

# Ispitivanje učinka trimetazidina na periproceduralno oštećenje miokarda tijekom elektivne perkutane intervencije na nativnim koronarnim arterijama

---

**Margetić, Eduard**

**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:105:157087>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-21**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Eduard Margetić**

**Ispitivanje učinka trimetazidina na  
periproceduralno oštećenje miokarda  
tijekom elektivne perkutane  
intervencije na nativnim koronarnim  
arterijama**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Davor Miličić

*Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Davoru  
Miličiću na podršci i pomoći koju mi je pružio  
tijekom izrade ove disertacije*

*Zahvaljujem tvrtci Servier koja je donirala  
uzorke ispitivanog lijeka i tvrtci Abbott koja je  
donirala reagense za određivanje troponina I*

POPIS KRATICA.....	4
<b>UVOD.....</b>	<b>7</b>
1. PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE .....	8
2. PERIPROCEDURALNO OŠTEĆENJE MIOKARDA .....	13
2.1. <i>Patofiziologija PMI</i> .....	15
2.1.1. Embolizacija ateromatoznog i trombotskog debrisa .....	16
2.1.2. Aktivacija trombocita i faktora koagulacije .....	17
2.1.3. Neurohormonalna aktivacija .....	17
2.1.4. Oksidativni stres .....	18
2.1.5. Upalna reakcija .....	19
2.2. <i>Detekcija PMI</i> .....	20
2.2.1. Kreatin kinaza .....	20
2.2.2. Srčani troponini .....	22
2.3. <i>Prognostičko značenje PMI</i> .....	24
2.4. <i>Prevenција PMI</i> .....	24
2.4.1. Mehanički pristup .....	24
2.4.1.1. Direktno stentiranje .....	24
2.4.1.2. Distalna protekcija .....	25
2.4.1.3. Prekondicioniranje .....	26
2.4.2. Farmakološki pristup .....	27
2.4.2.1. Antitrombocitni lijekovi .....	27
2.4.2.1.1. Acetilsalicilna kiselina .....	27
2.4.2.1.2. Tienopiridini .....	28
2.4.2.1.3. Inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa trombocitnih receptora .....	31
2.4.2.2. Antikoagulancije .....	33
2.4.2.2.1. Nefrakcionirani heparin .....	33
2.4.2.2.2. Heparin niske molekulske težine .....	35
2.4.2.2.3. Direktni inhibitori trombina .....	35
2.4.2.3. Statini .....	37
2.4.2.4. Beta blokatori .....	38
3. BIOKEMIJA SRČANOG MIŠIĆA .....	39
3.1. <i>Metabolizam ugljikohidrata</i> .....	39
3.1.1. Embden-Meyerhofov put razgradnje .....	39
3.1.2. Oksidativna dekarboksilacija .....	40
3.2. <i>Metabolizam masti</i> .....	40
3.3. <i>Aktivirana octena kiselina</i> .....	41
3.4. <i>Ciklus limunske kiseline i respiratorni lanac</i> .....	41
3.4.1. Citratni ciklus .....	42
3.4.2. Respiratorni lanac i sinteza ATP .....	43
3.5. <i>Energetski metabolizam srčanog mišića</i> .....	43
3.5.1. Mišićni enzimi .....	44
3.5.2. Energijom bogati fosfati .....	44
4. TRIMETAZIDIN .....	46
<b>CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>51</b>
<b>ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>53</b>
ISPITANICI .....	54
METODE .....	54
STATISTIČKA OBRADA .....	56
<b>REZULTATI .....</b>	<b>57</b>

<b>RASPRAVA.....</b>	<b>73</b>
<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>79</b>
<b>SAŽETAK .....</b>	<b>81</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>83</b>
<b>POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>85</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>103</b>

## POPIS KRATICA

acetil-CoA	aktivirana octena kiselina
ADP	adenozin-difosfat
AMP	adenozin-monofosfat
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
ASK	acetilsalicilna kiselina
ATP	adenozin-trifosfat
CABG	aortokoronarno premoštenje ( <i>engl. Coronary Artery Bypass Graft</i> )
CK	kreatin kinaza
CK-BB	BB izoenzim kreatin kinaze
CK-MB	MB izoenzim kreatin kinaze
CK-MM	MM izoenzim kreatin kinaze
COX-1	ciklooksigenaza-1
CRP	C reaktivni protein
cTnI	srčani troponin I
cTnT	srčani troponin T

CVI	cerebrovaskularni inzult
Cx	cirkumfleksni ogranak lijeve koronarne arterije ( <i>engl. Circumflex Coronary Artery</i> )
EF	istisna frakcija ( <i>engl. Ejection Fraction</i> )
ET-1	endotelin-1
FIXa	aktivirani faktor koagulacije IX
FXa	aktivirani faktor koagulacije X
HIT	heparinom inducirana trombocitopenija
IJ	internacionalna jedinica
IL-6	interleukin 6
IMA	ishemijom modulirani albumin
LAD	prednji silazni ogranak lijeve koronarne arterije ( <i>engl. Left Anterior Descending Coronary Artery</i> )
LD	laktat dehidrogenaza
LV	lijevi ventrikul
MR	magnetska rezonanca
NADH	reducirani nikotinamid-dinukleotid-fosfat
PCI	perkutana koronarna intervencija ( <i>engl. Percutaneous Coronary Intervention</i> )
PDH	piruvat dehidrogenaza

PMI	periproceduralno miokardno oštećenje <i>(engl. Peri-procedural Myocardial Injury)</i>
PTCA	perkutana transluminalna koronarna angioplastika <i>(engl. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)</i>
RCA	desna koronarna arterija <i>(engl. Right Coronary Artery)</i>
RES	retikuloendotelni sustav
SMK	slobodne masne kiseline
TF	tkivni faktor
TMZ	trimetazidin
TxA2	tromboksan A2
vWF	von Willebrandov faktor



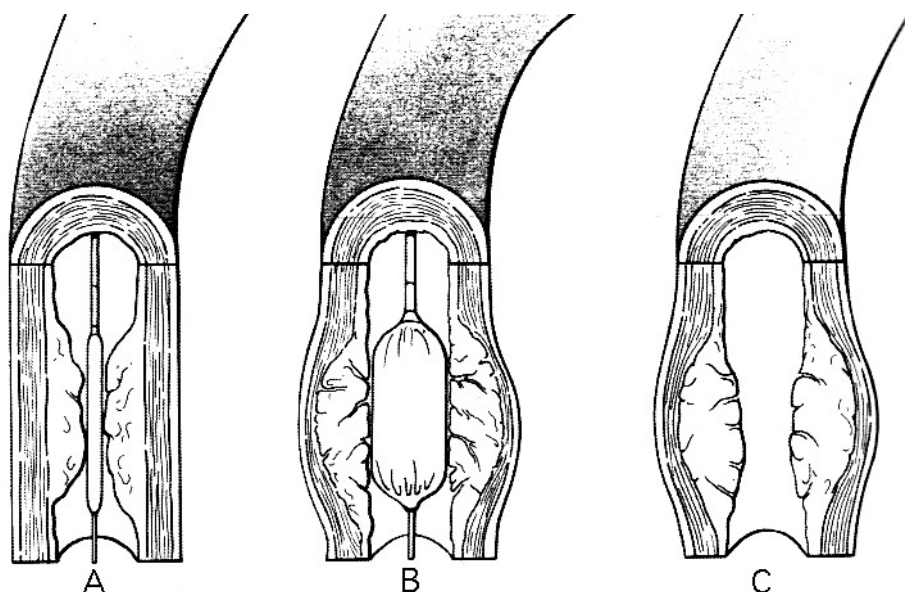
# *UVOD*

## *1. PERKUTANE KORONARNE INTERVENCIJE*

Era intervencijske kardiologije započela je 16. rujna 1977. godine kada je Andreas Grüntzig u Zürichu učinio prvu balonsku perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA) (1). Do tada je kirurška revaskularizacija miokarda s postavljanjem aortokoronarnih prenosnica (CABG) bila jedina alternativa medikamentnom liječenju koronarnih bolesnika.

Premda je u početku PTCA dočekana sa skepsom, manji broj kardiologa diljem svijeta već tada je spoznao njen ogroman potencijal (slika 1).

PTCA je inicijalno bila namijenjena manjem broju bolesnika sa simptomatskom koronarnom bolesti (CAD) koji su imali intaktnu sistoličku funkciju lijeve klijetke uz fokalnu, nekalcificiranu leziju proksimalnog segmenta jedne od glavnih koronarnih arterija. S napretkom u dizajnu opreme, intervencijskim tehnikama i vještini operatera, tijekom narednih desetljeća metoda se počinje koristiti za revaskularizaciju bolesnika s višežilnom bolesti, anatomski kompleksnim lezijama, reduciranom sistoličkom funkcijom, te značajnim komorbiditetom.

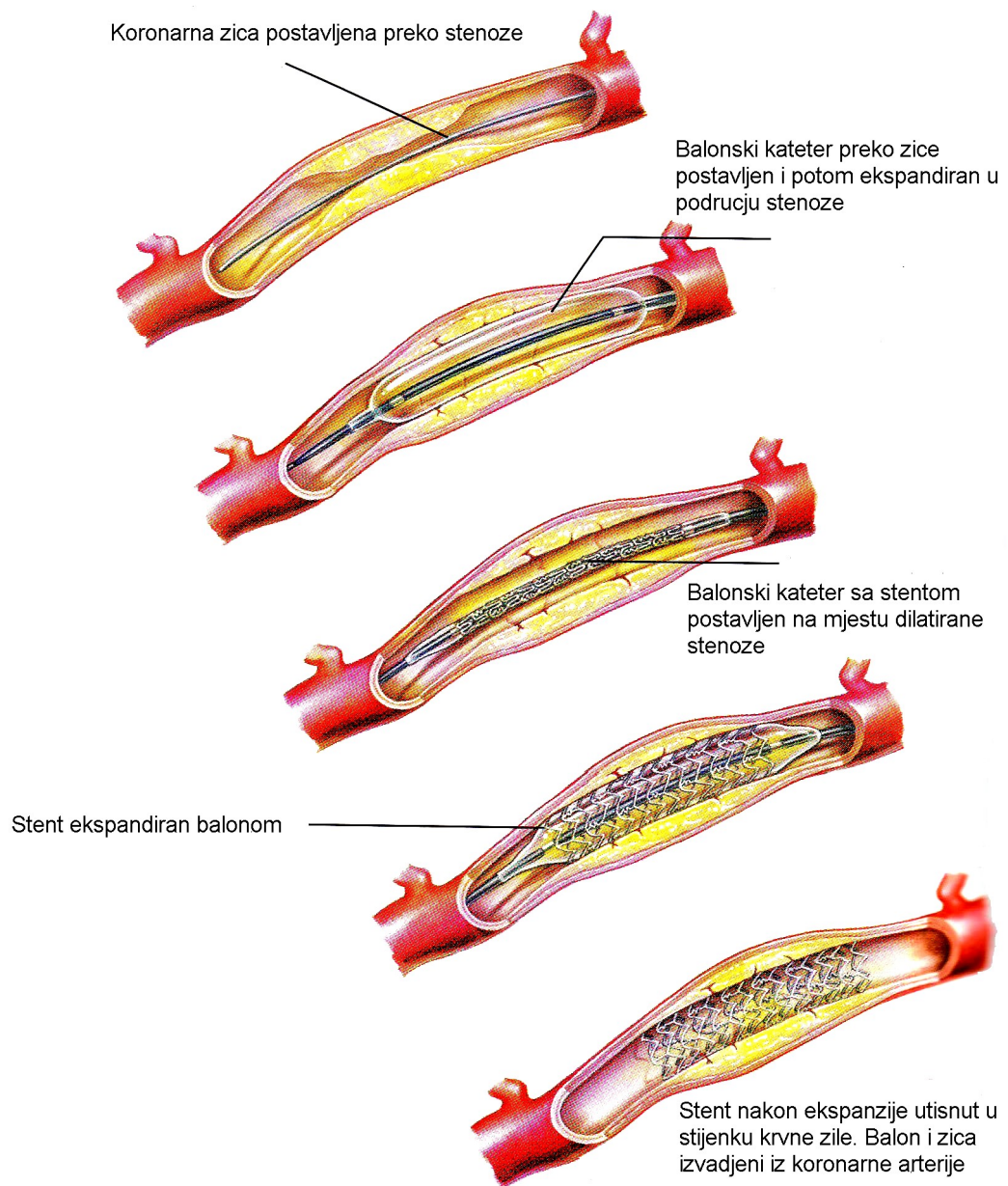


**Slika 1.** Prikaz mehanizma djelovanja PTCA. **A:** Pozicioniranje neekspandiranog balonskog katetera u aterosklerotski plak na stijenci koronarne arterije. **B:** Inflacija balonskog katetera unutar suženog segmenta uzrokuje pucanje intimalnog plaka, te istezanje medije i adventicije uzrokujući povećanje vanjskog promjera žile. **C:** Nakon deflacije balona nastaje parcijalno smanjenje vanjskog promjera žile usljed djelovanja elastične sile u stijenci krvne žile ostavljajući rezidualnu stenozu od 30%, te lokalnu disrupciju aterosklerotskog plaka (preneseno iz Willerson JT ed. Treatment of heart diseases. New York: Gover Medical, 1992.)

Od samog početka dvije vrste komplikacija ograničavale su širu primjenu balonske angioplastike. Prva je bila naglo postintervencijsko zatvaranje koronarne arterije (engl. *abrupt closure*) usljed disekcije stijenke koronarne arterije uzrokovane inflacijom balona. Javljala se kod 5-8 % zahvata, a u 3-5% slučajeva zahtijevala je hitni CABG radi korekcije nastalog stanja. Druga komplikacija bila je ponovna pojava simptoma CAD (6 do 9 mjeseci nakon zahvata) u 15-30% bolesnika, usljed pojave restenoze na mjestima prethodno učinjene PTCA (2).

Unatoč opisanim komplikacijama, progresivnom širenju anatomskih i kliničkih indikacija, te kompleksnosti tretiranih lezija, primarni uspjeh PTCA tijekom narednih desetljeća porastao je na više od 98%. Većinu tog napretka treba zahvaliti razvoju adjuvantnih tehnologija poput stentova, aterektoma, lasera, rotablatora, trombektoma, filtera za distalnu protekciju, te još nekih drugih intervencijskih tehnika. Upravo stoga je prvobitni naziv perkutana transluminalna koronarna angioplastika zamijenjen terminom perkutana koronarna intervencija (PCI) koji obuhvaća sve navedene tehnike.

Od svih opisanih tehnologija, za ogroman uspjeh intervencijske kardiologije daleko najzaslužnija je pojava i razvoj intrakoronarnih stentova. Već 1986. godine počeli su se koristiti samoekspandirajući stentovi čija je implantacija u koronarne arterije ubrzo napuštena zbog visoke učestalosti tromboze. Potom u ranim 90-im godinama prošlog stoljeća nastupa era stentova koji se šire balonom, te oni daju ogroman impuls daljnjem razvoju intervencijske kardiologije (slika 2).



**Slika 2.** Prikaz postupka implantacije stenta u koronarnu arteriju (modificirano prema Runge MS, Ohman EM ed. *Netter's Cardiology*. New Jersey: Icon Learning Systems, 2004.)

Isprva se stentovi koriste za tretiranje akutnih komplikacija PTCA poput već opisane disekcije stijenke koronarne arterije (3,4), potom za poboljšanje primarnog uspjeha PTCA redukcijom rezidualne postintervencijske stenozе (5), smanjenje učestalosti kasnih komplikacija u vidu restenozе (6,7,8), te poboljšanje postintervencijske perfuzije miokarda (9). Navedeni povoljni učinci popraćeni kontinuiranim napretkom u dizajnu stentova, te veliki broj randomiziranih studija koje su dokazale njihovu djelotvornost, razlog su da se oni danas primjenjuju u više od 80% PCI, bilo kao primarna implantacija ili kao nastavak PTCA.

Opisani napredak u razvoju metoda za posljedicu je imao to da broj PCI ubrzo dostiže, a potom i prestiže broj kardiokirurških revaskularizacija miokarda u liječenju bolesnika s CAD. Razlog ovakvom trendu jest izniman napredak u proceduralnom uspjehu, te smanjenju ranih i kasnih komplikacija, što se može zahvaliti daljnjem tehnološkom razvoju ("drug eluting" stentovima, sustavima distalne protekcije) i napretku u periproceduralnoj adjuvantnoj farmakoterapiji (glikoproteinski IIb/IIIa inhibitori, inhibitori trombina, tienopiridini).

Sav ovaj razvoj za posljedicu je imao izniman porast broja PCI kao definitivne terapije za velik broj bolesnika s CAD. Primjerice 2003. godine broj CABG u SAD bio je na svom vrhuncu i te godine je 500000 bolesnika podvrgnuto operativnoj revaskularizaciji. Od tada se broj CABG u SAD stagnira. Te iste 2003. godine u SAD je 900000 bolesnika podvrgnuto PCI s tendencijom rasta u godinama koje slijede (2).

Zaključno valja naglasiti da se tijekom protekla tri i pol desetljeća PCI razvila u etabliranu, učinkovitu i sigurnu, minimalno invazivnu metodu liječenja koronarne bolesti.

## *2. PERIPROCEDURALNO OŠTEĆENJE MIOKARDA*

Sam termin "miokardno oštećenje" koristi se za bilo kakav poremećaj homeostaze u miokardu koji za posljedicu ima reverzibilnu ili ireverzibilnu promjenu u strukturi i/ili funkciji miokardnih stanica. Cijeli niz različitih entiteta spada u ovu kategoriju, uključujući mehaničke, infektivne, toksične i metaboličke uzroke. Ako se ograničimo samo na PCI kao uzrok, tada je oštećenje miokarda uglavnom metaboličkog podrijetla, povezano s ishemijom i posljedičnom acidozom, te se naziva periproceduralnim.

Zahvaljujući već opisanom napretku u intervencijskim tehnikama, vještini operatera, te primjeni adjuvantne medikamentne periintervencijske farmakoterapije, učestalost velikih periproceduralnih ishemijskih komplikacija (akutni infarkt, potreba za hitnim aortokoronarnim premoštenjem, kardijalna smrt) smanjena je s početnih 9% na manje od 2% (10,11). Unatoč tome, istovremeno nije došlo do značajnijeg smanjenja učestalosti periproceduralnog porasta kardioselektivnih enzima koji predstavljaju nepobitan dokaz miokardnog oštećenja (12,13).

Tijekom više od dva desetljeća od početka izvođenja intervencijskih zahvata na koronarnim arterijama smatralo se da periproceduralna embolizacija nastaje vrlo rijetko i to uglavnom prilikom zahvata na degeneriranim venskim premosnicama (14). Kasnija istraživanja pokazala su koliko je ta tvrdnja bila daleko od istine. Naime, velike periproceduralne ishemijske komplikacije daleko je lakše prepoznati budući da uzrokuju burnu kliničku sliku, patognomonične EKG promjene i imaju angiografski vidljiv patološki supstrat poput disekcije stijenke,

okluzije ogradnika ili naglog potpunog zatvaranja (engl. *abrupt closure*) koronarne arterije. S druge strane, većina periproceduralnih oštećenja miokarda (PMI) je asimptomatska, bez specifičnih EKG promjena, a dijagnosticira se nakon naizgled nekomplicirane PCI.

