

Mesto ranolazina u terapiji hroničnog koronarnog sindroma

STRANA 4

Kateterske intervencije kod bolesnika sa akutnom plućnom embolijom

STRANA 5

Učinci medikamentne terapije srčane insuficijencije

STRANA 12

Novi izazovi i problemi u dijagnostikovanju i lečenju infektivnog endokarditisa



Dr Jelena Petrović

Infektivni endokarditis predstavlja životno ugrožavajuće oboljenje, sa još uvek značajnim intrahospitalnim mortalitetom (15-20%), koji se tokom prve godine od postavljanja dijagnoze udvostručuje (30-40%). Imajući u vidu da se radi o nekongoznom infektivnom oboljenju, čiji su najčešći uzročnici bakterije, te uzimajući u obzir dostupnost velikog broja antibiotika raspoloživih za lečenje bakterijskih infekcija, veliki mortalitet ovog oboljenja, uprkos unapređenju dijagnostičkih i terapijskih modaliteta, ukazuje na činjenicu da je infektivni endokarditis i dalje jedna od slabih tačaka moderne medicine. Zbog specifičnosti oboljenja i problematike dizajniranja randomizovanih kontrolisanih studija, većina preporuka za dijagnostikovanje i lečenje infektivnog endokarditisa zasnovana je na registrima obolelih, kao i na mišljenjima eksperata, formiranih na osnovu kliničkog iskustva.

Među faktorima koji doprinose visokom mortalitetu ovog oboljenja, prednjači kašnjenje u postavljanju dijagnoze, s obzirom da se inicijalno manifestuje uglavnom opštim tegobama u vidu povišene telesne temperature, malaksalosti i gubitka u telesnoj težini, koje su često prisutne kod pacijenata pregledanih na nivou primarne zdravstvene zaštite. Stoga, ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze infektivnog endokarditisa imaju specijalisti na višim nivoima zdravstvene zaštite, čija je obaveza da na dijagnozu infektivnog endokarditisa blagovremeno posumnjaju kod pacijenata sa akutnim kliničkim prezenacijama, poput akutne srčane insuficijencije i embolijskih komplikacija, udruženih sa pozitivnim zapaljenskim sindromom. Ovo je naročito važno kod pacijenata koji pripadaju rizičnim kategorijama, čiji se broj konstantno povećava, zahvaljujući napretku medicine i većim mogućnostima za lečenje različitih hroničnih oboljenja. Prisustvo hroniciteta koji doprinose slabljenju odbrambenih sposobnosti organizma dovelo je do povećanja incidence infektivnog endokarditisa kod pacijenata starije životne dobi, ali i do povećanja ukupne godišnje incidence



Prof. dr. Branislava Ivanović

ovog oboljenja širom sveta. Uprkos tome, infektivni endokarditis se i dalje ubraja u retka oboljenja, a varijabilnost kliničkih manifestacija, koja ga svrstava u grupu "imitatora" drugih oboljenja, još jednom ističe značaj blagovremene sumnje na ovu dijagnozu. Premda većina pacijenata tokom bolesti ispolji febrilnost, oko 10% obolelih ne mora imati ni povišenu telesnu temperaturu, ni povišene parametre inflamacije -

ativnih endokarditisa čine upravo prostetični endokarditisi, pri čemu je kod transkateterski implantiranih valvula zabeležen najveći mortalitet (47-64% za intrahospitalni i do 75% za jednogodišnji mortalitet), pre svega zbog odlika populacije koja se podvrgava ovakvoj vrsti intervencije - starije životne dobi i mnoštva komorbiditeta, te neprihvatljivo visokog rizika za operativno lečenje.

Sa promenom karakteristika pacijenata obolelih od infektivnog endokarditisa, odnosno životnog doba i komorbiditeta, uočene su i promene na nivou potencijalnih uzročnika ovog oboljenja. U kliničkoj praksi se sve ređe susrećemo sa bakterijama iz grupe streptokoka, koje su nekada bile najzastupljenije -



najčešće se radi o starijim pacijentima sa srčanim popuštanjem ili sistemskom embolizacijom kao prvom manifestacijom bolesti, a nekada jedini simptomi mogu biti malaksalost i konfuzija.

Iako se tradicionalno povezuje sa strukturnim anomalijama, poput urođenih srčanih mana i valvularnog oštećenja, uz faktore rizika kao što su dentalne intervencije ili intravenska upotreba narkotika, u savremenom dobu sve veći značaj u patogenezi infektivnog endokarditisa imaju strani materijali. To se najpre odnosi na mehaničke, biološke i transkateterski implantirane srčane valvule, kao i intrakardijalne uređaje, ali i na katetere za dugotrajnu primenu, poput intravaskularnih katetera za hemodijalizu, gde se oboljenje može razviti i uz minimalno strukturno oštećenje srca, a ponekad čak i u odsustvu istog. Približno trećina svih slučajeva infektivnog endokarditisa povezana je sa prethodnim intervencijama i bolničkim lečenjem. Takođe, 20-30% infek-

vodeći uzročnik infektivnog endokarditisa modernog doba je stafilokok. Pored stafilokoka, kod pacijenata kod kojih je urađena transkateterska implantacija aortne valvule čest uzročnik je i enterokok, s obzirom na transfemoralni pristup intervencije i upotrebu beta-laktamskih antibiotika u periproceduralnoj profilaksi, koji za ovu vrstu bakterija nisu efikasni. Povećana je i detekcija mikroorganizama pokreklom iz crevne flore, čemu može doprineti prisustvo benignih ili malignih neoplazmi digestivnog trakta u starijoj populaciji. Nije retka pojava ni da se iz hemokultura pacijenata sa infektivnim endokarditisom izoluju dve ili tri bakterije, od kojih su neke oportunisti, a neke uzročnici

intrahospitalnih infekcija, što predstavlja dodatni izazov u lečenju, s obzirom na sve češću multirezistentnost bakterija prema dostupnim antibioticima. Poseban dijagnostičko-terapijski izazov predstavlja mogućnost udruženog bakterijskog i glivičnog endokarditisa kod imunokompromitovanih pacijenata.

Značajne promene epidemioloških aspekata infektivnog endokarditisa, dovele su i do promena na nivou postavljanja dijagnoze. Iako su prvobitno formirani u svrhu istraživanja, kako bi u studije o infektivnom endokarditisu bili uključeni samo pacijenti sa definitivnom dijagnozom, modifikovani Duke-ovi kriterijumi se i danas koriste za definisanje kliničke verovatnoće postojanja infektivnog endokarditisa. Međutim, njihova upotreba je posebno upitna kod pacijenata sa intrakardijalnim uređajima ili sa negativnim hemokulturama, gde pokazuju neadekvatnu senzitivnost.

Među imidžing metodama, prvi korak u postavljanju dijagnoze predstavlja ehokardiografija. Pri tom, mora se naglasiti da transtorakalna ehokardiografija može biti dovoljna jedino u slučajevima veoma dobrog kvaliteta ehokardiografskog prikaza i veoma male sumnje na postojanje infektivnog endokarditisa. U odnosu na transtorakalnu, transezofagusna ehokardiografija je superiorna metoda kod svih pacijenata sa mehaničkim valvulama i intrakardijalnim uređajima, kao i kod pacijenata sa vegetacijama malih dimenzija ili intrakardijalnim komplikacijama, a naročito je značajna kod postojanja lezija koje mogu imitirati vegetacije, kao što su miksomatozne promene valvularnih listića, kalcifikacije, trombi ili tumorske promene. Trodimenzionalna ehokardiografija omogućava dodatnu preciznost u anatomskom definisanju pojedinih lezija, poput perforacija listića pogodnih za reparaciju. Multislajсна kompjuterizovana tomografija prevashodno je značajna u detekciji embolijskih komplikacija, ali i kao alternativa konvencionalnoj koronarografiji kod pacijenata sa infektivnim endokarditisom aortne valvule, s obzirom da je na taj način moguće izbeći rizik od embolizacije usled manipulacija kateterom u proksimalnom delu aorte. Kadu su u pitanju intrakardijalne lezije, u poređenju sa transezofagusnom ehokardiografijom, kompjuterizovana tomografija je veoma korisna u vizualizaciji perivalvularnih apscesa i pseudoaneurizmi, naročito u slučajevima kada postoje tehnička ograničenja, usled prisustva mehaničke valvule ili neadekvatnog ehokardiografskog prozora. Poseban značaj u dijagnostici infektivnog endokarditisa u savremenom dobu imaju metode



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

nuklearne medicine, čiji se pozitivni nalazi u važećim smernicama Evropskog udruženja kardiologa nalaze u okviru modifikovanih Duke-ovih kriterijuma, i to: 1) kao "major" kriterijum kod pacijenata sa endokarditisom prostetične valvule i negativnim ehokardiografskim nalazom, i 2) kao "minor" kriterijum u slučaju detekcije embolijskih ili metastatskih infektivnih lezija. U načelu, kod pacijenata sa prostetičnim valvulama i intrakardijalnim uređajima, kada je nalaz transezofagusne ehokardiografije negativan ili inkonkluzivan, a postoji visok stepen sumnje na infektivni endokarditis, 18 F-FDG PET/CT predstavlja sledeću dijagnostičku metodu. Pa ipak, osim ograničenja u pogledu dostupnosti, troškova i izloženosti zračenju, lažno negativnih rezultata usled prethodne primene antibiotika i lažno pozitivnih rezultata kod nedavno operisanih pacijenata, važno je imati u vidu i malu senzitivnost ove metode u slučaju infektivnog endokarditisa nativnih valvula, s obzirom da aktuelna tehnologija za vizualizaciju zahteva minimalni volumen ciljne strukture od 5mm⁺ i značajno preuzimanje obeleživača.

Prema važećim preporukama Evropskog udruženja kardiologa, lečenje infektivnog endokarditisa zahteva multidisciplinarni pristup u kojem ključnu ulogu ima Tim za srce, koji čine kardiolog, kardiohirurg i infektolog, a inicijalnu procenu bi trebalo sprovesti u prvih 48 sati od postavljanja dijagnoze. Iako slučajevi nekomplicovanog streptokoknog endokarditisa ili endokarditisa desnog srca mogu biti lečeni u opštim bolnicama, uz stalnu komunikaciju sa Timom za srce, rizik od iznenadnih komplikacija i iskustvo Tima za srce u praćenju ovih bolesnika ide u prilog lečenja pacijenata sa infektivnim endokarditisom u tercijernim ustanovama, s obzirom na dostupnost službe kardiohirurgije i mogućnost brzog intervenisanja u slučaju pogoršanja, kao i činjenicu da preko 50% pacijenata sa infektivnim endokarditisom zahteva kardiohirurško lečenje. Kada je u pitanju način primene antibiotika, randomizovana kontrolisana studija koja je obuhvatila 400 pacijenata sa levostranim endokarditisom uzrokovanim streptokokom, enterokokom i stafilokokom, pokazala je da parcijalno oralno antibiotsko lečenje, nakon inicijalne parenteralne primene antibiotika tokom 10 dana, u odnosu na kompletno parenteralno antibiotsko lečenje, nije inferiorno u pogledu ukupnog mortaliteta, relapsa bakterijemije tokom prvih šest meseci, embolijskih i drugih komplikacija. Ipak, potrebno je više informacija i dokaza na ovu temu, te stoga parcijalni oralni antibiotski režim za sada treba da ostane rezervisan kao isključivo potencijalna terapijska opcija za strogo odabrane slučajeve.

Najbrojnije dileme i nedostatak dokaza u oblasti infektivnog endokarditisa i dalje postoje na polju antibiotske profilakse, zbog čega bi u budućnosti trebalo preciznije identifikovati rizične procedure podobne za antibiotsku profilaksu, pored stomatoloških, ali i revidirati protokole antibiotske profilakse za procedure poput transkateterske implantacije aortne valvule i reimplantacije intrakardijalnih uređaja. Takođe, potrebno je ispitati i uticaj ograničene antibiotske profilakse na aktuelnu incidencu infektivnog endokarditisa.

Savremeni trend lečenja lipidnih poremećaja u skladu sa najnovijim vodičima



Prof. dr Ivan Tasić

Poremećaji lipida i povišen nivo LDL holesterola su veliki faktori rizika za kardiovaskularna (KV) oboljenja. Iako se mehanizmi njihovog štetnog efekta odavno znaju, načini uključivanja lipida u tablice za procenu ciljnih vrednosti koje treba dostići u toku lečenja lipidnih poremećaja i načini da se to postigne, zadnjih desetak godina doživljavaju značajne promene. Zadatak ove sesije je da upravo ukaže na te nove promene u pristupu lipidnim poremećajima.

U prvom predavanju biće istaknuti novi načini procene KV rizika koji se favorizuju u najnovijim vodičima. Prema najnovijim smernicama za prevenciju KV bolesti u kliničkoj praksi, Srbija je svrstana u zemlje sa veoma visokim KV rizikom i samim tim prevalenca ispitanika u našoj zemlji sa visokim KV rizikom se značaj-

no povećava. Prema tablicama iz ovog vodiča ne-HDL-holesterol (C) se koristi kao ulaz u procenu sistemskog koronarnog rizika (SCORE2) i SCORE2-OP. Lipoprotein holesterola koji nije visoke gustine (HDL-C) obuhvata sve aterogene (apo-B-sadrže) lipoproteine, i izračunava se kao: ukupni holesterol - HDL-C = non-HDL-C.

O ovim novim uputstvima i praktičnoj primeni ovih tablica govoriće doc. dr Giga. I pored ovog načina izračunavanja KV rizika nivo LDL holesterola ostaje i dalje glavni pokazatelj KV rizika ali i meta sniženja. Ciljne vrednosti se iz vodiča u vodič smanjuju tako da je za visoko rizične pacijente poželjna vrednost LDL holesterola <1.4 mmol/l. Statini su lekovi prve linije i biće tema narednog predavanja Prof Tasića.

Biće reči o mehanizmu dejstva i dokazima koji ukazuju na korist primene statina u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Poseban deo biće posvećen dokazima koji pokazuju bezbednost primene statina ali i potencijalne nuspojave o kojima se mora voditi računa u kliničkoj

praksi. O daljem načinu lečenja lipidnih poremećaja, situacijama kada statini ne mogu da dostignu ciljne vrednosti ili su kontraindikovani, kao i primeni ezetimiba i PCSK 9 inhibitora dalje će govoriti Prof dr Ivanović, posebno potencirajući praktično uključivanje ovih lekova i praćenje njihovog efekta.

U zadnjem predavanju prim dr Kostić će prikazati najnovije studije i zapažanja koja sugerišu da sadržaj ostataka holesterola (remnant holesterol - RC) može da modifikuje informacije o riziku od aterosklerotske KV bolesti izvan ukupnog aterogenog opterećenje česticama. Na praktičan način biće iznet njihov značaj i mogućnosti lečenja ovih visoko rizičnih pacijenata. Biće diskutovano i o određivanju RC a jedna od formula koje su danas prihvaćene je Martin/Hopkins jednačina: RC = non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) - proračunati LDL-C. Na kraju u svakom predavanju biće prikazani pacijenti koji su tipični za problem o kome se govori i omogućiće lekarima da što jednostavnije pristupe prevenciji i lečenju lipidnih poremećaja u kliničkoj praksi.

Dokle doseže kardiologija u privatnoj praksi



Prof. dr Biljana Putniković

Ove godine je po prvi put zastupljena i privatna praksa sa svojom sesijom na Prolećnoj kardiološkoj radionici. Ova sesija ima za cilj da prikaže šta se danas može uraditi u privatnoj praksi. Prvi deo je posvećen kardiohirurgiji sa posebnim osvrtom na minimalno invazivne operacije.

Minimalno invazivne operacije na srcu su relativno novi način lečenja različite kardiovaskularne patologije, u najvećem broju srčanih zalistaka. Spada u kategoriju naprednih srčanih procedura, kao što su TAVI ili rekonstrukcija mitralnog zaiska

MitraClip-om, koji često rezultiraju bržim oporavkom od tradicionalnih otvorenih operacija. Minimalno invazivne operacije zahtevaju visoku obučenost hirurga, kao i tehničku opremljenost bolnica, kakva postoji u Euromediku.

