



Antikoagulantna terapija u akutnoj plućnoj tromboemboliji (PTE)

STRANA 3

Perkutane koronarne intervencije u centrima bez kardiohirurške podrške

STRANA 5

Savremeni dijagnostički testovi u proceni funkcionalne značajnosti miokardnog mosta

STRANA 7

10 godina od osnivanja Akademskog Medicinskog Edukacionog Centra - AMEC

Nove tehnologije, kao i brzina kojom nauka i medicina napreduju, zahtevaju stalno usavršavanje lekara kako bi mogli da prate aktuelnosti i primenjuju nova znanja u svakodnevnom radu sa pacijentima. Pored formalnih predavanja, predstavljanja novih studija i preporuka za lečenje pacijenata, lekarima je izuzetno važna razmena iskustava sa drugim kolegama, kao i radionice i tzv. hands-on kursevi gde se pored teorijskih znanja stiču i manuelne veštine naročito važne za praksu medicinskih radnika.

Akademski medicinski edukacioni centar (AMEC) već punih 10 godina pruža podršku lekarima i drugom medicinskom osoblju u kontinuiranoj edukaciji i stručnom i naučnom usavršavanju. Cilj nam je da svetske i domaće inovacije iz oblasti medicine i biomedicinskih nauka nađu svoj put do svakodnevne kliničke prakse, kako bi se unapredila prevencija i lečenje različitih zdravstvenih stanja. Zbog toga AMEC nastavlja da podržava učešće lekara i drugog medicinskog osoblja na domaćim i inostranim skupovima na kojima se razmatraju aktuelna pitanja iz medicine.



Profesor dr Miloje Tomašević

„Želim da izrazim veliku zahvalnost osnivačima i predavačima, edukatorima i svima vama koji ste dali ogroman doprinos nastanku i razvoju AMEC-a od samog početka.

Posebno se zahvaljujem predstavnicima farmaceutskih kuća koji su odmah podržali ideju i prepoznali viziju Akademskog medicinskog edukacionog centra. I hemijska reakcija je krenula... Hvala Vam!”

Profesor dr Miloje Tomašević, Direktor AMEC-a

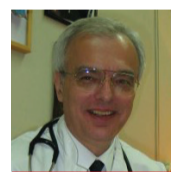
nazivom MACH (*Moderate Alcohol and Cardiovascular Health*, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03169530) sa budžetom od \$ 100 miliona (otprilike kao ISCHEMIA trial). Ova studija je trebalo da uključi 7800 ispitanika starijih od 50 godina sa rizikom za kardiovaskularnih oboljenja (KVO) većim od prosečnog. Cilj je bio da se tokom 6 godina prati pojava dijabetesa i kardiovaskularnih oboljenja kod onih koji bi uzimali jedno piće dnevno (15-17 gr alkohola) u komparaciji sa abstinentima od alkohola, sa Kenneth Mukamal (*Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston MA, USA*) kao glavnim istraživačem. U formiranju budžeta za istraživanje značajno je (2/3) učestvovala industrija alkoholnih pića (Heineken, Anheuser-Busch InBev, Diageo, Pernod Ricard, Carlsberg); i pošto su novinari pratili i neke sastanke naučnog komiteta koji su bili navodno organizovani u skupim hotelima što je finansirala industrija, napravio se skandal (nije baš kao Stormy Daniels, ali skandal) pa je National Institute for Health našao način da posle 104 randomizovana uključena bolesnika (polovina je besplatno pijuckala vino), 15. juna 2018. godine obustavi i povuče već dodeljeni naučni grant. Čitao sam to obrazloženje na oko tridsetak stranica. Kao naučno opravdanje za ovo povlačenje granta, vrlo retko primenjeno, je poslužila jedna studija sa Mendelian randomization analizom koja je utvrdila štetan efekat alkohola, međutim očigledan je bio pravi razlog obustave finansiranja studije (dogovor sa industrijom alkohola, i ko je pregovarao, tj. ko je tu uključen, a ko nije; verovatno ono što mi kažemo IMT-ima li tu mene?). Iako ništa od nastavka MACH studije nije bilo, moglo se naučiti o ograničenjima Mendelian randomizacionih studija koji je tim povodom Dr Kenneth Mukamal lepo napisao.