Termin periproceduralno miokardno oštećenje u početku se koristio kao sinonim za periproceduralni infarkt miokarda, te između ova dva entiteta nije rađena distinkcija budući da u oba slučaja dolazi do povećanja serumske koncentracije biljega miokardne lezije. Definicije su varirale od studije do studije i većinu podataka nije bilo moguće međusobno uspoređivati. Upravo stoga je 2000. godine osnovan komitet europskog i američkog kardiološkog društva (ESC/ACC) za redefiniciju infarkta miokarda. Prema tada zajednički prihvaćenim kriterijima, svaki porast serumske koncentracije biljega miokardne lezije iznad gornje granice normale koji tijekom serijskog određivanja nakon učinjene PCI pokazuje obrazac uspona i pada, definira se kao periproceduralni infarkt (15).

2007. godine načinjena je nova redefinicija dijagnostičkih kriterija za infarkt miokarda prema kojoj periproceduralni porast biljega miokardne lezije (CK-MB ili troponin) nakon PCI veći od 3 puta od gornje granice normale predstavlja periproceduralni infarkt, dok porast od 1 do 3 puta veći od gornje granice normale ukazuje na periproceduralno oštećenje miokarda, ali se ne definira kao infarkt (16). Iz ovih kriterija razvidno je da je razlika između periproceduralnog infarkta i oštećenja zapravo kvantitativna i ovisi isključivo o količini nekrotiziranog miokarda, dok su im zajednički mehanizmi nastanka i metode detekcije. Do tada je bio uvriježen stav da je za dijagnozu periproceduralnog infarkta nužno prisustvo simptoma i/ili promjena u EKG-u, međutim po novim kriterijima izolirani porast biljega miokardne lezije dovoljan je za postavljanje dijagnoze periproceduralnog infarkta. Ova definicija odnosi se isključivo



na bolesnike koji imaju normalnu serumsku koncentraciju biljega miokardne lezije prije početka PCI.

## *2.1. Patofiziologija PMI*

Koncept mikrovaskularne embolizacije datira još iz 80-ih godina prošlog stoljeća kada je Willerson sa suradnicima razvio i istraživao eksperimentalni model endotelijalne ozljede (17). Evolucija spoznaja o učestalosti mikrovaskularne opstrukcije "in vivo" odvijala se bitno sporije oviseći o razvoju dijagnostičkih metoda koje bi omogućile njenu detekciju. Jedna od prvih studija koja je bacila novo svjetlo na ovu problematiku koristila je kontrastnu ehokardiografiju da bi pokazala neadekvatnu tkivnu perfuziju kod >25% bolesnika s angiografski u potpunosti urednim (TIMI 3) protokom nakon učinjene PCI (18). Uporaba MR direktno je pokazala periintervencijsku opstrukciju na nivou koronarne mikrocirkulacije, te dokazala da njeno prisustvo za posljedicu ima veću učestalost reinfarkta, kroničnog srčanog zatajenja, te značajno povećan mortalitet (19). Uvođenje intravaskularnog ultrazvuka kao nove dijagnostičke metode, dokazalo je visoku korelaciju između volumena aterosklerotskog plaka prije intervencije i PMI, ukazujući na važnost ateroembolizacije u njegovom nastanku (20).

### 2.1.1. Embolizacija ateromatoznog i trombotskog debrisa

Za razliku od PTCA, kod koje je osnovni mehanizam djelovanja redistribucija plaka, implantacija stenta u koronarnu arteriju dovodi do značajnije redukcije volumena plaka usljed disrupcije, trajne kompresije i fragmentacije, što objašnjava veću učestalost PMI kod primjene ove tehnike (21,22). Istraživanja su pokazala da veličina porasta biljega miokardne lezije korelira s veličinom intraproceduralne redukcije aterosklerotskog plaka (23). Direktna potvrda ovog koncepta dobivena je pronalaskom ateromatoznog debrisa u srčanoj mikrovaskulaturi tijekom autopsije (24). Novije studije koje su ispitivale utjecaj sustava distalne protekcije, potvrdile su mobilizaciju materijala odlomljenog s aterosklerotskog plaka bez obzira na tip perkutane intervencije. Nisu nađene ni značajne razlike među intervencijama na nativnim koronarnim arterijama i na venskim premosnicama. Prosječan volumen izvađenog debrisa iz arterije iznosio je 20 µl. Kvalitativno gledano, amorfni materijal činio je većinu s omjerom 3:1 za trombotski naprama ateromatoznom debrisu, dok neutrofili i "pjenušave" stanice dominiraju među oskudno prisutnim celularnim elementima (Slika 3), (25,26,27,28,29).



**Slika 3.** Prikaz mikrovaskularne embolizacije uzrokovane debrisom otpuštenim iz plaka tijekom perkutane intervencije (ustupljeno ljubaznošću tvrtke Cordis)

### *2.1.2. Aktivacija trombocita i faktora koagulacije*

Eksperimentalno je dokazano da se pored amorfnih i celularnih komponenti, fragmentacijom aterosklerotskog plaka tijekom PCI u koronarnu cirkulaciju otpuštaju prokoagulantne supstancije, poglavito tkivni faktor (TF) koji uzrokuje mikrovaskularnu trombozu i "no-reflow" fenomen. Porast koncentracije TF u plazmi uzetoj iz koronarnog sinusa može se detektirati 4-24h nakon učinjene PCI, a prati ga porast koncentracije kompleksa trombin-antitrombin III koji predstavlja visoko specifičan i osjetljiv biljeg stvaranja trombina (30).

Osim aktivacije koagulacijske kaskade, tijekom PCI dolazi do aktivacije trombocita i neutrofilnih leukocita što je moguće dokazati porastom koncentracije biljega njihove površinske aktivacije koja je detektibilna 24-48 sati nakon procedure. Porast je više izražen kod kod implantacije stenta nego li nakon same PTCA što je sukladno ranije iznesenim opažanjima o većoj učestalosti nastanka PMI nakon implantacije stenta u koronarnu arteriju (31).

### *2.1.3. Neurohormonalna aktivacija*

Pored opstrukcije mikrovaskulature debrisom nastalim nakon disrupcije aterosklerotskog plaka, hipoperfuziju miokarda može uzrokovati i aktivacija neurohormonalnih mehanizama. Naime, vazokonstrikcija se često viđa nakon PCI kao posljedica poremećene vazoreaktivnosti na

čitav niz podražaja među kojima vrlo važnu ulogu ima otpuštanje vazoaktivnih supstanci iz aktiviranih trombocita (32). Jedna od najpotentnijih je serotonin koji dovodi do jake vazokonstrikcije distalnih segmenata epikardijalnih koronarnih arterija, s tim da je učinak više izražen pri implantaciji stenta nego li nakon same PTCA (33). Sljedeću važnu vazokonstriktornu supstancu predstavlja endotelin-1 (ET-1) koji se otpušta iz aterosklerotskog plaka tijekom periproceduralnog istezanja i mehaničkog pritiska na stijenku krvne žile (34). Osim direktnog djelovanja, ET-1 potencira vazokonstrikciju uzrokovanu alfa-adrenergičkom stimulacijom, dok s druge strane, stimulacija alfa-1 receptora u srčanim miocitima dovodi do otpuštanja faktora koji stimuliraju produkciju ET-1 u stijenci krvne žile (35,36). Važnost uloge simpatičkog živčanog sustava u periproceduralnoj vazokonstrikciji vidljiva je iz činjenice da ona ne nastaje samo u tretiranoj, već se simultano uočava i u ostalim koronarnim arterijama pa čak i u arterijama nadlaktice (37,38). To se objašnjava postojanjem simpatičko-ekscitatornog refleksa koji nastaje kao posljedica istezanja stijenke krvne žile tijekom intervencije (39).

#### *2.1.4. Oksidativni stres*

U prilog postojanju periproceduralnog oksidativnog stresa govori porast koncentracije izoprostana u uzorcima krvi uzetim iz koronarnog sinusa bolesnika podvrgnutih PCI, dok isti nije nađen kod onih kojima je učinjen samo dijagnostički koronarogram (40). Izoprostan, koji se otpušta tijekom periintervencijske ruptуре plaka dovodi do povećane adhezije trombocita i vazokonstrikcije koronarnih arterija.

Periproceduralna ishemija za posljedicu ima i povećanu produkciju slobodnih radikala koji uzrokuju stvaranje ishemijom moduliranog albumina (IMA) koji predstavlja još osjetljiviji biljeg oksidativnog stresa. Sinha je sa suradnicima uspio dokazati povećanje koncentracije izoprostana kod 47%, a IMA u čak 95% bolesnika koji su dobili stenokardiju uz promjene u EKG-u tijekom PCI. Za napomenuti je da je koncentracija cTnT kod čak 78% bolesnika ostala u granicama normale (41). Navedeni podaci upućuju na činenicu da je kod puno bolesnika periintervencijska ishemija povezana s nastankom endogenog oksidativnog stresa koja samo u nekim slučajevima, iz ne potpuno jasnih razloga, progredira u miokardnu leziju.

### *2.1.5. Upalna reakcija*

Upala predstavlja važan odgovor organizma na ozljedu srčanog mišića. Dokaz tome je porast aktivacije neutrofila u uzorcima krvi uzetim iz koronarnog sinusa bolesnika nakon učinjene PCI. Aktivacija je jača prilikom korištenja kompleksnijih i agresivnijih intervencijskih tehnika od same PTCA, te kod tretiranja duljih i kompleksnijih lezija (42,43). Drugi pokazatelj nastanka periproceduralne upalne reakcije jest porast serumskih koncentracija CRP-a i IL-6 prisutan 12-36 sati nakon učinjene PCI (44,45).

## *2.2. Detekcija PMI*

Otkrivanje i praćenje PMI moguće je određivanjem biljega miokardne lezije. Početak njihovog korištenja datira iz 1954. godine, kada su Karmen i suradnici opisali porast serumske koncentracije glutamat oksaloacetat transaminaze (SGOT), odnosno aspartat transaminaze (AST) kako se danas naziva, u akutnom infarktu miokarda. Potom slijedi određivanje laktatne dehidrogenaze (LD) i njenih izoenzima u procjeni lezije miokarda radi njene veće specifičnosti za srčani mišić. Spoznaje o ranom pojavljivanju kreatin kinaze (CK) u serumu nakon akutnog infarkta, te o specifičnosti njenog MB izoenzima (CK-MB) za leziju miokarda, etabliraju ih kao standardni biokemijski test tijekom niza narednih godina (46).

### *2.2.1. Kreatin kinaza*

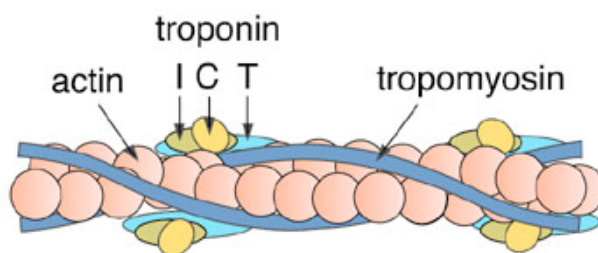
Još uvijek najčešće određivani molekularni biljeg kod sumnje na oštećenje srčanog mišića je kreatin kinaza (CK), te njezin izoenzim MB (CK-MB). CK izoenzimi su dimeri sastavljeni od dvije podjedinice (molekulske težine 39000 i 42000 D), sintetizirani u citosolu miocita. CK katalizira prijenos visokoenergetskih fosfata s ATP-a na kreatin pri čemu nastaje kreatin fosfat. Izoenzimi mogu biti građeni od dvije M podjedinice (CK-MM), dvije B podjedinice (CK-BB), te od po jedne M i B podjedinice (CK-MB). CK-BB je najprisutniji u mozgu, CK-MM u poprečno-prugastoj muskulaturi, a CK-MB u srcu. Povišene vrijednosti CK-MB nađene su i kod bolesnika s hipertenzijom i hipertrofijom lijeve klijetke u odsustvu bolesti koronarnih arterija (47). CK se inaktivira proteolizom u limfi. Ne izlučuje se urinom, a hipotireoidizam usporava njen klirens.

CK je prisutan u većini tkiva. U gramu miokarda prisutno je oko 1600 IJ aktivnosti CK, od čega 15-30% otpada na CK-MB. Većina skeletnih mišića sadrži male količine (1-3%) CK-MB, te stoga njihova ozljeda može dovesti do prisustva detektibilnih količina CK-MB u plazmi. No općenito, kod manjih oštećenja zdravih skeletnih mišića ne otpuštaju se dovoljne količine CK-MB u plazmu da bi izazvale dijagnostičku zabunu. Primjerice, intramuskularne injekcije i instrumentacija tijekom kateterizacije srca ne dovode do porasta CK-MB unatoč povišenju koncentracije ukupnog CK u plazmi. Veća ozljeda skeletnih mišića (uključujući i ekstremnu tjelovježbu) dovodi do tranzitornog porasta koncentracije CK-MB u plazmi. Tako je porast koncentracije CK-MB u plazmi zapažen kod maratonaca s maksimalnom vrijednošću registriranom 24 sata nakon utrke (48). Perzistirajući porast CK-MB nalazimo kod bolesnika s kroničnim miopatijama, kroničnim zatajenjem bubrega i hipotireoidizmom. Ukoliko isključimo gore opisana stanja, porast serumske koncentracije CK-MB može se pripisati otpuštanju iz oštećenog miokarda. Do njega dolazi 6 do 10 sati nakon okluzije koronarne arterije, vršna vrijednost bilježi se nakon 24 sata, a povratak na normalu slijedi između 36 i 72 sata (49).

Pored okluzije koronarne arterije, i druga stanja kod kojih dolazi do oštećenja srčanog mišića uzrokuju porast CK-MB (trauma, električna ozljeda, miokarditis) (50,51). Dijagnostički problem predstavljaju bolesnici nakon nekardijalnog kirurškog zahvata ili traume kod kojih se sumnja na leziju miokarda. Ranije se smatralo da je odnos CK-MB u odnosu na totalni CK veći od 3 do 5 % specifičan za ozljedu miokarda. To međutim pobijaju rezultati velikih studija na traumatiziranim bolesnicima gdje i veći postotni udjeli CK-MB nisu uvijek bili povezani s ozljedom srčanog mišića (50). Stoga se nametnula potreba za pronalaskom specifičnijeg biljega miokardne lezije.

### 2.2.2. Srčani troponini

Troponini su kompleksni regulatorni proteini prisutni u skeletnoj i srčanoj muskulaturi čija zadaća je regulacija kalcijem modulirane interakcije između aktina i miozina (slika 4). Poznate su tri vrste troponinskih molekula: troponin I, troponin T i troponin C. U miokardu postoje specifične izoforme troponina I i T, dok je identičan oblik troponina C prisutan u srčanom i skeletnom mišiću.



**Slika 4.** Prikaz molekula kontraktilnog aparata (preuzeto sa <http://jolisfukyu.tokai-sc.jaea.go.jp>)

Srčani troponin I i T pokazuju visoku specifičnost za ozljedu miokarda. Tako primjerice nije nađeno povišenje razine srčanog troponina I (cTnI) kod maratonaca i bolesnika s kroničnim mišićnim bolestima, ukoliko nije bilo prisutno i dodatno oštećenje srčanog mišića (52,53). Isto tako, unatoč nedvojbenoj leziji skeletne muskulature, nisu nađene povišene vrijednosti srčanog troponina T (cTnT) kod bolesnika podvrgnutih



operativnom liječenju frakture podlaktice ili nekardijalnoj torakalnoj kirurgiji (54).

U slučaju okluzije koronarne arterije, povišene vrijednosti cTnI i cTnT registriraju se nakon 3 do 4 sata zahvaljujući otpuštanju manjeg dijela pohranjenog u citosolu (oko 6% ukupnog troponina u stanici), a radi proteolize kontraktilnog aparata ostaju povišene i do 2 tjedna. Radi ovakavog obrazaca otpuštanja iz oštećenih stanica možemo vrlo pouzdano izvršiti retrospektivnu identifikaciju bolesnika s miokardnim oštećenjem.

Porast troponina nakon PCI smatra se pouzdanim pokazateljem PMI uzrokovane distalnom embolizacijom odlomljenim fragmentima aterosklerotskog plaka. Javlja se u  $23\pm 11\%$  slučajeva pri određivanju cTnT, te u  $27\pm 12\%$  kad se analizira cTnI (55).

Tek je uvođenje biljega miokardne nekroze tolike osjetljivosti i specifičnosti pokazalo da značajna proporcija bolesnika podvrgnutih PCI ima objektivno mjerljivo oštećenje miokarda. S druge strane, vrlo je izvjesno da postoje slučajevi u kojima se dogodi mikroembolizacija koja ne dovede do nekroze miocita, bilo zbog premalog volumena emboliziranog debrisa, bilo zbog adaptivnih reakcija na staničnoj razini koje uspijevaju kompenzirati smanjenje perfuzije na nivou mikrovaskulature.

## 2.3. Prognostičko značenje PMI

Stavovi o prognostičkom značaju PMI nisu sasvim usaglašeni. Isprva je PMI smatrana samo "curenjem troponina" (engl. *troponin leaks*) iz miokardnih stanica koje zapravo nema nikakav učinak na angiografske ili kliničke ishode PCI. Ipak, s vremenom se prikupilo dovoljno dokaza koji govore u prilog činjenici da postoji povezanost između količine otpuštenih biljega miokardne lezije i nepovoljnih kliničkih ishoda (56,57). Štoviše, postoji izrazita korelacija između porasta cTnI nakon intervencijskog zahvata i veličine ireverzibilno oštećenog miokarda detektiranog putem MR (58). Ovi podaci nam nedvosmisleno pokazuju da porast troponina nakon PCI diosta predstavlja smrt stanica, a ne "curenje troponina" kroz oštećene membrane još uvijek živih kardijalnih miocita. Ovakva ozljeda može dovesti ne samo do oštećenja sistoličke funkcije lijeve klijetke, već i do nastanka fatalnih aritmija.

## 2.4. Prevencija PMI

### 2.4.1. Mehanički pristup

#### 2.4.1.1. Direktno stentiranje

Smatra se da implantacija koronarnog stenta bez balonske predilatacije, usljed manje manipulacije sa stijenkom krvne žile uzrokuje manju periintervencijsku ozljedu. Spekulira se čak i da stent uspijeva zarobiti pojedine odlomljene fragmente aterosklerotskog plaka koji bi inače zasigurno prouzročili distalnu embolizaciju. Ovakve ideje dovele su do stvaranja koncepta direktnog stentiranja kao strategije za smanjenje

učestalosti PMI. Inicijalne, nerandomizirane studije nisu dale ohrabrujuće rezultate. Dobrim dijelom to treba pripisati tome što je kao biljeg korištena manje osjetljiva CK-MB. Prva ispitivanja koja su koristila cTnI, koji uspjeva detektirati bitno manje količine oštećenog miokarda, pokazala su 3 puta manju učestalost PMI nakon direktnog stentiranja nativnih koronarnih arterija (59). Obzirom na mali broj dosadašnjih ispitivanja, ipak još uvijek ne postoji čvrst dokaz o superiornosti direktnog stentiranja u prevenciji PMI.

