Redukcija lumena u stentu izražena u postocima uzeta je kao surogat „kasne redukcije lumena“ (LLL) koja se inače izražava u milimetrima. Takav rezultat bi mogao biti indirektna potvrda da je količina rezidualnog tromba bitan čimbenik u nastanku i stupnju restenoze, te da se smanjenjem trombotskih elemenata uz stratove stenta može i smanjiti stupanj restenoze. Druga potencijalna indirektna potvrda ovakvog patohistološkog slijeda bi mogla biti povećana razlika razina troponina T 24 sata i 7 dana nakon intervencije što bi ukazivalo na postproceduralne mikroembolisjke incidente kao posljedice dinamike trombotskih zbivanja na mjestu ugrađenog stenta. Za navedenu delta troponina T nije dobivena statistička značajnost ali nju je na ovom broju bolesnika teško očekivati pogotovo jer se radi o varijabli s numeričkim vrijednostima koje se razlikuju na drugom ili trećem decimalnom mjesu.

Osim potencijalne učinkovitosti enoksaparina, u našem ispitivanju pokazali smo da je produljena primjena enoksaparina u profilaktičkoj dozi relativno sigurna nakon PCI. Rizik od krvarenja kod ovakvih bolesnika je dodatno povišen zbog punkcije arterije što je već samo za sebe dodatni čimbenik rizika za krvarenje. Naši rezultati ukazuju na relativno prihvatljivu sigurnost produljene primjene enoksaparina nakon PCI ali ipak uz trend porasta malih ali klinički značajnih krvarenja. Krvarenje je vrlo bitan čimbenik u ocjeni dugoročnog kliničkog ishoda nakon koronarnih intervencija. Godišnja incidencija krvarenja nakon PCI uz DAT iznosi oko 3.7%. Danas je dobro poznato da hemoragijske komplikacije^{78,79} mogu rezultirati u višoj stopi mortaliteta. U procjeni hemoragijskih komplikacija korišteni su TIMI kriteriji⁸⁰ prema kojima se krvarenja dijele u velika (ona koja imaju utjecan na konačno preživljavanje) i mala (bez utjecaja na mortalitet). Kod

naših bolesnika primjena enoksaparina nije uzrokovala niti jedno veliko krvarenje prema TIMI kriterijima. Zato su TIMI mala krvarenja dodatno podijeljena prema kliničkoj značajnosti na mala-značajna i mala-neznačajna, a primjena enoksaparina dovela je do većeg numeričkog broja malih-značajnih krvarenja u odnosu na ispitanike koji nisu dobili enoksaparin (24.3% vs. 8.3%) ali bez statističke značajnosti ($P=0.168$). Razlika u stopi malih-značajnih krvarenja između ispitivanih skupina na prvom je mjestu bila vezana uz hematome na mjestu punkcije femoralne arterije koji su bili nešto češći i veći uz enoksaparin, ali nisu zahtijevali dodatnu intervenciju bilo da se radilo o kirurškom zbrinjavanju ili potrebi za nadomjestkom krvi. Inače u procjeni nemanifestnih krvarenja nakon PCI treba biti oprezan obzirom da kod većine bolesnika dolazi do određenog pada hemoglobina zbog manjeg gubitka krvi tijekom procedure. Tako je kod naših bolesnika u obje skupine (sa i bez enoksaparija) nakon intervencije i 7 dana nakon ugradnje stenta došlo do očekivanog i značajnog pada hemoglobina ($p<0.001$), ali bez statističke razlike između skupina odnosno bez utjecaja enoksaparina na vrijednost hemoglobina 7 dana nakon intervencije ($p=0.110$). To je još jedan dokaz sigurnosti produljene primjene enoksaparina a pad hemoglobina je posljedica periproceduralnog gubitka krvi.

Primjena kombinacije dvojne antiagregacijske terapije i enoksaparina nakon ugradnje koronarnog stenta zasigurno neće postati standardna terapija za sve bolesnike. Stoga je jedan od sekundarnih ciljeva ovog istraživanja bilo određivanje visokorizične podgrupe bolesnika kod kojih bi takva terapija mogla smanjiti učestalost ishemijskih kardijalnih događaja, odnosno definiranje prediktora pozitivnog učinka enoksaparina. Potencijalni predskazatelji uključuju laboratorijske parametre koji bi indirektno mogli ukazivati na aktivnost trombotskog procesa prije i nakon ugradnje stenta, te karakteristike same intervencije koje bi mogle ukazati na ev. povećanu sklonost razvoju tromba na mjestu ugrađenog stenta. Tako se pokazalo da bolesnici koji su imali granično povišen troponina T prije intervencije (0.01-0.1), što je pokazatelj nesabilnosti bolesti prije intervencije s vjerojatnom trombotskom komponentom, imaju veću korist od primjene enoksaparina odnosno da je učestalost angiografske restenoze značajno niža uz enoksaparin nego bez enoksaparina (36.0 vs 12.5%; $P=0.036$). Drugi ispitivani parametar je bila vrijednost troponina T 24 sata nakon učinjene intervencije, a analiza dobivenih rezultata pokazala je da iako bez statističke značajnosti postoji jasan trend smanjenja učestalosti restenoze ako

je primjenjen enoksaparin kod bolesnika koji su imali povišen troponin T nakon 24. Obzirom da je povišeni troponin nakon intervencije vjerojatno dobrim dijelom posljedica perzistentnog nalaza od prije intervencije može se zaključiti da je povišena vrijednost troponina T prije intervencije u svakom slučaju značajniji parametar. Kod planiranja studije očekivalo se da će se povišene vrijednosti fibrinogena i CRP-a pokazati kao prediktori učinkovitosti dodanog enoksaparina. Međutim, na našim bolesnicima se pokazalo da je primjena enoksaparina u skupini bolesnika koja je imala vrijednosti CRP-a niže od 3.5 dovela do smanjenja učestalosti restenoze (4,3% vs 28,6%; $P=0,024$), dok u skupini bolesnika s višim vrijednostima CRP-a enoksaparin nije imao učinka. Moguće objašnjene neočekivanog rezultata je mali uzorak obzirom da studija nije planirana za ovakvo ispitivanje. Ipak obzirom da je i sličan rezultat dobiven analizom učinka enoksaparina na restenozu u stentu ovisno o vrijednostima fibrinogena prije intervencije ovakav rezultat u najmanju ruku zaslužuje pokušaj teoretskog objašnjenja. Dakle, u skladu s CRP-om utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s fibrinogenom prije intervencije <3.7 i to 38.46% restenoze vs. 0% ($P=0.034$). Zaključak ovakvih rezultata mogao bi biti da se enoksaparin treba primjeniti kod bolesnika s nižim vrijednostima oba parametra. Danas su i povišeni CRP i povišeni fibrinogen prepoznati kao nekonvencionalni čimbenici rizika za aterosklerozu, a ovakav rezultat bi se mogao tumačiti da tamo gdje je uz oštećenje arterije stentom i upalna komponenta ateroskleroze bila veća, doza enoksaparina koja je primjenjivana (profilaktička doza) nije imala učinka na trombe u stentu. S druge strane u bolesnika s niskim CRP-om (<3.5) i niskim fibrinogenom (<3.7) možemo očekivati djelovanje enoksaparina na trombe koji nastaju primarno uslijed oštećenja arterije nakon ugradnje stenta bez dodatne sistemske upalne komponente. Kao bitan parametar postavljena je i rezidualna aktivnost trombocita nakon uvođenja dvojne antiagregacijske terapije. Svi su bolesnici bili na DAT. Iako se prema smjernicama¹¹ i rezultatima velikih studija, nepreporuča rutinsko praćenje učinkovitosti DAT, mi smo zbog procjene dodatnog učinka enoksaparina na trombotski proces u stentu opsežno ispitali status agregacije. Analizom rezultata agregacije trombocita utvrđeno je da je enoksaparin učinkovit neovisno o postotku ostatnog odgovora na provokaciju ADP-om i kolagenom. Međutim u bolesnika s ostanim odgovorom na provokaciju epinefrinom višim od 35% utvrđeno je

statistički značajno smanjenje angiografske restenoze uz enoksaparin nego bez enoksaparina (12.0% vs 35.7%; $p=0.045$).