Ono što je takođe interesantno, a što se može tek videti iz pregleda više radova, i ulaženje i u intrigue, da je rad o French paradox u Lancet 1992. godine pod nazivom *“Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease”* od Serge Renaud i Michel De Lorgeril objavljen kao reakcija na sklonost mlađih generacija da početkom devedestih godina prošlog veka daleko više piju pivo nego vino kome je prodaja znatno opala.

Desetak godina kasnije je na rad N. Wald i M. Law u BMJ 2003 o Polypill koji bi mogao da smanji kardiovaskularna oboljenja za 80% u primarnoj prevenciji, kao reakciju na njega, Oscar Franco (rođen 1998) iz Kolumbije, ali sa radnim stažom i u Londonu, Roterdamu i Bernu, objavio rad u istom časopisu (BMJ) 2004. godine o Polymeal tj. zdrava ishrana, koja je i ukusnija od Polypill; koja bi bila efikasna u 75% slučajeva u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Tu ubedljivo (pored belog luka) najveći efekat ima jedna čaša tj. 150 ml crnog vina sa redukcijom tj. prevencijom od 32%. Prateći te kalkulacije uvidelo se da to nije baš u praksi tako, i da su to dosta lako izbačene teoretske kalkulacije (data obećanja), verovatno i zarad da postoji publikacija (citirana 204

Alkohol... misliš crveno vino, zabave, proslave ... i zdravo za srce, ili opasan rizik za zdravlje?

Čitanje ovog teksta strogo zabranjeno hedonistima, meraklijama, kao i ljubiteljima cajki!! * Povodom objavljivanja „Canada’s Guidance on Alcohol and Health: Final report“ ISBN 978-1-77871-046-9 od 23. januara 2023. godine



Akademik dr Miodrag Ostojić
profesor emeritus

Ako će većina opšte populacije, pa i medicinski profesionalci, ne samo u Srbiji, već u svetskim okvirima uglavnom u podsvesti imati prvi deo gore navdenog naslova („Alkohol... misliš crveno vino, zabave, proslave ... i zdravo za srce... „ koncipiranog i kao mali abstrakt, zato oprostite na dužini naslova), vrlo nedavno (23. januar 2023.) izašle „Kanadske preporuke o konzumiranju alkoholnih pića i zdravlju“ težište stavljaju na to da je svaka količina konzumiranog alkohola rizična za zdravlje. Ipak, navode, možda više kao utehu, da je 1 do 2 standardna pića NEDELJNO povezano sa malim rizikom za opšte zdravlje. Živeli!!! Zajednička svečana večera na Prolećnoj kardiološkoj radionici 2023 može da počne, ali molim Vas ne više od 2 stadardna pića; i gotovo za tu nedelju. Ekvivalenti jednog standardnog pića su i čaša vina (142 ml 12% alkohola), flaša piva (341 ml, 5% alkohola), čašica žestokog pića (43 ml 40% alkohola) ili flašica Cidera (341 ml, 5% alkohola) to sve se svede na 17 ml alkohola (što je u masi tj. gramima 13,6 gr alkohola). Neke zemlje su prikazivale standardno piće u ml, a neke u masi tj. gramima, a i porcije

(čaše) su različite veličine tako da je to ne malo zbunjivalo. Ok... 2 čaše crvenog vina (ima resveratrola)... ti češ mi kažeš!? I kao, u malom sam riziku!? Od kada to? Od 23. januara 2023?!

Za vino se na primer zna da se proizvodi od 6000 godina pre naše ere; opisano je prvo u Kavkazu, današnjoj Gruziji, pa preko Persije, Rimske imperije, Armenije... U Srbiji se opisuje još u Bronzanom dobu 2200 godina pre naše ere, i tu je sa nama do današnjih dana. U Francusku, koja je drugi svetski proizvođač vina (odmah iza Italije), i ujedno najveći izvoznik, vino je došlo 600 godina pre naše ere, poznato je od vankada da su bila vekovima ekskluzivna privilegija imperatora, kraljeva... Interesantan je i tzv. „French paradox“ - da Francuzi manje oboljevaju od kardiovaskularnih bolesti sa sličnim faktorima rizika kao u drugim zemljama, baš zbog konzumacije crvenog vina. E... pa Američke nutritivne preporuke 2020-2025 iako ne savetuju onima koji ne konzumiraju - da počnu da konzumiraju alkoholna pića, navode da je za osobe muškog pola do 2 standardna pića dnevno, a za osobe ženskog pola 1 standardno piće dobro za zdravlje, to ti je skoro 14 tj. 7 standardnih pića nedeljno. Kanada i Sjedinjene američke države se graniče. Predeš granicu i tvoje konzumiranje ulazi u prepruke. Zabatali te „Kandske preporuke“.. Ne priznajemo ih!!! Može da ih ne priznajemo? Može!!! Samo, ako su preporuke „u pravu“ neće-