Potom sledi predavanje o tumorskim masama srca i ehokardiografskoj dijagnostici. Euromedik nimalo ne zaostaje u dijagnostičkim mogućnostima. Pored ekspertske ehokardiografske dijagnostike, dostupna je magnetna rezonanca srca (CMR) kao i kompjuterizovana tomografija (CT).

Tema poslednja dva predavanja će biti srčana insuficijencija, gde ćemo se baviti kliničkom praksom i dijagnostičkim mogućnostima kroz prikaze slučajeva iz kliničke prakse, kao i kroz prikaz rezultata istraživanja.



Privatna praksa ima prednosti jer postoje mogućnosti da se pri prvom kardiološkom pregledu uradi ultrazvučni pregled, a vrlo brzo i laboratorijske analize potrebne za dijagnostiku HFpEF, što je neophodno radi što ranijeg započinjanja lečenja o kojem će takođe biti reči.

Optička koherentna tomografija u akutnom koronarnom sindromu



Doc. dr Milenko Čanković

Optička koherentna tomografija (OCT) je tehnika intrakoronarnog imidžinga koja koristi svetlost blisku infracrvenoj za pravljenje snimaka u visokoj rezoluciji. Samim tim OCT omogućava detaljnu morfološku analizu aterosklerotskih promena u zidu krvnog suda. Ranije studije na kadaverima umrlih od akutnog koronarnog događaja utvrdile su da postoje različiti aterosklerotski mehanizmi koji uzrokuju akutni koronarni događaj. Tri najčešća mehanizma su rupturaplaka, erozija plaka i kalcijumskinodus. Najčešći uzrok u oko 65% slučajeva je ruptura plaka, dok se erozija sreće u oko 30% slučajeva, a kalcijumski nodus u sve-

ga 5% slučajeva. OCT svojom visokom rezolucijom omogućava identifikaciju i prepoznavanje ovih mehanizama. Kod rupture plaka obično se ispod trombotične mase registruje rupturirana fibrozna kapa, dok se kod erozije registruje manja ili veća trombotična masa ispod koje je intaktna fibrozna kapa. Na osnovu OCT kriterijuma erozija plaka može biti definitivna ili verovatna, ova podelela je zasnovana pre svega na limitaciji OCT-a da snimi segment krvnog suda ispod trombotične mase. Erozija plaka je interesantan uzrok akutnog koronarnog događaja jer se pre svega registruje kod mlađih ljudi i ne mora se uvek tretirati sa implantacijom stenta. Prema podacima iz registara umrlih od iznenadne srčane smrti, erozija plaka se češće registruje kod žena i muškaraca mlađih od 50 godina, uglavnom kod pušača. Prema nekim studijskim podacima oko 50% slučajeva čine žene u premenopauzi. Karakteristič-

no mesto gde dolazi do erozije plaka je proksimalni segment prednje descendentne arterije (LAD) u predelu bifurkacije. Nekoliko manjih studija je pokazalo da se erozija plaka ne mora uvek tretirati implantacijom stenta, već samo dvojnog antiagregacionom terapijom kao i primenom glikoproteinskih IIb/IIIa inhibitora u akutnoj fazi. Ipak, u pitanju su bile manje opservacione studije, nije bilo randomizacije i kontrolnih grupa kako bi se adekvatno ispitala ne inferiornost medikamentne terapije u odnosu na implantaciju stenta. Shodno tome tretman erozije plaka je interesantno područje za ispitivanje i diskusiju.

Na ovogodišnjoj Prolećnoj kardiološkoj radionici tokom sesije „intrakoronarni imaging u akutnom koronarnom sindromu“ prikazaćemo slučaj mlade porodilje sa širokim prednjim STEMI kod koje smo koristili OCT kako bi utvrdili etiologiju događaja i optimalno lečili pacijentkinju.

Invazivna koronarna fiziologija - kome, kad, kako



Assist. dr Ivan Ilić

Kardiolozi su uglavnom fokusirani na diskretne, golim okom vidljive stenozne epikardnih arterija, međutim sve više je prisutna svest o postojanju koronarne mikrocirkulacije (krvni sudovi manji od 500 mikrona) koja može biti uzrok anginoznih tegoba. Patološki entitet koji je nazvan koronarna mikrovaskularna disfunkcija (KMD) se javlja u okviru brojnih kardioloških oboljenja i povezan je sa značajnim rizicima kod pacijenata u mnogobrojnim kliničkim stanjima^{1,2}.

Nastanak KMD se objašnjava pomoću nekoliko mehanizama od kojih je endotelna disfunkcija ranije korišćena kao sinonim za KMD i predstavlja poremećaj normalne funkcije endotela kojim se održava vazoregulatorna funkcija, održava balans proliferativnih i antiproliferativnih

činilaca, kao i antitrombotskog efekta. Oksidativni stres čini da endotelne ćelije oslobađaju medijatore koji stimulišu vazokonstrikciju, inflamaciju, a smanjenjem nivoa azot monoksida (NO) nastaje destrukcija mikrocirkulacije sa gubitkom kapilara i smanjenjem njihove gustine. Mikrovaskularni spazam kao posledica aktivacije alfa-adrenergičkog sistema u mikrocirkulaciji može uzrokovati miokardnu ishemiju^{3,4}. Poremećaj remodelovanja na nivou mikrocirkulacije koji uključuje nastanak skleroze mikrocirkulacije sa perivaskularnom fibrozom, infiltracijom vaskularnog zida i luminalnom opstrukcijom takođe je jedan od potencijalnih mehanizama KMD⁵.

Prognoza pacijenata sa KMD nije značajno različita od prognoze pacijenata sa opstruktivnom KB i dovodi do poremećenog kvaliteta života i značajnog stepena nesposobnosti uz značajno povećane troškove lečenja i učestalo ponavljanje dijagnostičkih testova. Obzirom na heterogenost KMD, vrlo često pacijenti nemaju tipične tegobe, međutim dokumentovanje

ishemije na neinvazivnom testu povezano je sa značajno lošijom prognozom⁶.

Pacijenti treba da budu evaluirani neinvazivnim testovima pre nego što se podvrgnu invazivnoj evaluaciji. Koronarografija treba da bude urađena svim pacijentima pre fiziološke evaluacije koronarne cirkulacije. Funkcionalni test primenom dijagnostičkih koronarnih žica je osnova invazivnog ispitivanja mikrocirkulacije. Ispitivanje se najčešće izvodi na prednjoj silaznoj grani (left anterior descending - LAD) kao reprezentativnoj arteriji obzirom na masu miokarda koju ishranjuje kao i njenu dominaciju.

Primenom žice za merenje pritiska i temperature, Pressure Wire X (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) se procenjuje koronarna rezerva protoka (coronary flow reserve CFR). Prethodno je potrebno uspostaviti stabilnu hiperemiju - od endotela nezavisnu vazodilataciju, primenom intravenske infuzije adenoizina. Otpor mikrocirkulacije, odnosno indeks mikrocirkulatorne rezistencije (IMR) se dobija kao proizvod distalnog pritiska u koronarnoj cirkulaciji (Pd) pri maksimalnoj hiperemiji i srednjeg vremena tranzita (HmT) fiziološkog rastvora. Povećan IMR preko 25 predstavlja mikrovaskularnu

disfunkciju. Ovim parametrima treba dodati i obaveznu procenu frakcione rezerve protoka (fractional flow reserve FFR) radi procene značajnosti suženja epikardnih koronarnih arterija. Testiranje na koronarni spazam davanjem intrakoronarnog Ach predstavlja deo sveobuhvatnog ispitivanja koronarne fiziologije⁷.

„Coroventis CoroFlow Cardiovascular System” je napredna platforma za evaluaciju fizioloških parametara koronarne cirkulacije - FFR, RFR, CFR i IMR. Uspostavljanje protokola za dijagnostiku KMD na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje omogućilo je kompletnu dijagnostiku značajnog broja pacijenata koji imaju anginu, ali nemaju opstruktivne lezije i/ili imaju anginu nakon uspešne intervencije. Na osnovu ovog ispitivanja moguće je primeniti modifikovanu medikamentnu terapiju i rehabilitacioni tretman. Institut trenutno sprovodi akademske studije koje se bave efektima lekova na koronarnu mikrocirkulaciju.

Literatura: (1) Circulation 2002;105(16):1909-13. (2) Int J Cardiol 2018;254:1-9. (3) Circulation 1999;99:2090-7. (4) Int J Cardiol 1994;43:139-50. (5) Eur Heart J 2017;38(7):478-88. (6) JACC 2018;72:2841-55. (7) Eur Heart J. 2020;ehaa503.

Razvoj telekardiologije u Srbiji



Prof dr Ilija Srdanović

Telemedicina je deo medicine, sa specifičnostima pružanja usluge na daljinu i ona može prevazići geografske i organizacione prepreke u zdravstvenom sistemu i pomoći mu da bolje funkcioniše. Telemedicina je najbrže rastuća grana medicine i njena ekspanzija se tek očekuje u budućnosti. Uvođenje telemedicine u mnoge medicinske specijalnosti i kardiologiju u mnogim regionima širom sveta pokazalo se efikasnim. Za telemedicinu je neophodno da zdravstveni sistemi stvore adekvatnu infrastrukturu.

Svetska zdravstvena organizacija (eng. WHO) napominje da je telemedicina snažno povezana sa informacionim i komunikacionim tehnologijama (IKT). Telemedicina koristi IKT da bi prevazišla geografske barijere i povećala pristup zdravstvenim uslugama. Ovo je posebno korisno za ruralne zajednice i zajednice sa nedovoljno uslugama u zemljama u razvoju - grupe koje tradicionalno pate od nedostatka pristupa zdravstvenoj zaštiti.

Razlog formiranja telemedicinske mreže je vrlo jednostavan. Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok mortaliteta u Srbiji i zemljama u regionu! Sve aktivnosti na smanjenju ovog problema su otud dobrodošle.

Stvaranje telekardiološke infrastrukture je preduslov razvoja daljih telemedicinskih aktivnosti. Telemedicinska infrastruktura treba da poveća kvalitet medicinske dijagnoze i tačnost lečenja prenosom znanja i medicinske ekspertize između zdravstvenih ustanova koje su fizički udaljene.

Razvijanjem i implementacijom telemedicinske mreže, u udaljenim zdravstvenim centrima se brzo, efikasno i blagovremeno



dobijaju relevantne i neophodne informacije o zdravlju pacijenata i pomoći medicinskim radnicima za bolju dijagnostiku. To se odnosi na praktično sve podatke o bolesnicima od osnovnih ličnih podataka, preko laboratorijskih i dijagnostičkih testova i onih najsloženijih (rendgen, ultrazvuk srca, nalaz koronarne angiografije, CT nalaz itd). Sve zajedno poboljšava kvalitet zdravstvene zaštite pacijenata. Korišćenjem odobrenih zdravstvenih softvera, zaštićeni su osetljivi lični podaci o bolesnicima i time se eliminiše trenutno i neprihvatljivo slanje podataka o bolesnicima putem društvenih mreža (Viber, WhatsApp, e-mail itd).

Korišćenjem ovih podataka lekari u primarnim i sekundarnim medicinskim centrima su dostupni „on line” svim konsultantima ili mogućim konsultantima iz Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine - IKVBV, kao tercijarne ustanove, koja bi mogla da doprinese poboljšanju lečenja većine pacijenata, a ne samo onih kojima je potrebna hitna kardiovaskularna intervencija.

U periodu od 30. jula 2019. godine do 30. novembra 2021. godine sproveden je projekat Heart Net. Projekat je imao za cilj povezivanje pograničnih regionalnih bolnica sa Institutom za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i Nacionalnom memo-

rijalnom bolnicom Vukovar. Projektom je formirana jedinstvena telemedicinska mreža, nabavljena hardverska podrška, medicinska oprema i edukovan kadar, u cilju pružanja kvalitetnije i pravovremene medicinske usluge. Pružena je usluga za preko 8500 korisnika u pograničnom regionu Srbija-Hrvatska. Projektom oformljena mreža HEART NET je nastavila da funkcioniše i čak da se širi prema preostalim delovima Vojvodine, tj. preostalim regionalnim bolničkim centrima. U planu su formiranja registara i baze podataka za najvažnije bolesti srca, poput registra bolesnika sa srčanom slabošću, koje dalje treba da unaprede zbrinjavanje bolesnika sa kompleksnim zdravstvenim problemima.

Projekat telemedicinske mreže Heart Net je najveći pojedinačni projekat na Institutu za KVB od njenog osnivanja. Projekat je Heart Net je sufinansiran sredstvima ERDF i IPA II fondova Evropske unije u ukupnoj vrednosti od 1.200.000,00 Eur.



Mesto ranolazina u odnosu na druge lekove za terapiju hroničnog koronarnog sindroma

Koronarna bolest srca predstavlja dinamičan proces koji se može prezentovati akutno, ali imati i hroničan tok. Evropsko udruženje kardiologa (ESC) je svojim preporukama iz 2019. godine u kardiološku nomenklaturu uvelo "hronični koronarni sindrom" kako bi se zamenio termin "stabilna koronarna bolest". Hronični koronarni sindrom predstavlja spektar oboljenja gde ESC preporuke izdvajaju 6 mogućih kliničkih prezentacija.

Zbog čega je došlo do promene naziva?

Prvo, termin "stabilna" primarno se odnosi na stabilnost koronarnog plaka. Međutim, pacijenti sa koronarnom bolešću srca ne moraju imati plak, već angina može biti posledica spazma koronarnih arterija ili mikrovaskularne bolesti. Drugo, naziv "stabilna" može upućivati na manje rizičnu grupu bolesnika, kod kojih se ne mora žuriti sa lečenjem. Što nije tačno. Promene kod stabilne koronarne bolesti mogu itekako napredovati. Ali ih je isto tako moguće zaustaviti ili uvesti u regresiju promenom stila života, lekovima i/ili revaskularizacijom.

Napredak u dijagnostikovanju i lečenju akutnog koronarnog sindroma doveli su do smanjenja umiranja ovih bolesnika. Istovremeno se beleži porast broja pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom. U pitanju je raznovrsna grupa

bolesnika gde je izuzetno važan individualan terapijski pristup i odabir idealnog anti-anginoznog leka za svakog pacijenta ponaosob.

Prema ESC preporukama za lečenje hroničnog koronarnog sindroma prvu terapijsku opciju predstavljaju beta-blokatori i kalcijumski antagonisti. Međutim, u slučajevima kada se simptomi javljaju i pored ove terapije, kada su ovi lekovi kontraindikovani ili se ne tolerišu, savetuje se dodavanje druge terapijske linije, gde važno mesto zauzima ranolazin.

Kako deluje ranolazin?

Tokom ishemije miokarda dolazi do povećanja ulaska jona natrijuma (Na⁺) u kasnijem toku akcionog potencijala, što se naziva kasna struja Na⁺. Posledica toga jeste veća koncentracija Na⁺ i Ca²⁺ u ćeliji, što doprinosi mehaničkim, metaboličkim i električnim abnormalnostima kod ishemijskog srca. Ranolazin ovo blokira, delujući kao selektivni inhibitor kasne struje Na⁺.

Jedna od najranijih kliničkih studija pokazala je da monoterapija ranolazinom produžava trajanje fizičkog opterećenja kod pacijenata sa hroničnom stabilnom anginom. Naredna istraživanja su potvrdila da dodavanje ranolazina anti-ishemij-skoj terapiji smanjuje pojavu anginoznih

epizoda i smanjuje potrebu sa sublingvalnim nitroglicerinom. Interesantno je da ranolazin ovo postiže bez značajnog uticaja na srčanu frekvencu ili arterijski pritisak.

Meta-analiza 6 kliničkih studija je, uz već poznate efekte na smanjenje učestalosti angine i potrebe za nitroglicerinom, pokazala da ranolazin produžava vreme trajanja fizičkog opterećenja za oko 32 s, produžava vreme do pojave anginoznih tegoba za 38 s, kao i vreme do pojave depresije ST-segmenta od 1 mm za 36,2 s.