Osim laboratorijskih nalaza i neke karakteristike same intervencije pokazale su se kao dobri prediktori učinkovitosti enoksaparina na restenozu u stentu. Tako je primjena enoksaparina kod promjera stenta $< 3\text{mm}$ dovela do značajnog smanjenja restenoze u odnosu na bolesnike kod kojih enoksaparin nije primjenjen (14.3% vs 57.1%; $p=0.040$). I ovakav rezultat bi mogao imati nekoliko objašnjenja. Vjerojatno manji promjer stenta dovodi do drugačijeg protoka krvi, manje laminarnog, što može dodatno generirati sklonost trombotskom procesu. Moguće je da se zbog manje arterije i moguće disekcije primjenjivao niži tlak ekspanzije stenta s posljedičnom lošijom apozicijom stenta koja je potencijalno mjesto za stvaranje dodatnih tromba. Ipak, ključno je da u manjem stentu ista količina neointime dovodi do većeg postotka redukcije promjera stenta odnosno značajnije restenoze. Također neočekivan, bio je i nalaz da je enoksaparin statistički značajno učinkovit za smanjenje restenoze u onih bolesnika koji nisu imali rezidualnu stenozu neposredno po intervenciji. Ali takvih bolesnika je bilo u značajno premalom broju da bi se taj rezultat detaljnije objašnjavao. Uglavnom, na temelju analize pojedinačnih parametara moglo bi se zaključiti da bolesnik s granično povišenim vrijednostima troponina prije intervencije, manjim promjerom stenta ($<3\text{mm}$) i rezidualnom aktivnošću trombocita na provokaciju epinefrinom $>35\%$ zaslužuje produljenu primjenu enoksaparina nakon intervencije sa ciljem smanjenja kliničke i angiografske restenoze u stentu nakon 6 mjeseci. Takva primjena bi trebala biti neovisna o laboratorijskim pokazateljima upale, a normalne vrijednosti CRP-a i fibrinogena bi mogle biti i samo potvrda indikacije za primjenom ovog lijeka.

Završno je napravljen regresijski model predikcije nastanka angiografske restenoze nakon 6 mjeseci, prema kojem su se kao značajni predskazatelji restenoze pokazale tri varijable – prve dvije u skladu s prethodnim rezultatima a to je primjena enoksaparina uz omjer šansi ili odds ratio (OR) od 28,78, te veći promjer ugađenog stenta uz što je šansa za razvoj restenoze manja uz $OR=0,03$. Kao treća varijabla utvrđene su više vrijednosti fibrinogena prije intervencije koje povećavaju šansu za ISR uz $OR=3,01$. To znači da ipak u ovakvom modelu povišena vrijednost fibrinogena može ukazivati a povećani rizik od razvoja restenoze u stentu.

Zaključno se može reći da ovo istraživanje donosi nove podatke o učinku produljene primjene enoksaparina na ishemijske komplikacije nakon ugradnje stenta. Također doprinosi unaprijeđenju, razumijevanju ali i pronalaženju optimalnog terapijskog pristupa za bolesnike nakon perkutane revaskularizacije, s ciljom smanjenja incidencija kardiovaskularnih komplikacija uz prihvatljiv rizik od krvarenja. Naši rezultati su pokazali da enoksaparin smanjuje incidenciju kliničke i dijelom angiografske restenoze, barem u dijela bolesnika, uz prihvatljivi stupanj rizika od krvarenja.

Treba napomenuti da je bitno ograničenje studije mali broj bolesnika, pogotovo zbog vrlo niske incidencije tromboze u stentu, te će svakako biti potrebne buduće studije s većim brojem bolesnika koje će eventualno potvrditi naše rezultate. Ostala ograničenja su doza heparina koja je profilaktička a ne terapijska. Iako se i za navedenu dozu pokazala učinkovitost, vjerojatno bi rezultati bili bolji uz višu dozu enoksaparina ali isto tako bi se mogla očekivati viša incidencija krvarenja. Također je zbog specifičnosti praćenja učinjena modifikacija definicije kliničke restenoze što je dovelo do njene neočekivano visoke stope, a zbog boljeg vrednovanja krvarenja TIMI mala krvarenja su dodatno podijeljena na klinički značajna i neznčajna što dodatno može otežati usporedbu rezultata s rezultatima drugih studija.

6

ZAKLJUČCI

1. Primjena enoksaparina smanjila je incidenciju kombiniranih ishemijskih događaja (smrt, nefatalni infarkt, angiografska restenoza i revaskularizacija ciljne lezije) šest mjeseci nakon intervencije u odnosu na grupu bez enoksaparina (16.2% vs. 33.3%). Iako se nije nađena statistička značajnost ipak postoji jasan statistički trend ($P=0.090$).
2. Analizom svakog pojedinačnog događaja pokazano je da je do smanjenja kombiniranog konačnog događaja došlo isključivo zbog smanjenja učestalosti angiografske restenoze i revaskularizacije ciljne lezije (tromboze u stentu, smrtnog ishoda i nefatalnog infarkta nije bilo niti u jednoj skupini).
3. Primjena enoksaparina nije uzrokovala niti jedno veliko krvarenje. TIMI mala krvarenja podijeljena su na mala-značajna i mala-neznačajna, a primjena enoksaparina dovela je do većeg broja značajnih krvarenja u odnosu na ispitanike koji nisu dobili enoksaparin (24.3% vs. 8.3%) ali bez statističke značajnosti ($P=0.168$).
4. Primjena enoksaparina značajno je smanjila učestalost kliničke restenoze nakon 6 mjeseci na 13.5% u odnosu na bolesnike koji nisu bili na enoksaparinu kod koji je incidencija kliničke restenoze bila 33.3% ($p=0.045$).

- 5.** Numerički veći broj angiografskih restenoza u stentu je utvrđen u skupini koja nije bila na enoksaparinu, gotovo dvostruko više (33,3% vs 16,2%) ali obzirom na relativno mali ispitivani uzorak nije dobivena statistička značajnost ($P=0,09$).
- 6.** U skladu s nalazom kliničke i angiografske restenoze stopa ponovne revaskularizacije bila je veća u skupini bez enoksaparina (30,6% vs 13,5%) ali samo uz pozitivan statistički trend ($p= 0,078$).
- 7.** Pokazalo se da bolesnici koji su imali troponin T prije intervencije 0.01-0.1 imaju veću korist od primjene enoksaparina odnosno da je učestalost angiografske restenoze značajno niža uz enoksaparin nego bez enoksaparina (36.0 vs 12.5%; $P=0.036$).
- 8.** Pokazalo se da je primjena enoksaparina u bolesnika koji su imali CRP niži od 3.5 dovela do smanjenja učestalosti angiografske restenoze (4,3% vs 28,6%; $P=0,024$), kao i kod bolesnika s fibrinogenom manjim od 3.7 (0% vs 38.46%; $P=0.034$). U skupini bolesnika s višim vrijednostima CRP-a i fibrinogena enoksaparin nije imao učinka.
- 9.** Analizom utjecaja enoksaparina na angiografsku restenozu ovisno o agregacije trombocita utvrđeno je da je enoksaparin učinkovit neovisno o ostatnom odgovoru na provokaciju ADP-om i kolagenom. Međutim u bolesnika s ostatnim odgovorom višim od 35% na provokaciju epinefrinom, utvrđeno je statistički značajno smanjenje restenoze uz enoksaparin nego bez enoksaparina (12.0% vs 35.7%; $p=0.045$).
- 10.** Neke karakteristika same intervencije pokazale su se kao dobri predskazatelji konačnog rezultata. Tako je primjena enoksaparina kod promjera stenta $< 3\text{mm}$ dovela do značajnog smanjenja restenoze u odnosu na bolesnike kod kojih enoksaparin nije primjenjen (14.3% vs 57.1%; $p=0.040$).
- 11.** Prema regresijskom model predikcije nastanka restenoze nakon 6 mjeseci, kao značajni predskazatelji pokazale su se tri varijable – 1. primjena enoksaparina uz omjer šansi ili odds ratio (OR) od 28,78, 2. veći promjer ugađenog stenta uz što je šansa za razvoj restenoze manja uz $OR=0,03$ i 3. više vrijednosti fibrinogena prije intervencije koje povećavaju šansu za ISR uz $OR=3,01$.