#### *2.4.1.2. Distalna protekcija*

Najizravniji put prevencije PMI je korištenje sustava koji uklanjaju embolizirajući materijal iz tretirane koronarne arterije. Postoje dva tipa takvih sustava: distalni balon koji okludira arteriju tijekom intervencije, iz koje se potom debrisi aspirira manjim kateterom (PercuSurge sustav tvrtke Medtronic), te filterski sustav koji zarobi debrisi tijekom intervencije, koji se potom skupi i izvadi zajedno s embolizirajućim materijalom (Angioguard sustav tvrtke Cordis). Obzirom da se okluzija s aspiracijom ili sakupljanje u filteru vrši distalno od mjesta intervencije, ovi sustavi dobili su zajedničko ime "distalna protekcija". Oba sustava su tijekom inicijalnih kliničkih ispitivanja ne samo pokazala svoju učinkovitost već su nam dala direktan, makroskopski dokaz o postojanju periintervencijskog embolizirajućeg materijala u daleko više bolesnika nego li se to prije mislilo (60,61). Oba tipa distalne protekcije imaju dakako i svoja ograničenja. Tako sustav s distalnim okluzivnim balonom uzrokuje sam po sebi ishemijsku koju neki bolesnici ne mogu tolerirati. Također je moguće da se naknadnom aspiracijom ne uspiju ukloniti sve potencijalno embolizirajuće čestice, a nije moguće ni angiografsko snimanje potrebno za procjenu protoka u tretiranoj arteriji i pozicioniranje stenta. Filterski sustavi limitirani su veličinom svojih pora,

te o njima ovisi veličina čestica koje će u sebi zadržati. Veličina pora u filteru, radi održavanja distalnog protoka, ograničena je na 50  $\mu\text{m}$ , te čestice manjeg promjera kroz njega uspijevaju proći, no uvriježeno je mišljenje da je njihov embolički potencijal bitno manji. Prednost korištenja sustava distalne protekcije dokazana je kod intervencija na venskim aortokoronarnim premosnicama gdje dovode do značajnog smanjenja PMI (62). U direktnoj usporedbi nije nađena značajna razlika u učinkovitosti između dva navedena sustava (63). Zaključno se može reći da sustavi distalne protekcije mogu smanjiti učestalost ali ne i u potpunosti prevenirati nastanak PMI.

#### *2.4.1.3. Prekondicioniranje*

Veličina zone nekrotiziranog miokarda nastalog usljed periintervencijske emboličke okluzije, može se smanjiti ukoliko joj prethodi kraći period ishemije nakon kojeg slijedi reperfuzija. Osim što takva ishemija može nastati spontano, moguće ju je inducirati prolongiranim inflacijama balona u trajanju od po 90 sekundi tijekom PCI, nakon kojih slijedi 5 minutni reperfuzijski interval, te potom opet inflacija jednake duljine trajanja. Ovaj postupak naziva se ishemijsko prekondicioniranje. U randomiziranoj studiji na 150 bolesnika, Laskey sa suradnicima dokazao je da ishemijsko prekondicioniranje za vrijeme PCI dovodi do smanjenja periintervencijskog otpuštanja CK za čak 70% u usporedbi sa jednokratnim balonskim inflacijama trajanja >60 sekundi ili multiplim inflacijama bez interpoliranih, dovoljno dugih perioda reperfuzije (64). U slično dizajniranoj studiji na većem broju bolesnika, ishemijsko prekondicioniranje bilo je učinkovito u smanjenju intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta, te rizika od nastanka infarkta miokarda (65). Štoviše, ishemijsko prekondicioniranje ne pruža samo lokaliziranu protekciju, već može imati pozitivan učinak na udaljena tkiva i organe

(66). U skladu s tim, induciranje ishemije ekstremiteta s idejom ishemijskog prekondicioniranja udaljenih organa dovelo je do smanjenja otpuštanja troponina nakon PCI, te smanjenja velikih kardijalnih neželjenih događaja tijekom 6 mjeseci (67). Radi se o definiranoj proceduri koja uključuje inflaciju manžete tlakomjera na jednoj ruci >200 mmHg tijekom 5 minuta. Potom slijedi period deflacije u trajanju od 5 minuta tijekom kojeg se odvija reperfuzija. Procedura se ponavlja još 2 puta. Premda su nužna dodatna ispitivanja radi dokazivanja učinkovitosti i sigurnosti ovog koncepta, dosad prikupljeni podaci sugeriraju da doista postoji pozitivan učinak ovakve relativno jednostavne strategije u prevenciji PMI.

## *2.4.2. Farmakološki pristup*

Obzirom na presudnu važnost aktivacije trombocita u nastanku PMI, antitrombocitni lijekovi predstavljaju okosnicu periintervencijske terapije.

### *2.4.2.1. Antitrombocitni lijekovi*

#### *2.4.2.1.1. Acetilsalicilna kiselina*

Acetilsalicilna kiselina (ASK) ometa proces agregacije ireverzibilnom inhibicijom enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1) koja omogućava pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandin G<sub>2</sub>, te potom u prostaglandin H<sub>2</sub>, iz kojeg djelovanjem drugog enzima, tromboksan sintetaze A<sub>2</sub>, nastaje tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). TxA<sub>2</sub> je potentan vazokonstriktor i aktivator trombocita (slika 5). Izuzetno je važna činjenica da unatoč brzom nestanku ASK iz cirkulacije, inhibitorni učinak na trombocite traje koliko i

njihov životni vijek budući da je inaktivacija COX-1 ireverzibilna obzirom da trombociti nemaju jezgru i ne mogu sintetizirati proteine, pa tako ni nove enzime. Prosječan životni vijek humanih trombocita iznosi 7-10 dana, te ih se tijekom 24 sata zamijeni 10-15%. ASK također inaktivira COX-1 u megakariocitima, dakle prije nego li se novi trombociti otpuste u cirkulaciju. Stoga nakon jednokratne doze od 30 mg ASK postoji zapravo potpuna inhibicija stvaranja TxA<sub>2</sub> u trombocitima koja perzistira tijekom 48 sati, a svježe otpušteni trombociti iz koštane srži već imaju inaktiviran mehanizam sinteze COX-1 (68).

Važnost ASK u prevenciji i liječenju PMI ogleda se u činjenici da se u slučaju postojanja rezistencije koja se javlja u otprilike 20% bolesnika, trostruko povećava rizik od porasta biljega miokardne lezije nakon PCI (69). Nije još sasvim sigurno da li je uzrok tome samo suboptimalno doziranje u slučaju prisustva rezistencije ili su u igri i drugi mehanizmi, poput primjerice smanjenja aktivacije medijatora upalne reakcije koji dovode do disfunkcije endotela (70).

#### *2.4.2.1.2. Tienopiridini*

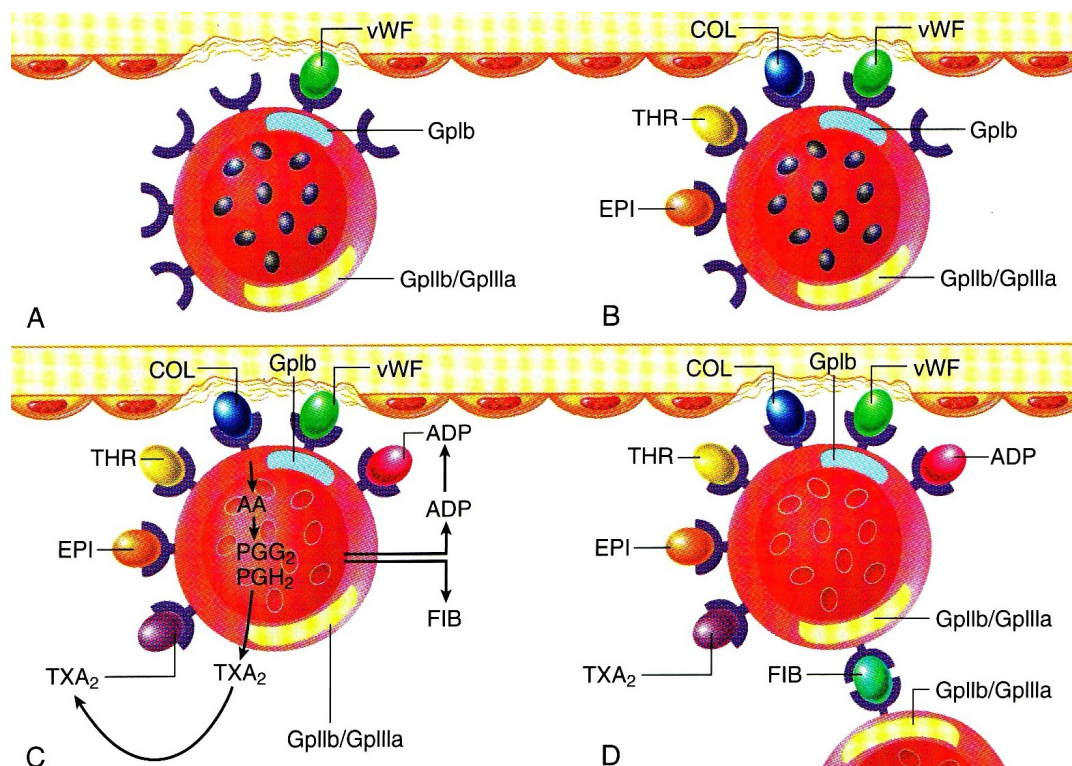
U ovu skupinu lijekova spadaju tiklopidin, klopodogrel i prasugrel. Mehanizam djelovanja bazira im se na selektivnoj i ireverzibilnoj blokadi cisteinskog ostatka molekula trombocitnog ADP-receptora tipa P2Y<sub>12</sub>, što onemogućava njihovu aktivaciju nužnu za proces agregacije (slika 5) (71). Terapijski učinak, kao i u slučaju ASK, prisutan je u periodu 7-10 dana nakon prestanka uzimanja, što odgovara životnom vijeku trombocita u cirkulaciji budući da je blokada trombocitnih receptora ireverzibilna. Svi lijekovi ove grupe zahtijevaju "in vivo" aktivaciju u djelotvoran oblik, te stoga imaju odgođen nastup djelovanja. Tiklopidin predstavlja tienopiridin prve generacije koji je usljed sporijeg nastupa

djelovanja, te lošijeg sigurnosnog profila, vrlo brzo nakon uvođenja u kliničku praksu zamijenjen klopidogetrelom. On predstavlja tienopiridin druge generacije koji s ASK predstavlja temelj tzv. dvojne antitrombocitne terapije čiji su povoljni učinci dobro dokumentirani kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj PCI (72).

Sličnost klopidogetrela s ASK ne ogleda se samo u ireverzibilnost učinka, već i u postojanju rezistencije. Ona se može utvrditi u oko 30% bolesnika 24 sata nakon doze zasićenja od 300 mg klopidogetrela, te kod svega 11% bolesnika kojima je aplicirana dvostruka doza (73,74). Stoga je evidentna važnost ispitivanja klopidogetrelske rezistencije kod bolesnika podvrgnutih PCI, te adekvatno doziranje lijeka u slučaju potvrđnog testa.

Nužnost pravilnog doziranja klopidogetrela prije PCI dokumentirana je u ARMYDA-2 studiji gdje je jednokratna doza klopidogetrela od 600 mg 4-8 sati prije zahvata smanjila učestalost PMI za oko 50% u odnosu na dozu od 300 mg (75).

Relativno spora pretvorba klopidogetrela u aktivan oblik, te brza razgradnja aktivnog metabolita ukazala je na potrebu za sintezom supstance s boljim farmakodinamskim profilom. Tako je nastao prasugrel, tienopiridin treće generacije, koji uz raniji nastup djelovanja ima i snažniji antitrombocitni učinak. Uzrok tome je činjenica da je za nastanak aktivnog metabolita, za razliku od klopidogetrela, nužna samo jedna kemijska reakcija. I doista, jednokratna doza prasugrela od 60 mg već nakon 30 minuta nadmašuje antitrombocitni učinak doze od 600 mg klopidogetrela primijenjenog pred 24 sata (76). S druge strane, dugotrajnost djelovanja treba zahvaliti promjenama u kemijskom sastavu koje uključuju prisustvo ciklopropil-ketonske skupine pa je aktivna molekula otpornija na djelovanje esteraza koje ju razgrađuju. Ohrabrujuće izgledaju i prva opažanja o učestalosti rezistencije koja je niža nego li kod bolesnika liječenih klopidogetrelom (77).



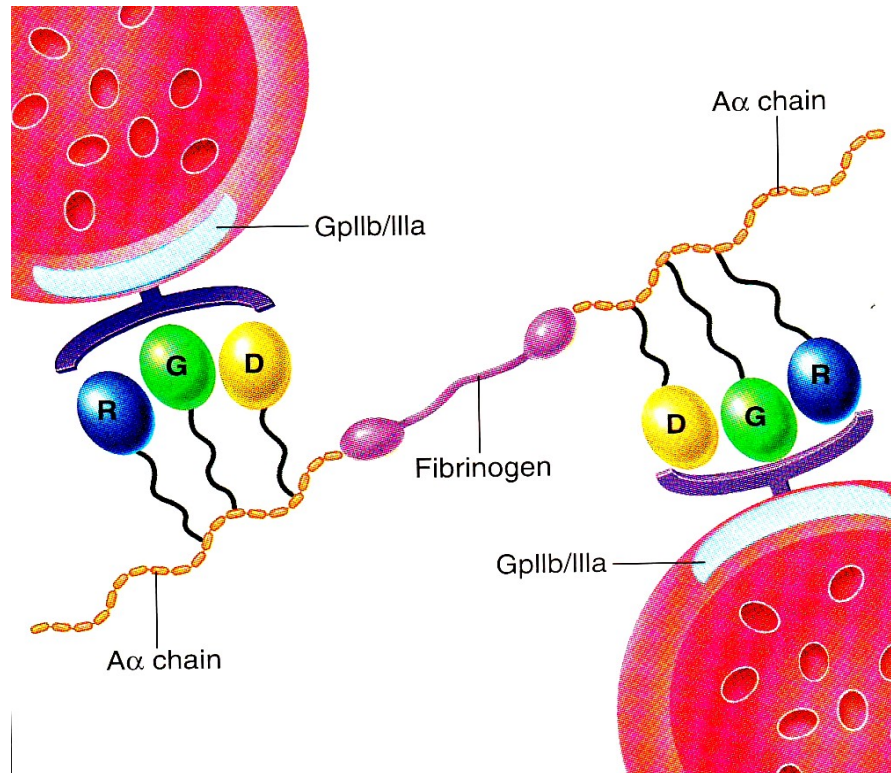
**Slika 5.** Prikaz mehanizma aktivacije trombocita. **A:** Adhezija trombocita na ozlijeđenu intimalnu površinu putem vWF koji se veže za svoj receptor na membrani trombocita. **B:** Adhezija trombocita na ozlijeđenu stijenku krvne žile odvija se i putem subendotelijalnog kolagena (COL) koji se veže za svoj receptor na membrani trombocita. Ostali aktivatori koji se nalaze u krvi poput trombina (THR) i noradrenalina (EPI), vežu se na vlastite receptore izložene na trombocitnoj membrani. **C:** Adherirani trombociti izloženi navedenim stimulansima se aktiviraju i otpuštaju tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) i adenzin difosfat (ADP) koji se vežu na vlastite membranske trombocitne receptore i pojačavaju proces aktivacije. **D:** Agregacija trombocita odvija se putem fibrinogena (FIB) koji se veže na vlastite receptore unutar Gp IIb/IIIa kompleksa formirajući fibrinogenske mostove između dva susjedna trombocita (preneseno iz Schafer AI. *Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents.* *Tex Heart Inst J* 1997;24:90)



#### *2.4.2.1.3. Inhibitori glikoproteinskih I Ib/IIIa trombocitnih receptora*

Agregacija trombocita odvija se putem glikoproteinskih Gp I Ib/IIIa receptora na membrani trombocita. Oni postaju funkcionalni nakon izlaganja agonistima poput ADP-a, noradrenalina, kolagena, trombina ili TxA<sub>2</sub>. Na Gp I Ib/IIIa receptore potom se vežu veliki adhezivni glikoproteini poput fibrinogena, vWF, fibronektina i vitronektina, koji povezivanjem receptora susjednih trombocita dovode do njihove agregacije (78). Sve navedene molekule u svom sastavu imaju RGD (arginin-glicin-aspartam) sekvencu aminokiselina koja je obligatna za vezanje na Gp I Ib/IIIa receptor (slika 6). Od pomenutih glikoproteina fibrinogen je u plazmi prisutan u najvišoj koncentraciji i stoga predstavlja najvažniji medijator agregacije trombocita.

Blokadu Gp I Ib/IIIa receptora moguće je postići antitijelima (abciximab), peptidnim (eptifibatid) ili nepeptidnim blokatorima (tirofiban) koji također u strukturi imaju RGD slijed aminokiselina. Za razliku od ASK i tienopiridina, učinak blokatora Gp I Ib/IIIa receptora neovisan je o agonistu (trombin, ADP, TxA<sub>2</sub>, kolagen) i načinu aktivacije trombocita, budući da djeluju na zadnju, obligatornu kariku u lancu reakcija koje dovode do agregacije trombocita (79).



**Slika 6.** Prikaz povezivanja dva aktivirana trombocita putem fibrinogena koji se veže na vlastiti trombocitni receptor unutar Gp IIb/IIIa kompleksa putem RGD (arginin-glicin-aspartam) tripeptida lociranog na alfa-lancu. Visoka gustoća Gp IIb/IIIa kompleksa na membrani aktiviranih trombocita dovodi do brzog formiranja mreže sastavljene od fibrinogenskih mostova koja predstavlja okosnicu budućeg krvnog ugruška (preneseno iz Schafer AI. *Antiplatelet therapy with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and other novel agents*. *Tex Heart Inst J* 1997;24:90)

Dodatak blokatora Gp IIb/IIIa receptora terapiji ASK i klopidogrelom nedvojbeno dovodi do smanjenja PMI kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom što je pokazala ISAR-REACT 2 studija (80). S druge strane, nije dokazan koristan učinak kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj PCI koji su adekvatno pretretirani s ASK i klopidogrelom. Naime, u manjoj CLEAR-PLATELETS-2 studiji, dodatna terapija blokatorima Gp IIb/IIIa receptora dovela je smanjenja rizika od nastanka PMI, dok ISAR-REACT ispitivanje na većem broju bolesnika nije pokazalo isti učinak (81,82).

Zaključno se može reći da primjena blokatora Gp IIb/IIIa receptora uz ASK i klopidogrel dovodi do inhibicije agregacije trombocita >90%, koja je nužna u stanjima povišenog rizika od nastanka PMI poput akutnog koronarnog sindroma. Sama ASK uzrokuje inhibiciju agregacije trombocita od 25%, dok ju dodatak klopidogrela podiže na 50%, što je po današnjim saznanjima sasvim dovoljno za prevenciju PMI u stanjima niskog rizika, poput elektivne PCI na nativnim koronarnim arterijama (83).

#### *2.4.2.2. Antikoagulancije*

##### *2.4.2.2.1. Nefrakcionirani heparin*

Nefrakcionirani heparin heterogena je skupina glukoaminoglikana (polisaharida) s antikoagulantnim djelovanjem. Za antikoagulantni učinak zahtijeva spajanje s antitrombinom III u kompleks koji djeluje kao inaktivator FIXa, FXa i trombina.

Molekule nefrakcioniranog heparina međusobno se razlikuju obzirom na:

- veličinu - molekulska težina 3 000-30 000 D (prosječno oko 15 000 D)
- antikoagulantnu aktivnost - svega trećina molekula ima antikoagulantni učinak
- farmakokinetičke osobine - molekule veće molekulske težine odstranjuju se brže iz cirkulacije

Antikoaglutantni učinak heparina prati se određivanjem aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV). Radi se o testu koji mjeri inhibitorno djelovanje heparina na trombin, faktor IXa i Xa. Djelotvornost heparina primijenjenog u fiksnoj dozi varira ovisno o koncentraciji heparin-neutralizirajućih proteina u plazmi, te brzini njegovog odstranjenja iz cirkulacije. Stoga je za postizanje optimalnog terapijskog učinka uz minimum komplikacija, potrebno podesiti dozu nefrakcioniranog heparina prema vrijednosti APTV-a koje treba biti produljeno 1.5-2.5 puta u odnosu na normalu. Rizik komplikacije u vidu krvarenja povećava se s povišenjem doze, a viši je i kod istovremene primjene trombolitičke terapije, nakon nedavnog kirurškog zahvata, traume, invazivne procedure, te kod generaliziranih poremećaja zgrušavanja krvi. Druga moguća ozbiljna komplikacija je heparinom inducirana trombocitopenija (HIT). Postoje dva oblika: HIT-1 uzrokovana direktnom aktivacijom trombocita i posljedičnom blažom trombocitopenijom uz benignan klinički tijek, te HIT-2 gdje se aktivacija trombocita odvija posredno putem imunološkog sustava uz teži oblik trombocitopenije i mogućnost nastanka ozbiljnih tromboemboličkih komplikacija (CVI, kritična ishemija ekstremiteta).