Interesantna meta-analiza uključila je 46 studija koje su ispitivale različite kombinacije anti-anginozne terapije kod stabilne koronarne bolesti (beta-blokatori, kalcijumski antagonisti, dugodelujući nitrati, ranolazin, trimetazidin, ivabradin ili nikorandil). Ranolazin se od drugih lekova izdvojio po svojim anti-anginoznim i anti-ishemijskim karakteristikama; naime, dodavanje ranolazina beta-blokatorima ili kalcijumskim antagonistima poboljšalo je sve ispitivane ishode, što nije uočeno sa drugim terapijskim kombinacijama.

Važno je istaći još jedan pozitivan efekat ranolazina koji se odnosi na pacijente sa dijabetesom. Rezultati MERLIN-TIMI 36 studije pokazali su da primena ranolazina kod dijabetičara sa stabilnom

koronarnom bolešću dovodi do smanjenja HbA1c sa 7,5% na 6,8%, što se potvrdilo u narednim istraživanjima. Zbog toga bi se ranolazin mogao razmotriti i kao prva terapijska opcija za dijabetičare sa hroničnim koronarnim sindromom.

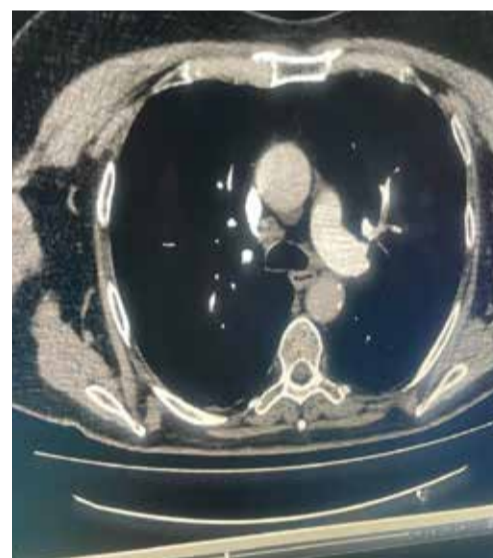
Koje su prednosti ranolazina u odnosu na druge lekove kod terapije hroničnog koronarnog sindroma?

Na prvom mestu, to je njegov drugačiji i komplementaran mehanizam delovanja. Ranolazin svoj anti-ishemijski efekat ispoljava na ćelijskom nivou, koji je drugačiji od mehanizma delovanja drugih anti-ishemijskih lekova. Druga prednost je što ne utiče značajno na srčanu frekvencu i krvni pritisak. Ranolazin smanjuje učestalost anginoznih tegoba, primenu nitroglicerina, produžava trajanje fizičkog opterećenja i dobro se toleriše kada se doda prvoj terapijskoj opciji kod hroničnog koronarnog sindroma. I konačno, usled povoljnih efekata na metabolizam glukoze, ranolazin predstavlja odličnu opciju za dijabetičare sa hroničnim koronarnim sindromom.

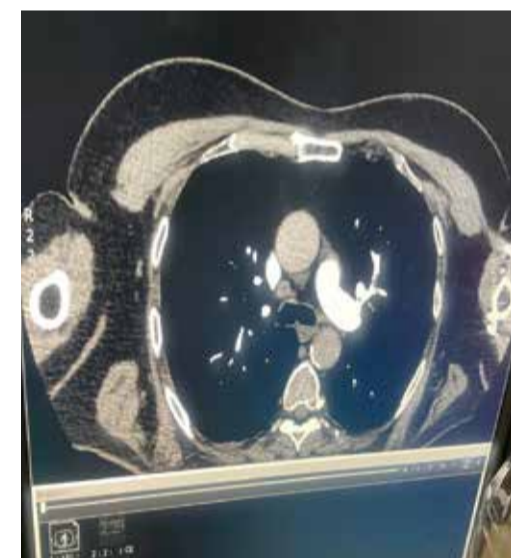
Reference: (1) Eur Heart J 2020;41(3): 407-77. (2) JACC 2004;43(8):1375-82. (3) Cardiovasc Drug Ther 2016;30(4):393-8. (4) Int J Cardiol 2013;169:262-70. (5) Eur J PrevCardiol 2015;22(7):837-48. (6) JAMA 2007;297:1775-83.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

SR_BCM-09-2021_V1_printreminder

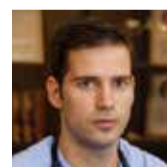


Slika A. MSCT pre terapije



Slika B. MSCT nakon terapije

Akutna plućna embolija kod pacijenta sa visokim rizikom za krvarenje



Dr sci. med. Dušan Ružičić

Pacijent star 72 godine primljen u PUC OB Valjevo zbog bolova u grudima koji su se javili 3 dana pre pregleda, najintenzivniji noć pre pregleda praćeni prenožavanjem. U ličnoj anamnezi navodi ulkusnu bolest duodenuma (5 meseci pre pregleda), COVID-19 pneumoniju (2 meseca pre pregleda), emfizem pluća i HTA. Objektivni nalaz ovog bolesnika na prijemu neupadljiv, TA 110/70mmHg, a EKG zapis pokazuje sinusnu tahikardiju fr 106/min. U laboratorijskim parametrima zapažaju se povišene vrednosti D-dimera 3439 ng/

ml, hs Troponin 359,1 pg/ml uz snižene vrednosti hemoglobina Hgb 106 g/L. Pacijent je upućen na MSCT pulmoangiografiju kojom je opisana masivna embolija pluća i dokazano da prateći ramifikaciju tr.pulmonalis-a i obe a.pulmonalis do subsegmentnih nivoa prisutni su znaci tromboembolije sa propagacijom u lobarne i segmentne grane (Slika A.).

Imajući u vidu sve navedeno i to da pacijent pripada intermedijarno-visokom riziku, strategija lečenja za ovog pacijenta bila bi.....?

O načinu lečenja ovog bolesnika, komplikacijama tokom i nakon lečenja, kao i uspehu primenjene metode (Slika B.) u sesiji "Lečenje akutne plućne embolije i formiranje PE mreže u Srbiji (šta smo naučili iz regionalnog PE registra)", subota 16.04.2022.god, 10:30-11:40h, sala Medupdate.

Kateterske intervencije kod bolesnika sa akutnom plućnom embolijom (PE)

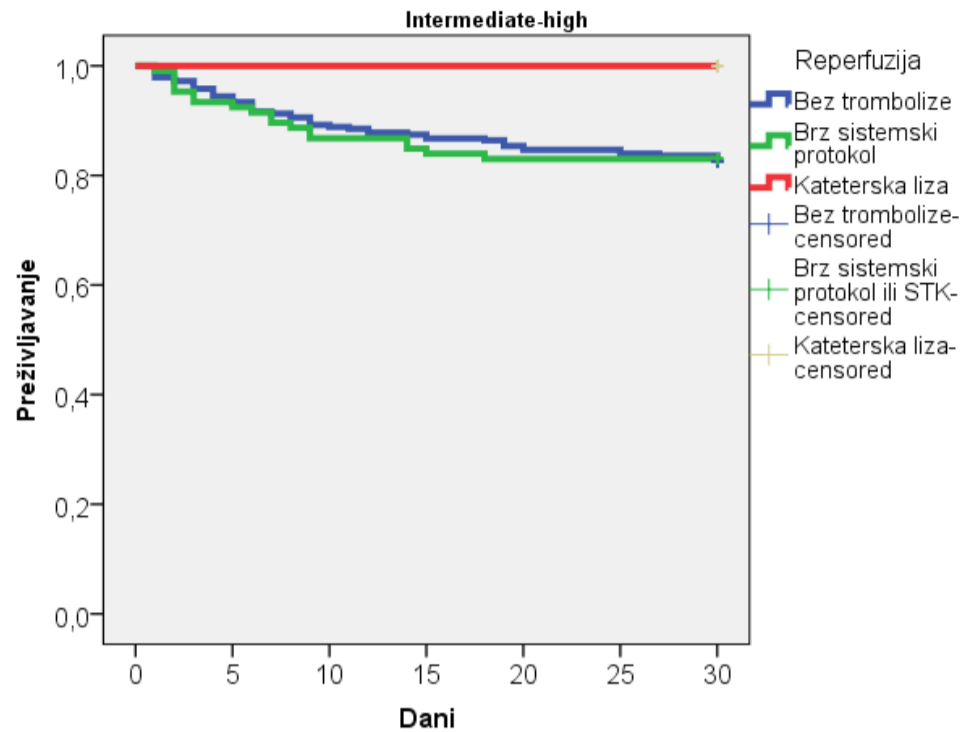


Prof. dr Slobodan Obradović

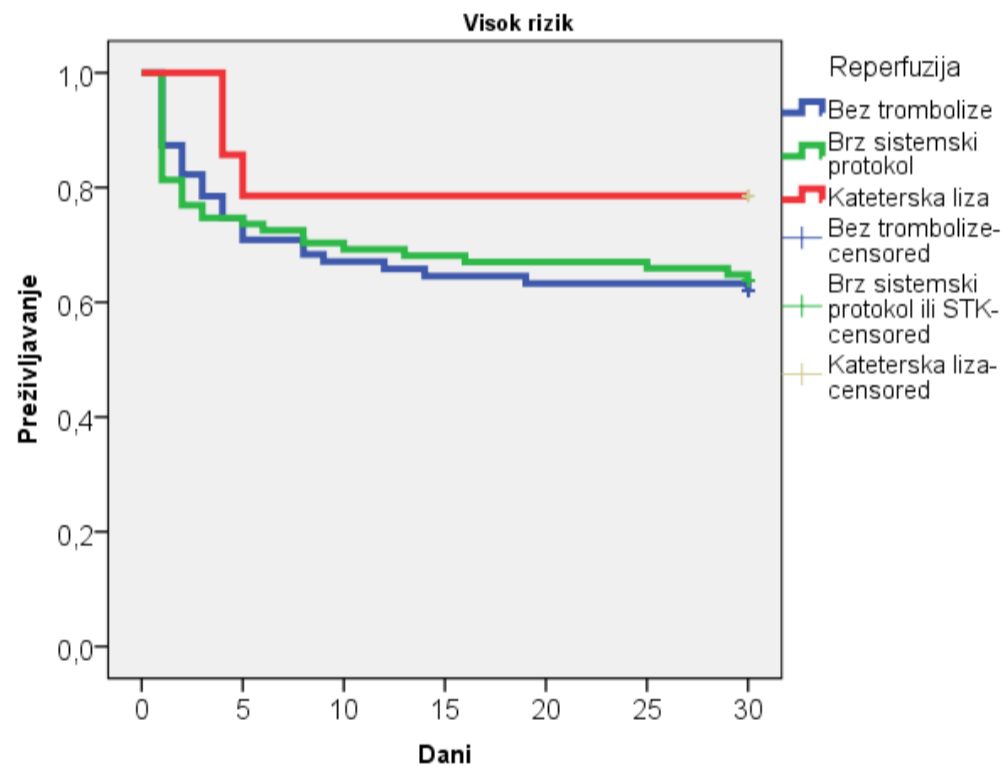
Asist. Boris Džudović, Prof. Jovan Matijašević, Doc. Miodrag Srećković, Asist. Igor Sekulić, Dr Siniša Rusović, Doc. Nebojša Antonijević

U infarktu srca su već 20 godina primarne angioplastike metoda lečenja izbora za ove bolesnike jer se na taj način postiže najbrža i najbolja reperfuzija miokarda. U poslednjih 10 godina to isto se desilo i sa infarktom mozga gde se ranim perkutanim intervencijama postiže najbolja reperfuzija mozga. U oba ova slučaja radi se o trombozama u arterijskom sistemu, gde su trombi relativno malog volumena i gde je uloga trombocita u njihovom nastanku velika. S obzirom na prirodu organa, kod infarkta srca i pluća je veoma važna što ranija reperfuzija radi očuvanja funkcije organa, što ranija to bolja, jer u kasnijoj fazi se ili više niša ne može postići, ili su komplikacije značajno veće, naročito hemoragijske.

Kod plućne embolije (PE), trombi najčešće nastaju u sistemu dubokih vena nogu i male karlice i embolizuju, prolazeći kroz srce u plućne arterije. Ti trombi mogu biti veoma veliki, dugački i više desetina centimetara i debljine veće od 1 cm. Oni mogu akutno dovesti do obstrukcije većeg dela plućnog funkcionalnog krvotoka, sprečiti razmenu gasova u većem delu pluća i naglo povećati pritisak u plućnim arterijama i desnom srcu. Kod masivnih embolija pluća dakle dolazi do smanjenja oksigenacije krvi i velikog opterećenja desnog srca koje ima duplo tanji slobodni zid od levog, i dolazi do akutne dilatacije desne komore, akinezije slobodnog zida, smanjenja vertikalnih pokreta i ugibanja interventrikularnog septuma ka levoj komori. Zbog ovih promena, kod velikih PE dolazi do smanjenja punjenja leve komore srca krvlju u koju sad dolazi manja količina nedovoljno oksigenisane krvi. Ovo ima za posledicu pad sistemskog arterijskog pritiska i koronarnog protoka, tako da se stvara dodatni pad funkcije i levog srca što produbljuje šokno stanje. Međutim, velike PE su relativno retke, i verovatno čine manje od 5% svih embolija, verovatno i manje jer se jedan deo lakših embo-



Grafikon 1A. Kaplan-Majerove krive preživljavanja u zavisnosti od načina lečenja bolesnika sa intermedijarno-visokim rizikom PE iz REPER registra (287 bolesnika bez reperfuzione terapije - ukupna bolnička smrtnost 17,4%, 106 bolesnika koji su lečeni sistemskom trombolizom sa klasičnim ESC protokolima - bolnička smrtnost 17,0%, 44 bolesnika koji su lečeni kateterskom trombolizom - bolnička smrtnost 0,0%, Log rank p=0,002).



Grafikon 1B. Kaplan-Majerove krive preživljavanja u zavisnosti od načina lečenja bolesnika sa visokim rizikom PE iz REPER registra (79 bolesnika bez reperfuzione terapije - ukupna bolnička smrtnost 48,0%, 91 bolesnik koji su lečeni sistemskom trombolizom sa klasičnim ESC protokolima - bolnička smrtnost 45,7%, 14 bolesnika koji su lečeni kateterskom trombolizom - bolnička smrtnost 21,4%, Log rank p=0,499).

lija nikad ne dijagnostikuje, ali to donekle važi i za najteže PE.

Da bi se adekvatno lečili bolesnici sa PE, neophodna je rana stratifikacija rizika ovih bolesnika. Evropske preporuke za tretman PE iz 2019. dale su vrlo praktičnu preporuku kako da se to uradi. Pacijenti sa PE koji su hipotenzivni (neophodno je isključiti druge razloge za hipotenziju, što je nekad veoma teško - hipovolemiju, krvarenje, poremećaji srčanog ritma) tj. imaju sistolni arterijski pritisak uprkos davanja tečnosti manje od 90 mmHg, ili koji su imali kardio-respiratorni zastoj, su pacijenti visokog rizika. Njihova bolnička smrtnost u raznim registrima uključujući i naš Regionalni PE Registar (REPER) je veća od 30%, a kod reanimiranih bolesnika ide preko 70%. Od onih koji će umreti sa visokim rizikom, preko 50% umire tokom prvog dana hospitalizacije, pa je adekvatno lečenje ovih bolesnika veoma urgentno stanje. Ovim bolesnicima je neophodna hitna reperfuziona terapija. Sistemski primena fibrinolize 100 mg tPA za 2 sata je osnovni protokol i na neki način predstavlja osnovni vid lečenja bolesnika sa visokim rizikom ukoliko nemaju ABSOLUTNE kontraindikacije za primenu sistemske fibrinolitike terapije. Ukoliko bolesnici imaju absolutne kontraindikacije, ili relativne mogu se lečiti i urgentnim kateterskim intervencijama, ili u specijalnim centrima i hirurškom embolektomijom.