mo dobro proći... pogotovu je odgovornost na medicinskim profesionalcima šta da savetuju svojim „potrošačima“ (mislim medicinskog znanja, jer mnogi nisu još bolesnici). Autor ovih redova je naveo u Intervju dnevnom listu Politika 17.9.2008. godine da je 150 ml crnog vina 3 puta nedeljno (smanjio sam tada preporučenu dozu i došao bliže ovoj „kanadskoj“ dozi, da narod ne rezonuje ako je malo zdravo, više će biti i zdravije), ali sa naglaskom da postoji korist u redukciji kardiovaskularnih bolesti (to bilo u preporukama), a ne da je mali rizik, na šta je stigao pisani komentar jednog čitaoca (za mene anonimnog): „Nije umesno da profesor propagira konzumaciju alkohola“. Neverovatno dobar i umešan komentar, i vidovit; predvideo je „Kanadske“ preporuke. Pogledajmo reč „propagira“. Preporuke o ishrani uglavnom su zasnovane na opservacionim studijama, praktično da na prste jedne ruke mogu da se izbroje tzv. randmizovane kontrolisane studije. Za razliku od industrije duvana, koja je i dalje profitabilna, ali gde su proizvođači ograničeni zakonskim regulativama u propagiranju i uticaju na državne institucije u svrhu promocije svojih interesa, to uopšte nije slučaj u industriji hrane i alkoholnih pića. Ona i dalje ima mogućnosti da na neki način propagira svoje interese, i propagandom, a i preko državnih institucija. I tako je 2016. godine planirana, a otpočela 5. februara 2018. godine randomizirana kontrolna studija pod

puta) u Curriculum Vitae.

Nedavno, 17. oktobra 2022. godine izlazi rad u J American Clinical Nutrition (koji nije citiran u Canada's Guidance, verovatno zbog skoro istovremenosti publikacija) gde se iz UK Biobank prate 312.388 učesnika bez diabetes melitusa tip II (DM2) u toku 10.9 godina (mediana) gde je nađeno da kod onih koji su pili umereno i to vino i to, vrlo važno istaći, za vreme jela (ne na prazno) postoji za 12% manji rizik od nastanka DM2 (najizrazitije kod onih koji su konzumirali +100 to <200 grama tokom nedelju dana, procenjeno preko upitnika) što je bio i jedan od završnih ciljeva prekinute MACH studije. Kennet Mukmal, glavni istraživač MACH studije, čovek kome "uzeli" \$ 100 miliona iz započete studije sa opravdanjem da se od studije ne očekuje neki rezultat, je u istom časopisu napisao Editorial "Could we believe to our eyes".

I ne samo to, 7. oktobra 2022. godine izlazi rad u J Am Clin Nutr (nije citiran u Canada's guidance...) iz San Paolo, Brazil (odakle su krenuli i prvi Drug Eluting Stents). U pitanju je randomizirana "crossover" studija po 3 nedelje sa 42 osoba muškog pola sa korišćenjem 250 ml crvenog vina dnevno pet dana u nedelji i uticaju na metabolite u krvi i crevnu mikrobiotu, gde nalaze promene u dobrom smeru. Inače, ispitivanje mikrobiota je hit u medicini i farmaceutska industrija ulaže ogromna sredstva kako bi je menjala u pozitivnom pravcu. Znamo za transplantaciju srca, bubrega, jetre, rožnjače..., ali danas se radi i transplantacija fecesa u cilju lečenja nekih bolesti. Ono što upada u oči da je koautor koji učestvovao u dizajniranju studije, i Peter Libby, jedan od vodećih svetskih istraživača sa Harvarda koji je cenjen svuda u svetu. Studija je delimično finansirana od strane industrije. Ali, skoro sve studije sa lekovima, ili stentovima, i drugim medicinskim uređajima, su finansirane, ili barem pomognute i od strane proizvođača.