Nefrakcionirani heparin je u svom djelovanju ograničen na površinu ugruška obzirom da za svoje inhibitorno djelovanje mora stvoriti kompleks s antitrombinom III koji je prevelik (molekulska težina 58000 D) da bi uspio ući u nutrinu tromba i inaktivirati ondje prisutan trombin.

Nefrakcionirani heparin je daleko najviše korišteni inhibitor trombina tijekom PCI. Primjenjuje se u dozi od 50-70 mg/kg tjelesne težine. Doza se reducira u slučaju potrebe za istovremenom primjenom Gp IIb/IIIa inhibitora. Rutinsku primjenu heparina nakon PCI treba izbjegavati budući da ne pokazuje koristan učinak u vidu smanjenja neželjenih postproceduralnih ishemijskih komplikacija, dok istovremeno uzrokuje veću učestalost komplikacija u vidu krvarenja iz punkcijskog mjesta.

#### *2.4.2.2.2. Heparin niske molekulske težine*

Radi se o fragmentima standardnog (nefrakcioniranog) heparina proizvedenim kemijskom ili enzimatskom depolimerizacijom. Molekulska težina iznosi otprilike trećinu one nefrakcioniranog heparina (3000-7000 D). Poput njega, za antikoagulantno djelovanje nužno je stvaranje kompleksa s antitrombinom III ali uz predvidljiviji antikoagulantni učinak budući da ne dolazi do vezanja na proteine plazme i endotelne stanice. Stoga nije potrebno individualno doziranje prema vrijednosti APTV-a kao kod nefrakcioniranog heparina, a prisutan je i manji rizik od nastanka HIT.

Premda se periproceduralna primjena heparina niske molekulske težine tijekom PCI nudi kao atraktivna alternativa nefrakcioniranom heparinu, istraživanja nisu pokazala dodatni protektivni učinak u nastanku PMI (84,85).

#### *2.4.2.2.3. Direktni inhibitori trombina*

Direktni inhibitori trombina svoj naziv duguju činjenici da za antikoagulantni učinak ne zahtijevaju formiranje kompleksa sa

antitrombinom III, nego se s izrazito visokim afinitetom direktno vežu za trombin s kojim formiraju inaktivni kompleks. Zbog bitno manje veličine molekule u odnosu na kompleks heparin-antitrombin III, uspješno inaktiviraju osim slobodnog i trombin vezan na fibrinske niti unutar ugruška. Pored toga pokazuju visok afinitet za trombinske receptore na trombocitima (10-100 puta veći od samog trombina) s kojih mogu istisnuti već vezan trombin. Također ometaju i aktivaciju faktora V, VIII i XIII.

Prvi lijek iz ove grupe uveden u kliničku praksu bio je hirudin. Radi se o polipeptidu sastavljenom od 65 aminokiselina koji je izoliran iz sline medicinske pijavice *Hirudo medicinalis*, dok se danas za komercijalnu uporabu proizvodi rekombinantnom DNK tehnologijom.

Nakon hirudina sintetski je stvoren bivalirudin, polipeptid sastavljen od 20 aminokiselina koji zbog kraćeg trajanja inhibitornog učinka ima bolji sigurnosni profil i danas je lijek izbora iz ove skupine. Od novije sintetiziranih supstanci koje su ušle u kliničku praksu treba spomenuti argatroban, nekovalentni direktni inhibitor trombina niske molekulske težine koji inaktivira isključivo cirkulirajući trombin, dok ne djeluje na onaj unutar ugruška. Glavna indikacija za njegovu primenu su bolesnici s HIT-2 koji zahtijevaju antikoagulantnu terapiju. Bitno rjeđe korišteni lijekovi iz ove skupine su napsagartan, inogartan i melagartan.

Direktni inhibitori trombina primijenjeni tijekom PCI nisu superiorni nefrakcioniranom heparinu u prevenciji PMI, te im je prednost samo u manjem riziku od periproceduralnih hemoragičkih komplikacija (86,87). Važno je napomenuti da se ona gubi kod potrebe za istovremenom primjenom inhibitora Gp IIb/IIIa receptora (88).

Ova skupina lijekova esencijalna je tijekom PCI kod bolesnika s heparinom induciranom trombocitopenijom. Prednost pred heparinom

ima također u skupinama bolesnika s povećanim rizikom krvarenja, kroničnim bubrežnim zatajenjem, te kod osoba starije dobi.

#### *2.4.2.3. Statini*

Statini imaju dokazanu djelotvornost u prevenciji PMI koja nije posljedica inhibicije sinteze kolesterola u jetri. Učinak je najizrazitiji kod bolesnika koji nisu prethodno bili na statinskoj terapiji. Kada im se da visoka doza statina (80 mg atorvastatina) 24 sata prije PCI, dolazi do redukcije PMI za 50-66% (89,90). Kardioprotektivni učinak bazira se na povećanju koncentracije adenzina i dušičnog oksida (NO) što za posljedicu ima smanjenje aktivacije i agregacije trombocita, redukciju aktivacije i infiltracije leukocita, te atenuaciju vazokonstrukcije i kontraktilne disfunkcije (91,92). Na animalnim modelima dokazano je da se opisani kardioprotektivni učinak gubi nakon 1-2 tjedna kontinuirane terapije (93). S druge strane, kod bolesnika na kroničnoj terapiji povećanje doze (80 mg atorvastatina 12 sati, te dodatnih 40 mg 2 sata prije PCI) dodatno reducira rizik od nastanka PMI za 2 i pol puta (94). Možda je ipak najčvršći dokaz o učinkovitosti statina smanjenje PMI za 70% kod bolesnika podvrgnutih rotablaciji koja predstavlja jedinstveni humani model periproceduralne mikroembolizacije tijekom PCI (95).

Zaključno treba naglasiti da jednokratne visoke doze statina primijenjene prije PCI promptno modificiraju upalni odgovor na ozljedu endotela, stabiliziraju aterosklerotski plak i smanjuju mogućnost nastanka tromba, što sve u konačnici za posljedicu ima smanjenu učestalost PMI.

#### *2.4.2.4. Beta blokatori*

Sharma sa suradnicima prvi je objavio činjenicu da peroralna terapija beta blokatorima primijenjena prije PCI smanjuje učestalost manje (1-3 x iznad gornje granice normale), ali ne i veće (>3 x iznad gornje granice normale) periproceduralne elevacije CK-MB za 45% (96). U doba objavljivanja studije (2000.g.) nije još postojala točna definicija PMI koja bi uključivala i njenu distinkciju od periproceduralnog infarkta. Ako rezultate interpretiramo u svjetlu današnjih spoznaja, mogli bi zaključiti da je Sharma sa suradnicima pokazao da peroralna primjena beta blokatora prije PCI ima učinak na smanjenje PMI, dok nije djelotvorna u prevenciji periintervencijskog infarkta miokarda. Treba naglasiti da je pozitivan učinak bio prisutan unatoč činjenici da je u grupi bolesnika liječenih beta blokatorom registriran dvostruko češći porast usporenog protoka kroz tretiranu koronarnu arteriju, trostruko češći nastanak vazospazma, te 40% veća učestalost srčane dekompenzacije u odnosu na kontrolnu skupinu.

S druge strane, retrospektivne studije bazirane na registrima pokazuju da bolesnici koji su u trenutku intervencije bili na terapiji beta blokatorom imaju smanjenu smrtnost ali ne i učestalost PMI (97,98).

U eksperimentalnom modelu, neovisno o prethodnoj peroralnoj terapiji beta blokatorom, propranolol injiciran u koronarnu arteriju distalno od mjesta stenozе dovodi do smanjenja postproceduralnog porasta CK-MB za 53% odnosno cTnT za 63% (99).

Izneseni podaci govore nam da, osim dobro dokumentirane koristi dugotrajne terapije u liječenju koronarnih bolesnika, beta blokatori posjeduju i periintervencijski kardioprotektivni učinak.



## *3. BIOKEMIJA SRČANOG MIŠIĆA*

### *3.1. Metabolizam ugljikohidrata*

Glukoza kruži u krvi u slobodnom obliku. U normalnim uvjetima njezina koncentracija iznosi 5 mmol/l. Stanice je primaju, i u citosolu fosforilacijom iz nje nastaje glukoza-6-fosfat. Isti spoj nastaje i kod mobilizacije rezervi glikogena fosforolizom preko glukoza-1-fosfata. Glukoza-6-fosfat je metabolički aktivan oblik glukoze koji može ulaziti u mnoge metaboličke putove.

#### *3.1.1. Embden-Meyerhofov put razgradnje*

Ovaj put razgradnje, nazvan još i glikoliza, kvantitativno je najvažniji kod većine organa, pa tako i srca. On se odvija u citosolu i vodi preko fruktoza-6-fosfata do fruktoza-1,6-bisfosfata. Fruktoza-6-fosfat-kinaza je ključni enzim Embden-Mayerhofova lanca jer je ta fosforilacija praktički ireverzibilna. Konačan proizvod je piruvat koji anaerobno prelazi u laktat, a aerobno u aktiviranu octenu kiselinu (acetil-CoA).

### *3.1.2. Oksidativna dekarboksilacija*

U aerobnom metabolizmu ugljikohidrata ubacuje se piruvat, konačni produkt Embden-Meyerhofova puta razgradnje, u mitohondrije gdje se na multienzimskom kompleksu oksidativno dekarboksilira. Redukcijom nastaje acetil-CoA, uz sudjelovanje većeg broja koenzima. Pri tome nastaje NADH koji se reoksidira u respiratornom lancu.

### *3.2. Metabolizam masti*

Masti su najvažnije intracelularne rezervne tvari. Pri metabolizmu masti razlikujemo lipogenetsko i lipolitičko stanje metabolizma. Kod lipogenetskog stanja ishrana je bogata, pa se višak pretvara u mast koja se pohranjuje u mastocitima (npr. u potkožnom masnom tkivu). Kod lipolitskog stupnja mobiliziraju se rezerve i koriste za opskrbu organizma energijom.

Razgradnja masti počinje hidrolizom u masne kiseline i glicerol. Masne kiseline prenose se krvotokom povezane s albuminom. Intracelularno se uz utrošak ATP prevode u CoA-spojeve i kao esteri karnitina ubacuju u mitohondrije. Tu se razgrađuju beta-oksidacijom. Odlučujući korak je cijepanje beta-okso-acil-CoA-spoja u acetil-CoA i u kraći acil-CoA-spoj koji može prijeći više puta isti put razgradnje, dok se cijeli dugi lanac ne razgradi u podjedinice od dva ugljikova atoma ( $C_2$ -jedinica).

### *3.3. Aktivirana octena kiselina*

Nije pretjerano reći da je aktivirana octena kiselina (acetil-CoA) zauzima središnje mjesto u metabolizmu. Njezina energijom bogata tioesterska veza ne služi kao izvor energije, već omogućava visoku reaktivost ovog međuprodukta.

U mitohondrijima se provode najvažnije reakcije za dobivanje acetil-CoA. To su ranije opisana beta-oksidacija masnih kiselina i oksidativna dekarboksilacija piruvata, koji potječe prvenstveno od razgradnje glukoze Embden-Mayerhofovi putem. U mitohondrijima se provodi ubacivanje C<sub>2</sub>-jedinica u obliku acetil-CoA u citratni ciklus gdje dolazi do konačne razgradnje.

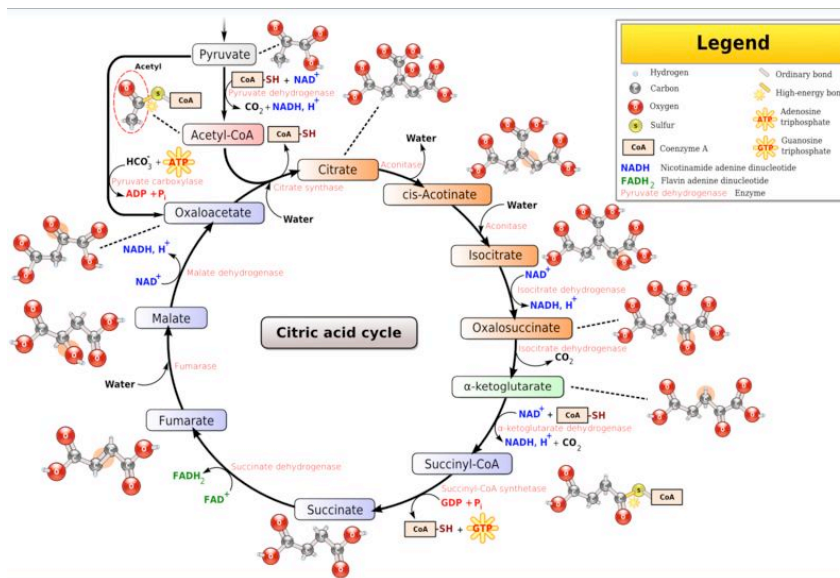
### *3.4. Ciklus limunske kiseline i respiratorni lanac*

Krajnji proizvodi metabolizma jesu u prvom redu voda i ugljik-dioksid. Ugljik-dioksid nastaje pretežno dekarboksilacijom u ciklusu limunske kiseline, a voda pri biološkoj oksidaciji u respiratomom lancu. Budući da se razgradnja glavnih prehrambenih proizvoda, ugljikohidrata, masti i proteina, završava istim procesima, to ne začinjuje da se oni u hrani mogu međusobno nadomještavati za dobivanje energije tj. sintezu ATP.

### 3.4.1. Citratni ciklus

Biološka je važnost citratnog ciklusa (Krebsov ciklus) u razgradnji octene kiseline (koja ulazi u proces u obliku acetil-CoA), u ugljik-dioksid i vodik uz sudjelovanje 2 molekule vode. Acetil-CoA nastaje uglavnom u dva reakcijska niza: razgradnjom masnih kiselina i razgradnjom ugljikohidrata.

Ciklus počinje kondenzacijom acetil-CoA s oksalacetatom u citrat, koji je ciklusu dao ime. Izomerizacija dovodi do izocitrata, a dehidrogeniranje i dekarboksilacija do 2-oksoglutarata. Zatim se uključuje oksidativna dekarboksilacija dajući sukcinil-CoA, koji se prevodi u sukcinat, uz dobivanje 1 molekule ATP. Sukcinat se dalje dehidrogenira (s flavoproteinom) u fumarat. Adicija vode i dehidrogeniranje daju ponovo oksalacetat, čime je krug zatvoren (slika 7).



**Slika 7.** Prikaz citratnog ciklusa (preuzeto sa

<http://vincentimbe.wordpress.com/2007/11/13/glycolysis-and-krebs-cycle/>)

### *3.4.2. Respiratorni lanac i sinteza ATP*

U ciklusu limunske kiseline stvara se samo jedan ATP, i to u toku oksidativne dekarboksitacije 2-oksoglutarne kiseline. No ovdje se stvara glavna količina ugljik-dioksida. Stvarna pretvorba energije koja je povezana s razgradnjom hranjivih tvari postiže se u respiratornom lancu, gdje se reducirani koenzim (NADH) oksidira različitim enzimima biološke oksidacije i na kraju s kisikom iz udahnutog zraka pa nastaje voda. Stvaranje vode povezano je uz izgradnju kemiosmotskog gradijenta, koji omogućuje fosforilaciju ADP. Za 1 mmol NADH koji se oksidira nastaju 3 mola ATP. Fosforilacija u respiratornom lancu je najizdašniji izvor slobodne kemijske energije, a odvija se na unutrašnjoj membrani mitohondrija.

### *3.5. Energetski metabolizam srčanog mišića*

Mišići kemijsku energiju pretvaraju u mehanički rad. Kao izvor kemijske energije služi ATP. On se proizvodi u samom mišiću, najčešće oksidacijom hranjivih tvari.

### *3.5.1. Mišićni enzimi*

Sastav enzima u pojedinim mišićima može biti vrlo različit. Mišići koji u kratkom vremenu trebaju proizvesti veliki radni učinak (npr. mišići potrebni za dizanje tereta) pokrivaju svoju potrebu za energijom najčešće anaerobnom glikolizom. Zato su u skeletnoj muskulaturi potrebni enzimi glikolize prisutni u visokoj koncentraciji, te čine >70 % topljivih proteina. S druge strane postoje mišići poput srčanog, koji moraju neprekidno raditi. Takav mišić radi aerobno i pri tom kao izvor energije u prvom redu koristi mast. On sadrži veliku količinu mitohondrija koji imaju mnogo enzima respiratomog lanca. Osim toga, sadrži još i poseban nosilac kisika, mioglobin, koji reverzibilno ali s visokim afinitetom veže molekule kisika.

### *3.5.2. Energijom bogati fosfati*

Adenozin-trifosfat je stvarna "aktivna supstancija" mišića, njegovo hidrolitičko cijepanje daje energiju potrebnu za kontrakciju. Daljnji energijom bogati fosfat je kreatin-fosfat, koji se nalazi u ravnoteži sa ATP. Kreatin-fosfat sadrži rezervu energije koja se u svakom času može iskoristiti za regeneraciju ATP.

Na kraju, može se iskoristiti još i slobodna energija nastala cijepanjem ADP. U mišiću postoji enzim miokinaza ili adenilatkinaza koji katalizira sljedeću reakciju:

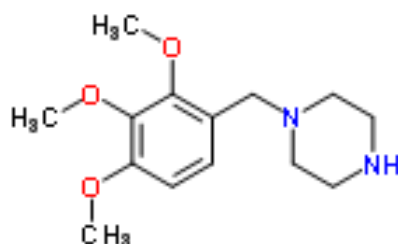


U ravnoteži se nalaze sva tri fosfata u približno istoj koncentraciji. Tako se ATP može stvoriti na račun ADP ili obratno. AMP se može fosforilirati u ADP (te u određenim uvjetima, npr. u respiratornom lancu, dalje u ATP).

## 4. TRIMETAZIDIN

U procesu beta-oksidacije masnih kiselina sudjeluju 4 enzima: acil-CoA dehidrogenaza, enoil-CoA hidrataza, L-3-hidroksiacil-CoA dehidrogenaza i 3-ketoacil-CoA tiolaza. Svaki od ovih enzima ima nekoliko izoformi koje se razlikuju po specifičnosti za duljinu lanca masnih kiselina što naposljetku omogućuje njihovu potpunu oksidaciju u sukcesivnim ciklusima (100).