Pacijenti koji su normotenzivni i imaju znake disfunkcije DK i povišen troponin (ali je verovatno bolji marker povišen BNP ili NT-proBNP) spadaju u intermedijarno-visok rizik. Bolnička smrtnost od PE je kod ovih bolesnika oko 5-10%. Ovi bolesnici imaju verovatno oko 10-15% šanse da pređu u visok rizik u prvih nekoliko dana od prijema, a onda je njihova prognoza veoma loša jer su već značajno istrošili svoje rezerve. Danas sve više preovlađuje stav, da inicijalno lečenje ovih bolesnika treba da bude parenteralna antikoagulantna terapija, i da ako ne dolazi do popravljanja stanja unutar 48 sati od prijema, treba pristupiti kateterskoj intervenciji.

Što se tiče kateterskih intervencija u suštini nam stoje 3 osnovna principa primene, lokalna tromboliza (sa ili bez ultrazvuka), mehanička fragmentacija tromba sa aspiracijom i reolitička metoda sa aspiracijom. Ove metode se primenjuju obično kod bolesnika sa visokim i intermedijarno-visokim rizikom PE koji imaju rizik za krvarenje. Najčešći rizici za krvarenje su skorašnja operacija, porođaj, kiretaža, skorašnje krvarenje, skorašnji infarkt mozga, trombocitopenija, teži stepen bubrežne insuficijencije itd. Godine same po sebi nisu naročito jak faktor rizika za

NATTOKINN®

Natokinaza NSK-SD®, folna kiselina

- ✓ Razgrađuje krvne ugruške i blokira slepljivanje trombocita
- ✓ Smanjuje obim ateroskleroze i krvni pritisak
- ✓ Deluje neuroprotektivno
- ✓ Reguliše vrednosti D-dimera u postkovid sindromu
- ✓ Bezbedan je za primenu, bez neželjenih efekata

Prvi prirodni oralni fibrinolitik





Slika 1. Primeri kateterske intervencije u akutnoj PE. Levo MSCT-PA nakon stavljanja EKOS katetera koji se vidi u desnoj donjoj plućnoj arteriji i oko njega više nema trombnih masa, a stavljen je kroz trombnne mase. Desno na slici obostano pig-tail kateteri u trombima i u levo i u desnoj plućnoj arteriji.

A. EKOS kateter. B. Obostrano pig-tail kateteri.

Tabela 1. Kateterske intervencije u akutnoj PE u institucijama u Srbiji.

Institucija	Kateterske intervencije
VMA	69 (46 EKOS-a, 20 ostali oblici kateterske lize)
Institut za plućne bolesti Kamenica	3 mehaničke (2 indigo, 1 angioJet)
KC Kragujevac	22 (12 EKOS-a, 6 angioJet-a, 2 indiga, 2 ostalo)
KC Srbije, Beograd	23 (kateterske trombolize sa aspiracijom)
OB Valjevo	2 (angioJet)
Specijalna COVID bolnica Batajnica	1 (kateterska tromboliza)
Ukupno	118 (105 kateterskih liza i 13 mehaničkih kateterskih intervencija)

krvarenje. Od komorbiditeta, treba znati da je dijabetes jak faktor rizika za krvarenje na trombolitičku terapiju. Hronična upotreba NSAID, antitrombotičkih lekova i kortikosteroida isto spada u povišen rizik od krvarenja. Na žalost, veliki broj bolesnika sa akutnom PE ima povišen rizik od krvarenja (verovatno čak više od 30%).

Kateterska liza se može sprovesti običnim pig-tail kateterom od 6-7F koji se uglavni u trombnom masu, bilo samo sa jedne, bilo sa obe strane. Osim ovog, postoje i posebni kateteri sa bočnim rupicama kao što su UniFuse, Cragg-McNamara, Fontaine koji su 4-5F i koji omogućavaju ispuštanje trombolitika u većoj dužini nego sam pig-tail kateter. Posebna varijanta je EKOS kateter (5F) koji ima na 1 cm (obično se koriste za pluća oni sa 12 UZ izvora) piezoelektričnokristale koji sa UZ talasom omogućavaju bolje prodiranje trombolitika u tromb, ali do sada nije dokazana nikakva prednost jednog u odnosu na neki drugi kateterski sistem za lokalno davanje trombolitika. Neka opšte prihvaćena doza i brzina infuzije tPA (Actilyse) je do 2,5 mg/sat uz maksimum oko 25 mg, mada su moguće razne modifikacije. Od mehaničkih kateterskih sistema, najpoznatiji su Flow-Triever, Bashir, Indigo i Aspirex kateteri, i oni mogu poslužiti za postizanje reperfuzije pluća u slučaju da postoji veoma visok rizik za krvarenje. AngioJet system koristi reolitička svojstva sa ubrizgavanjem mlaza fiziološkog rastvora u trombnu masu i stvaranju vakuma za aspiraciju uz mogućnost davanja i trombolitika, međutim ovaj sistem je dobio upozorenje FDA zbog objavljenih više slučajeva srčanog aresta tokom njegove upotrebe, moguće zbog značajnog porasta koncentracije K usled masivne hemolize koji ovaj aparat pravi. Tako da se on ne savetuje u ovoj indikaciji.

Prednost mehaničkih sistema je u tome što relativno brzo mogu otvoriti bar neku segmentnu granu plućnih arterija, ali mogu dovesti i do distalne embolizacije na koju ne mogu da deluju. Sa druge strane lokalna tromboliza neće naglo otvoriti veće krvne sudove ali kroz nekoliko sati može dovesti do značajnog poboljšanja perfuzije pluća i na nivou makro i na nivou mikrocirkulacije.

CILJ KATETERSKE INTERVENCIJE NIJE NI PRIBLIŽNO POTPUNO OTKLANJANJE TROMBNIH MASA VEĆ USPOSTAVLJANJE BOLJEG PROTOKA KROZ BAR NEKOLIKO SEGMENTA PLUĆA ŠTO ĆE DOVESTI DO HEMODINAMSKE STABILIZACIJE PACIJENTA.

U našoj zemlji, koliko nam je poznato, prva kateterska intervencija u akutnoj PE je urađena na VMA 2003. godine kod bolesnice sa masivnom PE u sklopu Ca portio vaginalis uteri koja je tu intervenciju dobro podnela i otpuštena je iz bolnice. Tu intervenciju su uradili dr Siniša Rusović interventni radiolog i dr Slobodan Obradović interventni kardiolog. Kateterske intervencije se na VMA redovno rade od 2013. godine kada je počeo da se primenjuje EKOS kateter (dr Sekulić Igor, interventni radiolog je doktorirao na ovu temu). Slede Institut za plućne bolesti Kamenica (na čelu sad dr Jovanom Matijaševićem), KC Kragujevac (na čelu sad dr Miodragom Srećkovićem), 2 intervencije su urađene u KC Srbije (docent Nebojša Antonijević i dr Siniša Rusović) i po jedna intervencija je urađena u OB Valjevo (dr Dušan Ružičić) i u specijalnoj COVID bolnici u Batajnici (dr Slobodan Obradović) (tabela 1). Ukupno je urađeno više od 100 kateterskih intervencija u akutnoj PE do sada u Srbiji, kod bolesnika visokog i intermedijarno-visokog rizika koji imaju neki faktor rizika za krvarenje. Na slici 1 su prikazani EKOS kateter na MSCT-plućnoj angiografiji i obostrano postavljeni pig-tail kateteri.

Rezultati lečenja bolesnika sa akutnom PE visokog i intermedijarno-visokog rizika iz REPER registra su prikazani na grafikonima 1A i B, na kome se vidi da je kateterska trombolitička terapija značajno smanjila ukupni mortalitet kod bolesnika sa intermedijarno visokim rizikom PE i da postoji trend ka smanjenju ukupnog bolničkog mortaliteta i kod bolesnika sa visokim rizikom PE u odnosu na bolesnike koji nisu lečeni reperfuzionom terapijom ili koji su dobili klasičnu sistemsku intravensku trombolizu.

U štampi su preporuke ESC-a za korišćenje kateterske terapije kod bolesnika sa akutnom PE u čijem pisanju je imao čast da učestvuje i dr Slobodan Obradović.

Cilj koji je teško postići - optimizacija terapije uznapredovale srčane insuficijencije



Doc. dr Rada Vučić

Srčana insuficijencija zauzima sve značajnije mesto u grupi bolesti koje imaju pandemijski karakter. To incira čestu evaluaciju ne samo faktora rizika koje mogu dovesti do srčane insuficijencije, nego i unapređenje dijagnostike i terapije ove bolesti implementirane kroz preporuke Evropskog udruženja kardiologa. Sesija posvećena srčanoj insuficijenciji obrađuje temu terapije srčane insuficijencije sa različitih aspekata kao i prikaze slučajeva tih pacijenata: promena sa vertikalnog na horizontalni pristup u lečenju srčane insuficijencije, kako lečiti pacijente sa HfrEF i

HfrEF, pacijente sa ICD, CRT-P, CRT-D, kada primeniti RFA, kako lečiti najteže oblike srčane insuficijencije, a kako pristupiti pacijentima sa kardiorrenalnim sindromom iz ugla nefrologa. Sve navedeno ukazuje na neophodnost multidisciplinarnog pristupa u njihovom lečenju kao i rane optimizacije terapije. Rana dijagnostika i adekvatan terapijski pristup mogu produžiti život i poboljšati kvalitet života ovih pacijenata. Sesija se u svim svojim sastavnim delovima oslanja na najnovije preporuke Evropskog udruženja kardiologa 2021. godine čiji je fokus na dijagnostici i terapiji srčane insuficijencije. Najnovije preporuke, a samim tim i ova sesija, predstavljaju organizacioni izazov koji bi trebalo da omogući ne samo implementaciju preporuka u kliničku praksu, već i da promoviše uspeh u tretmanu srčane insuficijencije i svakog pacijenta ponaosob.

TAVI na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

“Ništa nije nemoguće za onoga ko ima volju pokušati“

Aleksandar Veliki



Dr Darko Boljević

Institut za kardiovaskularne bolesti “Dedinje” je prepoznat kao lider u regionu za lečenje strukturnih bolesti srca interventnim perkutanim procedurama. Program na koji smo naročito ponosni je TAVI (Transkaterska implantacija aortne valvule). U gotovo nemogućim uslovima, vizijom menadžementa i velikim požrtvovanjem i entuzijazmom zaposlenih u aprilu 2019. godine započeo je prvi, i to komercijalni, sistematski TAVI program. Bila je potrebna velika energija, snaga, volja i odlučnost da ovaj program živi u uslovima koji nisu bili laki. Prvi je da TAVI nije bio deo asortimana usluga Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje, a drugi da se ubrzo nakon započinjanja programa desila pandemija koronavirusa.

Uprkos svim preprekama na Institutu je u okviru komercijalnog programa implantirano ukupno 56 valvula transkaterskim pristupom. Institut je postao sertifikovan za ugradnju sve tri dostupne valvule u Republici Srbiji u tom momentu (Evolut, Medtronic; Acurate Neo, Boston Scientific i Myval, Meril). Izbor različitih valvula omogućio je da bolesnici u odnosu na anatomske karakteristike zalistka mogu dobiti lečenje kao i u bilo kom evropskom i svetskom centru. Građani Srbije i regiona nisu više morali dolaziti u Ljubljanu, Beč, Milano ili London da bi bili lečeni ovom metodom. TAVI program je povezo Dedinje i sa kolegama iz

Slovenije, Nemačke, Švedske i USA od kojih smo mnogo naučili i koji su postali prijatelji kuće.

Velikim razumevanjem RFZO od marta 2022. godine TAVI se finansira iz republičkih sredstava. Odmah po odobrenju na Institutu “Dedinje” je urađeno 10 TAVI, a ubrzo i 13 TAVI u jednom danu što je našu kuću svrstalo na evropski tron. Takođe, uvođenjem TAVI u svakodnevnu kliničku praksu omogućene su i hibridne procedure pa je kod jednog bolesnika u istom aktu urađen TAVI i EVAR. Nakon što su urađene ove procedure ukupan broj implantiranih valvula iznosi 80.

TAVI podrazumeva multidisciplinarni pristup i timski rad. Niti u jednoj drugoj interventnoj proceduri nije vidljiva potreba za ovakvim pristupom kao kod TAVI. Pored interventnih kardiologa učestvuju i anesteziolozi, radiolozi i vaskularni kardiohirurzi. Ovim se obezbeđuje da lečenje pacijenata bude na najvišem nivou.

Za svakog pacijenta minimum obrade da bi se procenilo da li je kandidat za TAVI procedure podrazumeva ehokardiografiju, CT panaortografiju i koronarografiju. Ostale dijagnostičke i laboratorijske analize se rade zavisno od komorbiditeta pacijenta. Svaki CT se detaljno obrađuje i na osnovu odrađenih mera se vrši odabir vrste i veličina valvule.

Nastavljamo sa velikim entuzijazmom da radimo na TAVI programu kako bi našim pacijentima dali šansu za produženje života, za bolji i kvalitetniji život. Dedinje ne čeka bolja vremena već ih stvara na zadovoljstvo svojih pacijenata i zaposlenih.

Savremeni dijagnostički testovi u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta



Assist. dr Srđan Aleksandrić

Poslednjih godina ostvaren je značajan napredak u definisanju pouzdanih dijagnostičkih testova kojima bi se mogla proceniti funkcionalna značajnost miokardnog mosta (MM), odnosno onog MM koji bi dovodio do pojave ishemijskog miokarda. Pokazano je da MM povezan sa ishemijskim miokardom 4 do 5 puta povećava rizik od pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja u dugoročnom periodu praćenja, naročito angine koja zahteva hospitalizaciju. Ipak, do skoro nisu bili utvrđeni jasni dijagnostički kriterijumi za otkrivanje funkcionalno značajnog (ishemijskog) MM. Razlog za to je što primena konvencionalnih neinvazivnih i invazivnih dijagnostičkih testova koji se koriste za evaluaciju fiksne koronarne stenozе, kao što su koronarna rezerva protoka (CFR) i frakciona rezerva protoka (FFR) izmerene u uslovima maksimalne hiperemije indukovane adenozinom, nije pouzdana u identifikaciji MM povezanog sa ishemijskim miokardom.

Za razliku od fiksne stenozе, MM predstavlja dinamičnu tranzitornu stenozu kod koje sistolna kompresija intramiokardnog segmenta arterije ne utiče na pojavu kliničkih simptoma i objektivnih znakova ishemijskog miokarda kod ovih bolesnika. Odnosno, dokazano je da je glavni hemodinamski poremećaj kod ove anomalije toka

epikardijalne koronarne arterije usporena i nepotpuna dekompresija njenog intramiokardnog segmenta što znači da manja ili veća kompresija arterije postoji i u dijastoli. Ovaj poremećaj naziva se „kasna dijastolna relaksacija intramiokardnog segmenta arterije“. Zato se pretpostavlja da su angina i ishemijski miokard kod bolesnika sa MM uzrokovani usporenim i nepotpunom dekompresijom intramiokardnog segmenta arterije koja se može pogoršati pri naporu zbog tahikardije i posledičnog skraćivanja dijastole koje potom dovodi do smanjenja dijastolnog protoka krvi i dijastolne hipoperfuzije miokarda.