Međutim, treba istaći da Canada's Guidance... ne negira "J" krivu za alkohol i kardiovaskularne bolesti i diabetes mellitus tip II (više važi to smanjenje za muškarce nego za žene, tj. kao da su "prepisali" i citirali rad o alkoholu i diabetu iz UK Biobank), nego se koncentrišu na opšte zdravlje i ukupan morbiditet i mortalitet, a ne samo na kardiovaskularni. Nije na odmet podsetiti da je ISCHEMIA studija našla smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta posle 7 godina kod invazivne strategije, ali pošto je tu porastao nekardiovaskularni mortalitet, ukupni mortalitet između konzervativne i invazivne strategije je ostao isti. Kada se pogleda misija ESC, tj. redukcija kardiovaskularnih bolesti, ISCHEMIA invazivna strategija bi bila uspeh (neka one druge profesionalne organizacije smanjuju umiranje od tih svojih subspecialističkih nekardiovaskularnih bolesti), ali po Svetskoj zdravstvenoj organizaciji gde se gleda totalni mortalitet je to neuspeh invazivne strategije. Statini su, na primer tek prošli u širu upotrebu kada se dokazalo da smanjuju i kardiovaskularni i totalni mortalitet (tj. ne povećavaju nekardiovaskularni mortalitet). Dobro, ako alkohol smanjuje kardiovaskularni mortalitet i pojavu diabetesa, koji nekardiovaskularni mortalitet povećava? Malignitete, i to oro-faringealne, larinksa, jetre, kolo-rektalne, dojke, zatim cirozu jetre, epiduralni hematom, nasilje, saobraćajne nezgode, epilepsiju, itd.

U svakom slučaju, Canada's guidance su značajan pokušaj u rešavanju te zagonetke o efektu alkohola na zdravlje. Autori su istakli "Kanada ima prva da zna!" Velika svetska istraživanja se dosta koncentrišu i na zdravlje mozga ispitujući putem MR i CT, kao i testovima kognitivne funkcije, koja velikom većinom ukazuju na štetno

dejstvo alkohola. Da li je ovo o sigurnosti jedino nulte doze alkohola novost? I jeste, i nije. Holandske preporuke o ishrani od 2015. godine sa Daan Kromhotom (agronom-nutricionista po profesiji) na čelu komiteta, našem dugogodišnjem saradnikom prijateljem u sprovođenju Seven countries study, su preporučili nula alkohola. Mada, pustili su i maksimalno do 1 pića dnevno, ali najbolje kada bi moglo jedno piće u dva dana (u Holandiji čaša vina 100 ml dnevno, pa bi to bila doza alkohola od 12-13 ml tj. 10,7 grama). I, kao da je bila trka u objavljivanju, Svetska zdravstvena organizacija je na svom website kao newsletter, i kratko u Lancet Public Health 4. janura 2023. godine objavila da je jedino bezbedna nulta doza alkohola. Podvlače: **rizik počinje sa prvom kapljicom alkoholnog pića!!!** Preporuke nisu samo naučni sublimat svih studija, već imaju i vaspitnu funkciju na celokupnu populaciju. Jako je značajno i ohrabrujuće da je French National Institute of Health and Medical Research, znači vrlo značajna institucija u zemlji koja je prvi svetski izvoznik vina (17% od svih poljoprivrednih proizvoda, mada samo 0.5% od GDP) i koja se ponosila sa French paradox, na svom Website i monografiji 2021. godine naveo da 10% populacije ima ozbiljan problem sa alkoholom, sa preko 200 različitih bolesti i povreda vezanim za upotrebu alkohola, kao i da je konzumiranje alkohola drugi po veličini uzrok prevremene smrti u Francuskoj. Doduše u preporuci o dozvoljenim dozama su liberalniji nego Kanađani.