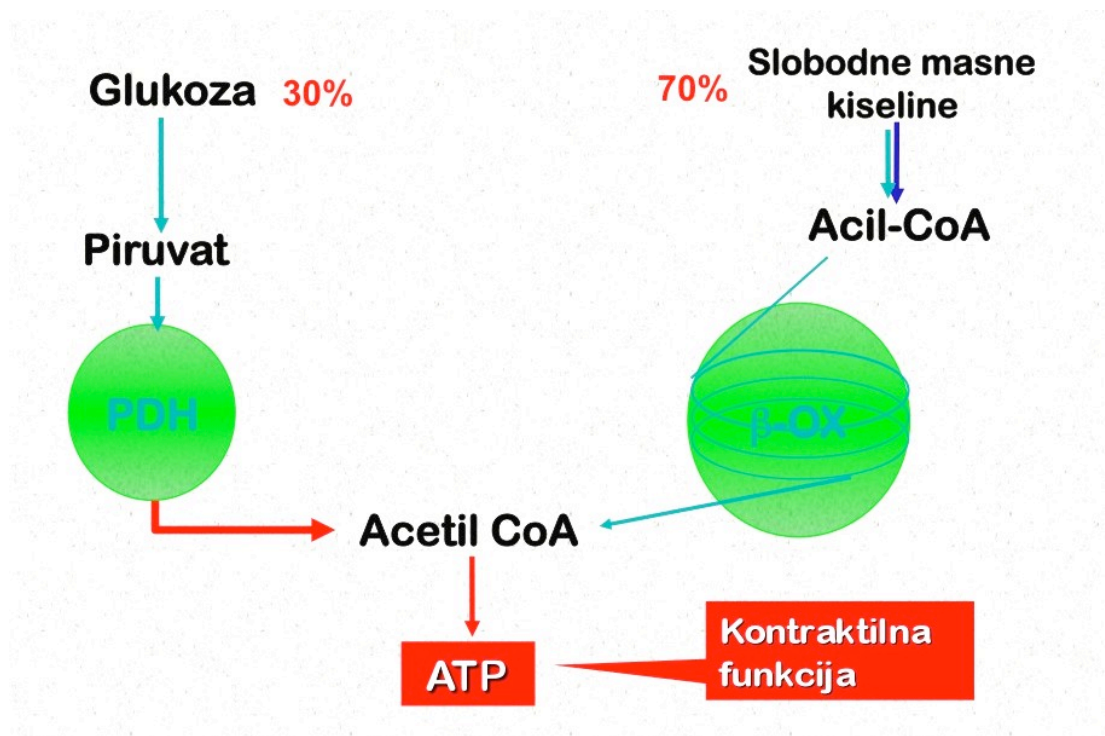
Trimetazidin (slika 8) je supstanca koja ne djeluje ni na jednu izoformu prva 3 enzima, ali je potentan inhibitor dugolančane 3-ketoacil-CoA tiolaze, posljednjeg enzima u lancu beta-oksidacije masnih kiselina (101).



**Slika 8.** Molekula trimetazidina (1-[2,3,4-trimetoksibenzil] piperazin dihidroklorid), (ustupljeno ljubaznošću tvrtke Servier)



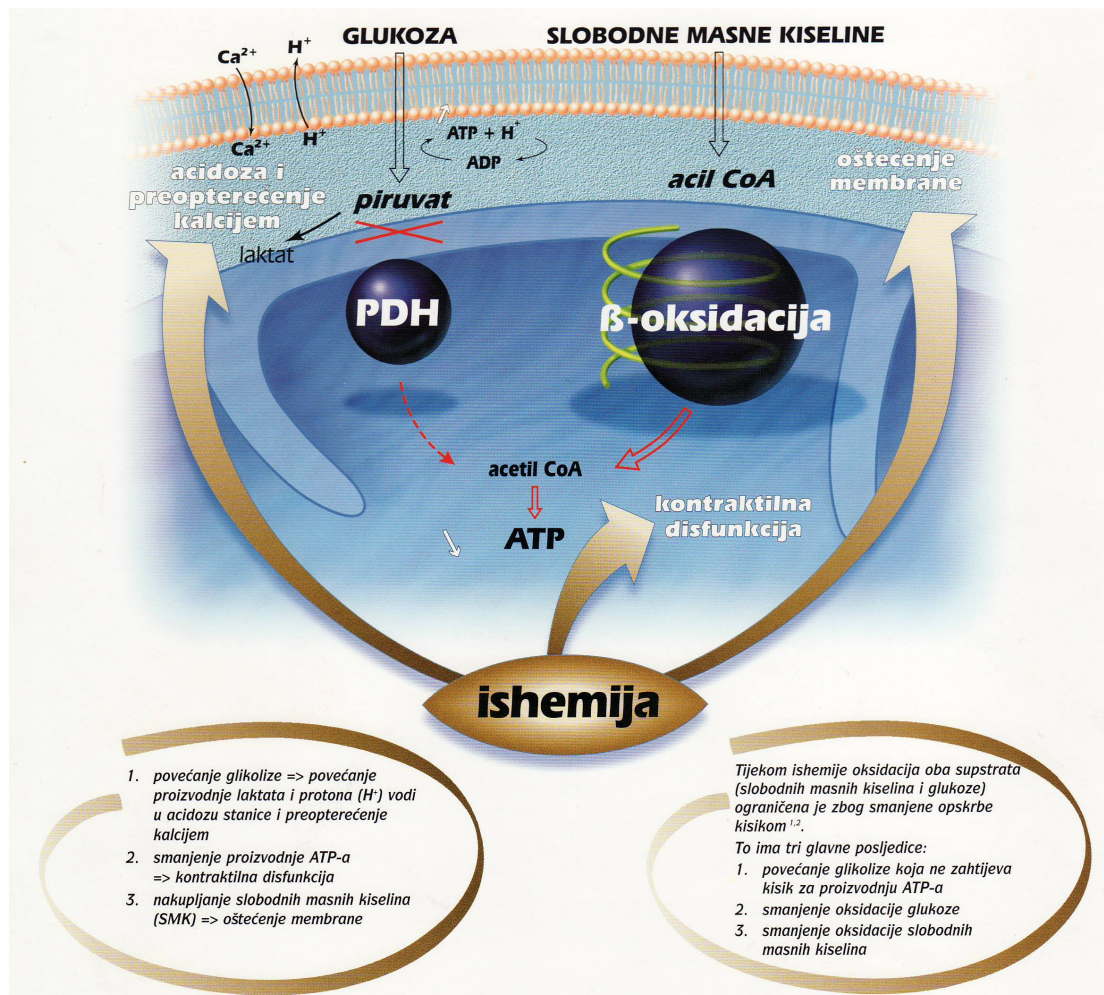
U uvjetima normalne opskrbe kisikom srčani mišić 70% energetske potrebe zadovoljava razgradnjom slobodnih masnih kiselina (SMK) u lancu beta-oksidacije, dok se 30% energije dobiva oksidacijom glukoze (slika 9).



**Slika 9.** Energetski metabolizam srca u uvjetima normalne opskrbe kisikom (ustupljeno ljubaznošću tvrtke Servier)

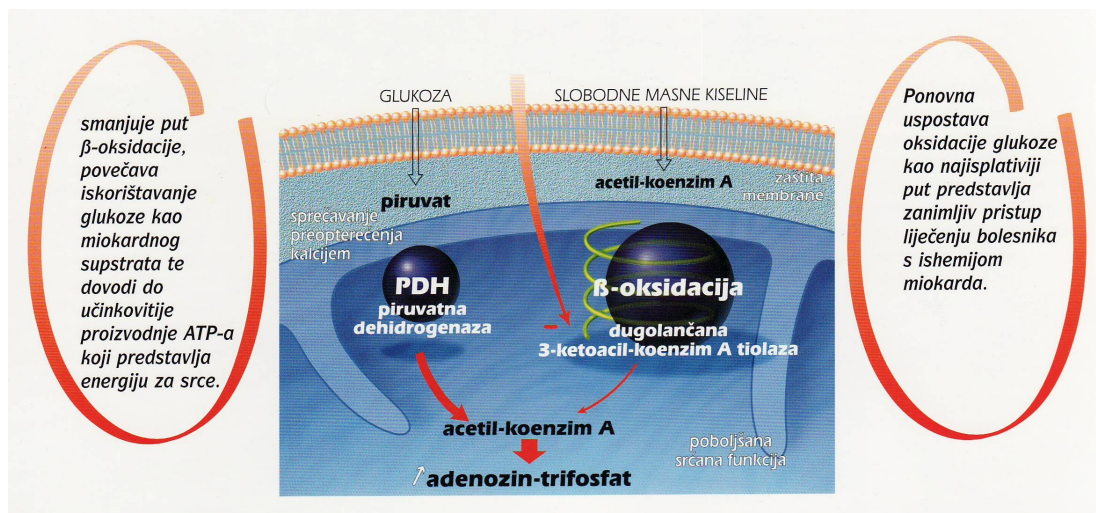
Oba ova procesa su aerobna pa u uvjetima hipoksije kompetiraju za ograničenu količinu kisika u stanici. Piruvat dehidrogenaza (PDH) je ključan enzim za oksidativnu razgradnju glukoze koji katalizira pretvorbu piruvata u acetil-CoA. U stanjima smanjene dostupnosti kisika dolazi do povećane beta-oksidacije masnih kiselina što uzrokuje inhibiciju PDH, te se kao izvor aktivirane octene kiseline za Krebsov ciklus uglavnom koriste

SMK uz cijeli niz nepovoljnih učinaka (102,103). Naime, povećanje intracelularne koncentracije SMK dovodi do direktnog oštećenja stanične membrane. S druge strane, u uvjetima suprimirane oksidacije glukoze, glikolizom nastali piruvat metabolizira se anaerobno do laktata što uzrokuje acidozu i preopterećenje stanice kalcijem. Opisane promjene za posljedicu imaju narušavanje strukturnog integriteta stanice, te oštećenje kontraktilne funkcije (slika 10).



**Slika 10.** Energetski metabolizam srca u uvjetima hipoksije (ustupljeno ljubaznošću tvrtke Servier)

Primjena trimetazidina (TMZ) dovodi do promjene u izboru staničnog supstrata za proizvodnju energije, te glavni izvor acetil-CoA za Krebsov ciklus postaje oksidacija glukoze. Naime, TMZ inhibicijom zadnjeg enzima u lancu direktno ometa proces beta-oksidacije masnih kiselina što posredno pojačava aktivnost PDH, te ubrzava proces oksidacije glukoze (104). S druge strane, TMZ ne ubrzava glikolizu već ju stavlja u ravnotežu s procesom oksidacije glukoze, čime se izbjegava stvaranje viška piruvata, te njegova anaerobna pretvorba u laktat. Stoga ovakva promjena staničnog metabolizma, osim što omogućava učinkovitiju proizvodnju ATP-a, dovodi i do smanjenja acidoze i preopterećenja ionima kalcija, što je od presudne važnosti za preživljavanje u uvjetima hipoksije (slika 11).



**Slika 11.** Energetski metabolizam srca u uvjetima hipoksije nakon primjene trimetazidina (ustupljeno ljubaznošću tvrtke Servier)

Da je inhibicija beta-oksidacije uz istovremeno povećanje oksidacije glukoze u stanjima smanjene opskrbe srčane mišićne stanice poželjna i energetske učinkovita, razvidno je iz činjenice da se prilikom korištenja glukoze za dobivanje acetil-CoA u aerobnim uvjetima, iz jedne molekule kisika dobiju čak 6,4 molekule ATP-a. S druge strane, ako kao supstrat za stvaranje acetil-CoA služe SMK, jedna molekula kisika biti će dostatna za sintezu svega 5,6 molekula ATP-a (tablica 1), (105).

**Tablica 1.** *Usporedba energetske učinkovitosti oksidacije glukoze i beta-oksidacije masnih kiselina u aerobnim uvjetima*

	<b>Utrošak O<sub>2</sub></b>	<b>Proizvedeno ATP-a</b>	<b>ATP/po molekuli O<sub>2</sub></b>
<b>Glukoza</b>	<b>5</b>	<b>32</b>	<b>6.4</b>
<b>Stearinska kiselina (18C)</b>	<b>26</b>	<b>147</b>	<b>5.6</b>

Zaključno se može reći da promjene u energetske metabolizmu stanice uzrokovane trimetazidinom omogućavaju ne samo preživljavanje stanica miokarda, nego i očuvanje njihove kontraktilne funkcije u uvjetima nedovoljne opskrbe kisikom.

*CILJ I SVRHA  
ISTRAŽIVANJA*

U uvodu prikazana farmakoterapija daje se s ciljem prevencije nastanka periproceduralne embolizacije mikrovaskulature. Koliko kod ona u tome bila uspješna, razvidno je da će u najboljem slučaju smanjiti njenu učestalost, ali je zasigurno neće uspjeti u cijelosti spriječiti. Upravo stoga se javlja potreba za drugim vidom periintervencijske farmakoterapije koja bi za cilj imala prevenirati nekrozu kardijalnih miocita izloženih ishemiji nastaloj usljed mikroembolizacije. Kao što je u uvodu već navedeno, modificiranje metabolizma tih stanica omogućava im preživljenje u uvjetima hipoksije, optimizirajući potrošnju kisika potrebnu za proizvodnju energije koja je potrebna za održanje njihovog integriteta i funkcije.

Hipoteza ovog istraživanja je da će standardna antitrombocitna i antikoagulantna terapija u kombinaciji s trimetazidinom uzetim prije elektivne PCI, dovesti do dodatnog smanjenja periproceduralnog oštećenja miokarda.

Periproceduralno oštećenje miokarda detektirano je i praćeno serijskim određivanjem serumske koncentracije troponina I kao najosjetljivijeg i visoko specifičnog biljega. Uspoređene su vrijednosti u grupi bolesnika koji su prije zahvata, uz standardnu antitrombocitnu terapiju (ASK i klopogrel), uzimali trimetazidin s vrijednostima kontrolne skupine, liječene standardnom terapijom.

Očekivani znanstveni doprinos ove doktorske disertacije sastojao bi se (u slučaju potvrđivanja radne hipoteze) u uvođenju trimetazidina u standardnu terapiju bolesnika kod kojih je planirana perkutana intervencija na koronarnim arterijama čime bi se umanjio rizik od nastanka neželjenih periproceduralnih kardiovaskularnih komplikacija.

# *ISPITANICI I METODE*



## *ISPITANICI*

Provedeno je prospektivno, randomizirano istraživanje u koje je inicijalno randomizirano 68 bolesnika s angiografski dokazanim suženjem samo jedne od tri glavne koronarne arterije (LAD, Cx, RCA) većim od 70%, kod kojih je indicirana elektivna PCI. Ispitanici koji su ispunili zadane koronarografske kriterije za uključivanje u studiju randomizirani su u dvije skupine od po 34. Prva je, osim standardnom dvojnog antitrombocitnom terapijom (acetilsalicilna kiselina 100 mg, klopidogrel 75 mg dnevno), liječena i trimetazidinom (60 mg dnevno) tijekom 15 dana prije termina elektivne PCI. Druga skupina bila je kontrolna, a bolesnici su prije zahvata uzimali standardnu dvojni antitrombocitnu terapiju.

U studiju nisu uključivani bolesnici s akutnim koronarnim sindromom, bubrežnim zatajenjem, alergijom na acetilsalicilnu kiselinu i/ili klopidogrel, te bolesnici koji su prethodno liječeni trimetazidinom.

## *METODE*

Istraživanje je provedeno u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb, prema propisima Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu i Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Na početku intervencije dobili su 100 IU/kg nefrakcioniranog heparina u bolusu. Perkutana koronarna intervencija na ciljnoj leziji koronarne arterije učinjena je standardnom tehnikom s transfemoralnim pristupom. U svim slučajevima bila je mandatorna direktna implantacija stenta, bez balonske predilatacije, uz jednokratnu inflaciju balona u



trajanju od 20 sekundi. U slučajevima kada se ukazala potreba za balonskom predilatacijom, postdilatacijom, implantacijom dodatnog stenta ili primjenom Gp IIb/IIIa inhibitora za vrijeme PCI i u neposrednom postintervencijskom periodu, bolesnici su sekundarno isključeni iz studije nakon randomizacije.

Svim je ispitanicima prije upućivanja u laboratorij za kateterizaciju srca na postupak elektivne PCI uzeto 5 mL krvi za određivanje bazalne koncentracije troponina I (T0). Potom su tijekom iduća dva dana hospitalizacije, kod svakog bolesnika uzeta još po 4 uzorka krvi radi određivanja dinamike i maksimalnog porasta cTnI kao odraza veličine periproceduralnog oštećenja miokarda. Drugo uzimanje krvi (T 4) učinjeno je nakon 4 sata, treće (T 12) nakon 12 sati, četvrto (T 24) nakon 24 sata i posljednje, peto (T 48) 48 sati nakon završetka PCI.

Krv je uzeta u epruvete bez antikoagulansa i čuvana je na sobnoj temperaturi 20 minuta radi stvaranja ugruška. Potom su uzorci centrifugirani na 3000 okretaja/min., tijekom 10 minuta. Dobiveni serum odliven je u nove epruvete i pohranjen na -70°C do trenutka analize. Svi uzorci su kodrani, te osoblje koje je radilo bikemijsku analizu nije znalo ni kojem ispitaniku pripada koji uzorak niti u koju je skupinu randomiziran.

Serumska koncentracija troponina I određivana je u Kliničkom zavodu za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb. Korištena je enzim imunokemijska metoda na uređaju Abbott ARCHITECT® (Abbott Laboratories Inc., 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, USA). Svi pohranjeni uzorci testirani su u jednoj seriji s istim setom reagensa.

## STATISTIČKA OBRADA

Kolmogorov-Smirnovljev testom nije dokazana normalna raspodjela varijabli u uspoređivanim podskupinama bolesnika. Stoga su za statističku analizu odabrane neparametrijske metode. Kontinuirane varijable prikazane su pomoću medijana i interkvartilnog raspona, a kategoričke varijable kao apsolutna i relativna frekvencija.

Za usporedbu raspodjela kontinuiranih varijabli korišten je Mann-Whitney U-test. Za usporedbu raspodjela kategoričkih varijabli korišten je  $\chi^2$ -test. Statistička značajnost postavljena je na  $\alpha=0.05$ .

# *REZULTATI*

Od 68 randomiziranih bolesnika s jednožilnom koronarnom bolesti kod kojih je učinjena elektivna PCI radi liječenja stabilne angine pektoris, iz podskupine liječene trimetazidinom sekundarno su iz studije isključena 4 bolesnika. Kod dvoje bolesnika bila je nužna balonska postdilatacija radi suboptimalnog inicijalnog rezultata. Kod preostalih dvoje, PCI je bila komplicirana nastankom neokluzivne disekcije stijenke koronarne arterije koja je zahtijevala implantaciju dodatnog stenta.

U kontrolnoj podskupini su također sekundarno isključena 4 bolesnika. Kod troje je bila potrebna dodatna inflacija balona radi suboptimalnog rezultata. Kod jednog bolesnika je PCI bila komplicirana kompromitiranim protokom kroz tretiranu koronarnu arteriju radi čega je bila nužna primjena Gp IIb/IIIa inhibitora.

Naposlijetku je u ispitivanje uključeno 60 bolesnika. Ispitivana populacija sastojala se od 30 bolesnika u podskupini liječenoj TMZ i 30 bolesnika u kontrolnoj podskupini.