Prethodne studije su pokazale da je primena dobutaminskog testa za merenje fizioloških indeksa kao što su CFR i dijastolna-FFR superiornija u proceni funkcionalne značajnosti MM u odnosu na konvencionalni adenozijski test. Utvrđeno je takođe da visoke doze dobutamina (>20 μ g/kg/min) imaju isti efekat na mikrocirkulaciju kao i adenozin, odnosno da je dobutaminom-indukovana hiperemija jednaka hiperemiji indukovanoj adenozinom, bez obzira na prisustvo ishemijskog miokarda. Uloga dobutamina u proceni funkcionalne značajnosti MM još uvek nije u potpunosti razjašnjena, ali se pretpostavlja da ovaj inotropni i hronotropni lek ima glavnu ulogu u ispitivanju načina dekompresije intramiokardnog segmenta arterije tokom povećanih metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom u uslovima povećane aktivnosti simpatičkog autonomnog nervnog sistema (fizički ili emotivni stres). Naravno, ovu radnu

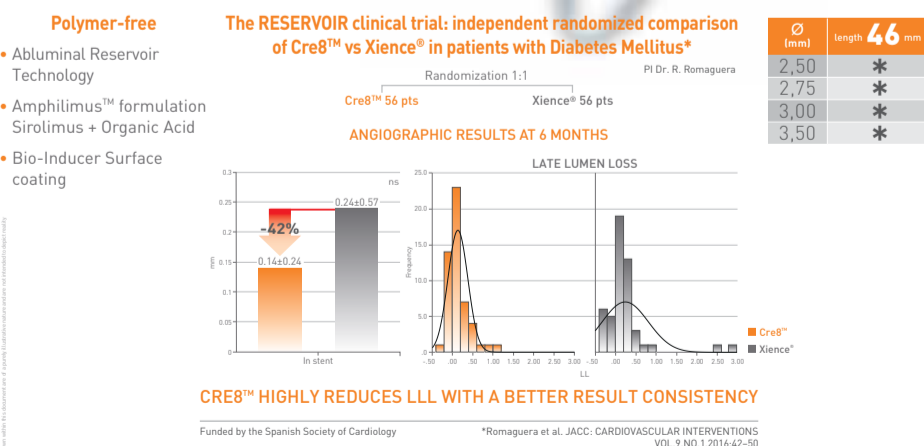
hipotezu trebalo bi dodatno ispitati u budućim prospektivnim studijama.

Prošle godine objavljene su dve studije koje su validirale dijagnostički značaj CFR i dijastolne-FFR dobijenih primenom dobutaminskog testa. Utvrđeno je da granična vrednost CFR <2,1 izmerena transtorakalnom Doppler ehokardiografijom (TTDE) nakon davanja visokih doza dobutamina ima najveću senzitivnost (96%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (88%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za identifikaciju MM povezanog sa stresom indukovanom ishemijskim miokardom (AUC 0,986). Ukupna dijagnostička tačnost testa je iznosila 95%. Najveća prednost CFR je u ovom slučaju njena visoka negativna prediktivna vrednost što praktično znači da vrednosti CFR >2,1 u potpunosti isključuju postojanje funkcionalno značajnog MM. Sa druge strane, vrednosti CFR <2,1 ne ukazuju nužno na postojanje funkcionalno značajnog MM, jer smanjenje CFR može nastati i u odsustvu epikardijalne koronarne stenozе kao posledica strukturnog i/ili funkcionalnog oštećenja mikrocirkulacije. U drugoj studiji, utvrđeno je da granična vrednost dijastolnog-FFR <0,76 izmerena nakon davanja visokih doza dobutamina ima najveću senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za identifikaciju MM povezanog sa stresom indukovanom ishemijskim miokardom (AUC 0,927).

Ukupna dijagnostička tačnost testa je takođe iznosila 95%. Ova granična vred-

nost dijastolne-FFR dobijena primenom dobutaminskog testa za procenu funkcionalne značajnosti MM je ista kao i granična vrednost dijastolne-FFR dobijene primenom adenozijskog testa za procenu funkcionalne značajnosti fiksne koronarne stenozе. Shodno tome, može se reći da je ishemijski miokard univerzalan fenomen, ali sa različitim patofiziološkim mehanizmima u različitim patoanatomskim koronarnim entitetima (fiksna stenozа versus MM). Međutim, merenje dijastolne-FFR je kompleksno, zahtevno i ne obavlja se rutinski, jer ne postoji softver koji bi automatski merio njenu vrednost. Srećom, ovaj nedostatak se može prevazići merenjem nehiperemijskog („adenozin-free“) dijastolnog indeksa kao što je instantaneous wave-free ratio (iFR) koji već ima široku primenu u kliničkoj praksi. Utvrđeno je da je korelacija između bilo koje dva dijastolna indeksa izmerena u istim uslovima, kao što su dijastolna-FFR i iFR, visoka i da iznosi 99-100%. U jednoj studiji objavljenoj pre tri godine pokazano je da se procena funkcionalne značajnosti MM može postići samo merenjem hiperemijskog iFR dobijenog primenom dobutaminskog testa, ali ne i konvencionalnog iFR koji se meri u mirovanju. Međutim, dijagnostički značaj hiperemijskog iFR dobijenog primenom dobutaminskog testa još uvek nije validiran u odnosu na referentne testove za procenu ishemijskog miokarda u prisustvu MM kao što su neinvazivni testovi za provokaciju ishemijske (exercise ili dobutaminski stres-ehokardiografski test, perfuziona scintigrafija miokarda) ili u odnosu na validiranu dijastolnu-FFR. Buduće prospektivne studije su neophodne za validaciju iFR pre i nakon primene dobutaminskog testa u pogledu njegovog dijagnostičkog i prognostičkog značaja kod bolesnika sa MM.

Lengths ahead in diabetic patient outcomes



ЕУРОМЕДИК

КАРДИОХИРУРГИЈА

Корекција и замена срчаних валвула
Реваскуларизација миокарда - бајпас
Корекција урођених срчаних mana
Лечење усходне аорте и лука аорте

ИНТЕРВЕНТНА КАРДИОЛОГИЈА

Уградња пејсмејкера
Коронарографија / уградња стентова

КАРДИОЛОГИЈА

ТТЕ, ТЕЕ, стрес Ехо срца
ТФО, Холтер ЕКГ и ТА

Општа болница Еуромедик 2; Булевар уметности 29, Нови Београд
Тел.: +381 (11) 735 9154; +381 (11) 735 9155; +381 (62) 406 533

DIABETIC PATIENTS



Cre8™
AMPHILIMUS™ ELUTING CORONARY STENT

Manufactured by CID s.p.a. member of Alvimedica Group
Strada per Crescentino, sn - 13040 Saluggia (VC), Italy

www.alvimedica.com

Alvimedica

Currently not available in US and Japan.
Please consult product labels and package inserts for indications, contraindications, hazards, warnings, cautions and instruction for use.
©2014, Alvimedica. All Rights Reserved.

Racionalna upotreba mikronutricijenata kod pacijenata sa COVID-19 i u post-COVID sindromu



Prof. dr Srđan Pešić

Veliki broj istraživanja, kliničkih studija i iskustvo koje smo stekli u poslednje 2 godine jasno nam je pokazalo da probiotici, vitamini i minerali, kao esencijalni mikronutricijensi imaju svoje mesto u prevenciji i terapije infekcije SARS-CoV-2, i sindromu dugačkog COVID-19. Posebna pažnja posvećena je mogućoj preventivnoj ulozi probiotika, alfa lipoiinske kiseline, vitamina D, C, E i B grupe, omega 3 masnih kiselina, koenzima Q10, cinka, seleni i dr.

Zdrava i kompetentna crevna mikrobiota uslov je kompetentnog imunog odgovora na infekciju. Ona favorizuje aktivaciju antiinflamatornih mehanizama i suprimira lokalnu subepitelnu metaboličku inflamaciju koja može biti polazna osnova za razvoj sistemske inflamacije i teške

kliničke slike. Sastavni delovi ćelijskog zida probiotskih kultura laktobacilusa, lipotehična kiselina ili beta glukani stimulišu aktivaciju ćelija urođenog imuniteta i posledičnu zaštitnu funkciju ćelija stečenog imuniteta. Jedina probiotska gljiva, saharomices bulardi, stimuliše sintezu imunoglobulina klase A. Probiotici su tako postali sastavni deo terapijskih protokola.

Za vitamin D je odavno poznato da ima imunomodulatorna svojstva. Receptori za vitamin D se nalaze na svim ćelijama urođenog i stečenog imuniteta. On, osim toga, ima snažno antiinflamatorno dejstvo, sprečava sintezu interleukina 6, i time usporava razvoj citokinske oluje.

Vitamin E je snažan antioksidans a vitamin C osim antioksidantnih ima i antivirusna svojstva. Pokazano je da u siromašnim sredinama, gde su ljudi deficitarni ovim vitaminom dolazi do lakšeg zaražavanja i pojave težih oblika bolesti. Vitamini B grupe kao važni kofaktori u enzimskim reakcijama imaju i antiviru-

sna i imunomodulatorna i antioksidantna svojstva, pa su neki od njih, poput tiamina postali sastavni deo protokola za lečenje COVID-19. Folna kiselina i cijan kobolamin su važni i u prevenciji hematoloških posledica COVID-19. Folna kiselina sprečava sintezu furina važnog za funkciju spike 1 i 2 virusnih proteina, neophodnih prilikom ulaska virusa u ćelije domaćina.

Ispostavilo se da neki mikronutricijensi imaju i preventivan i terapijski značaj kod pacijenata sa COVID-19. Cink sprečava vezivanje virusa za ACE2 receptore, ulazak u ćelije, održava integritet respiratornog epitela i pospešuje funkciju makrofağa, neutrofila, monocita, T i B limfocita.

Definitivno je da primena omega 3 polinezasićenih masnih kiselina može, zbog antiinflamatornog dejstva da prevenira opasne oblike COVID-19. Sa jedne strane deficit seleni, cinka, koenzima Q10, magnezijuma, vitamina E, D i C favorizuje lakše zaražavanje ovim virusom i teže

oblike bolesti, a sa druge strane njihova primena je važna u terapiji. Selen i vitamin E deluju antioksidantno, koenzim Q10 antiinflamatorno, antitrombocitno, fibrinolitički i antioksidantno. Alfa lipoiinska kiselina je snažan antioksidans, sprečava stvaranje intraćelijskih laktata, a povećava sintezu glutatona koji je neophodan za antioksidantno dejstvo.

Sindrom dugačkog COVID-19, koji traje mesecima i zahvata skoro sve organske sisteme i funkcije predstavlja ogroman problem. Svi navedeni mikronutricijensi su i ovde indikovani. Treba dodati da N-acetilcistein ima snažno antioksidantno i anti inflamatorno dejstvo i tako ima i svoje mesto u prevenciji i terapiji COVID-19 i sindroma dugačkog COVID-a. Zato je neophodno slušaocima dati najnovija saznanja kako bi se razvio kritički odnos prema racionalnoj, odnosno neracionalnoj primeni ovih supstancija. Potrebno je razmotriti eventualnu primenu pojedinih preparata kod tačno određene grupacije pacijenata u prevenciji i terapiji infekcije SARS-CoV-2 virusom.

Lečenje hronične blage hipertenzije u trudnoći - korisno za trudnice, bezbedno za plod

Lečenje hronične blage hipertenzije kod trudnica na vrednosti ispod 140/90 mmHg daje bolje ishode trudnoće, pri čemu ne utiče na rast ploda. Da ne treba čekati da vrednost pritiska u trudnoći poraste na 160/105 mmHg i više, potvrđuju rezultati CHAP studije (*Chronic Hypertension and Pregnancy*) nedavno saopšteni na ACC 2022 kongresu i istovremeno publikovani u časopisu NEJM. Sjajni rezultati koji bi vrlo brzo mogli da se uvrste u preporuke za lečenje hipertenzije u trudnoći i uvedu u redovnu kliničku praksu.

Ukratko, CHAP studija je uključila 2.408 trudnica sa jednoplodnom trudnoćom gestacione starosti <23 nedelja koje su imale blagu hroničnu hipertenziju. Hronična blaga hipertenzija se definisala kao: (1) Poznata hronična hipertenzija, potvrđena merenjem povišenog arterijskog pritiska i/ili prethodnom ili trenutnom primenom antihipertenzivne terapije, (2) Nova hronična hipertenzija, kao sistolni pritisak ≥ 140 mmHg ili dijastolni pritisak ≥ 90 mmHg izmeren dva i više puta u razmaku od ≥ 4 h. Pritom, nisu uključene trudnice kod kojih je bila potrebna terapija sa dva i više antihipertenziva, niti trudnice sa sekundarnom hipertenzijom, sa višeploidnom trudnoćom i teškim komorbiditetima.

Trudnice su randomizovane u dve grupe. Aktivno lečena grupa trudnica dobijala je antihipertenzivnu monoterapiju kako bi se arterijski pritisak spustio na vrednosti <140/90 mmHg. Prvi terapijski izbor bili su labetalol ili nifedipin sa produženim oslobađanjem. Kontrolna grupa trudnica nije dobijala antihipertenzive dok izmerena vrednost pritiska nije bila 160/105 mmHg i preko toga.

Prosečna starost uključenih trudnica bila je 32 godine, dok je 15,8% njih imalo dijabetes. Praćene su narednih 34 nedelja. Srednja vrednost sistolnog pritiska u periodu od randomizacije do porođaja bila je 129,5 mmHg u aktivno lečenoj grupi, odnosno 132,6 mmHg u kontrolnoj grupi.

Pratio se efekat antihipertenzivnog režima na neželjene ishode trudnoće, i to kroz kompozitnu pojavu teške preeklampsije, medicinski indikovanog prevremenog porođaja pre 35. nedelje gestacije, abrupcije posteljice ili fetalne/neonatalne smrti. Učestalost ovih neželjenih događaja bila je 30,2% u aktivno lečenoj grupi vs. 37% u kontrolnoj grupi. Drugačije rečeno, lečenje blage hipertenzije u trudnoći na vrednosti <140/90 mmHg smanjivalo je rizik od neželjenih ishoda trudnoće za 18%.

Pritom se pokazalo da je ova strategija bezbedna za plod. Bezbednost se pratila kroz pojavu male težine ploda na rođenju u odnosu na gestacionu starost (<10. percentila). Učestalost se nije značajno razlikovala između aktivno lečene grupe (11,2%) i kontrolne grupe (10,4%). Antihipertenzivna terapija nije uticala na pojavu ozbiljnih komplikacija kod trudnica, niti na rizik od teških neonatalnih komplikacija. Ukupno gledano, rizik od preeklampsije bilo kog stepena bio je 21% manji sa aktivnim lečenjem, uz 13% manji rizik od prevremenog porođaja. (Izvor: NEJM April 2, 2022; doi: 10.1056/NEJMoA2201295).

Minimalno invazivna kardiohirurgija



Prof. dr Predrag Milojević

Pojam manje invazivnih kardiohirurških procedura podrazumeva izvođenje konvencionalnih kardiohirurških operacija korišćenjem manjih incizija na grudnom košu za operativni pristup srcu umesto klasične medijalne sternotomije, a u pojedinim slučajevima podrazumeva i njihovo izvođenje bez primene vantelesnog krvotoka.

Razvoj opreme i instrumentarija uz unapredjenje hirurške tehnike i bolje mogućnosti za edukaciju kardiohirurga, omogućavaju da se danas gotovo sve kardiohirurške procedure poput: rekonstrukcije i zamene aorte, aortne valvule, mitralne i trikuspidalne valvule, korekcije atrijalnog septalnog defekta i patentnog foramena ovale, Maze procedure kod atrijalne fibrilacije, mikroma, ali i hirurške revaskularizacije miokarda, mogu jednako uspešno obavljati minimalno invazivnom kao i klasičnom otvorenom metodom. Takođe, pod pojmom minimalno invazivne hirurgije može se podrazumevati i endoskopska priprema grafta mamarne i radijalne arterije, kao i velike safenske vene za hiruršku revaskularizaciju miokarda.

Smanjenje hirurške traume, smanjenje gubitka krvi, manja prisutnost bola nakon intervencije, samo su neke od potencijalnih prednosti minimalno invazivne hirurgije u poređenju sa standardnom otvorenom hirurgijom. Takođe je primenjena i manja učestalost hirurških infekcija, kraća hospitalizacija, brži oporavak i povratak normalnim radnim i životnim aktivnostima bolesnika nakon ovog tipa operacija. Ne treba zaboraviti ni pomenuti zadovoljstvo bolesnika estetskim izgledom nakon ovih intervencija.

Parcijalna sternotomija i minitorakotomija su načini kojima se pristupa srcu kod minimalno invazivne hirurgije. Parcijalna sternotomija podrazumeva 6-10 cm dugačku inciziju kojom se preko gornje ili donje polovine sternuma pristupa delu srca na kome se obavlja intervencija. Gornja parcijalna sternotomija najčešće se koristi kod operacija na ascendentnoj aorti, aortnoj valvuli, TAVI proceduru, ređe za druge procedure, dok donja parcijalna sternotomija omogućava lakši pristup mitralnoj i trikuspidalnoj valvuli, zatvaranju ASD-a, postavljanju epikardnih elektroda...