7

SAŽETAK

Perkutana koronarna intervencija s ugradnjom stenta terapija je izbora za veći dio bolesnika sa simptomatskom koronarnom bolesti. Međutim, usprkos razvoju novih generacija stentova, i unatoč dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji kao zlatnom standardu u prevenciji ishemijskih događaja (tromboza i restenoza u stentu), brojne kliničke studije pokazuju da je učestalost takvih komplikacija još uvijek značajna, i da povećava mortalitet i morbitet ovih bolesnika. Osim dvojne antiagregacijske terapije svi bolesnici za vrijeme procedure dobivaju i nefrakcionirani heparin zbog prevencije trombotskih komplikacija na mjestu intervencije. Indikacija za nastavak heparina nakon intervencije je smanjenje učestalosti ishemijskih komplikacija i to prvenstveno subakutne tromboze u stentu, te kao takva indikacija postoji u smjernicama za liječenje „akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije“, koje preporučuju nastavak heparina 24 sata nakon intervencije. Međutim, u zadnjim smjernicama nije jasno definirano koliko dugo nakon intervencije u bolesnika sa stabilnom ili nestabilnom anginom pectoris primjena heparina može biti korisna, a vrlo je malo randomiziranih studija o potencijalnom učinku produžene primjene heparina na smanjenje ishemijskih komplikacija nakon ugradnje stenta. U zadnjem desetljeću umjesto nefrakcioniranog heparina sve češće se koristi

niskomolekularni heparin, prvenstveno enoksaparin, koji je danas i prema smjernicama antitrombotski lijek prvog izbora u bolesnika s „akutnim koronarnim sindromom“.

Hipoteza ovog istraživanja je da bi produžena primjena enoksaparina nakon ugradnje stenta mogla smanjiti učestalost ishemijskih komplikacija šest mjeseci nakon intervencije, uključujući i kliničku i angiografsku restenozu, te učestalost subakutne okluzivne i neokluzivne tromboze u stentu. Pretpostavka je također da je dodatak enoksaparina na postojeću dvojni antiagregacijsku terapiju siguran, i da ne dovodi do porasta učestalosti krvarenja. Također je pretpostavljeno da postoji podgrupa bolesnika kod koje bi produljena primjena enoksaparina bila opravdana, odnosno da bi se mogli prepoznati prediktori kod kojih bolesnika bi enoksaparin bio učinkovit.

U naše istraživanje uključeni su bolesnici s dijagnozom stabilne ili nestabilne angine pectoris niskog rizika, na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji i s nalazom kritične lezije jedne koronarne arterije koja je liječena ugradnjom jednog ili najviše dva stenta. Po uključivanju u studiju bolesnici su randomizirani ili na produženu terapiju enoksaparinom u trajanju od osma dana ili da ne dobivaju enoksaparin.

Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti između skupina upotrijebljeni su parametrijski testovi (nezavisni t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test). Chi-square testom su između ispitivanih skupina ustanovljene razlike u kvalitativnim vrijednostima. Pri analizi zavisnih varijabli primijenjeni su zavisni t-test ili neparametrijski Wilcoxonov test. Za procjenu utjecaja kliničkih i laboratorijskih čimbenika na angiografsku restenozu nakon šest mjeseci provedena je binarna logistička regresija. P vrijednosti ispod 0.05 smatrane su statistički značajnim.

Što se tiče primarnog cilja istraživanja, naši su rezultati pokazali da uz enoksaparin postoji trend smanjenja incidencije kombiniranih ishemijskih događaja (smrt, nefatalni infarkt, angiografska restenoza i revaskularizacija ciljne lezije) šest mjeseci nakon intervencije (16.2% vs. 33.3%; $P=0.090$), i to prvenstveno zbog smanjenja učestalosti angiografske restenoze i revaskularizacije ciljne lezije (smrtnog ishoda, tromboze u stentu i nefatalnog infarkta nije bilo). Primjena enoksaparina pokazala se sigurnom bez zabilježenih TIMI velikih krvarenja, iako su TIMI mala krvarenja bila nešto učestalija uz enoksaparin (24.3% vs. 8.3%) ali bez statističke značajnosti ($P=0.168$).

Osim navedenoga, analizirali smo i svaki pojedinačni događaja zasebno, te je pokazano da je primjena enoksaparina nakon šest mjeseci značajno smanjila kliničku restenozu (13.5% vs. 33.3%; $p=0.045$), i pokazala trend smanjenja angiografske restenoze u stentu (33,3% vs 16,2%; $P=0,09$).

Pepoznati su i predskazatelji učinkovitosti enoksaparina. Nižu učestalost angiografske restenoze uz primjenu enoksaparina imaju bolesnici koji su imali granično povišen troponina T prije intervencije (36.0 vs 12.5%; $P=0.036$), bolesnici koji imaju vrijednosti CRP-a niže od 3.5 ($P=0,024$), i vrijednosti fibrinogena niže od 3.7 ($P=0.034$). Utvrđeno je da je enoksaparin učinkovit neovisno o postotku ostatnog odgovora na provokaciju ADP-om i kolagenom. Međutim u bolesnika s ostatnim odgovorom na provokaciju epinefrinom višim od 35% utvrđeno je statistički značajno smanjenje restenoze uz enoksaparin (12.0% vs 35.7%; $p=0.045$). I neke karakteristika intervencije pokazale su se kao dobri predskazatelji. Tako je primjena enoksaparina kod promjera stenta $< 3\text{mm}$ dovela do značajnog smanjenja restenoze u odnosu na bolesnike kod kojih enoksaparin nije primjenjen (14.3% vs 57.1%; $p=0.040$).

Prema regresijskom model predikcije nastanka restenoze nakon 6 mjeseci, kao značajni predskazatelji pokazale su se tri varijable – primjena enoksaparina uz omjer šansi ili „odds ratio“ (OR) od 28,78, veći promjer ugađenog stenta koji smanjuje vjerojatnost restenoze s $OR=0,03$; i više vrijednosti fibrinogena prije intervencije koje povećavaju šansu za restenozu uz $OR=3,01$.

Zaključno se može reći da je enoksaparin učinkovit u smanjenju ishemijskih komplikacija perkutane koronarne intervencije, i to prvestveno kliničke i angiografske restenoze, uz prihvatljiv rizik od povećanja maaih krvarenja.

8

SUMMARY

Percutaneous coronary intervention with stent implantation has become the treatment of choice for most patients with symptomatic coronary disease. However, despite the advancement of stent technology, and widely used dual antiplatelet therapy as a „golden“ standard for prevention of ischemic complications, numerous clinical trials have still shown the high frequency of ischemic complications and increased mortality of these patients. In addition to dual antiplatelet therapy unfractionated heparin is administered during the procedure, to prevent thrombotic complications at the site of intervention. Heparin is not used only during the procedure but also before and after PCI. The potential indication for prolonged heparin administration after the procedure is the reduction of ischemic complications, at first place subacute stent thrombosis, and it could be found in the guidelines for treatment of „acute coronary syndrome without ST elevation“. During the last decade unfractionated heparin is substituted with low molecular heparins, the most often enoxaparin, that is according to the guidelines the antithrombotic drug of choice in the patients with “acute coronary syndromes“.

The aim of our study was to evaluate if enoxaparin prolonged administration after the stent implantation could additionally reduce ischemic complications six months after the

procedure, including clinical and angiographic in-stent restenosis, and also frequency of subacute occlusive and non-occlusive stent thrombosis. We presumed that the addition of enoxaparin to dual antiplatelet therapy is safe and that it will not increase the frequency of major bleeding. We also wanted to evaluate predictors of enoxaparin efficacy and try to define the patient subgroup that could have benefit from prolonged enoxaparin administration.

We included in the study patients with stable angina or low risk unstable angina, all on dual antiplatelet therapy and with finding of one critical lesion on one coronary artery, that was treated with one or maximum two stents. After the enrollment in the study the patients were randomized to prolonged eight days enoxaparin or no additional antithrombotic therapy. Patients were followed for 6 months.

After six months, our results have demonstrated that with enoxaparin there is reduction of frequency of combined ischemic events (death, non-fatal infarction, angiographic restenosis, and target lesion revascularization) with statistical trend but no significance (16.2% vs. 33.3%; $P=0.090$). There was no increase in TIMI major bleeding with addition of enoxaparin, although the TIMI minor bleeding was more frequent with enoxaparin (24.3% vs. 8.3%) but without statistical significance ($P=0.168$).

We have also analyze all clinical events separately, and demonstrated that enoxaparin has significantly reduced clinical in-stent restenosis after six months (13.5% vs. 33.3%; $p=0.045$), and also decrease frequency of angiographic restenosis but only with statistical trend (33,3% vs 16,2%; $P=0,09$).

The predictors of enoxaparin efficacy were also defined. It was demonstrated that patients with higher levels of troponin before procedure had lower rate of angiographic restenosis with enoxaparin (36.0 vs 12.5%; $P=0.036$), as well as patients with CRP lower than 3.5 ($P=0,024$), and patients with fibrinogen levels lower than 3.7 ($P=0.034$). Enoxaparin efficacy was independent of residual aggregation examined with ADP and collagen provocation. However, in patients that have residual aggregation with epinephrine provocation over 35%, there was statistically significant reduction of angiographic restenosis with enoxaparin (12.0% vs 35.7%; $p=0.045$). Some procedural features also have been shown to have predictive value. In patients with stent diameter < 3mm enoxaparin significantly reduce restenosis (14.3% vs 57.1%; $p=0.040$).