Oko 125.000 pripadnika plemena Hunza (na granici Indije i Pakistana, smatra se da potiču od Ilira kada je Aleksandar Makedonski došao sa vojskom u Aziju) poznatih po prosečnoj dužini života od oko 100 godina praktično ne konzumira alkohol. Kao što je već navedeno većina naših saznanja sumiranih u preporukama se zasniva na observacionim studijama koja ukazuju da postoji asocijacija alkohola sa događajima. I proračunima, koji su tačni, dok se ne pokaže da su pogrešni. Svako od nas zna i bar nekoliko onih koji su celi život popili po neku dnevno i doživeli duboku starost. Ovde nismo govorili o alkoholizmu kao adiciji, već o efektima konzumiranja malih i srednjih doza. Potrebne su nam studije i na nivou genoma koje bi otkrile uzročno-posledične veze. Pre 2 nedelje objavljena studija na ACC 2023 je pokazala da 20% bolesnika ne

Tabela o preporukama konzumiranja alkohola u gramima dnevno ili nedeljno koje nisu rizične po zdravlje različitih udruženja po godinama objavljivanja gde je uočljivo smanjenje sigurne doze u funkciji vremena

Godina publikacije	Naziv	Sigurna doza žene (Alkohol u gr dnevno ili nedeljno) Zabranjeno trudnicama/ dojljama	Sigurna doza muškarci (alkohol u gr dnevno ili nedeljno)
2023 (23.januar)	Canadian guidance on alcohol and health	0 gr 28 nedeljno mali rizik (ako imaš sreće u životu)	0 gr 28 nedeljno mali rizik (ako imaš sreće u životu)
2023 (4.januar)	WHO	0 gr	0 gr
2021	New Australian guidelines for the treatment of alcohol problems: an overview of recommendations	11 dnevno 80 nedeljno ne > 40 gr u jednom danu	11 dnevno 80 nedeljno ne > 40 gr u jednom danu
2021	ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice	14 (dnevno) 100 nedeljno	14 dnevno 100 nedeljno
2020	Dietary guidelines for Americans	14	28
2019	ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease	14	28

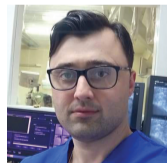
ispoljava pozitivne efekte na PCSK9 inhibitore i to je objašnjeno analizom genoma tih bolesnika. Nažalost, kao što je COVID-19 pandemija pokazala su naša znanja u objašnjenju fundamentalnih bioloških procesa još nedovoljna i površna, a ni etičke norme nisu (nam) baš na nekom nivou kada se tek posle velikog pokreta-peticije istaknutih svetskih naučnika uspelo da se izdejstvuje povlačenje jednog objavljenog (kasnije ustanovljeno lažiranog) COVID-19 rada (na ni manje ni više nego 100.000 bolesnika; koja megalomanija u laži, čiji prvi autor je član uređivačkog odbora NEJM i glavni urednik *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, u Lancet 2020. godine (časopisu sa jako visokim impact faktorom - 2020. godine je bio 79, a 2023. godine skočio na 202, što znači velikim uticajem na medicinsku, a i opštu javnost). Nekako i razumem, da nisu povukli rad "samo" na Letter to Editor gde je ukazano da je rad lažiran, ali ne razumem kada su već uhvaćeni i morali da povuku lažiran rad zbog peticije da im je impact factor povećao se za 2.5 puta - sa 79, na 202. Inače u Lancet je 1998. godine objavljen i rad da MMR vakcina dovodi

do autizma kod dece i povučen je posle dvanaest godina.

U svakom slučaju, intencija ovog teksta nije da pokvari užitek druženja koju donosi zajednička večera na PKR 2023, već skrene pažnju na "užitak" koji će se tek u godinama pred nama detaljnije proučavati da bi se objasnila i proširila dosadašnja saznanja. Nada je da će ta istraživanja biti i fundamentalnija i sa manje grešaka u proračunima.

Jedno standardno piće je ekvivalent 13,6 gr alkohola u Kanadi, a u Sjedinjenim američkim državama i Evropi je 14 grama alkohola (negde i manje, 10 gr kao u Francuskoj i Holandiji). Zbog ovih razlika u volumenu definicije standardnog pića data je u tabeli gornja bezbedna granica konzumiranja alkohola u gramima. Treba imati u vidu da su mnoga vina jača nego 12% alkohola. U većini zemalja legalno samo osobe starije od 18 godina mogu da konzumiraju alkoholno piće. Ovo računajte me podseća kako dajemo deci antibiotik na osnovu telesne težine. Ma, ko će to radi kada ga posluže vinom!? Ko baš ne voli matematiku možda će da se ponaša

Značaj optičke koherentne tomografija u svakodnevnoj praksi



Dr Bojan Maričić

Studije koje su poredile dugoročne ishode perkutanih intervencija koje su angiografski vođene i intervencija koje su vođene intravaskularnim imidžingom su nedvosmisleno pokazale bolje rezultate u grupi koje su vođene intravaskularnim imidžingom. Optička koherentna tomografija (OCT) je tehnika intrakoronarnog imidžinga koja funkcioniše na principu svetlosti koja je bliska infracrvenoj, čime se dobija vizuelni zapis visoke rezolucije. OCT omogućava detaljnu morfološku procenu promena u zidu kao i lumenu koronarnih arterije, gde je moguće vizualizovati promene veličine od 10 mikrona, dok koronarna angiografija omogućava vizualizaciju promena od

200 mikrona.