Minitorakotomijom se izbegava sečenje grudne kosti, a umesto toga incizija se pravi kroz međurebarni prostor drugog, a najdalje petog rebra u zavisnosti od toga koja operacija se planira. Ovim pristupom moguće je uraditi sve vrste kardiohirurških procedura uključujući i hiruršku revaskularizaciju miokarda i implantaciju aparata za mehaničku potporu rada srca.

Korišćenjem endoskopije nadalje se smanjuje veličina operativnog polja, a samim tim i hirurška trauma. Procedure se mogu izvoditi delimično uz pomoć endoskopije ili kao totalno endoskopske (port-access). Najčešće, totalno endoskopski rade se operacije na mitralnoj valvuli, gde korišćenjem incizije oko areole dojke, nakon završene operacije, ožiljak od intervencije gotovo se i ne primećuje. Posebno treba pomenuti totalno endoskopsku robotom asistiranu hirurgiju. Uvođenje robotike prisutno je u svim kardiohirurškim procedurama.

U skladu sa savremenim trendovima, informisanošću bolesnika i poštovanjem njihovih želja i u okviru kardiohirurgije Euromedik bolnice uvedene su manje invazivne kardiohirurške procedure korekcije valvularnih mana i hirurške revaskularizacije miokarda.

Izazovi u dijagnostici i funkcionalnoj proceni koronarne lezije kod bolesnika sa tesnom aortnom stenozom



Assist. dr Srđan Aleksandrić

Degenerativna aortna stenozna (AS) je najčešća valvularna bolest srca koja pogađa uglavnom osobe starije od 60 godina. Ovi bolesnici u više od 50% slučajeva imaju istovremeno i koronarnu bolest (KB). Na osnovu rezultata randomizovanih studija, Evropsko udruženje kardiologa (ESC) i Američko udruženje kardiologa (ACC/AHA), preporučuju istovremeno izvođenje i aorto-koronarne bypass operacije (CABG:klasa I, nivo dokaza C) tokom hirurške zamene aortne valvule (SAVR, surgical aortic valve replacement) kod bolesnika koji istovremeno imaju simptomatsku tesnu AS i koronarnu leziju $\geq 70\%$ dijametra stenozne (DS) u magistralnim epikardijalnim koronarnim arterijama ili $\geq 50\%$ DS u glavnom stablu leve koronarne arterije. Takođe, CABG se može razmotriti i kod simptomatskih bolesnika sa tesnom AS koji istovremeno imaju i koronarnu stenozu 50-70% DS u epikardijalnim koronarnim arterijama (klasa IIa, nivo dokaza C). Međutim, nekoliko studija je pokazalo da istovremena CABG i SAVR može biti i nezavisni prediktor mortaliteta, posebno kod AS bolesnika starijih od 80 godina. Shodno tome, u poslednjih 10-tak godina, razvijena je transkateterska zamena aortne valvule (TAVR, transcatheter aortic valve replacement) kao alternativna metoda za lečenje simptomatskih bolesnika za tesnom AS koji imaju visok perioperativni i postoperativni rizik ili su inoperabilni. Visokorizični AS bolesnici su najčešće starije osobe kod kojih je prevalenca KB izuzetno visoka i kreće se i do 75%. Ovi bolesnici, osim KB, često imaju i druge komorbiditete, kao što su hronična bolest bubrega, dijabetes, hipertenzija ili poremećena sistolna i/ili dijastolna funkcija leve komore (LK). Poslednjih godina, nekoliko randomizovanih studija i metaanaliza je pokazalo da je TAVR ne samo neinferioran, već čak i superioran u smanjenju rizika od pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na SAVR, bez obzira na individualnu procenu perioperativnog i postoperativnog rizika. Prema konzensusu eksperata, perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) treba razmotriti kod bolesnika sa tesnom AS koji imaju indikaciju za TAVR i koji istovremeno imaju i stenozu $>70\%$ DS u proksimalnom segmentu epikardijalne koronarne arterije (klasa IIa, nivo dokaza C). Međutim, optimalno lečenje AS bolesnika koji istovremeno imaju i KB tokom izvođenja TAVR ostaje još uvek nerazjašnjeno zbog heterogenosti dostupnih podataka, a buduće studije bi trebalo da utvrde kliničku relevantnost PCI izvođene neposredno pre ili posle TAVR. Angina pri naporu je najčešći simptom kod bolesnika sa obstruktivnom KB koja je definisana kao koronarna stenozna $>50\%$ DS. Međutim, angina je često prisutna i kod bolesnika sa tesnom AS, čak i u odsustvu obstruktivne KB, usled povećanih metaboličkih potreba hipertrofičnog miokarda za kiseonikom i njegovog nedovoljnog snabdevanja putem koronarne cirkulacije (oxygen/supply mismatch). Kod ovih bolesnika, angina pri naporu je posledica smanje-

nog vazodilatatornog kapaciteta intramiokardnih arteriola (mikrocirkulacije) koji dovodi do smanjenog koronarnog protoka krvi i ishemije miokarda, naročito njegovog subendokardnog sloja. Ovo se najčešće dokumentuje značajno smanjenom koronarnom rezervom protoka (CFR) u uslovima maksimalne hiperemije indukovane adenozinom. Smanjen vazodilatatorni kapacitet mikrocirkulacije u ranoj fazi AS posledica je značajne vazodilatacije intramiokardnih arteriola i smanjenja mikrocirkulatorne rezistencije u miru kako bi se obezbedio adekvatan koronarni protok krvi i perfuzija hipertrofičnog miokarda, kao i povećana potražnja za kiseonikom. Zbog iscrpljenosti vazodilatatornog kapaciteta mikrocirkulacije u miru, vazodilatatorni efekat adenozina na mikrocirkulatornu rezistenciju je ograničen, što dovodi do smanjenja CFR i posledične ishemije miokarda pri naporu. Dugotrajna hipertrofija miokarda sa jedne strane, i hronična ishemija sa druge, dovodi do ekstenzivne fibroze miokarda uz perivaskularnu fibrozu, remodelovanje arteriola i obliteraciju kapilara. Ove promene dovode do razvoja koronarne mikrovaskularne disfunkcije (CMD) u kasnijoj fazi AS koja još više smanjuje CFR i perfuziju miokarda ne samo pri naporu već i u miru.

Imajući sve ovo u vidu, jasno je zašto se stresom indukovana ishemija miokarda može javiti kod bolesnika sa tesnom AS koji nemaju obstruktivnu KB. Isto tako, postojanje angine i/ili EKG promena kod ovih bolesnika ne ukazuje na istovremeno prisustvo KB. Zato neinvazivni testovi za provokaciju ishemije, imaju nisku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost za procenu funkcionalne značajnosti koronarne stenozne kod AS bolesnika. Takođe, izvođenje neinvazivnih exercise stres testova za provokaciju ishemije je kontraindikovano kod simptomatskih bolesnika sa tesnom AS. Ipak, njihova primena ima veliki značaj u identifikaciji onih asimptomatskih bolesnika sa AS kod kojih postoji visok rizik od smrtnog ishoda u dugoročnom periodu praćenja.

S obzirom na ograničenja neinvazivnih stres testova, invazivna koronarna angiografija i dalje predstavlja metodu izbora za otkrivanje KB kod bolesnika sa AS, i pored nemogućnosti da proceni funkcionalnu značajnost koronarne stenozne. U poslednjih nekoliko godina pokazano je da je kompjuterizovana tomografska koronarna angiografija (CTCA) prihvatljiva alternativa invazivnoj koronarnoj angiografiji za otkrivanje KB kod bolesnika sa AS pre izvođenja SAVR ili TAVR koji imaju malu verovatnoću za postojanje KB ili kod kojih je invazivna koronarna angiografija tehnički neizvodljiva ili je povezana sa visokim rizikom. ECG-gated CCTA ima visoku senzitivnost (89-100%) i negativnu prediktivnu vrednost (91-



Slika 1. Predloženi dijagram ilustruje strategiju revaskularizacije miokarda kod bolesnika sa tesnom aortnom stenozom (AS) i pridruženom koronarnom bolešću (KB) koji su indikovani za transkatetersku zamenu aortne valvule (TAVR). Obstruktivna KB je definisana kao koronarna stenozna $>50\%$ dijametra stenozne (DS). FFR - frakciona rezerva protoka; iFR - instantaneous wave-free ratio; PCI - perkutana koronarna intervencija. Slika je preuzeta i modifikovana prema radu Aleksandrić S, Banović M, Beleslin B. Review: Challenges in Diagnosis and Functional Assessment of Coronary Artery Disease in Patients with Severe Aortic Stenosis. Front Cardiovasc Med 2022. Accepted manuscript on 16th February. Epub ahead of print.

100%), ali nisku specifičnost (37-99%) i pozitivnu prediktivnu vrednost (8-85%) u otkrivanju angiografski značajne koronarne stenozne definisane kao $>50\%$ DS. Takođe, pokazano je da izvođenje CCTA pre TAVR smanjuje potrebu za invazivnom koronarnom angiografijom za oko 80%, čime se potencijalno smanjuju i ukupni troškovi i dužina hospitalizacije ovih bolesnika, bez istovremenog povećanja rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja u dugoročnom periodu praćenja. Shodno tome, CTCA može biti korisna u isključivanju postojanja angiografski značajne stenozne koronarne arterije kod AS bolesnika koji imaju malu verovatnoću za postojanje KB. Postoje mišljenja da invazivnu koronarnu angiografiju treba izvoditi samo kada CCTA ne može da proceni koronarnu anatomiju ili otkrije angiografski značajnu stenozu u proksimalnom segmentu koronarne arterije, ili kada je kontraindikovana. Međutim, isto kao i invazivna koronarna angiografija, CCTA ne može da proceni funkcionalni značaj koronarne stenozne, a sa druge strane, može preceniti težinu stenozne, naročito u prisustvu visokih vrednosti kalcijum skora.

Da bi se prevazišla ograničenja neinvazivnih testova i koronarne angiografije u vezi sa procenom funkcionalne značajnosti koronarne stenozne kod bolesnika sa AS, danas su u fokusu dobro poznati invazivni fiziološki indeksi kao što su frakciona rezerva protoka (FFR) i instantaneous wave-free ratio (iFR). Oba fiziološka indeksa predstavljaju „zlatni standard“ za otkrivanje funkcionalne značajne koronarne stenozne. Za merenje FFR neophodno je postizanje maksimalne hiperemije koje se ostvaruje primenom adenozina za koju je takođe

utvrđeno da je bezbedna kod bolesnika sa AS, bez obzira na oblik davanja (kao intrakoronarni bolus u dozi od 150 do 250 μ g ili kao intravenska infuzija u dozi od 140 μ g/kg/min u trajanju od najmanje 1 minuta). Za razliku od FFR, iFR ne zahteva primenu adenozina i meri se u uslovima mirovanja. Druga važna razlika je u tome što se FFR dobija kao količnik između srednjeg distalnog intrakoronarnog pritiska (Pd) i srednjeg aortnog pritiska (Pa) koji su izmereni tokom celog srčanog ciklusa ($FFR = Pd / Pa$), dok se iFR dobija kao količnik ova dva pritiska koji su izmereni u tzv. wave-free period koji obuhvata poslednjih 75% trajanja dijastole, kada je mikrocirkulatorna rezistencija minimalna i konstantna ($iFR = Pd / iPa$). Prednosti i nedostaci ova dva invazivna fiziološka indeksa u proceni funkcionalne značajnosti koronarne stenozne u prisustvu tesne AS su u poslednje vreme ispitivani u nekoliko studija koje su detaljno analizirale patofiziologiju koronarne cirkulacije kod ovih bolesnika pre i nakon TAVR. Studije su pokazale da se neposredno nakon TAVR mikrocirkulatorna rezistencija blago smanjuje, dok se brzina koronarnog protoka umereno povećava u uslovima hiperemije. Nasuprot tome, koronarna hemodinamika u mirovanju se ne menja neposredno nakon TAVR zbog kompenzatorne vazodilatacije intramiokardnih arteriola kao odgovora na dugotrajnu hipertrofiju LK, perivaskularnu fibrozu, remodelovanje arteriola i obliteraciju kapilara.

To dovodi do umerenog povećanja CFR koja je ipak značajno niža u poređenju sa zdravim subjektima, uglavnom zbog neizmenjene hemodinamike u mirovanju pre i nakon TAVR. Takođe, otkriveno je i da se tokom prvih 6 meseci nakon TAVR koronarni protok kontinuirano povećava, dok se mikrocirkulatorna rezistencija kontinuirano smanjuje u uslovima hiperemije. Sa druge strane, koronarna hemodinamika u mirovanju se ne menja ni u kasnijem periodu nakon TAVR. Ovi rezultati ukazuju da je vazodilatatorni kapacitet mikrocirkulacije i dalje oštećen neposredno nakon TAVR, a da se njegova potpuna obnova javlja u narednim mesecima ili čak godinama prateći regresiju hipertrofije LK. Umereno poboljšanje hiperemijskog koronarnog krvotoka nakon TAVR uglavnom je posledica povećanja hiperemijskog koronarnog krvotoka u sistoli, što dovodi do većeg hiperemijskog protoka tokom celog srčanog ciklusa, i stoga nižih vrednosti FFR u poređenju sa izmerenim FFR vrednostima pre TAVR. To znači da će TAVR uticati na svaki fiziološki indeks koji uključuje i sistolnu fazu srčanog ciklusa. Mogući mehanizmi koji doprinose višim vrednostima FFR kod bolesnika sa tesnom AS pre TAVR su: (1) postojanje niske mikrocirkulatorne rezistencije u miru jer je vazodilatatorni kapacitet mikrocirkulacije već iscrpljen fenomenom autoregulacije kao odgovor na hipertrofiju LK i povećanu potrebu miokarda za kiseonikom; (2) postojanje visoke mikrocirkulatorne rezistencije u uslovima hiperemije usled strukturnih i funkcionalnih promena mikrocirkulacije; i (3) visok nivo cirkulišućih vazokonstriktora zbog hiperaktivacije simpatičkog autonomnog sistema i sistema renin-angiotenzin-aldosteron koji dovode do po-

100%), ali nisku specifičnost (37-99%) i pozitivnu prediktivnu vrednost (8-85%) u otkrivanju angiografski značajne koronarne stenozne definisane kao $>50\%$ DS. Takođe, pokazano je da izvođenje CCTA pre TAVR smanjuje potrebu za invazivnom koronarnom angiografijom za oko 80%, čime se potencijalno smanjuju i ukupni troškovi i dužina hospitalizacije ovih bolesnika, bez istovremenog povećanja rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja u dugoročnom periodu praćenja. Shodno tome, CTCA može biti korisna u isključivanju postojanja angiografski značajne stenozne koronarne arterije kod AS bolesnika koji imaju malu verovatnoću za postojanje KB. Postoje mišljenja da invazivnu koronarnu angiografiju treba izvoditi samo kada CCTA ne može da proceni koronarnu anatomiju ili otkrije angiografski značajnu stenozu u proksimalnom segmentu koronarne arterije, ili kada je kontraindikovana. Međutim, isto kao i invazivna koronarna angiografija, CCTA ne može da proceni funkcionalni značaj koronarne stenozne, a sa druge strane, može preceniti težinu stenozne, naročito u prisustvu visokih vrednosti kalcijum skora.

većanja vaskularnog tonusa i održavanja sistemskog arterijskog krvnog pritiska u prisustvu AS, što može blokirati ili umanjiti vazodilatatorni efekat adenoza u mikrocirkulaciju. Shodno tome, efekat adenoza je oslabljen u prisustvu AS, i zato FFR pre TAVR može potceniti težinu koronarne stenozе kod AS bolesnika. Takođe, rezultati studija sugerišu da bi FFR izmeren neposredno nakon TAVR mogao biti pogodniji za funkcionalnu procenu težine koronarne stenozе kod ovih bolesnika u poređenju sa pre-TAVR FFR vrednostima. Međutim, upitno je da li post-TAVR FFR može biti pouzdan indeks za procenu funkcionalne značajnosti koronarne stenozе, jer je pokazano da se potpuna obnova koronarnog vazodilatatornog kapaciteta može postići u narednim mesecima ili godinama nakon TAVR. Ipak, utvrđeno je da se tokom prvih 6 meseci nakon TAVR FFR kontinuirano smanjuje, dok iFR ostaje nepromenjen. Ovi nalazi sugerišu da je FFR manje pouzdan fiziološki indeks za procenu težine koronarne stenozе kod bolesnika sa tesnom AS najmanje 6 meseci nakon TAVR. Međutim, ostaje nepoznato da li bi FFR mogao biti pogodan za procenu funkcionalne značajnosti koronarne stenozе 6 meseci i kasnije nakon TAVR.