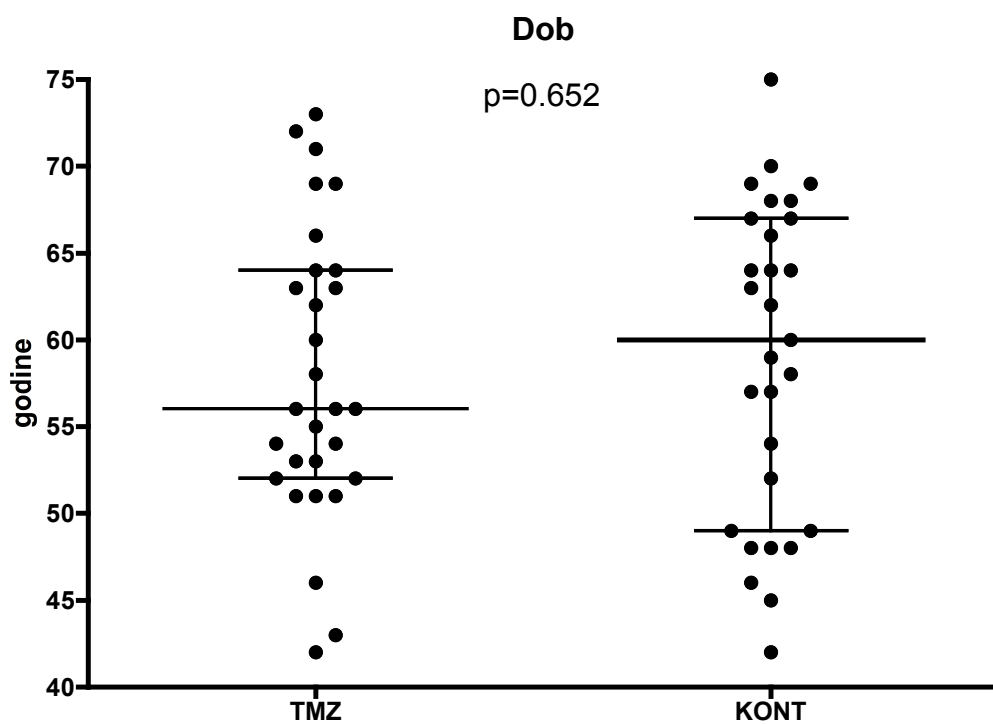
Bolesnici su dobro podnosili terapiju trimetazidinom, te nije zabilježena ni jedna nuspojava kako u prehospitalnom periodu, tako i tijekom hospitalnog praćenja.

Demografske i kliničke karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2.** Demografske i kliničke osobine ispitanika

	TMZ	kontrola	p vrijednost
Dob, godine, medijan	56	60	0,652
Spol, muški, n (%)	27 (90)	26 (87)	0,687
Pušenje, n (%)	13 (43)	12 (40)	0,793
Šećerna bolest, n (%)	7 (23)	5 (17)	0,519
Hiperlipoproteinemija, n (%)	21 (70)	23 (77)	0,559
Hipertenzija, n (%)	19 (63)	22 (73)	0,405
Beta-blokatori, n (%)	8 (27)	10 (33)	0,573
Statini, n (%)	13 (43)	14 (47)	0,795

Medijan dobi ispitanika u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosio je 56 godina (interkvartilni raspon 52-64 godine), a u kontrolnoj podskupini 60 godina (interkvartilni raspon 49-67 godine). Dobna razlika među podskupinama nije bila statistički značajna (slika 12).



**Slika 12.** Usporedba dobi između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine. Središnja vodoravna crta označava medijan, gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu, a točke pojedinačne varijable.

Razdioba po spolu pokazuje da prevladavaju muškarci, u podskupini liječenoj trimetazidinom bilo ih je 27 (90%), a u kontrolnoj podskupini 26 (87%). Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

Pušača je u podskupini liječenoj trimetazidinom bilo 13 (43%), a u kontrolnoj podskupini 12 (40%). Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

U podskupini liječenoj trimetazidinom bilo je 7 (23%) dijabetičara, dok ih je u kontrolnoj podskupini bilo 5 (17%). Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

Hiperlipoproteinemija je nađena kod 21 (70%) bolesnika u podskupini liječenoj trimetazidinom, te kod 23 (77%) bolesnika u kontrolnoj podskupini. Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

U podskupini liječenoj trimetazidinom bilo je 19 (63%) bolesnika s arterijskom hipertenzijom, dok ih je u kontrolnoj podskupini bilo 22 (73%). Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

Od lijekova s potencijalnim učinkom na nastanak PMI, ispitivana je učestalost uzimanja beta-blokatora i statina.

U trimetazidinskoj podskupini 8 (27%) bolesnika liječeno je beta-blokatorima, a u kontrolnoj podskupini 10 (33%). Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

Statine je uzimalo 13 (43%) bolesnika iz trimetazidinske podskupine, te 14 (47%) bolesnika iz kontrolne podskupine. Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 2).

Raspodjela koronarnih arterija na kojima je rađen intervencijski zahvat prikazana je u tablici 3.

**Tablica 3.** *Tretirane arterije*

Žila	TMZ	Kontrola	p vrijednost
LAD, n (%)	11 (37)	17 (57)	0,121
Cx, n (%)	6 (20)	4 (13)	0,489
RCA, n (%)	13 (43)	9 (30)	0,284

U podskupini liječenoj trimetazidinom intervencija je rađena na 11 (37%) LAD, u kontrolnoj podskupini na 17 (57%) LAD. Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 3).

U podskupini liječenoj trimetazidinom intervencija je rađena na 6 (20%) Cx, u kontrolnoj podskupini na 4 (13%) Cx. Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 3).

U podskupini liječenoj trimetazidinom intervencija je rađena na 13 (43%) RCA, u kontrolnoj podskupini na 9 (30%) RCA. Nije nađena statistički značajna razlika među podskupinama (tablica 3).

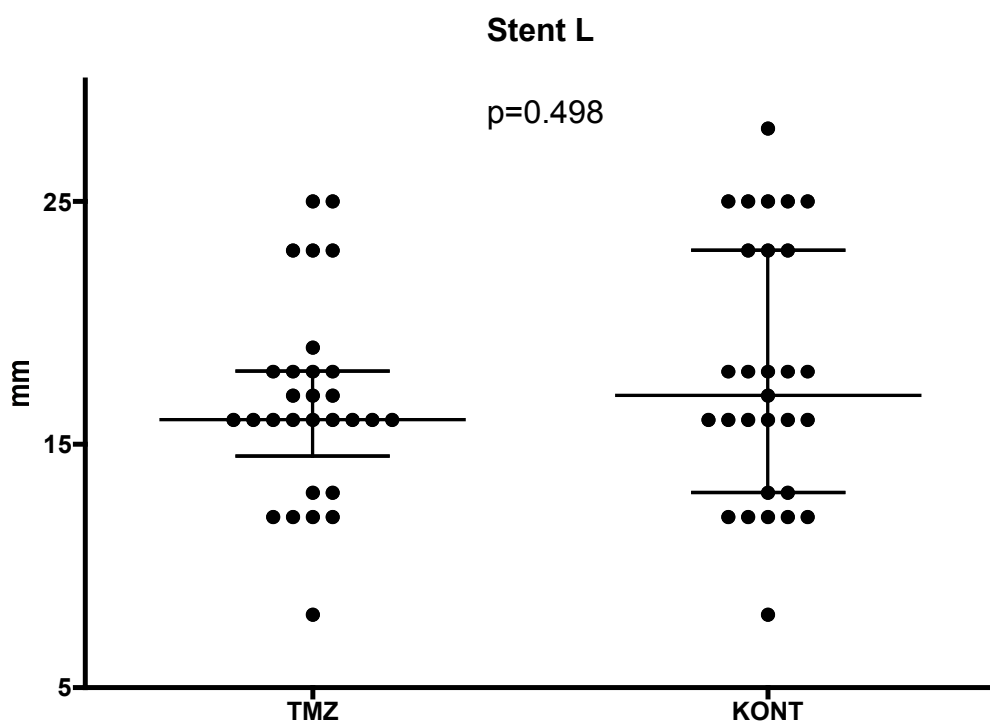
Proceduralne karakteristike prikazane su u tablici 4.

**Tablica 4.** *Proceduralne karakteristike*

	TMZ	kontrola	p vrijednost
Dužina stenta (mm), medijan	16	17	0,498
Promjer stenta (mm), medijan	3	3	0,654
Tlak ekspanzije stenta (atm), medijan	16	17	0,726



Dužina implantiranog stenta u podskupini liječenoj trimetazidinom bila je 16 mm (interkvartilni raspon 14-18 mm), a u kontrolnoj podskupini 17 mm (interkvartilni raspon 13-23 mm). Nije nađena statistički značajna razlika u duljini stenta među podskupinama (slika 13).



**Slika 13.** Usporedba dužine implantiranog stenta između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine. Središnja vodoravna crta označava medijan, gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu, a točke pojedinačne varijable.





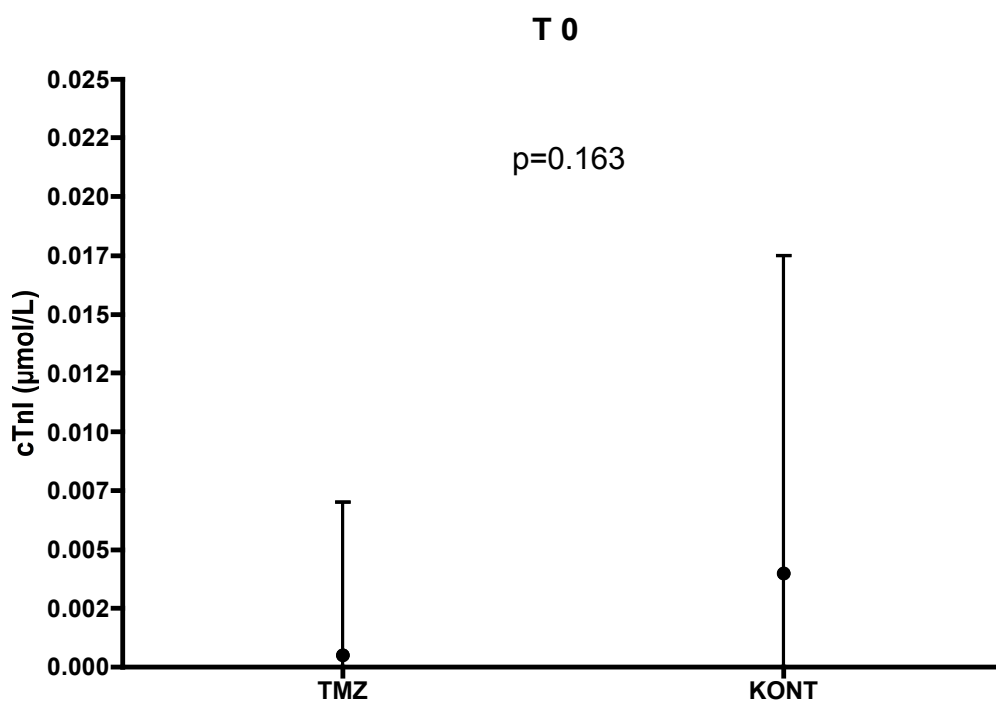
Iz iznesenih podataka evidentno je da među podskupinama nisu postojale značajne razlike u dobi, prisustvu čimbenika rizika za razvoj ishemijske bolesti srca, uzimanju relevantnih lijekova, raspodjeli tretiranih koronarnih arterija, te promjeru, dužini i maksimalnom tlaku ekspanzije implantiranih stentova. Iz toga se može zaključiti da je rizik nastanka PMI bio podjednak u obje podskupine, te da se eventualne razlike s visokom vjerojatnošću mogu pripisati učinku trimetazidina.

Vrijednosti serumskih koncentracije cTnI dobivenih tijekom serijskog praćenja kroz 48 sati od učinjenog intervencijskog zahvata na koronarnoj arteriji prikazane su u tablici 5.

**Tablica 5.** Vrijedosti cTnI po satima ( $\mu\text{mol/L}$ )

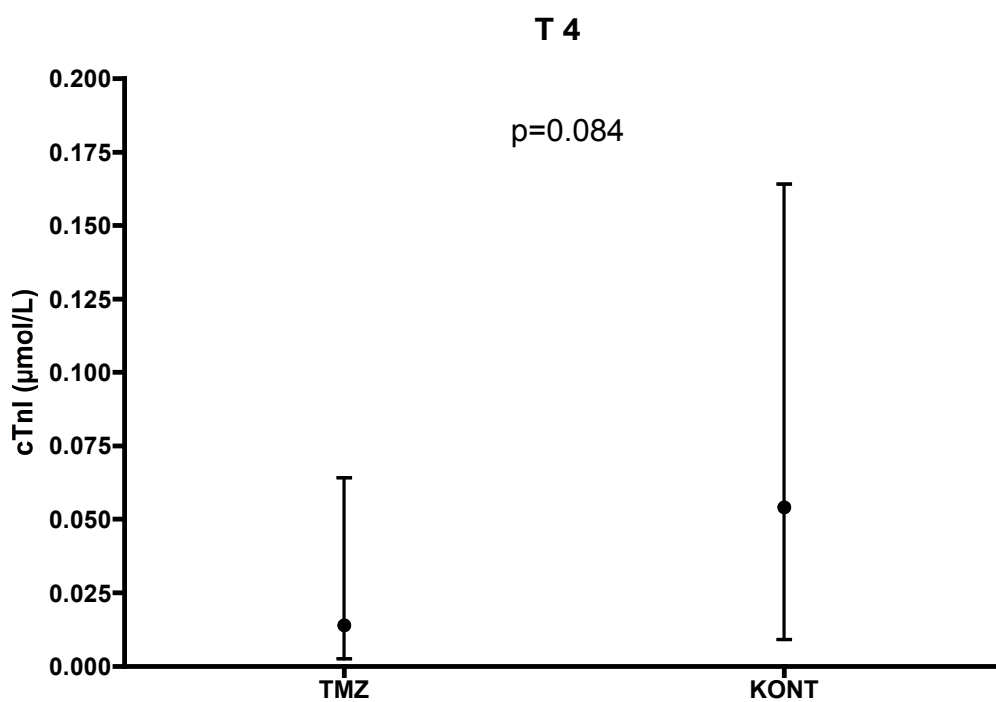
Vrijeme (sati)	TMZ	Kontrola	p vrijednost
T 0, medijan	0,0005	0,0040	0,163
T 4, medijan	0,0140	0,0540	0,084
T 12, medijan	0,0460	0,2130	0,002
T 24, medijan	0,0460	0,1375	0,020
T 48, medijan	0,0230	0,1040	0,029

Serumska koncentracija cTnI prije PCI u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosila je 0,0005  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,000-0,0007), a u kontrolnoj podskupini 0,0040  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,000-0,0170). Razlika među podskupinama nije bila statistički značajna (slika 16).



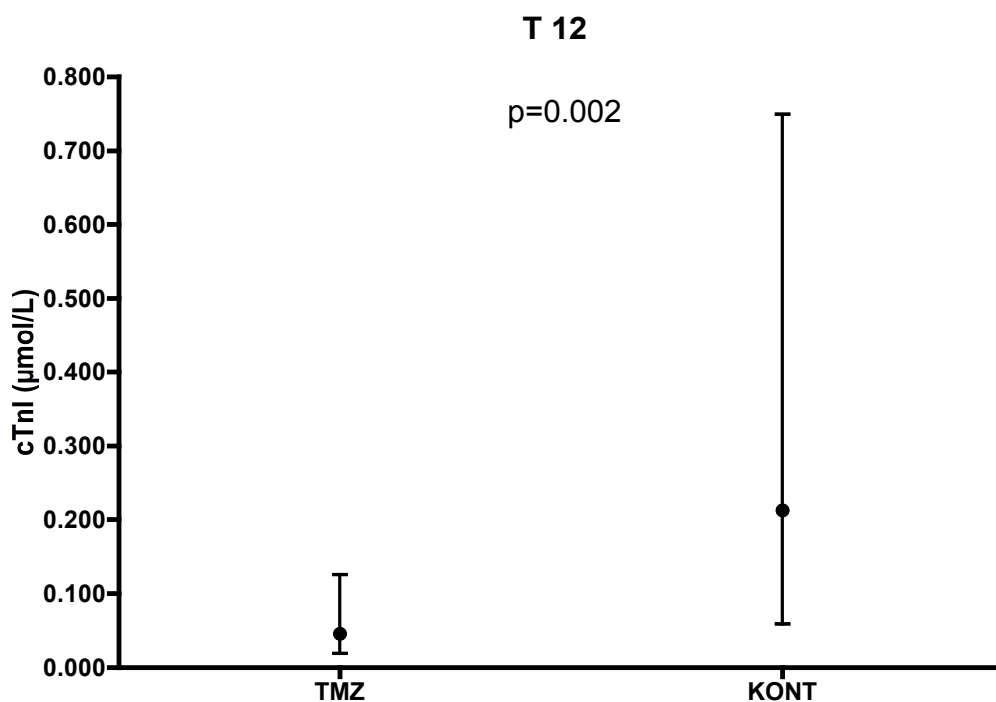
**Slika 16.** Usporedba serumske koncentracije cTnI između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine prije učinjene PCI. Točka označava medijan, a gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.

Serumska koncentracija cTnI 4 sata nakon učinjene PCI u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosila je 0,0140  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0043-0,0635), a u kontrolnoj podskupini 0,0540  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0110-0,1620). Razlika među podskupinama nije bila statistički značajna (slika 17).



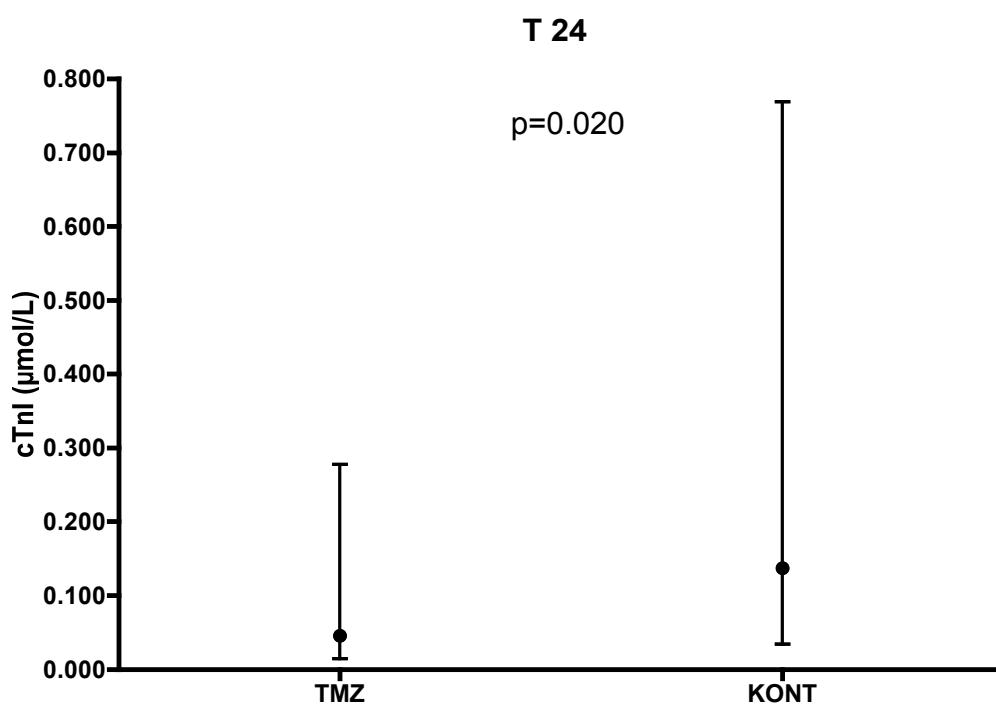
**Slika 17.** Usporedba serumske koncentracije cTnI između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine 4 sata nakon učinjene PCI. Točka označava medijan, a gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.

Serumska koncentracija cTnI 12 sati nakon učinjene PCI u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosila je 0,0460  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0190-0,1250), a u kontrolnoj podskupini 0,2130  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0610-0,7300). Razlika među podskupinama bila je statistički značajna (slika 18).



**Slika 18.** Usporedba serumske koncentracije cTnI između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine 12 sati nakon učinjene PCI. Točka označava medijan, a gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.