We have also performed predictive regression model for development of angiographic restenosis after six months, and three variables were found to have significant predictive value – enoxaparin administration with odds ratio (OR) 28,78, bigger stent diameter with OR=0,03; and higher fibrinogen concentration that increase probability of restenosis with OR=3,01.

Our results indicate that prolonged administration of enoxaparin after PCI have certain benefit on reduction of ischemic complications, but the main limitation of the study was the small number of enrolled patients. Therefore, future studies with larger number of patients are needed to evaluate our hypothesis.

9

LITERATURA

1. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
2. Selwy AP, Braunwald E. Ischemic heart disease. *Harrison's principles of internal medicine 15th edition Braunwald E (Ed.) McGraw-Hill, 2001:1399-1410.*
3. Pompa JJ, Kuntz RE, Baim DS. Percutaneous Coronary and Valvular Intervention. *Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine (7th edition), Vol 1. Zipes DP, Bonow RO, Libby P (Eds.), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005:1367-1402.*
4. Boon B. Leonardo da Vinci on atherosclerosis and the function of the sinuses of Valsalva. *Neth Heart J.* 2009 December; 17(12): 496–499
5. Osler W. *Lectures on Angina Pectoris and Allied States.* New York: D. Appleton; 1897.
6. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 23:2015.2020.
7. Mueller R., Sanborn T. The History of Interventional Cardiology, *Am Heart J* 1995;129:146-72
8. Myler R, Stertz S. *Coronary and Peripheral Angioplasty: Historic Perspective, Textbook of Interventional Cardiology (2nd Ed.) Vol. 1. Topol E. (Ed.) WB Saunders Co., Philadelphia,1993.*
9. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082.

10. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773.
11. Wijns W, Kolh P et al. Guidelines on myocardial revascularization, The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*; 2010 Oct;31(20):2501-55.
12. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterisation, Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine (7nd Ed.) Vol. 1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds.) Elsevier Saunders Co., Philadelphia, 2005:395-422.
13. Beygui F, Ontalescot G. Transradial Percutaneous Coronary Intervention for a Major Reduction of Bleeding Bomplications, Textbook of Interventional Cardiology (5th Ed.) Topol E. (Ed.) Saunders Elsevier, Philadelphia,2008., 527-539.
14. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart* 2000;84:670–673.
15. Mitchell JRA, Adams JH. Aortic size and aortic calcification. A necropsy study. *Atherosclerosis* 1977; 27: 437-446.
16. Virmani R et al. Effect of Aging on Aortic Morphology in Populations with High and Low Prevalence of Hypertension and Atherosclerosis *Am J Pathol* 1991; 139:1119-1129.
17. Smith GT. The anatomy of the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1962;9:327–342.
18. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1665–1674.
19. Feigl EO, Schaper W. Physiology of coronary circulation. Crawford MH (Ed.), *Cardiology*, second edition, MosbyEdinburgh 2005:193-201.
20. Štambuk K. Ishemijska bolest srca u B. Vrhovac i sur. *Interna medicina IV*. Izdanje, Naklada «Ljevak» Zagreb 2008: 573-575.
21. Selwyn A, Braunwald E. Ischemic heart disease u *Harrisons principles of internal medicine*. 16th edition. Mc Graw Hill. New York 2004:226.
22. The task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *European Heart Journal* 2006;27:1341.
23. Morow DMC et al. Chronic coronary artery disease in Zipes et al. *Braunwald's Heart disease*. 7th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia 2005:1281.
24. Štambuk K. Asimptomatska koronarna bolest u B. Vrhovac i sur. *Interna medicina IV*. Izdanje, Naklada «Ljevak» Zagreb 2008: 575-577.
25. Bergovec M. Stabilna angina pektoris u B. Vrhovac i sur. *Interna medicina IV*. Izdanje, Naklada «Ljevak» Zagreb 2008: 577-582.

26. Mihatov Š. Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije u B. Vrhovac i sur. *Interna medicina IV*. Izdanje, Naklada «Ljevak» Zagreb 2008: 582-587.
27. Naghavi M et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I and Part II. *Circulation* 2003;108:1664,1772
28. Schar JA et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque. *Eur Heart J* 2004;25:1077
29. Nikolić-Heitzler V. Infarkt miokarda (sa ST elevacijom) u B. Vrhovac i sur. *Interna medicina IV*. Izdanje, Naklada «Ljevak» Zagreb 2008: 587-599.
30. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. Zipes DP et al (Ed.) *Braunwald's Heart Disease*, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005: 1141
31. Thygesen K, Joseph S et al. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*. (2007);28:2525-2538
32. Prinzmetal M, Ekmecki A, Kennamer R et al. Variant form of angina pectoris, previously undelineated syndrome. *JAMA* 1960; 174:1794
33. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Circulation* 2004;109:568.
34. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Guyatt GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:73-77.
35. Boden WE et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
36. Pfisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). *Circulation* 2004;110:1213-1218.
37. The task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Guidelines on cardiovascular prevention in Clinical Practice: executive summary*. *European Heart Journal* 2003;10(4):S1-11.
38. Bertrand ME et al. Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840
39. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H-J, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I. for the CURE trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494 - 502

40. Safian RD, Freed M. *The Manual of Interventional Cardiology*, Updated 3rd Edition, Physicians Press 2005:223-240
41. Eagle KA et al. ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2004; 110:340.
42. Hannan EL et al. Long-term outcomes of coronary artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005;352:2174
43. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215–2239.
44. Silber et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *European Heart Journal* 2005; 26:804–847
45. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, Sopko G, Pratt C, Deanfield J, Conti CR. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization. *Circulation* 1997; 95:2037–2043
46. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
47. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
48. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445.
49. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913–916.
50. Baim DS, Grossman W. *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention*, 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:350-355.

51. Davidson CJ et al Cardiac catheterization. Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine (6th edition) Braunwald E (Ed.) Elsevier Saunders Co., Philadelphia, 2001:356-390.
52. Weikl A, Hubmann M. A Survey of Contrast media used in coronary angiography. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1982. 5:202-210.
53. Parikh SV, Keeley EC. Selecting the optimal antithrombotic regimen for patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Vascular Health and Risk Management* 2009:5
54. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 2005;46(6):937–954.
55. Forrester JC, Fishbein M, et al: A paradigm for restenosis based on cell biology: clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:758-769.
56. Farb A, Sangioergi G, Carter M et al. Pathology of acute and chronic coronary stenting in humans. *Circulation*, 1999.99:44-52.
57. Huber MS, Moony JF, Madison J, Mooney MR. Use of a Morphologic Classification to Predict Clinical Outcome After Dissection from Coronary Angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;68:467-471.
58. Ellis SG, Ajluni S, Arnold AZ, et al. Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome. *Circulation* 1994;90:2725-2730.
59. Gruberg L, Pinnow E, Flood R, et al. Incidence, management, and outcome of coronary artery perforation during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2000;86(6):680-2.
60. Virmani R, Forman MB, Robinowitz M, McAllister HA. Coronary artery dissections. *Cardiol Clin* 1984;2(4):633-46.
61. Coronary Artery angiographic changes after PTCA: Manual of Operations NHBLI PTCA Registry 1985-6:9.
62. Lincoff AM, Popma JJ, Ellis SG, et al. Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):926-35.
63. Mehta S, Popma JJ, Margolis JR, et al. Complications with new angioplasty devices. Are these device specific? *J Am Coll Cardiol* 1996; 950-956.
64. Lansky AJ, Stone GW, Grube E, et al. A Multicenter Registry of the Jostent Coronary Stent Graft for the Treatment of Arterial Perforations Complicating Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2000;25(2):Supplement A, 26A.
65. Werner GS, Gastmann O et al. Risk factors for acute and subacute stent thrombosis after high-pressure stent implantation: A study by intracoronary ultrasound *Am Heart J* 1998;135:300-9.