Za razliku od FFR, pokazalo se da je

iFR kao nehiperemijski (adenosine-free) indeks nezavisan i od težine AS i od TAVR, jer se koronarna hemodinamika u mirovanju ne menja neposredno nakon TAVR, kao ni u kasnijem periodu. Zato se smatra da je iFR pouzdaniji fiziološki indeks za procenu težine koronarne stenozе u prisustvu AS. Instantaneous wave-free ratio sa konvencionalnom graničnom vrednošću od <0,89 ima visoku negativnu prediktivnu vrednost (NPV: 91%) za isključivanje postojanja koronarne stenozе povezane sa stresom-indukovanom ishemijom miokarda kod bolesnika sa tesnom AS. Međutim, iFR sa ovim predefinisanim ishemijskim pragom od <0,89 ima nisku pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV: 47%) za identifikaciju funkcionalno značajne koronarne stenozе u prisustvu tesne AS. U poređenju sa stresom-indukovanom ishemijom miokarda kao referentnim testom, 95% bolesnika sa tesnom AS je imalo lažno pozitivnu vrednost iFR što se objašnjava povećanim koronarnim protokom krvi u mirovanju kao odgovorom na povećanu potrebu hipertrofičnog miokarda za kiseonikom. Zbog toga se preko koronarne stenozе može javiti veći gradijent pritiska, što dovodi do manjeg iFR. Shodno tome, iFR može preceniti težinu koronarne stenozе kod ovih bolesnika. Da bi se prevazišla ova ograničenja iFR, nekoliko

autora je predložilo niži ishemijski prag kako bi se postigla veća PPV iFR u prisustvu tesne AS. Jedna studija otkrila je da je u prisustvu tesne AS optimalna granična vrednost iFR za identifikaciju koronarne stenozе povezane sa ishemijom na perfuzionoj scintigrafiji miokarda bila 0,82 (AUC: 0,84). Slično tome, ista granična vrednost iFR je bila optimalna za identifikaciju koronarne stenozе povezane sa ishemijom koja je definisana kao post-TAVR FFR <0,75 (AUC: 0,92), odnosno post-TAVR FFR <0,80 (AUC: 0,82). Zaključeno je da iFR sa nižim ishemijskim pragom od <0,82 ima odličnu reproduktivnost i da se može koristiti kao pouzdan fiziološki indeks za procenu težine koronarne stenozе u prisustvu tesne AS. Takođe, pokazano je da pomeranje ishemijskog praga iFR sa 0,89 na 0,82 kod ovih bolesnika značajno poboljšava njegovu kategorijsku saglasnost sa prisustvom ishemije miokarda na perfuzionoj scintigrafiji miokarda (sa 59% na 73%) uz neznačajan gubitak njegove NPV (sa 91% na 86%). U drugoj studiji, pokazano je takođe da korišćenje nižeg ishemijskog praga iFR <0,82 kod bolesnika sa tesnom AS i pratećom KB značajno povećava njegovu kategorijsku saglasnost sa FFR <0,80 koja je merena kod bolesnika sa KB, ali bez AS (kontrolna grupa), i to sa 76% na 91%, uz zadr-

žavanje njegove visoke NPV (95%). U još jednoj studiji, utvrđeno je da iFR prag <0,82 u prisustvu tesne AS ima visoku PPV (91%) u otkrivanju funkcionalne značajne koronarne stenozе definisane kao FFR <0,80 posle TAVR. Obrnuto, iFR prag >0,94 imao je visoku NPV (95%) za isključivanje postojanja koronarne stenozе povezane sa ishemijom miokarda koja je takođe bila definisana kao FFR <0,80 posle TAVR. Zato je predložen novi iFR-FFR hibridni pristup za procenu funkcionalne značajnosti koronarne stenozе u prisustvu tesne AS (Slika 1). Ovaj hibridni pristup podrazumeva merenje iFR pre TAVR kao fiziološkog indeksa prvog izbora za procenu funkcionalnu značajnosti koronarne stenozе u prisustvu tesne AS. Frakciona rezerva protoka se meri nakon TAVR samo ukoliko su dobijene iFR vrednosti pre TAVR između 0,83 i 0,93. Ovakav hibridni pristup omogućava procenu težine koronarne stenozе bez primene adenoza kod 63% bolesnika sa tesnom AS uz visoku kategorijsku saglasnost od 97% između iFR pre TAVR i FFR nakon TAVR. Svakako, dijagnostički i prognostički značaj oba fiziološka indeksa moraju biti dodatno validirani u prospektivnim randomizovanim studijama većem broju bolesnika koji istovremeno imaju tesnu AS i KB.

Sačuvajte zdravlje krvnih sudova i srca

Slobodni kiseonični radikali predstavljaju jedinjenja koja se stvaraju tokom normalnih metaboličkih procesa u našem organizmu. U pitanju su molekuli koji potencijalno mogu da oštete naše ćelije. Povećano stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala povezuje se sa nastankom brojnih oboljenja. Ovi reaktivni molekuli uključeni su u nastanak kardiovaskularnih oboljenja (ateroskleroze i povišenog krvnog pritiska), dijabetesa, astme, tumora i neuroloških oboljenja (Parkinsonove bolesti, Alchajmerove bolesti i multiple skleroze).

Naš organizam poseduje sopstveni antioksidativni sistem koji može neutralisati slobodne radikale. Unosom pojedinih vitamina, kao što su vitamin C i vitamin E, može se povećati antioksidativna zaštita organizma. Snažan antioksidativni efekat ispoljavaju i flavonoidi, prisutni u brojnom voću i povrću. Upravo smeša bioflavonoida i procijanidina čini najveći deo ekstrakta kore primorskog bora, koji se nalazi u jednom novom dijetetskom suplementu na našem tržištu koji se zove **Oligopinn®**.

Oligopinn® je prirodni proizvod koji sadrži ekstrakt kore primorskog bora. Radi se o formulaciji sa izuzetno jakim antioksidativnim efektom, za koju je kroz brojne kliničke studije dokazano da štiti krvne sudove i srce, obezbeđujući normalan protok krvi kroz sve organe.

Pored toga, **Oligopinn®** deluje protivupalno, poboljšava tonus i elastičnost vena, pa smanjuje otoke koji se javljaju na nogama, reguliše vrednosti holesterola i triglicerida i posledično smanjuje krvni pritisak. Preporučuje se osobama koje imaju aterosklero-

povišene vrednosti masnoća, dijabetičarima, gojaznim osobama, pušačima, kao i osobama koje imaju probleme sa venama i čestim pojavama otoka usled sporije cirkulacije u nogama.

U jeku COVID-19 pandemije, primena **Oligopinn®**-a može biti od koristi u prevenciji, ublažavanju simptoma i bržem oporavku pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Iako kliničkom slikom COVID-19 dominiraju respiratorni problemi, u pitanju je oboljenje u kom gotovo nijedan organ nije pošteđen. SARS-CoV-2 infekciju karakterišu snažni upalni procesi, koji se u svojoj najznačajnijoj formi ispoljavaju kroz tzv. "citokinsku oluju" i kojom se oštećuju brojne ćelije u našem organizmu pod uticajem različitih citokina i slobodnih radikala.

Upravo kod ovakvih procesa u našem telu bi **Oligopinn®** mogao ispoljiti svoj antioksidativni i protivupalni efekat u potpunosti. COVID-19 infekciju karakteriše i ubrzano stvaranje krvnih ugrušaka, kome bi mogao da se suprotstavi anti-agregacioni efekat ekstrakta kore primorskog bora. Brojni su pozitivni terapijski efekti koje ispoljava proizvod **Oligopinn®**, a koji su direktno usmereni protiv daljeg razvoja virusa i pojave komplikacija.

Ukupno gledano, na raspolaganju imamo jedan prirodan, bezbedan i efikasan dijetetski suplement, koji svojim mehanizmima delovanja može biti od koristi i osobama sa SARS-CoV-2 infekcijom. Unos bioflavonoida i procijanidina u obliku preparata **Oligopinn®** značajno doprinosi snažnoj i prirodnoj antioksidativnoj i protivupalnoj zaštiti organizma. Efikasnost i bezbednost ovog dijetetskog suplementa je potvrđena u preko 470 naučnih publikacija.

Manje natrijuma u ishrani kod srčane slabosti - ne utiče na kliničke ishode, ali se pacijenti osećaju bolje



Doc. dr. Jelena Rakočević

Pacijentima sa srčanom slabošću savetuje se smanjenje unosa natrijuma kako bi se zadržavanje vode i opterećenje tečnošću svelo na minimum. Patofiziološki gledano, ovaj stav je potpuno opravdan. Međutim, koliko je klinički utemeljen i da li kliničke studije podržavaju smanjen unos natrijuma hranom kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom?

Na nedavno održanom ACC 2022 kongresu predstavljani su rezultati SODIUM-HF studije koja je pratila efekat smanjenja unosa natrijuma kod srčane slabosti. U pitanju je studija sa do sada najvećim brojem ispitanika i najdužim praćenjem, uz rezultate koji su objavljeni u časopisu Lancet. Ukratko, redukcija unosa natrijuma nije dovela do smanjenja mortaliteta ili hospitalizacije usled srčane slabosti, ali su se pacijenti na ovakvom režimu ishrane osećali bolje.

SODIUM-HF studija se sprovodila u 6 zemalja na različitim kontinentima. Uključeno je 806 pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom, NYHA klase II-III koji su bili na optimalnoj preporučenoj terapiji. Nakon randomizacije je jedna grupa nastavila sa standardnom terapijom i ishranom, dok je druga grupa bolesnika krenula sa posebno propisanim dijetom uz smanjen unos natrijuma (<1500 mg dnevno).

Količina natrijuma u ishrani u intervencionalnoj grupi na početku i kraju istraživanja (nakon 12 meseci) smanjila se sa 2286 mg/dan na 1658 mg/dan, dok su vred-

nosti u kontrolnoj grupi sa 2119 mg/dan redukovane na 2073 mg/dan. Tako je prosečna razlika između grupa bila 415 mg/dan nakon 12 meseci. Autore je primarno interesovao klinički efekat nakon godinu dana, odnosno zbirna pojava hospitalizacije kardiovaskularnog uzroka, odlaska u službu hitne medicinske službe usled kardiovaskularnog uzroka ili ukupan mortalitet.

Donekle neočekivano, ali nije bilo značajne razlike u pojavi ovih neželjenih ishoda kada je reč o smanjenom unosu natrijuma i kontrolne grupe pacijenata sa srčanom slabošću. Neželjeni ishodi zabeleženi su kod 15% kod bolesnika sa smanjenim dijetetskim unosom natrijuma, odnosno kod 17% pacijenata u kontrolnoj grupi. Nije bilo značajne razlike u pojedinačnim ishodima - ukupnom mortalitetu (6% vs. 4%), hospitalizaciji kardiovaskularnog uzroka (10% vs. 12%) i posetama službi hitne medicinske pomoći usled kardiovaskularnog uzroka (4% vs. 4%).

Pozitivna strana manjeg unosa natrijuma ogleda se u boljem kvalitetu života i poboljšanju NYHA funkcionalne klase pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Glavno ograničenje ove studije je što su pacijenti sami prijavljivali unos natrijuma dijetom. Na početku studije, posle 6 meseci i 12 meseci beležili su unos namirnica tokom 3 dana, čime se procenjivalo koliko se pridržavaju savetovanog režima ishrane. Isto su beležili i pacijenti u kontrolnoj grupi. Međutim, postavlja se pitanje koliko su se zapravo pridržavali ovih saveta tokom 12 meseci? Istraživači najavljuju nastavak praćenja uz rezultate nakon 2 i 5 godina. Možda bi se tada mogla videti razlika u kliničkim ishodima. (Izvor: Lancet April 02, 2022; doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00369-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00369-5)).

Sva lica infarkta miokarda bez elevacije ST segmenta!



Prof. dr Svetlana Apostolović

Akutni infarkt miokarda se pre 40 godina razlikovao na osnovu EKG-a kao transmuralni i subendokardni. Brzo se uvidelo da je to patohistološka dijagnoza i da ni EKG ni ehokardiografija ne mogu postaviti granicu između ova dva entiteta. Nakon toga, podela akutnog infarkta miokarda se zasnivala na osnovu nastanka Q zupca na EKG-u, ali je to dijagnoza ishoda a ne inicijalne prezentacije bolesti. Danas, podela akutnog infarkta miokarda na osnovu EKG promena u inicijalnoj fazi koronarnog događaja ukazuje na patofiziološki supstrat koji stoji u osnovi kao i indikaciju za primenu određene terapije.

Infarkt miokarda bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI) podrazumeva nastanak nekroze miokarda, kao posledice ishemije, uz porast/pad vrednosti biomarkera nekroze (pre svega visokosenzitivnog Troponina I i T) sa postojanjem najmanje još jednog kriterijuma: 1. Simptomi miokardne ishemije 2.

Novonastale EKG promene 3. Detektovanje regionalnih ispada kontraktilnosti neinvazivnim imaging metodama 4. Tromb u koronarnoj arteriji, koji kompromituje protok ali ga ne stopira.

Iako su kriterijumi za definiciju NSTEMI jasni, zapaženo je da veliki procenat ne-ishemijskog porasta biomarkera dobije ovu klinički dijagnozu. Dijagnoza NSTEMI nosi mnoge zamke.

Uloga Univerzalne definicije infarkta miokarda (UDIM) je upravo da definiše i razlikuje nastanak povrede miokarda od nekroze izazvane ishemijom. Primenom kriterijuma UDIM u studiji sa 560 pacijenata koji su imali dijagnozu NSTEMI, u 30% je promenjena dijagnoza. Uzrok porasta troponina I je bila akutizacija srčane slabosti, miokarditis, aritmije i hipertenzija.

Dijagnostičke zamke odnose se i na definisanje ekvivalenata STEMI, sa drugačijim terapijskim pristupom u odnosu na inicijalnu EKG sliku NSTEMI. Jedan od zaključaka je i da je neophodno raditi EKG odvođe V7, 8 i kod osoba sa ST depresijom u prekordijumu, kako bi otkrili izolovani STEMI posteriorne lokalizacije (2,2%) koji zahteva primarnu perkutanu intervenciju.

Borba s kalcijumom - David protiv Golijata?