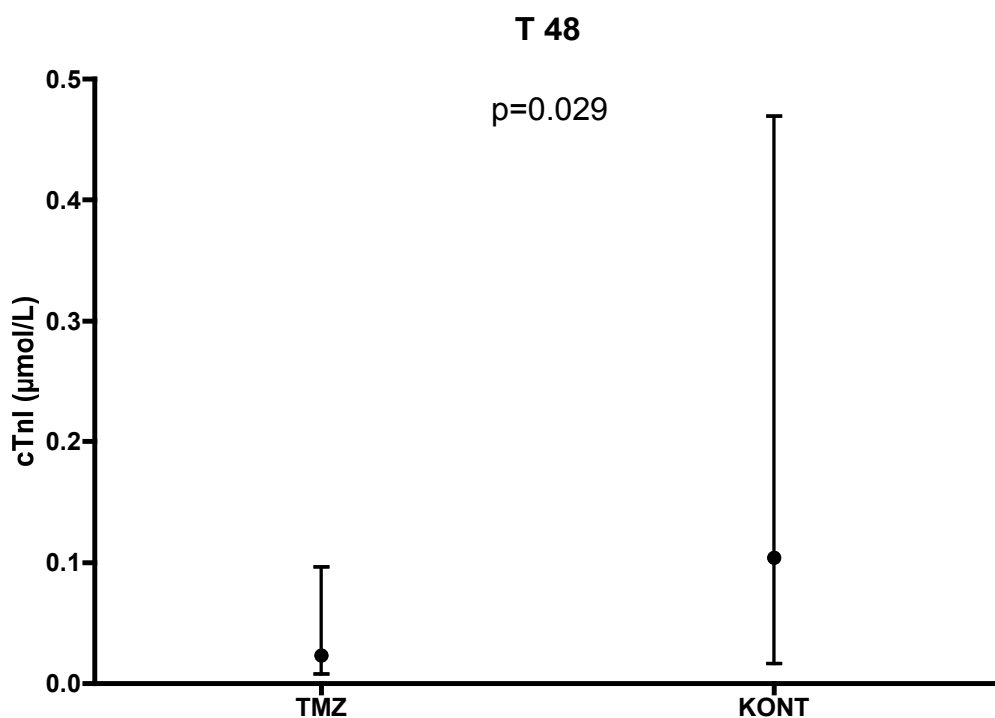
Serumska koncentracija cTnI 24 sata nakon učinjene PCI u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosila je 0,0460  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0160-0,291), a u kontrolnoj podskupini 0,1375  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0610-0,7300). Razlika među podskupinama bila je statistički značajna (slika 19).



**Slika 19.** Usporedba serumske koncentracije cTnI između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine 24 sata nakon učinjene PCI. Točka označava medijan, a gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.

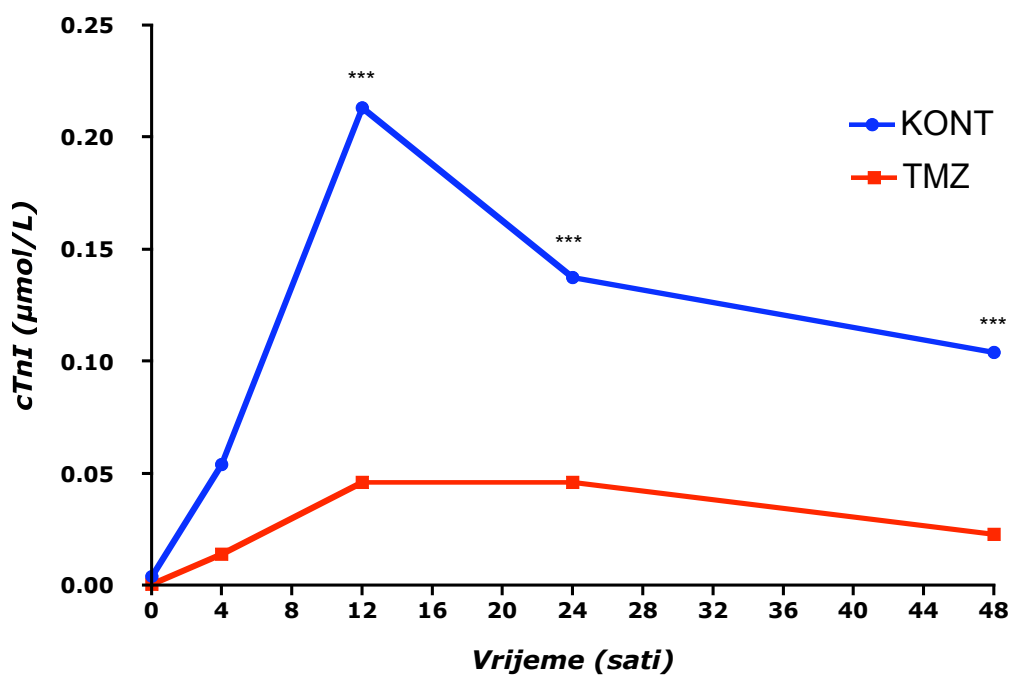


Serumska koncentracija cTnI 48 sati nakon učinjene PCI u podskupini liječenoj trimetazidinom iznosila je 0,0230  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0080-0,0950), a u kontrolnoj podskupini 0,1040  $\mu\text{mol/L}$  (interkvartilni raspon 0,0168-0,4655). Razlika među podskupinama bila je statistički značajna (slika 20).



**Slika 20.** Usporedba serumske koncentracije cTnI između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine 48 sati nakon učinjene PCI. Točka označava medijan, a gornja i donja vodoravna crta 25 i 75 percentilu.

Usporedni prikaz otpuštanja cTnI tijekom 48 sati od ekspanzije stenta pokazuje da se krivulje odvajaju već na samom početku i ostaju takvim tijekom cijelog razdoblja praćenja. Najveća razlika zamjetna je 12 sati nakon PCI kad razlika doseže statističku razinu značajnosti koju zadržava sve do 48 sata (slika 21).



**Slika 21.** Usporedba vremenskog tijeka otpuštanja cTnI u cirkulaciju između ispitivane (TMZ) i kontrolne (KONT) skupine. Simboli označavaju medijane. Na apscisi je vrijeme proteklo od ekspanzije stenta izraženo u satima. Na ordinati je serumska koncentracija cTnI u µmol/L. \*\*\*  $p < 0.05$

# *RASPRAVA*

Od samog početka izvođenja perkutanih intervencija na koronarnim arterijama bilo je jasno da postoji rizik nastanka komplikacija u vidu periproceduralne ozljede miokarda. To je bilo evidentno u slučajevima simptomatskih komplikacija poput disekcije stijenke koronarne arterije s kompromitiranim protokom, okluzije ogranka ili "no reflow" fenomena. Kasnije se spoznalo da je moguć nastanak asimptomatskog periproceduralnog oštećenja miokarda, čak i kod angiografski potpuno uspješne intervencije. Te spoznaje omogućilo je uvođenje osjetljivih i specifičnih biljega miokardne lezije u kliničku praksu.

Postoje brojni čimbenici o kojima ovisi nastanak PMI. Možemo ih podijeliti u demografske (dob), anatomske (nativna žila ili venska odnosno arterijska premosnica), angiografske (višestruke stenoze, prisustvo tromba), proceduralne (promjer i dužina stenta, tlak ekspanzije stenta, trajanje balonske inflacije, rotablacija, aterektomija, distalna protekcija), te farmakološke (antitrombocitna i antikoagulantna terapija, statini, beta blokatori).

Obje ispitivane podskupine nisu se razlikovale ni po demografskim karakteristikama, niti po prisustvu rizičnih čimbenika za razvoj ishemijske bolesti srca. Obje skupine su u jednakoj mjeri uzimale lijekove s potencijalnim učinkom na PMI. Antitrombocitna i antikoagulantna medikacija bila je potpuno standardizirana, kao i sam postupak izvođenja PCI.

Što se tiče koronarnih arterija, razvidno je da je u trimetazidinskoj podskupini tretirano više RCA, u kontrolnoj više LAD, dok je podjednaka bila učestalost intervencija na Cx. Obzirom da uočene razlike nisu dosegle razine statističke značajnosti može se isključiti utjecaj anatomske lokalizacije PCI na učestalost nastanka PMI u ispitivanim podskupinama.

Proceduralne karakteristike pokazale su ujednačenost u promjeru, duljini, te maksimalnom tlaku ekspanzije implantiranih stentova. Kao što je opisano u poglavlju o metodologiji, bilo je mandatorno direktno stentiranje i jednokratna inflacija balona za ekspanziju stenta što značajno homogenizira ispitivane podskupine u odnosu na mogućnost nastanka PMI. Na taj se način nastojao isključiti bilo kakav potencijalni utjecaj samog zahvata na ishod istraživanja.

Iz iznesenih činjenica evidentno je da je u obje podskupine rizik od nastanka PMI bio jednak.

Ovo prospektivno, randomizirano ispitivanje dokazalo je da uzimanje dnevne doze od 60 mg trimetazidina tijekom 15 dana prije zahvata smanjuje oštećenje miokarda nakon elektivne PCI na nativnoj koronarnoj arteriji. Kardioprotektivni učinak potvrđen je značajno manjim periintervencijskim otpuštanjem vrlo osjetljivog biljega miokardne lezije (cTnI) u podskupini liječenoj trimetazidinom.

Kada se pogleda kinetika otpuštanja cTnI nakon zahvata uočava se da nema razlike u koncentracijama cTnI određenim prije zahvata. Potom se krivulje serumske koncentracije cTnI počinju razdvajati. Kad usporedimo vrijednosti koncentracije cTnI 4 sata nakon PCI zamjećuje se veći porast u kontrolnoj skupini, međutim razlika u odnosu na trimetazidinsku skupinu još ne doseže statističku razinu značajnosti. To odgovara spoznajama o izlasku troponina I iz oštećenih kardijalnih miocita koje počinje 3 do 4 sata od nastanka lezije usljed otpuštanja njegovog manjeg dijela pohranjenog u citosolu kroz oštećenu staničnu membranu. Vrijednosti serumske koncentracije cTnI rastu od 4 do 12 sata nakon PCI usljed proteolize kontraktilnog aparata. Razlike među ispitivanim skupinama postaju statistički značajne u 12 satu nakon učinjene PCI, kada je registrirana najveća razlika među podskupinama. Statistički značajne razlike perzistiraju i 24, te 48 sati nakon PCI.

Rezultati su u suglasju s do sada publiciranim istraživanjima. Prvi dokazi o protektivnom učinku trimetazidina na periproceduralno oštećenje miokarda koje je bilo precizno kvantificirano određivanjem troponina, zabilježeni su tijekom postavljanja aortokoronarnih prenosnica. Tünerir i suradnici su u prospektivnoj, randomiziranoj studiji na ukupno 30 bolesnika, serijskim praćenjem serumske koncentracije cTnT kroz 48 sati dokazali manju učestalost PMI u podskupini bolesnika koji su liječeni trimetazidinom (106). Bolesnici ispitivane podskupine dobivali su po 60 mg trimetazidina dnevno 3 tjedna prije zahvata. Budući da je rizik periproceduralne ozljede miokarda tijekom operacije na otvorenom srcu daleko veći u odnosu na PCI, statistički značajne razlike dobivene su unatoč relativno malom broju bolesnika u podskupinama, te korištenju manje osjetljivog biljega (cTnT).

Prvo istraživanje kardioprotektivnog djelovanja trimetazidina na PMI tijekom PCI proveo je Labrou sa suradnicima (107). Radilo se o prospektivnoj, randomiziranoj studiji na ukupno 52 bolesnika hospitalizirana radi akutnog koronarnog sindroma. Nakon randomizacije bolesnici su tijekom 15 dana liječeni medikamentnom terapijom koja je u ispitivanoj grupi uključivala i 60 mg trimetazidina dnevno. Potom su podvrgnuti PCI nakon koje je PMI kvantificirana serijskim praćenjem cTnI i CK-MB tijekom 48 sati. Dokazana je manja učestalost PMI u podskupini bolesnika liječenih trimetazidinom. Kako se radilo o bolesnicima koji su inicijalno hospitalizirani radi akutnog koronarnog sindroma, sasvim je izgledno da je njihov rizik nastanka PMI bio veći nego li u populaciji bolesnika u stabilnoj fazi koronarne bolesti podvrgnutih elektivnoj PCI. Također je jasno da je u takvoj visokorizičnoj populaciji bilo jednostavnije polučiti i dokazati kardioprotektivni učinak trimetazidina.

Jedinu publiciranu studiju koja je ispitivala protektivni učinak TMZ tijekom elektivne PCI na bolesnicima koji nisu u akutnoj fazi koronarne

bolesti proveo je Bonello sa suradnicima (108). Prospektivno, randomizirano ispitivanje obuhvatilo je 582 bolesnika kod koji je primijenjena jednokratna doza od 60 mg trimetazidina 30 minuta prije PCI. PMI je kvantificirana serijskim praćenjem cTnI tijekom 48 sati. Radi se o prvom ovakvom istraživanju kod kojeg je postupak PCI bio standardiziran pa je korištena isključivo metoda direktnog stentiranja koja značajno smanjuje vrijeme periintervencijske ishemije. Rezultati su pokazali statistički značajan kardioprotektivni učinak TMZ na periproceduralno oštećenje.

Razlika između ove disertacije i opisanih istraživanja jest u činjenici da do sada nije postojala niti jedna objavljena prospektivna, randomizirana studija koja bi ispitala učinak kronične terapije trimetazidinom na smanjenje periproceduralnog oštećenja miokarda kod bolesnika sa stabilnim oblikom koronarne bolesti podvrgnutih elektivnoj PCI na nativnoj koronarnoj arteriji, koje bi bilo objektivizirano serijskim određivanjem koncentracije troponina u serumu. Uvid u farmakodinamiku trimetazidina daje nam za pravo pretpostaviti da bi ranija primjena lijeka mogla dovesti do značajnijeg učinka na nastanak PMI.

Važnost korištenja troponina u detekciji PMI daje posebnu vrijednost ovakvim studijama. Na taj način moguće je otkriti znatno manje količine oštećenog miokarda, što zorno pokazuje i primjer ovog istraživanja.

Kako je već opisano u uvodu, u početku se smatralo da takvo "curenje troponina" (engl. *troponin leaks*) iz miokardnih stanica nema nikakav prognostički učinak na klinički ishod PCI. Ipak, s vremenom se prikupilo dovoljno dokaza koji govore u prilog činjenici da postoji povezanost između količine otpuštenih biljega miokardne lezije i nepovoljnih kliničkih ishoda (56,57). S druge strane, i potpuno asimptomatski periintervencijski porast troponina u naravi predstavlja jasno ograničena i

putem MR vidljiva područja nekroze miokarda, čija veličina dobro korelira s magnitudom porasta koncentracije kardioselektivnog biljega (58).

Zbog iznesenih činjenica teško je definirati razinu do koje bi periproceduralni porast troponina u serumu bio zanemariv i prihvatljiv. Stoga je dobrodošla svaka modifikacija u tehnici izvođenja PCI ili farmakoterapiji, koja bi dovela do smanjenja periproceduralne lezije miokarda. Ovaj rad demonstrira da se to može postići uzimanjem trimetazidina u dnevnoj dozi od 60 mg u periodu od najmanje 15 dana prije elektivne intervencije na koronarnoj arteriji.



# ZAKLJUČAK

Ovaj rad pokazuje da je moguće smanjiti periproceduralno oštećenje miokarda tijekom PCI korištenjem lijeka trimetazidina.

U prospektivnom, randomiziranom ispitivanju na 60 bolesnika dokazano je da njegova primjena u dnevnoj dozi od 60 mg, u periodu od najmanje 15 dana prije elektivne intervencije na koronarnoj arteriji, dovodi do značajnog smanjenja periproceduralnog oštećenja srčanog mišića.

Za detekciju periproceduralnog oštećenja miokarda korišten je najosjetljiviji biljeg koji postoji, srčani troponin I, koji osim precizne kvantifikacije količine oštećenog miokarda, omogućava prepoznavanje i najmanjih razlika među ispitivanim podskupinama.

Trimetazidin, lijek sa specifičnim mehanizmom djelovanja, nema hemodinamske učinke pa stoga ni ozbiljnije nuspojave, što nam daje mogućnost njegovog kombiniranja s ostalim lijekovima za ishemijsku bolesti srca bez posljedica po hemodinamiku.

Lijek se može primijeniti i kod najtežih bolesnika bez obzira na komorbiditet ili hemodinamski status.

Rezultati ove disertacije govore u prilog uvođenja trimetazidina u standardnu terapiju bolesnika kod kojih se planira perkutana intervencija na koronarnim arterijama. Na taj način se smanjuje rizik od nastanka neželjenog periproceduralnog oštećenja miokarda.

# *SAŽETAK*

Ispitivan je učinak kronične terapije trimetazidinom na nastanak periproceduralne miokardne ozljede kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj perkutanoj intervenciji na nativnoj koronarnoj arteriji. Za detekciju lezije srčanog mišića korišten je izuzetno osjetljivi biljeg, srčani troponin I. Bolesnici su randomizirani u dvije podskupine koje se nisu razlikovale po svojim demografskim i kliničkim karakteristikama, dok je postupak intervencije bio maksimalno standardiziran uz direktnu implantaciju stenta jednokratnom ekspanzijom balona u trajanju od 20 sekundi. Nije postojala razlika među podskupinama obzirom na dužinu i promjer stenta, te maksimalni tlak ekspanzije. Koncentracija cTnI određivala se neposredno prije PCI, te 4, 12, 24 i 48 sati nakon zahvata. Nisu nađene značajne razlike između trimetazidinske i kontrolne podskupine u uzorcima uzetim prije i 4 sata nakon PCI. Značajne razlike nađene su 12 ( $p=0.002$ ), 24 ( $p=0.020$ ) i 48 ( $p=0.029$ ) sati nakon zahvata. Razlike perzistiraju sve do kraja ispitivanog perioda. Dobivni rezultati pokazuju da uzimanje trimetazidina u dnevnoj dozi od 60 mg, u periodu od 15 dana prije elektivne intervencije na koronarnoj arteriji, značajno smanjuje oštećenje srčanog mišića tijekom perkutane koronarne intervencije.

# *SUMMARY*

We tested the chronic, oral pretreatment with trimetazidine on the occurrence of periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous intervention on native coronary artery. For the detection of myocardial lesion we used extremely sensitive marker, cardiac troponin I. Patients were randomized into two subgroups that did not differ in their demographic and clinical characteristics, while the interventional procedure was standardized to mandatory direct stent implantation with a single balloon expansion for the period of 20 seconds. There was no difference among the subgroups given the length and diameter of the stent and a maximum pressure of expansion. Cardiac troponin I concentrations were determined immediately before and 4, 12, 24 and 48 hours after stent implantation. There were no significant differences between trimetazidine and control subgroups in the samples taken before and 4 hours after PCI. Significant differences were found in samples taken 12 ( $p = 0,002$ ), 24 ( $p = 0.020$ ) and 48 ( $p = 0.029$ ) hours after the procedure. Differences persist until the end of the investigated period. Our results show that taking trimetazidine in a daily dose of 60 mg, for a period of at least 15 days before the elective procedure, significantly reduces the extent of myocardial damage during percutaneous coronary intervention.