66. Wenaweser P, Rey C, Eberli FR et al. Stent thrombosis following bare-metal stent implantation: Success of emergency percutaneous coronary intervention and predictors of adverse outcome. *Eur Heart J* 2005;26:1180–1187.
67. Spaulding C, Daemen J, Boersma E et al. A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 2007; 356:989.
68. Cutlip, DE, Windecker, S, Mehran, R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115:2344.
69. Iakovou T, Schmidt T, Bonizzi E et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30.
70. de la Torre-Hernández JM et al for the ESTROFA Study Group. Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents FARMacoactivos). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51;986-990
71. Burzotta F, Romagnoli E, Manzoli A, et al. The Outcome of PCI for stent-Thrombosis Multicentre Study (OPTIMIST): Rationale and design of a multicentre registry. *Am Heart J* 2007;153:836.
72. Batchelor WB, Mahaffey KW, Berger PB, Deutsch E, Meier S, Hasselblad V, et al. A randomized, placebo-controlled trial of enoxaparin after high-risk coronary stenting: the ATLAST trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(6):1608-13.
73. Cutlip, DE, Chauhan, MS, Baim, DS et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2082.
74. Cutlip, DE, Chhabra, AG, Baim, DS, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110:1226.
75. Roiron, C, Sanchez, P, Bouzamondo, A, et al. Drug eluting stents: an updated metaanalysis of randomised controlled trials. *Heart* 2006; 92:641.
76. Mauri L, Orav EJ, O'Malley AJ et al. Relationship of late loss in lumen diameter to coronary restenosis in sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2005; 111:321.
77. Komatsu R, Ueda M, Naruko T et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: Macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 1998; 98:224.
78. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100(15):1593-601.
79. Antman EM, Cohen M, Radley D, McCabe C, Rush J, Premmeyer J, Braunwald E. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI-11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100(15):1602-8.

80. Rao AK, Pratt C, Berke A, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: Hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1–11.
81. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084–1089.
82. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O’Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813–818.
83. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP, Bassi AK, Tantry US. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1820–1826.
84. Yano Y, Ohmori T, et al. Determinants of thrombin generation, fibrinolytic activity, and endothelial dysfunction in patients on dual antiplatelet therapy: involvement of factors other than platelet aggregability in Virchow’s triad. *European Heart Journal*, 2008;29:1729–1738.
85. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000;407:258–264.
86. Urban P, Macayo C, Rupprecht HJ, et al. for the MATTIS Investigators. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial After Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998;98:2126-2132.
87. Hall P, Nakamura S, Maiello L et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and aspirin therapy versus aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996;93:215-222.
88. Leon MB, Baim DS, Popma JJ et al, for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339:1665.
89. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P et al. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624.
90. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute

- coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet* 2008; 371:1353.
91. Douglas JS, Holmes DR, Kereiakes DJ et al. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112:2826.
 92. McGarry TF, Gottlieb RS, Morganroth J et al. The relationship of anticoagulation level and complications after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992;123:1445-1451.
 93. Dougherty KG, Marsh KC, Edelman SK et al. Relationship between procedural activated clotting time and in-hospital post-PTCA outcome. *Circulation* 1990;82:189-III.
 94. Rath B, Bennett DH. Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J* 1990;63:18-21.
 95. Vaitkus PT, Herrmann HC, Laskey WK. Management and immediate outcome of patients with intracoronary thrombus during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992;124:1-8.
 96. Niccoli G, Banning AP. Heparin dose during percutaneous coronary intervention: how low dare we go? *Heart* 2002;88:331–334
 97. Grayburn P, Willard J, Brickner M et al. In vivo thrombus formation on a guidewire during intravascular ultrasound imaging: evidence for inadequate heparinization. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:141–3.
 98. Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. Importance of antithrombin therapy during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(suppl B):96B–100B.
 99. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
 100. Silber S, Albertsson P, Avilés FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jørgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. *European Heart Journal* 2005;26:804–847.
 101. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(24):2994–3018.
 102. Kadakia RA, Baimeedi SR, Ferguson JJ. Low-Molecular-Weight Heparins in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Tex Heart Inst J* 2004;31:72-83
 103. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing

- considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114(5Suppl):489S-510S.
104. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337(10):688-98
 105. Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72(5):450–454.
 106. Shantsila E, Lip GY, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest.* 2009;135(6):1651–1664.
 107. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1330–1335.
 108. Goodman SG, Barr A, Sobtchouk A et al. Low molecular weight heparin decreases rebound ischemia in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: the Canadian ESSENCE ST segment monitoring substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1507–1513.
 109. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 Suppl E:E14-8
 110. Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M et al. Safety of concomitant therapy with eptifibatid and enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):20-5.
 111. Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V et al. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(11):1943-50.
 112. Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation* 2004;110:392–398.
 113. Montalescot G, Cohen M, et al. STEEPLE Investigators. Impact of anticoagulation levels on outcomes in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: insights from the STEEPLE trial. *European Heart Journal* 2008;29:462–471.
 114. Schmidt-Lucke C, Schultheiss HP. Enoxaparin injection for the treatment of high-risk patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(2):221–228

115. Kamphuisen PW. Thrombogenicity in patients with percutaneous coronary artery intervention and dual antiplatelet treatment *European Heart Journal* 2008;29:1699–1700.
116. Díez JG, Medina HM et al. Safety of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin during Percutaneous Coronary Intervention. *Tex Heart Inst J* 2009;36(2):98-103.
117. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP et al. A comparison of lowmolecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(7):447–452.
118. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation*. 1999;100(15):1593–1601.
119. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006;355(10):1006-17.
120. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292(1):45-54.
121. Faxon DP, Spiro TE, Minor S, Cote G, Douglas J, Gottlieb R, et al. Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty. Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial. *Circulation* 1994;90(2):908-14.
122. Cairns JA, Gill J, Morton B, Roberts R, Gent M, Hirsh J et al. Fish oils and low-molecular-weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The EMPAR Study. *Circulation* 1996; 94(7):1553-60.
123. Grassman ED, Leya F, Fareed J, Lewis BE, Bacher P, Loeb HS, Moran JF. A randomized trial of the low-molecularweight heparin certoparin to prevent restenosis following Inter coronary angioplasty. *J Invasive Cardiol* 2001; 13(11):723-8.
124. Zidar JP. Low-molecular-weight heparins in coronary stenting (the ENTICES trial). Enoxaparin and Ticlopidine after Elective Stenting. *Am J Cardiol* 1998; 82(5B):29L-32L.
125. Fitchett D. The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol* 2007;23(8):663-671.
126. Schomig A, Neuman FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334:1084.

127. Bertrand ME, Legrand V, Boland J et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting: The Full Anticoagulation versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) study. *Circulation* 1998; 98:1567.
128. Rabah M, Mason D, Muller DW et al. Heparin after percutaneous intervention (HAPI): a prospective multicenter randomized trial of three heparin regimens after successful coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:461.
129. Friedman HZ, Cragg DR, Glazier SM et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1214.
130. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:141S
131. García Paredes T, Escudero Varela JC, Mora Ordóñez JM. Non-occlusive stent thrombosis associated to cardiocirculatory arrest. *Med Intensiva* 2010, Mar; 34(2):157.
132. Schuhlen H, Kastrati A, Pache J et al. Incidence of thrombotic occlusion and major adverse cardiac events between two and four weeks after coronary stent placement: analysis of 5,678 patients with a four-week ticlopidine regimen. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:2066.
133. Leon MB, Wong SC. Intracoronary stents. A breakthrough technology or just another small step? *Circulation* 1994; 89:1323.
134. Cutlip DE, Baim DS, Ho KK et al. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 2001; 103:1967.
135. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:496.
136. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; 331:489.
137. Hoffmann R, Mintz GS. Coronary in-stent restenosis - predictors, treatment and prevention. *Eur Heart J* 2000; 21:1739.
138. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1428.
139. Serruys PW, Kay IP, Disco C et al. Periprocedural quantitative coronary angiography after Palmaz-Schatz stent implantation predicts the restenosis rate at six months: results of a meta-analysis of the BELgian NETHERlands Stent study (BENESTENT) I, BENESTENT II Pilot, BENESTENT II and MUSIC trials. *Multicenter Ultrasound Stent In Coronaries. J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1067.
140. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65:64.

141. Klein B, Faridi A, von Tempelhoff GF, et al. A whole blood flow cytometric determination of platelet activation by unfractionated and low molecular weight heparin in vitro. *Thromb Res* 2002; 108:291.
142. Th eroux P, Waters D, Lam J, et al. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327:141.
143. Xiao Z, Th eroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998; 97:251.
144. Malhotra S, Bhargava VK, Grover A et al. A randomized trial to compare the efficacy, safety, cost and platelet aggregation effects of enoxaparin and unfractionated heparin (the ESCAPEU trial). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001; 39:110.
145. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247.
146. Kornowski R, Hong MK, Tio F et al. In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:224.
147. Chung IM, Gold HK, Schwartz SM et al. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2072.