Dr Mihajlo Farkić

U svakodnevnoj kliničkoj praksi i radu u angio salama centra s velikim brojem pacijenata na godišnjem nivou, interventni kardiolozi se sve češće i češće sreću s teško kalcifikovanim lezijama na koronarnim arterijama. Produženjem životnog veka te ispoljavanjem bolesti vezanih za starije životno doba, kao što su dijabetes i hronična bubrežna insuficijencija, neizbežno je da i kardiovaskularni pacijenti dolaze sa sve kompleksnijim nalazima na koronarnim angiografijama. Njihovo lečenje predstavlja izazov, kako na klinici, tako i u angio sali, i zahteva multidisciplinarni pristup u vidu Tima za srce, pred kojim je često težak zadatak da preporuči optimalan način lečenja, individualnim pristupom svakom pacijentu, naravno uz uvažavanje i njihovih želja i preferencija. Tradicionalno, pacijenti s kompleksnim nalazom na koronarnim arterijama su, gotovo bez izuzetka, bili podvrgavani hirurškoj revaskularizaciji miokarda. Razvojem tehnologija i tehnika interventnog pristupa, sve više njih može biti lečeno i uspešno izlečeno minimalnom invazivnim tehnikama. U ovom lečenju, na prvo mesto moramo staviti rotacionu aterektomiju (rotablaciju) kao najstariju i najefikasniju, uz mnoštvo naučnih dokaza. Prvi put predstavljena 1989. godine, uz početno uzbuđenje, bila je zapostavljena zbog razvoja novih generacija balona i stentova. Međutim, zadnjih desetak godina, rotaciona aterektomija dobija novi polet, upravo zbog gorepomenutih karakteristika naših pacijenata. Iako naizgled komplikovana metoda, ona u rukama obučenog interventnog kardiologa, predstavlja izuzetno korisno sredstvo za postizanje optimalnog rezultata nakon implantacije stentova, uz minimalno produženje trajanja intervencije. Na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ ova metoda se koristi od 2011. godine, uz konstantno povećanje broja pacijenata kojima je ovakva intervencija neophodna, tako da se na godišnjem nivou

izvede oko 100 perkutanih koronarnih intervencija uz pomoć rotablacije. Da podsetimo, radi se o specijalno dizajniranoj sondi s dijamantskim vrhom, koja se rotira na 160-180 hiljada obrtaja u minutu i koja „struže“ naslage kalcijuma u koronarnoj arteriji. Partikule koje se ovim putem oslobađaju u cirkulaciju se putem RES u jetri eliminišu van organizma.

Druge metode, koje mogu biti komplementarne rotablaciji, su: primena balona sa sečivima (*cutting balloon*), tzv. scoring balona, kao i najnoviji domet tehnologije - intravaskularna litotripsija (IVL). IVL je posebno dizajniran balon kateter koji emituje zvučne talase i stvara mikro balone unutar katetera, koji zatim deluju na leziju, praveći pukotine u kalcifikovanom plaku koronarne arterije, na taj način omogućavajući da se lezija adekvatno predilatira drugim koronarnim balonom, naposljetku rezultujući boljom ekspanzijom implantiranog stenta. Rotablacija i IVL su komplementarne metode, u smislu da prva napravi dovoljno prostora unutar lumena arterije, da bi se IVL kateter mogao uspešno plasirati na ciljno mesto, te napraviti bolja preparacija lezije za implantaciju stenta. Na Institutu „Dedinje“ takođe koristimo IVL kod izabranih pacijenata, kao najsavremeniju metodu u modernoj eri lečenja koronarne arterijske bolesti.

S obzirom na to da je na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ osnovan Centar za strukturne bolesti srca koji se bavi minimalno invazivnim procedurama na srčanim zaliscima i defektima interatrijalnog septuma, i s obzirom na veliki broj pacijenata koji su podvrgnuti ili će biti podvrgnuti TAVI proceduri u okviru Centra, broj pacijenata s kalcifikovanim lezijama na koronarnim arterijama dodatno raste, te sve ove metode dobijaju na značaju i na broju izvedenih procedura. Cilj u lečenju pacijenata kojima je indikovana TAVI procedura je kompletna revaskularizacija miokarda pre same implantacije aortne valvule, gde rotablacija i ostale metode zauzimaju značajno mesto u armamentarijumu interventnog kardiologa.

mark medical™
empowering healthcare.

SHOCKWAVE
MEDICAL INC

Intravascular Lithotripsy (IVL)
for calcified CAD and PAD

Minimize Trauma.
Optimize Outcomes.
Simplify Procedures.

Your Sound Calcium Strategy.

equilibrium
POLIKLINIKA

Varna
POLIKLINIKA

Učinci medikamentne terapije srčane insuficijencije, u zavisnosti od ejeckione frakcije leve komore



Prof. dr Milan Pavlović

Koncepcija lečenja srčane insuficijencije sa redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore je evoluirala u toku prethodnih decenija, od renocentrične (diuretici) i hemodinamske doktrine (kardiotonici, inotropi, direktni arterijski vazodilatatori), do strategije blokade prekomerne neurohumoralne aktivacije. Pokazano je da je u srčanoj insuficijenciji aktivacija simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron osovine, iako u početnoj fazi kompenzatornog karaktera, u kasnijem hroničnom toku bolesti prekomerna i necelishodna i da povećava morbiditet i mortalitet bolesnika. Antagonisti ekscesivne neurohumoralne aktivacije, blokatori beta adrenergičkih receptora i antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, su u brojnim kliničkim studijama postigli smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta u srčanoj insuficijenciji sa redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore i postali su temelj moderne terapije. Ovi lekovi su pokazali učinak u uspoređenju progresije remodelovanja leve komore, smanjenja simptoma, popravljanju podnošenja napora i kvaliteta života. Korisni učinci ACE inhibitora i beta blokatora su pokazani u svim simptomatskim kategorijama bolesnika, od najlakše do najteže forme bolesti. U vodičima međunarodnih kardioloških asocijacija, za lečenje srčane insuficijencije sa redukovanom ejeckionom frakcijom, se preporučuje davanje selektivnog antagonista aldosterona eplerenona, bolesnicima sa NYHA II simptomatskom klasom, kao i bolesnicima u akutnom infarku miokarda, i neselektivnog antagonista spironolaktona, bolesnicima sa težom simptomatskom klasom III i IV srčane insuficijencije. U terapiji srčane insuficijencije, sa redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore, je sakubitril-valsartan pokazao dodatno smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, u odnosu na ACE inhibitor enalapril. Učinke u popravljanju kliničkog ishoda lečenja srčane insuficijencije sa redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore, on top savremene medikamentne terapije, su nedavno pokazali i SGLT2 inhibitori dapagliflozin i empagliflozin.

Antagonisti neurohumoralne aktivacije su pokazali učinak u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta i hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, u populaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom i ejeckionom frakcijom leve komore $\pm 40\%$, bez obzira na uzrok srčane insuficijencije. Objedinjena analiza dve registracione studije sakubitril-valsartana, u terapiji srčane insuficijencije, uključila je 13.195 bolesnika. U studiji Paradigm-HF je poređena efikasnost i bezbednost ARNI, u lečenju bolesnika sa redukovanom ejeckionom

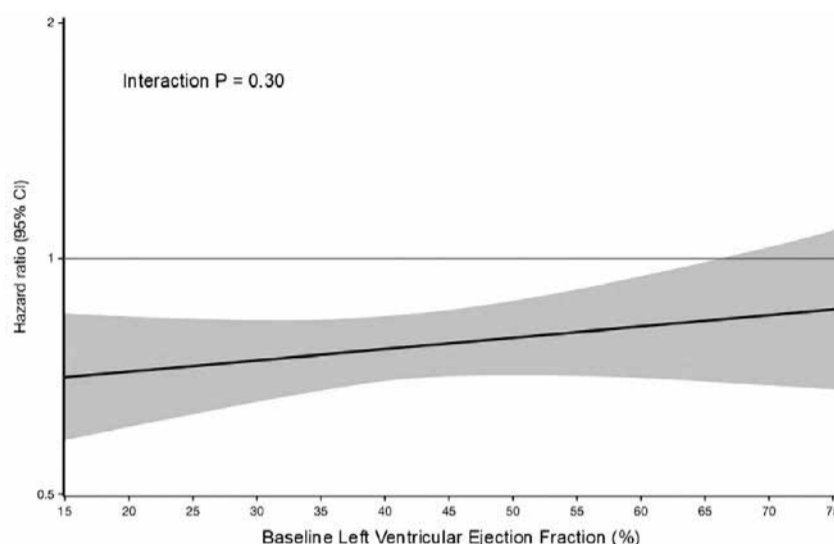
frakcijom leve komore $\pm 40\%$, u odnosu na enalapril. Paragon-HF studija je ispitivala učinke sakubitril-valsartana kod bolesnika sa očuvanom ejeckionom frakcijom leve komore, u odnosu na valsartan. Na ovaj način je urađeno poređenje efekata ARNI sa RAS inhibitorom, u lečenju srčane insuficijencije, duž čitavog spektra ejeckione frakcije leve komore. U kombinovanoj, objedinjenoj analizi obe studije, su pokazani učinci sakubitril-valsartana u popravljanju ishoda kliničkog lečenja srčane insuficijencije, bolesnika sa redukovanom kao i sa mid-rang ejeckionom frakcijom leve komore, sve do vrednosti 55%. Magnituda terapijskog učinka je bila veća kod bolesnika sa ejeckionom frakcijom $\pm 40\%$, u odnosu na bolesnike sa mid rang ejeckionom frakcijom. U populaciji bolesnika sa srčanom insuficijencijom i očuvanom ejeckionom frakcijom je pokazan bolji efekat sakubitril-valsartana kod žena, u odnosu na muškarce. Nađena je oslabljena terapijska efikasnost ARNI, u lečenju srčane insuficijencije, ukoliko je ejeckiona frakcija leve komore bila normalna, preko 55%. I studije sa kandesartanom (blokatorom angiotenzin receptora), spironolaktonom (antagonistom mineralokortikoidnih receptora), kao i sa ARNI su pokazale inverznu linealnu povezanost vrednosti ejeckione frakcije leve komore i magnitude terapijskog učinka leka. Ovi medikamenti su pokazali najizraženiji učinak u popravljanju kliničkog ishoda u srčanoj insuficijenciji kod bolesnika sa ejeckionom frakcijom $\pm 30\%$. Intermedijalni učinak je registrovan je kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom između 30% i 50%. Minimalana efikasnost ili odsustvo učinka su zapaženi kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom preko 50% do 55%.

Pacijenti sa srčanom isuficijencijom i višom ejeckionom frakcijom pokazuju specifičnosti kliničkog profila, sa većom zastupljenošću nalaza amiloida u miokardu 15% do 20% ispitanika. Ciljana terapija, specifičnim agensom, je danas moguća za ove pacijente, ali ovi bolesnici slabije reaguju na antagoniste neurohumoralne aktivacije. Bolesnici sa srčanom insuficijencijom i višim vrednostima

ejeckione frakcije pokazuju i niži ukupni mortalitet i nešto višu proporciju nekardiovaskularnog mortaliteta, u odnosu na populaciju sa redukovanom ejeckionom frakcijom. Objasnjeno je za razlike, nađene u odnosu na pol ispitanika i nešto bolji učinak kod žena sakubitril-valsartana u lečenju srčane insuficijencije sa očuvanom ejeckionom frakcijom, nije u potpunosti jasno. U populaciji bolesnika sa srčanom isuficijencijom i mid-rang ejeckionom frakcijom leve komore su studije strein imidžinga pokazale lošiju sistolnu funkciju leve komore kod žena u odnosu na muškarce, i pored slične vrednosti ejeckione frakcije.

Dapagliflozin i empagliflozin su pokazali redukciju rizika kardiovaskularnog mortaliteta ili hospitalizacija zbog srčane isuficijencije kod bolesnika sa srčanom isuficijencijom i redukovanom ejeckionom frakcijom leve komore $\pm 40\%$. Empagliflozin je nedavno pokazao popravljanje kliničkog ishoda lečenja kod pacijenata sa srčanom isuficijencijom i očuvanom ejeckionom frakcijom $> 40\%$ u registracionoj studiji Emperor-preserved. U cilju analize učinka empagliflozina u terapiji srčane insuficijencije, duž čitavog spektra ejeckione frakcije leve komore, urađena je objedinjena, kombinovana analiza efekata empagliflozina 10 mg dnevno, on top savremene terapije kod 9718 bolesnika u studijama Emperor-Reduced i Emperor-Preserved. Ove dve studije su imale sličan dizajn, pacijenti su imali slične kliničke karakteristike, kriterijume isključenja i uključivanja, a glavna razlika se odnosila na vrednost ejeckione frakcije leve komore $\pm 40\%$, odnosno $> 40\%$. Pokazano je da empagliflozin redukuje rizik hospitalizacija zbog srčane isuficijencije u širokom rangu vrednosti ejeckione frakcije leve komore od 25% do 65% (Slika 1). Efikasnost empagliflozina je bila oslabljena kod pacijenata sa ejeckionom frakcijom $\pm 65\%$.

Dobar učinak empagliflozina na simptomatski status i podnošenje napora, bio je konzistentan u širokom rangu ejeckione frakcije leve komore $< 65\%$. Ejeckiona frakcija leve komore nije pokazala uticaj na magnitudu terapijskog odgovora empagliflozina, sa sličnom pokazanom



Slika 1. Učinak ejeckione frakcije leve komore na efikasnost empagliflozina, u redukciji kardiovaskularnog mortaliteta ili hospitalizacija zbog srčane insuficijencije. Ejeckiona frakcija je analizirana kao kontinuirana varijabla i pokazana je konzistentna redukcija rizika, duž čitavog spektra vrednosti ejeckione frakcije, sa smanjenjem efikasnosti samo kod najviših vrednosti $> 65\%$ ejeckione frakcije.

Buttler J et al. European Heart Journal 2022; 43, 416-426

redukcijom rizika hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i kod bolesnika sa ejeckionom frakcijom $\pm 30\%$, sa ejeckionom frakcijom 40-50%, tako i kod bolesnika sa preko 50%. Terapijski odgovor na empagliflozin je bio konzistentan i kod muškaraca i kod žena. Ova analiza je takođe pokazala da empagliflozin smanjuje rizik pogoršanja glomerularne filtracije u srčanoj insuficijenciji duž čitavog spektra ejeckione frakcije leve komore, sa redukovanom i sa očuvanom ejeckionom frakcijom, od 25% do 65%. Pri ejeckionim frakcijama 40-60% magnituda terapijskog učinka empagliflozina bila je veća u poređenju sa sakubitril-valsartanom u Paragon - HF studiji. U podgrupi bolesnika Emperor preserved studije sa ejeckionom frakcijom leve komore $> 65\%$ bila je veća zastupljenost žena, starije životne dobi, sa arterijskom hipertenzijom. U ovoj populaciji pacijenata je nađena veća učestalost atrijalne fibrilacije, manja učestalost koronarne bolesti, niži nivo natriuretskih peptida i manji broj prethodnih hospitalizacija zbog srčane isuficijencije, što ukazuje na poseban klinički profil pacijenata i mogućnost da simptomi dispneje nisu direktno povezani sa srčanom insuficijencijom, već su posledica komorbiditeta. Planirano je da se ova populacija pacijenata uključi u posebno ispitivanje.

Vrednost ejeckione frakcije se koristi za profilisanje fenotipa srčane insuficijencije ali i za identifikaciju pacijenata koji mogu imati koristi od medikamentne terapije sa prognostičkim učinkom. Granična vrednost ejeckione frakcije leve komore, koja je aktuelno definisana na 40%, je arbitrarna i deli srčanu insuficijenciju na fenotipove sa redukovanom i sa očuvanom ejeckionom frakcijom. Na ovaj način se ignoriše karakteristika kontinuiteta ejeckione frakcije, kao i neka ograničenja u merenju ejeckione frakcije. Analize pokazuju da bolesnici sa srčanom insuficijencijom i ejeckionom frakcijom leve komore ispod normalnih vrednosti, uključujući one sa redukovanom, kao i sa mid-rang ejeckionom frakcijom, imaju koristi od antagonista neurohumoralne aktivacije, ARNI i SGLT2 inhibitora. Na ovaj način se proširuje spektar indikacija za medikamente koji popravljanju ishod lečenja u srčanoj insuficijenciji.

U aktuelnom vodiču evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenje srčane insuficijencije iz 2021. godine, promenjen je naziv kategorije mid-rang (41-49%) u blago redukovanu ejeckionu frakciju, da bi se ova grupa bolesnika i nazivom približila srčanoj insuficijenciji sa redukovanom ejeckionom frakcijom. Najvažniji razlog za promenu termina je slična terapijska efikasnost prognostičkih medikamentata za lečenje srane insuficijencije u ovim grupama bolesnika. Za razliku od prethodnog vodiča 2016. godine, koji je predlagao postepen i stepenast redosled uvođenja lekova, aktuelne preporuke predlažu što ranije i što brže, unutar par nedelja, uključivanje i podešavanje doza svih lekova koji popravljanju ishod lečenja srčane insuficijencije.