*POPIS CITIRANE  
LITERATURE*

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-7.
2. Popma JJ, Kuntz RE, Baim DS. Percutaneous coronary and valvular intervention. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:1367-402.
3. Haude M, Erbel R, Straub U, Dietz U, Schatz R, Meyer J. Results on intracoronary stents for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am J Cardiol* 1991;67:691-6.
4. Schatz RA, Baim DS, Leon M, Ellis SG, Goldberg S, Hirshfeld JW, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991;83:148-61.
5. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496-501.
6. Erbel R, Haude M, Höpp HW, Franzen D, Rupprecht HJ, Heublein B, et al. Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1672-8.
7. Görge G, Haude M, Ge J, Voegelé E, Gerber T, Rupprecht HJ, et al. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:725-30.



8. Serruys PW, Wijns W, van den Brand M, Meij S, Slager C, Schuurbiens JC, et al. Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion, and lactate metabolism during transluminal angioplasty. *Circulation* 1984;70:25-36.
9. Hoffmann JJ. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-9.
10. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, Cowley M, Kent K, Williams D, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265-70.
11. Togni M, Balmer F, Pfiffner D, Maier W, Zeiher AM, Meier B; Working Group, Interventional Cardiology and Coronary Pathophysiology, European Society of Cardiology. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992-2001. *Eur Heart J* 2004;25:1208-13.
12. Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, Reeder GS. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1985;109:1225-31.
13. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241-51.
14. Douglas JS Jr. Percutaneous intervention inpatients with prior coronary bypass surgery. In: Topol EJ, ed. *Textbook of Interventional Cardiology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999:297-316.

15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
16. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. ESC/ACCF/AHA/WHF Expert Consensus Document. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50: 2173-95.
17. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1981;304:685-91.
18. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:223-8.
19. Wu K, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-72.
20. Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation*. 2000;101:604-10.

21. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77:427-30.
22. Ahmed JM, Mintz GS, Weissman NJ, Lansky AJ, Pichard AD, Satler LF, et al. Mechanism of lumen enlargement during intracoronary stent implantation: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000;102:7-10a.
23. Prati F, Pawlowski T, Gil R, Labellarte A, Gziut A, Caradonna E, et al. Stenting of culprit lesions in unstable angina leads to a marked reduction in plaque burden: a major role of plaque embolization? A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 2003;107:2320-5.
24. Saber RS, Edwards WD, Bailey KR, McGovern TW, Schwartz RS, Holmes DR Jr. Coronary embolization after balloon angioplasty or thrombolytic therapy: an autopsy study of 32 cases. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1283-8.
25. Webb JG, Carere RG, Virmani R, Baim D, Teirstein PS, Whitlow P, et al. Retrieval and analysis of particulate debris after saphenous vein graft intervention. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:468-75.
26. Carlino M, De Gregorio J, Di Mario C, Anzuini A, Airoidi F, Albiero R, et al. Prevention of distal embolization during saphenous vein graft lesion angioplasty: experience with a new temporary occlusion and aspiration system. *Circulation* 1999;99:3221-3.
27. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, et al. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. *Circulation* 2001;104:2436-41.

28. Rogers C, Huynh R, Seifert PA, Chevalier B, Schofer J, Edelman ER, et al. Embolic protection with filtering or occlusion balloons during saphenous vein graft stenting retrieves identical volumes and sizes of particulate debris. *Circulation* 2004;109:1735-40.
29. Angelini A, Rubartelli P, Mistrorigo F, Della Barbera M, Abbadessa F, Vischi M, et al. Distal protection with a filter device during coronary stenting in patients with stable and unstable angina. *Circulation* 2004;110:515-21.
30. Bonderman D, Teml A, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Gyongyosi M, Sperker W, et al. Coronary no-reflow is caused by shedding of active tissue factor from dissected atherosclerotic plaque. *Blood* 2002;99:2794-800.
31. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:1057-62.
32. Fischell TA, Derby G, Tse TM, Stadius ML. Coronary artery vasoconstriction routinely occurs after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quantitative arteriographic analysis. *Circulation* 1988;78:1323-34.
33. Leosco D, Fineschi M, Pierli C, Fiaschi A, Ferrara N, Bianco S, et al. Intracoronary serotonin release after high-pressure coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999;84:1317-22.
34. Petronio AS, Amoroso G, Limbruno U, Baglini R, Paterni G, Pinori E, et al. Endothelin-1 release from atherosclerotic plaque after percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina

- pectoris and single-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999;84:1085-8, A9.
35. DeFily DV, Nishikawa Y, Chilian WM. Endothelin antagonists block alpha1-adrenergic constriction of coronary arterioles. *Am J Physiol* 1999;276:H1028-34.
  36. Merkus D, Brzezinska AK, Zhang C, Saito S, Chilian WM. Cardiac myocytes control release of endothelin-1 in coronary vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2088-92.
  37. Gregorini L, Fajadet J, Robert G, Cassagneau B, Bernis M, Marco J. Coronary vasoconstriction after percutaneous transluminal coronary angioplasty is attenuated by antiadrenergic agents. *Circulation* 1994;90:895-907.
  38. Indolfi C, Piscione F, Ceravolo R, Maione A, Focaccio A, Rao MA, et al. Limb vasoconstriction after successful angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 1995;92:2109-12.
  39. Gregorini L, Marco J, Palombo C, Kozàkovà M, Anguissola GB, Cassagneau B, et al. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:992-1001.
  40. Iuliano L, Praticò D, Greco C, Mangieri E, Scibilia G, FitzGerald GA, et al. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:76-80.
  41. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia

after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403-5.

42. Inoue T, Sohma R, Miyazaki T, Iwasaki Y, Yaguchi I, Morooka S. Comparison of activation process of platelets and neutrophils after coronary stent implantation versus balloon angioplasty for stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2000;86:1057-62.
43. Serrano CV Jr, Ramires JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression: evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276-83.
44. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, Nikfardjam M, Stepan E, Wexberg P, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2000;21:1152-8.
45. Bonz AW, Lengenfelder B, Jacobs M, Strotmann J, Held S, Ertl G, et al. Cytokine response after percutaneous coronary intervention in stable angina: effect of selective glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonism. *Am Heart J* 2003;145:693-9.
46. Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88:750-63.
47. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, et al. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med*. 1985;313:1050-4.

48. Siegel A, Silverman L, Evans W. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA*. 1983;250:2835-7.
49. Sobel BE, Shell WE. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation*. 1972;45:471-82.
50. Potkin RT, Werner J, Trobaugh GB, Chestnut CH III, Carrico CJ, Hallstrom A, et al. Evaluation of noninvasive tests of cardiac damage in suspected cardiac contusion. *Circulation*. 1982;66:627-31.
51. Ehsani A, Ewy GA, Sobel BE. Effects of electrical countershock on serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. *Am J Cardiol*. 1976;37:12-8.
52. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Sicard GA, Landenson JH. Improved detection of perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:88A.
53. Cummins B, Auckland M, Cummins P. Cardiac specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1987;113:1333-44.
54. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*. 1992;38:386-93.
55. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26:2493-519.
56. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al, on behalf the Italian "Atherosclerosis, thrombosis, and vascular

biology" and "Society for invasive cardiology-GISE" investigators". Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J* 2005;26:1494-8.

57. Prasad A, Singh M, Lerman A, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Rihal CS, et al. Isolated elevation in troponine T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1765-70.
58. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury. *Circulation* 2005;111:1027-32.
59. Nageh T, Thomas MR, Sherwood RA, Harris BM, Jewitt DE, Wainwright RJ. Direct stenting may limit myocardial injury during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:115-8.
60. Grube E, Gerckens U, Yeung AC, Rowold S, Kirchhof N, Sedgewick J, et al. Prevention of Distal Embolization During Coronary Angioplasty in Saphenous Vein Grafts and Native Vessels Using Porous Filter Protection. *Circulation* 2001;104:2436-41.
61. Sütch G, Kiowski W, Bossard A, Lüscher TF, Maier W, Vogt P, et al. Use of an Emboli Containment and Retrieval System During Percutaneous Coronary Angioplasty in Native Coronary Arteries. *J Intervent Cardiol* 2002;14:Suppl C:64C-5C.
62. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, et al; Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized



- (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002;105:1285-90.
63. Stone GW, Rogers C, Hermiller J, Feldman R, Hall P, Haber R, et al; FilterWire EX Randomized Evaluation Investigators. FilterWire EX Randomized Evaluation Investigators. Randomized comparison of distal protection with a filter-based catheter and a balloon occlusion and aspiration system during percutaneous intervention of diseased saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2003;108:548-53.
  64. Laskey WK. Beneficial impact of preconditioning during PTCA on creatine kinase release. *Circulation* 1999;99:2085-9.
  65. Laskey WK, Beach D. Frequency and clinical significance of ischemic preconditioning during percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1004-6.
  66. Kharbanda RK, Mortensen UM, White PA, Kristiansen SB, Schmidt MR, Hoschtitzky JA, et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. *Circulation* 2002;106:2881-3.
  67. Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, et al. Cardiac remote ischemic preconditioning in coronary stenting (CRISP Stent) study. *Circulation* 2009;119:820-7.
  68. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000;101:1206-18.
  69. Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1122-6.

70. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation* 2002;105: 2600-4.
71. Bennett JS. Novel platelet inhibitors. *Annu Rev Med* 2001;52:161-84.
72. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ; CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939-43.
73. Muller I, Besta F, Schulz C, Massberg S, Schonig A, Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003;89:783-7.
74. Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1392-6.
75. Atti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation*. 2005;112:2946-50.
76. Brandt JT, Payne CD, Wiviott SD, Weerakkody G, Farid NA, Small DS, et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses

on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am Heart J* 2007;153:e9-e16.

77. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, Darstein C, Brandt JT, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166-73.
78. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995;332:1553-9.
79. Lefkovits J, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1996;17:9-18.
80. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-38.
81. Gurbel PA, Bliden KP, Saucedo JF, Suarez TA, DiChiara J, Antonino MJ, et al. Bivalirudin and clopidogrel with and without eptifibatid for elective stenting: effects on platelet function, thrombelastographic indexes, and their relation to periprocedural infarction results of the CLEAR PLATELETS-2 (Clopidogrel With Eptifibatid to Arrest the Reactivity of Platelets) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:648-57.
82. Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dirschinger J, Dotzer F, ten Berg JM, et al; Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen- Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study

- Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med* 2004;350:232-8.
83. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, et al. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on peri-procedural myonecrosis. *Eur Heart J* 2005;26:567-75.
  84. Karsch KR, Preisack MB, Baildon R, Eschenfelder V, Foley D, Garcia EJ, et al. Low molecular weight heparin (reviparin) in percutaneous transluminal coronary angioplasty: results of a randomized, double-blind, unfractionated heparin and placebo-controlled, multicenter trial (REDUCE trial). Reduction of restenosis after PTCA, early administration of reviparin in a double-blind unfractionated heparin and placebo-controlled evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1437-43.
  85. Bhatt DL, Lee BI, Casterella PJ, Pulsipher M, Rogers M, Cohen M, et al; Coronary Revascularization Using Integrilin and Single bolus Enoxaparin Study. Safety of concomitant therapy with eptifibatide 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;41:20-5.
  86. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, et al; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned

- glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-63.
87. Saw J, Lincoff AM, DeSmet W, Betriu A, Rutsch W, Wilcox Rget al; REPLACE-2 Investigators. Lack of clopidogrel pretreatment effect on the relative efficacy of bivalirudin with provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared to heparin with routine glycoprotein IIb/IIIa blockade: a REPLACE-2 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1194-9.
  88. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, et al; REPLACE-1 Investigators. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004;93:1092-6.
  89. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, Golia B, Chieffo A, Castelli A, et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157-63.
  90. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.
  91. Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:508-15.

92. Sanada S, Asanuma H, Minamino T, Node K, Takashima S, Okuda H, et al. Optimal windows of statin use for immediate infarct limitation: 50-nucleotidase as another downstream molecule of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circulation* 2004;:2143-9.
93. Mensah K, Mocanu MM, Yello DM. Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1287-91.
94. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA- RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65.
95. Gurm HS, Breitbart Y, Vivekanathan D, Yen MH, Fathi R, Ziada KM, et al. Preprocedural statin use is associated with a reduced hazard of postprocedural myonecrosis in patients undergoing rotational atherectomy - a propensity adjusted analysis. *Am Heart J*. 2006;151:1031-6.
96. Sharma SK, Kini A, Marmur JD, Fuster V. Cardioprotective effect of prior beta-blocker therapy in reducing creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: benefit is extended to improvement in intermediate-term survival. *Circulation* 2000;102:166-72.
97. Ellis SG, Brener SJ, Lincoff AM, Moliterno DJ, Whitlow PL, Schneider JP, et al. Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate postprocedural creatine kinase isoenzyme rise. *Circulation* 2001;104:2685-8.

98. Ellis SG, Schneider JP, Topol EJ. Comparison of long-term survival following non-Q-wave creatine kinase elevation after percutaneous coronary intervention in patients discharged on a beta blocker versus those not so treated. *Am J Cardiol* 2002;89:751-3.
99. Wang FW, Osman A, Otero J, Stouffer GA, Waxman S, Afzal A et al. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary beta-blocker. *Circulation* 2003; 107:2914-9.
100. Schulz H. Beta oxidation of fatty acids. *Biochem Biophys Acta* 1991;1081:109-20.
101. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res.* 2000 Mar 17;86(5):580-8.
102. Lopaschuk GD, Wambolt RB, Barr RL. An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:135-44.
103. Liu B, el Alaoui-Talibi Z, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Uncoupling of contractile function from mitochondrial TCA cycle activity and MVO<sub>2</sub> during reperfusion of ischemic hearts. *Am J Physiol.* 1996;270:H72-H80.
104. Lopaschuk GD, Barr R, Thomas PD, Dyck JR. Beneficial effects of trimetazidine in ex vivo working ischemic hearts are due to a

stimulation of glucose oxidation secondary to inhibition of long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2003;93:e33-7.

105. Lopaschuk GD. Treating ischemic heart disease by pharmacologically improving cardiac energy metabolism. *Am J Cardiol* 1998;82:14K-7K.
106. Tünerir B, Colak Ö, Alatas Ö, Besogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of Troponin T to detect Cardioprotective Effect of Trimetazidine During Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2173-6.
107. Labrou A, Giannoglou G, Zioutas D, Fragakis N, Katsaris G, Louridas G. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(2):143-50.
108. Bonello L, Sbragia P, Amabile N, Com O, Pierre SV, Levy S, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007 Jun;93(6):703-7.



# *ŽIVOTOPIS*

Rođen sam u Šibeniku, 28. rujna 1961. godine. Tamo sam započeo školovanje završivši 6 razreda osnovne škole i osnovnu muzičku školu. 1974.g. preselio sam s obitelji u Zagreb gdje dovršavam svoje osnovno i srednjoškolsko obrazovanje. Kao odličan učenik oslobođen sam mature. Nakon položena kvalifikacijskog ispita, upisujem studij medicine u Zagrebu, te odlazim na odsluženje vojnog roka. Sa studijem započinjem u školskoj godini 1981/82. Tijekom studija bavim se znanstvenim radom na Katedri za fiziologiju i imunologiju pod mentorstvom prof. dr. Matka Marušića. U ljeto 1983.g. dodijeljena mi je stipendija Odjela za imunogenetiku Max Planck Instituta za biologiju u Tübingenu gdje boravim puna tri mjeseca baveći se znanstveno-istraživačkim radom iz područja imunogenetike i transplantacijske medicine pod mentorstvom prof. dr. Jana Kleina. Obzirom na obostrano zadovoljstvo suradnjom i rezultatima, stipendija mi je ponuđena i naredne godine što sam i prihvatio. Na četvrtoj godini studija, s kolegama iz Tübingena sam objavio rad iz područja imunogenetike u časopisu Immunogenetics.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirao sam u rujnu 1987.g. kao odličan student (prosječna ocjena 4,84). Potom dobivam radno mjesto liječnika-stažista u KBC Zagreb, a nakon godinu dana pripravničkog staža polažem stručni ispit u listopadu 1988.g.

Nakon završena pripravničkog staža volontiram u Zavodu za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac" u Zagrebu. Kako sam se zbog smrtnog slučaja u obitelji morao ekonomski osamostaliti, prisiljen sam napustiti Zavod "Vuk Vrhovac" premda me čekalo mjesto znanstvenog novaka, svjestan da se neću moći uzdržavati s tako skromnim primanjima. Stoga, u veljači 1989. g. počinjem raditi kao liječnik Hitne medicinske pomoći DZ "Donja Stubica".

1990.g. upisujem poslijediplomski studij iz hitne medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

1992.g. započinjem specijalizaciju iz interne medicine u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. 1996.g. s odličnim uspjehom polažem specijalistički ispit i dobivam stalni posao na klinici.

Tijekom specijalizacije sudjelujem u izradi više kongresnih radova, te sam uključen u rad organizacijskog odbora nekoliko kardioloških kongresa.

U dodiplomskoj nastavi na Medicinskom fakultetu sudjelujem od 1994.g., pomažući u izvođenju turnusne nastave iz interne medicine (uključujući i vođenje studentskih seminara). Također sam i voditelj vježbi iz interne propedeutike. 1997.g. izabran sam za asistenta na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

1997.g. kao stipendist Svjetske zdravstvene organizacije pohađam dvotjedni edukacijski tečaj iz epidemiologije i prevencije kardiovaskularnih bolesti u organizaciji sveučilišta Cambridge i Međunarodne udruge i federacije kardiologa (International Society and Federation of Cardiology).

1998. g. boravim na usavršavanju iz invazivne i intervencijske kardiologije u invazivnom kardiološkom laboratoriju "Thorax Center Rotterdam" (voditelj prof. dr. P. Serruys), te na usavršavanju iz invazivne i intervencijske kardiologije u invazivnom kardiološkom laboratoriju Sveučilišne klinike Eppendorf u Hamburgu (voditelj prof. dr. C. W. Hamm). U istoj instituciji završavam tečaj intrakoronarne rotablacije.

1998.g. započinjem subspecijalizaciju iz kardiologije u Klinici za bolesti srca i krvnih žila KBC Zagreb. 2000.g. polažem subspecijalistički ispit.

2000.g. boravim na usavršavanju iz invazivne i intervencijske kardiologije u invazivnom kardiološkom laboratoriju Sveučilišne klinike Eppendorf u Hamburgu (voditelj prof. dr. T. Münzel).

2001. g. obranio sam magistarski rad s temom: "Procjena uspješnosti fibrinolitičke terapije u akutnom infarktu miokarda praćenjem koncentracije mioglobina u serumu" (mentor prof. dr. V. Goldner).

2003.g. boravim na usavršavanju iz intravaskularnog ultrazvuka u invazivnom kardiološkom laboratoriju Sveučilišne klinike Eppendorf u Hamburgu (voditelj prof. dr. T. Münzel), te u Lennox Hill Heart Foundation u New Yorku (voditelj prof. dr. J. Moses).

2003.g. samostalno izvodim prvu intravaskularnu ultrasonografiju u Hrvatskoj na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički Bolnički Centar Zagreb.

2004.g. samostalno izvodim prvu perkutanu ablaciju septuma za liječenje hipertrofijske kardiomiopatije u Hrvatskoj na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički Bolnički Centar Zagreb.

Član sam Hrvatskog kardiološkog društva od osnivanja 1992 godine. Od 1996.g. obnašam funkciju rizničara društva i člana upravnog odbora.

Od 2007.g. međunarodni sam urednik za Hrvatsku časopisa "Journal of electrocardiology" (izdavač Elsevier press), koji je indeksiran u Current Contentsu.

Polje mog glavnog interesa je invazivna i intervencijska kardiologija, te akutni koronarni sindrom.

Aktivno sam sudjelovao u nizu znanstvenih i stručnih skupova u zemlji i inozemstvu. Autor sam poglavlja u udžbeniku iz interne medicine, te udžbeniku iz intenzivne medicine.