10

POPIS KRATICA

AC	=	karotidne arterije
ACx	=	arterija cirkumfleksa
AFS	=	arteriju femoris superficijalis
AFP	=	arteriju femoris profundu
AKS	=	akutni koronarni sindrom
ALT	=	alanin-aminotransferaza
AM	=	akutni marginalni ogranak,
ASK	=	acetilsalicilna kiselina
AST	=	aspartat-aminotransferaza
BDG	=	blok desne grane
BLG	=	blok lijeve grane
BMI	=	indeks tjelesne mase (od eng. "body mass index")
BMS	=	metalni stent (od eng. "bare metal stent")
CABG	=	aortokoronarno premoštenje (od eng. "aorto coronary bypass graft")
CPK	=	kreatin fosfokinaza
DAT	=	dvojna antiagregacijska terapija
DA	=	desni atrij

DES	=	stenta s otpuštanjem lijeka (eng. „drug eluting stent“)
DM	=	dijabetes melitus
DV	=	desni ventrikul
EFLV	=	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
GUK	=	glukoza u krvi
HLP	=	hiperlipoproteinemija
IM	=	infarkt miokarda
ISR	=	restenoza u stentu
KKS	=	kompletna krvna slika
LAD	=	prednja silazna grana (od eng. „left anterior descending“)
LDH	=	laktat dehidrogenaza
LMWH	=	heparin niske molekulske mase
LV	=	lijevi ventrikul
NS	=	nije signifikantno
nSTEMI	=	akutni infarkt bez ST elevacije
OMT	=	Optimalna medikamentan terapija
PAD	=	periferna arterijska bolest
PD	=	posterodescendentni ogranak
PL	=	posterolateralni ogranak
PCI	=	perkutana koronarna intervencija
RCA	=	desna koronarna arterija (od eng. “right coronary artery”)
RI	=	intermedijarni ogranak
RTG	=	rentgen
SAP	=	stabilna angina pektoris
ST	=	tromboza u stentu
STEMI	=	akutni infarkt sa ST elevacijom
TF	=	tkivni faktor
TLR	=	revaskularizacija ciljne lezije (od eng. “target lesion revascularisation”)
TT	=	tjelesna težina
TV	=	tjelesna visina
UHF	=	nefrakcionirani heparin

POPIS PRILOGA

11.1 Popis grafikona

Grafikon 4.2.1. Prikaz odnosa kombiniranih ciljnih događaja između dvije ispitivane skupine nakon praćenja od 30 dana (χ^2 kvadrat test: $P=0,291$). Kako nije bilo tromboze, infarkta i smrti, analizirane su klinička restenoza i ponovna revaskularizacija).

Grafikon 4.2.2. Prikaz odnosa kombiniranih ciljnih događaja između dvije ispitivane skupine nakon praćenja od 6mjeseci (kako nije bilo tromboze, infarkta i smrti, analizirane su angiografska restenoza i ponovna revaskularizacija).

Grafikon 4.2.3. Prikaz odnosa učestalosti redefiniranih podrupa – oni bez i s malim neznačajnim krvarenjem u odnosu na bolesnike s malim ali značajnim krvarenjem.

Grafikon 4.2.4. Grafički prikaz odnosa i dinamike kretanja razine hemoglobina u obje ispitivane skupine prije ugradnje stenta i 7 dana nakon intervencije (1- prosječna vrijednost hemoglobina prije intervencije, 2 –prosječna vrijednost hemoglobina 7 dana nakon intervencije).

Grafikon 4.3.1. Grafički prikaz odnosa učestalosti kliničke restenoze nakon 6mj kod bolesnika na enoksaparinu i onih koji ga nisu dobivali (χ^2 kvadrat test: $P=0,045$).

Grafikon 4.4.1. Grafički prikaz raspodjele stupnja restenoze u grupi bolesnika s angiografski značajnom (>50%) restenozom (Mann-Whitney U test; $P=0,291$).

Grafikon 4.4.2. Grafički prikaz stupnja restenoze odnosno prerastanja lumna u stentu u grupi bolesnika bez angiografski značajne restenoze ($P=0,388$; Mann-Whitney U test)

Grafikon 4.4.3. Grafički prikaz stupnja prerastanja lumena u stentu u svih bolesnika sa i bez angiografski značajne restenoze ($P=0,046$; Mann-Whitney U test)

Grafikon 4.6.1. Grafički prikaz dinamike kretanja SE prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Grafikon 4.6.2. Grafički prikaz dinamike kretanja broja leukocita prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Grafikon 4.6.3. Grafički prikaz dinamike promjene broja trombocita 24 sata i 6 mjeseci nakon intervencije.

Grafikon 4.6.4. Grafički prikaz dinamike promjene broja reaktivnosti trombocita na ADP 24 sata i 6 mjeseci nakon intervencije.

Grafikon 4.6.5. Grafički prikaz dinamike promjene razine kardijalnog troponina T 24 sata, 7 dana i 6 mjeseci nakon intervencije.

Grafikon 4.6.6. Grafički prikaz raspona troponina T prema percentilama u četiri podrupe bolesnik – oni koji su bez enoksaparina i ISR, oni koji su bez ISR uz enoksaparin, te oni koji imaju ISR sa enoksaparinom ili bolesnici s ISR i bez enoksaparina.

Grafikon 4.6.7. Grafički prikaz razlike troponina T mjenog prije intervencije i 24 sata nakon. Navedena razlika odgovara porastu troponina kao odrazu periproceduralne lezije i nije utvrđeno statistički značajne razlike između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, $P=0,906$)

Grafikon 4.6.8. Grafički prikaz razlike troponina T mjenog 7 i 14 dana nakon intervencije. Navedena razlika odgovara porastu troponina kao odrazu postproceduralne lezije odnosno ev. tromboze u stentu. Utvrđena je statistički značajne razlike između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, $P=0,046$)

Grafikon 4.6.9. Grafički prikaz razlike vrijednosti kreatinina između ispitivanih skupina prije i 7 dana nakon intervencije bez statistički značajne razlike između skupina na početku ($p=0.703$) i nakon 7 dana ($p=0.602$), te prikaz dinamike promjene kreatinina unutar i između pojedinih ispitivanih skupina - Wilks' Lambda testom nije utvrđeno postojanje statistički značajne dinamike unutar skupina ($p=0.804$ i 0.514).

Grafikon 4.7.1. Grafički prikaz razlike učestalosti restenoze u stentu nakon 6 mjeseci između ispitivanih skupina u bolesnika koji su imali granično povišeni troponin T prije intervencije (troponin $0.01-0.1$). (χ^2 kvadrat test: $P=0,036$).

Grafikon 4.7.2. Grafički prikaz učestalosti restenoze nakon 6 mjeseci između ispitivanih skupina u bolesnika koji su imali povišeni troponin T 24 sata nakon intervencije (troponin $T > 0.01$). (χ^2 kvadrat test: $P=0,081$).

Grafikon 4.7.3. Grafički prikaz dobivenog kriterija prema ROC analizi za podjelu CRP-a prije intervencije u odnosu na konačnu restenozu u stentu je $CRP 0 > 3,5$

Grafikon 4.7.4. Grafički prikaz dobivenog kriterija prema ROC analizi za podjelu CRP-a 24sata nakon intervencije u odnosu na konačnu restenozu u stentu je $CRP 2 > 3,7$

Grafikon 4.7.5. Grafički prikaz prema ispitivanim grupama incidencije konačne restenoze nakon 6mjeseci kod bolesnika s CRPom prije intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,024$).

Grafikon 4.7.6. Grafički prikaz prema ispitivanim grupama incidencije konačne restenoze nakon 6mjeseci kod bolesnika s CRPom prije intervencije < 3.7 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,020$).

Grafikon 4.7.7. Grafički prikaz incidencije konačne restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a kod bolesnika s fibrinogenom prije intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,034$).

Grafikon 4.7.8. Grafički prikaz incidencije konačne restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a kod bolesnika s fibrinogenom 6 sati nakon intervencije < 3.5 (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,021$).

Grafikon 4.7.9. Grafički prikaz incidencije konačne restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a kod bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije > 35% (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,021$).

Grafikon 4.7.10. Grafički prikaz incidencije konačne restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a ovisno o veličini ugrađenog stanta (<3.0mm) (Pearsonov χ^2 kvadrat test: $P=0,040$).

Grafikon 4.7.11. Grafički prikaz incidencije restenoze nakon 6 mjeseci u ispitivanim grupama a ovisno dali je intervencija bila na distalnom ili proksimalnom. ($P=0,055$).

Grafikon 4.8.1. Grafički prikaz Binarne logističke regresije: Forrest plot (ako rasponi zahvaćaju okomitu liniju koja je ekvivalent vrijednosti 1 onda prediktor nije značajan!)

11.2 Popis slika

Slika 1.1.-1. Skica Leonarda Da Vinciija s prikazom anatomije koronarnih arterija

Slika 1.1.-2. Shematski prikaz i prikaz koronarograma desne koronarne arterije s pripadajućim ograncima (RCA – proksimalni dio desne koronarne arterije, AM – akutni marginalni ogranak, PDA – posterodescendentni ogranak, PL posterolateralni ogranak).

Slika 1.1.-3. Shematski prikaz i koronarogram lijeve koronarne arterije s pripadajućim ograncima (Left main – glavno deblo, LAD – ramus interventricularis anterior, LCx – arterija crikumfleksa, D – dijagonalni ogranci, M – marginalni ogranci).

Slika 1.1.-4. Shematski prikaz kliničkih sindroma koji čine akutni koronarni sindrom.

Slika 1.2.-1. Prikaz mjerenja morfoloških karakteristika koronarne stenoze metodom kvantitativne koronarne angiografije (QCA).

Slika 1.2.-2. Shematski prikaz lijeve postavljjanja koronarnog stenta – A) pozicioniranje stnta unutar aterosklerotskog plaka odnosno koronarne stenoze, B) inflacija balona i ekspanzija stenta, C) nakon eflacije balona i uklanjanja balonskog katetera stent ostaje u proširenoj arteriji.

Slika 1.2.-3. Prikaz koronarograma prije intervencije sa značajji suženjem u proksimalnom segmentu LAD, i drugog koronarograma koji prikazuje stanje nakon ugradnje stenta primjerene veličine i dužine – čitava lezija je pokrivena stentom, nema rezidualne stenozе a omjer promjera stenta i same arterije je oko 1.1 što upućuje na optimalnu veličinu ugrađenog stenta.

Slika 1.4.-1. Tip A disekcije – manje područje prosvjetljenja unutar koronarnog lumena za vrijeme injekcije kontrasta. Tip B dvostruki lumen s minimalnim ili bez zadržavanja kontrasta. Tip C kontrast izvan koronarnog lumena. Tip D disekcija – spiralni defekt punjenja. Tip E – disekcija se prezentira kao nov ali perzistentni defekt punjenja unutar koronarnog lumena. Tip F disekcije su one koje dovode do totalne okluzije.

Slika 1.4.-2. Shematski prikaz tipa perforacije koronarnih arterija. Tip I - ekstraluminalni krater bez ekstravazacije. Tip II - opacifikacija miokarda bez ekstravazacije s vidljivim kontrastom u malzu. Tip III - ekstravazaciju u mlazu kroz pravu perforaciju.

Slika 1.4.-3. Koronarogram s prikazom naizgled uredno prohodnog stenta ugrađenog u proksimalni segment LAD, te na drugoj slici nakon „ispiranja“ kontrasta kontrastna imbibiciju neokluzivnog tromba u stentu.

Slika 3.2.-1. Shema protokola ispitivanja

Slika 3.4.-1. Dijagram analize snage testa

Slika 5.-1. Shematski prikaz hipotetske uloge mikrotrmba u stentu i neokluzivne tromboze kao matriksa za prerastanje neointime odnosno nastanka restenoze u stentu.

11.3 Popis tablica

Tablica 1.1.1. Klinički oblici ishemijske bolesti

Tablica 1.1.2. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju miokarda kod stabilne angine pektoris.

Tablica 1.1.3. Preporuke Europskog kardiološkog društva za odabir vrste revaskularizacije (kirurška – CABG ili perkutana – PCI) kod stabilne angine pektoris.

Tablica 1.1.4. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za koronarografiju i perkutanu revaskularizaciju miokarda kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije.

Tablica 1.1.5. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju miokarda kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom sa ST elevacijom.

Tablica 1.1.6. Preporuke Europskog kardiološkog društva za postavljanje indikacije za revaskularizaciju kod bolesnika sa sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula.

Tablica 4.1.1. Analiza osnovnih kvantitativnih parametara (dob, TT, TV, BMI, EF) između dvije ispitivane skupine Mann-Whitneyovim testom.

Tablica 4.1.2. Analiza spola χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

Tablica 4.1.3. Analiza indikacije χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

Tablica 4.1.4. Usporedba učestalosti arterijske hipertenzije između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.5. Usporedba učestalosti dijabetesa (DM) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.6. Usporedba učestalosti hiperlipoproteinemije (HLP) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.7. Usporedba učestalosti anamneze pušenja između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.8. Analiza proširenosti aterosklerotske bolesti koronarnih arterija između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.9. Analiza učestalosti prethodno preboljelog infarkta miokarda između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.10. Analiza učestalosti bolesti perifernih arterija (PAD) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.11. Analiza učestalosti bolesti karotidnih arterija (AC) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.12. Analiza primjene ASK prije inicijalne perkutane intervencije χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

Tablica 4.1.13. Analiza primjene klopidogrela neposredno prije inicijalne perkutane intervencije χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

Tablica 4.1.14. Analiza primjene statina prije inicijalne perkutane intervencije χ^2 kvadrat testom između obje ispitivane skupine.

Tablica 4.1.15. Analiza korištenog vaskularnog pristupa između dvije ispitivane skupine.

Tablica 4.1.16. Usporedba zastupljenosti pojedinih koronarnih arterija na kojima je učinjena intervencija χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

Tablica 4.1.17. Usporedba segmenata koronarnih arterija (SEG) na kojima je učinjena intervencija χ^2 kvadrat testom između dvije ispitivane skupine.

Tablica 4.1.18. Statistička analiza broja i dužine korištenih stentova, kao i stupnja rezidualne stenozе u ugrađenom stentu (%RES) neposredno nakon intervencije χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.19. Statistička analiza prvog ugrađenog stenta (STENT 1) prema tipu stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.20. Statistička analiza po potrebi ugrađenog drugog stenta (STENT 2) prema tipu stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.21. Statistička analiza ugradnje stenta preko polazišta postraničnog ogranka (preko SB) između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.22. Statistička analiza učinjene postdilatacije nakon ugradnje stenta između dvije ispitivane skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.23. Statistička analiza prethodnih perkutanih koronarnih intervencija i podataka o restenozi u prethodno ugrađenim stentovima između dvije skupine χ^2 kvadrat testom.

Tablica 4.1.24. Statistička analiza osnovnih laboratorijskih nalaza koji su učinjeni prije perkutane koronarne intervencije.

Tablica 4.2.1. Statistička analiza kombiniranih ciljnih događaja nakon praćenja od 30 dana između dvije skupine χ^2 kvadrat testom

Tablica 4.2.2. Statistička analiza kombiniranih ciljnih događaja nakon praćenja od 6 mjeseci između dvije skupine χ^2 kvadrat testom

Tablica 4.2.3. Statistička analiza krvarenja nakon učinjene intervencije i produljene primjene enoksaparina.

Tablica 4.2.4. Statistička analiza krvarenja nakon što je učinjene redefinicija i podjela na bolesnike bez i s malim neznačajnim krvarenjem te one s maim ali značajnim krvarenjem.

Tablica 4.2.5. Statistička analiza dinamike promjene razine hemoglobina kao pokazatelja periproceduralnog i postproceduralnog gubitka krvi neovisan o enoksaparinu (HB-0 vrijednost hemoglobina prije intervencije, HB-4 vrijednost hemoglobina 7 dana nakon intervencije odnosno po završetku primjene enoksaparina).

Tablica 4.2.6. Statistička analiza promjene razine hemoglobina zasebno u gupama te između grupa.

Tablica 4.3.1. Statistička analiza učestalosti kliničke restenoze 30 dana nakon koronarne intervencije.

Tablica 4.3.2. Statistička analiza učestalosti kliničke restenoze 30 dana nakon koronarne intervencije.

Tablica 4.3.3. Statistička analiza učestalosti angiografske restenoze u stentu 30 dana nakon intervencije (ISR – angiografska restenoza).

Tablica 4.3.4. Statistička analiza učestalosti angiografske restenoze u stentu 6 mjeseci nakon intervencije (ISR – angiografska restenoza).

Tablica 4.3.5. Statistička analiza učestalosti ponovne revaskularizacije ciljne lezije (TLR) 6 mjeseci nakon inicijalne intervencije.

Tablica 4.4.1. Statistička analiza angiografskog tipa restenoze.

Tablica 4.5.1. Statistika analiza ejekcijske frakcije lijevog ventrikula prije intervencije i šest mjeseci nakon intervencije

Tablica 4.6.1. Statistička analiza laboratorijskih parametara upal prije intervencije (označeno brojem 0), 6 sati nako nintervencije (označeno brojem 2) i 7 dana nakon intervencije odnosno na kraju primjene enoksaparina (označeno brojem 4).

Tablica 4.6.2. Analiza značajnosti dinamike SE prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Tablica 4.6.3. Analiza dinamike broje leukocita prije i sedam dana nakon intervencije unutar i između skupina

Tablica 4.6.4. Analiza uzimanja dvojne antiagregacijske terapije neposredno prije i 6mjeseci nakon intevencije

Tablica 4.6.5. Analiza broja i funkcije trombocita prije, 24 sata i 6 mjeseci nakon intevencije

Tablica 4.6.6. Analiza značajnosti promjene broja trombocita unutar i između ispitivanih skupina.

Tablica 4.6.7. Analiza značajnosti promjene rezultata provokacijskog testa ADPom unutar i između ispitivanih skupina.

Tablica 4.6.8. Analiza značajnosti promjene razine troponina T unutar i između ispitivanih skupina

Tablica 4.6.9. prikaz raspona troponina T prema percentilama u četiri podrupe bolesnika – oni koji su bez enoksaparina i ISR, oni koju su bez ISR uz enoksaparin, te oni koji imaju ISR sa enoksaparinom ili bolesnici s ISR i bez enoksaparina.

Tablica 4.6.10. statistička analiza značajnosti razlika u koncentraciji troponina T u pojedinim grupama i između grupa.

Tablica 4.6.11. prikaz raspona razlike troponina T mjenog prije i 24 sata nakon intervencije. (Mann-Whitney U test, P=0,906)

Tablica 4.6.12. Analiza razlike troponina T mjenog 7 i 14 dana nakon intervencije - statistički značajna razlika između skupine na enoksaparinu i one bez enoksaparina (Mann-Whitney U test, P=0,046)

Tablica 4.16.13. Analiza razlike vrijednosti kreatinina između ispitivanih skupina prije i 7 dana nakon intervencije.

Tablica 4.6.14. Analiza dinamike promjene kreatinina (Wilks' Lambda testom) unutar i između pojedinih ispitivanih skupina.

Tablica 4.7.1. Analiza učestalosti restenoze u stentu nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika koji su imali granično povišen troponin T prije intervencije (troponin 0.01-0.1). Utvrđena je statistički značajna razlika u korist primjene enoksaparina. (χ^2 kvadrat test: P=0,036)

Tablica 4.7.2. Analiza učestalosti restenoze u stentu nakon 6 mjeseci u skupini bolesnika koji su imali povišen troponin T 24 sata nakon intervencije (troponin >0.1).

Tablica 4.7.3. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na restenozu u stentu po skupinama s nižim te višim vrijednostima CRP-a prije intervencije prema kriteriju dobivenom ROC analizom (CRP>3.5).

Tablica 4.7.3. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na restenozu u stentu po skupinama s nižim te višim vrijednostima CRP-a prije intervencije prema kriteriju dobivenom ROC analizom (CRP>3.5).

Tablica 4.7.4. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama bolesnika s nižim te višim vrijednostima CRP-a 7 dana nakon intervencije prema kriteriju dobivenom ROC analizom ($CRP > 3.7$). Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s CRP-om 7 dana nakon intervencije < 3.7

Tablica 4.7.5. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama u bolesnika s vrijednostima fibrinogena prije intervencije nižim i višim od 3.5. Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s fibrinogenom prije intervencije < 3.5

Tablica 4.7.6. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama u bolesnika s vrijednostima fibrinogena 6 sati nakon intervencije nižim i višim od 3.5. Utvrđena je statistički značajna razlika u smanjenju restenoze uz enoksaparin za bolesnike s fibrinogenom 6 sati nakon intervencije < 3.5 .

Tablica 4.7.7. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, s vrijednostima D-dimera prije intervencije nižim i višim od 0.5. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o razini d-dimera.

Tablica 4.7.8. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s vrijednostima D-dimera 6 sati nakon intervencije nižim i višim od 0.5. Nije utvrđena značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o razini d-dimera.

Tablica 4.7.9. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju ADPom prije intervencije nižim i višim od 25%. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin ovisno o rezultatu ADP provokacije prije intervencije.

Tablica 4.7.10. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije nižim i višim od 25%. Utvrđena je statistički granična razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije $< 25\%$.

Tablica 4.7.11. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama, u bolesnika s odgovorom na provokaciju epinefrinom prije intervencije nižim i višim od 35%. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s odgovorom na epinefrin prije intervencije $< 35\%$.

Tablica 4.7.12. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno o broju ugrađenih stentova. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s ugrađenim jednim ili dva stenta.

Tablica 4.7.13. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu u stentu po skupinama a ovisno promjeru ugrađenih stentova. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin u bolesnika s promjerom stenta manjim od 3.0mm.

Tablica 4.7.14. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno dužini stenta. Nije utvrđena značajna razlika za smanjenje restenoze uz enoksaparin a ovisno o duljini stenta.

Tablica 4.7.15. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama a ovisno o postojanju rezidualne stenozе na kraju intervencije. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin u bolesnika koji su imali rezidualnu stenozu neposredno po intervenciji.

Tablica 4.7.16. Analiza utjecaja primjene enoksaparina na konačnu restenozu u stentu po skupinama a ovisno o segmentu arterije gdje je učinjena intervencija. Utvrđena je statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin u bolesnika kod kojih je intervencija učinjena u distalnom segmentu arterije.

Tablica 4.7.17. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno o tome dali je učinjena postdilatacija. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin a ovisno o postdilataciji u ugrađenom stntu.

Tablica 4.7.18. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu ovisno o tome dali je stent postavljen preko postraničnog ogranka.

Tablica 4.7.19. Analiza utjecaja enoksaparina na restenozu po skupinama a ovisno o tome u koju je arteriju stent postavljen. Nije utvrđena statistički značajna razlika za smanjenje restenozе uz enoksaparin a ovisno o arteriji u koju je ugrađen stent.

Tablica 4.8.1. Klinički prediktori za nastanak ISR: binarna logistička regresija

12

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 19. rujna 1969. godine u Zagrebu, gdje sam završio osnovnu i srednju školu matematičko-informatičkog usmjerenja s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1988. godine, a diplomirao 1994. godine s prosječnom ocjenom 4,92. Obvezatni pripravnički staž u trajanju dvije godine obavio sam u ambulanti obiteljske medicine, medicine rada i hitnih prijema Doma Zdravlja Trešnjevka, a drugi dio staža u KB „Sestre milosrdnice“. Specijalizaciju iz interne medicine započeo sam 1998. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice", a specijalistički sam ispit položio u rujnu 2002.godine. U srpnju. 2007. godine položio sam subspecijalistički ispit iz kardiologije. 2003. godine postao sam asistent na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u kumulativnom radnom odnosu. 2004.g. sam pisao a 2008.g. završio Doktoriski studij – Biomedicina i zdravstvo. U periodu od 2002.g. do 2011. radio sam u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Interne klinike KBC-a Sestre milosrdnice, kao odjelni liječnik na području opće kardiologije, ehokardiografske dijagnostike, interventne kardiologije, te uznapređovalog zatajivanja srca i transplantacije srca. Od svibnja 2011.g. radim u Specijalnoj bolnici za kardio-vaskularnu kirurgiju i kardiologiju Magdalena na položaju voditelja kliničkog odjela kardiologije. Prošao sam i

poslijediplomsku edukaciju pretežno iz područja intervencijske kardiologije u Texas Heart Institute u Houstonu (1995.g.); u Medtronic Akademiji u Ženevi (2008.) gdje sam iste godine postao i predavačem na istoj Akademiji te održao niz predavanja u periodu od 2008. do 2010.g., te u dva navrata u Bolnici Montevergine u Avelinu (Italija, 2009. i 2010.g). Objavio sam dvadesetčetiri članka u citiranim publikacijama, od toga tri citiranih u CC te šesnaest radova u necitiranim publikacijama. Aktivno sam sudjelovao na nizu domaćih i međunarodnih stručnih sastanaka i kongresa, i održao sam osam predavanja na međunarodnim kongresima. Nadalje, sudjelovao sam u 6 velikih međunarodnih multicentričnih studija iz kardiologije i reumatologije u svojstvu glavnog ili pomoćnog istraživača. Urednik sam poglavlja kardiologije i autor dva teksta iz kardiologije u IV izdanju Interne medicine (2008.). Tečno govorim engleskim i talijanskim jezikom. Oženjen sam (supruga Lana je diplomirani ekonomist menagementa i odnosa s javnošću) i imamo dvoje djece sina Marka (6) i kćer Laru (3).