Značaj OCT se ogleda u pre PCI evaluaciji promena, što omogućava adekvatno planiranje perkutane intervencije, kao i post PCI evaluaciji što omogućava postizanje optimalnog završnog rezultata.

U pre PCI evaluaciji detaljno se procenjuje morfološka promena odgovorne za stenozu koronarne arterije, dužina stenozе kao i prečnik koronarne arterije. OCT-om jasno se vidi da li postoje kalcifikovane promene, koja je njihova debljina, dužina, kao i koji deo cirkumference arterije zauzima, odnosno da li je pitanju dominantno fibrozna, dominantno lipidna ili mešovita promena.

Na osnovu dobijenih informacija operator dobija mogućnost racionalne i bezbedne pripreme stenozе koja pretihodi implantaciji stenta, odnosno da li će za pripremu biti korišćen NC, scoring, cutting balon, IVL ili aterektomija. Nakon implantacije stenta procenjuje se da li

postoji ivična disekcija, ekspanzija stenta i apozicija stratova stenta.

Disekcija se karakteriše kao značajna ako zahvata više od 600 cirkumference koronarne arterije u dužini većoj od 2 mm ili prodire do medije krvnog suda. Ciljna ekspanzija stenta je preko 90%, a u slučaju jako kalcifikovanih promena, prihvatljiva je i +80%. Malapozicija po definiciji postoji kada je udaljenost stratova stenta od zida krvnog suda veća od debljine stratova stenta. Malapozicija je prihvatljiva ako je u dužini manjoj od 1 mm i manja je od 200 μm. Takođe, prema ILIMUN IV studiji, ako je postignuta optimalna ekspanzija stenta, malapozicija 200-400 μm je prihvatljiva.

Na ovogodišnjoj Prolećnoj kardiološkoj radionici tokom sesije „Interpretacija i praktična primena intrakoronarnog imidžinga“ kroz primere će biti prikazana uloga imidžinga u svakodnevnoj praksi.

Antikoagulantna terapija u akutnoj plućnoj tromboemboliji (PTE)



Prof. dr Slobodan Obradović

Kozic A, Dzudovic B

Antikoagulantna terapija u akutnoj fazi PTE (prva tri meseca)

Sa dostupnošću novih informacija u poslednjih deset godina, umnogome se promenila antikoagulantna terapija bolesnika sa akutnom plućnom embolijom (PE). Antikoagulantna terapija je osnovna terapija za lečenje venskog tromboembolizma (VTE), koji obuhvata i PE. Nije poznato zašto kod nekih bolesnika nastaje embolija, dok kod drugih ne, ali se zna da se kod nekih bolesnika recidivi javljaju isključivo kao duboka venska tromboza, dok drugi imaju recidive u isključivo u vidu PE. Jedna eksperimentalna studija pokazala je da je povećana aktivnost XIII faktora koagulacije, koji omogućava stvaranje dodatnih veza između snopova fibrina, i time stvaranje čvršćeg tromba, povezana sa manjom mogućnosti za embolizaciju. U svakom slučaju, cilj antikoagulantne terapije je da spreči stvaranje nove tromboze, koja može nastati kako u dubokim vena- ma koje su i izvor embolizacije, tako i u plućnim arterijama zbog otežanog protoka krvi, hiperkoagulabilnog stanja i inflamacije. Heparini, nefrakcionisani heparini (NFH) i niskomolekularni heparini (NMH), obično se daju u naj-akutnijoj fazi PE. Ako je pacijent u stanju šoka, odnosno ima PE visokog rizika, on posledično razvija i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Stoga, kod ove grupe bolesnika najsigurnija je primena NFH jer se antikoagulantna aktivnost može pratiti aktivisanim parcijalnim tromboplastin- skim vremenom (APTV) i prema tome podešavati doza NFH, dok u slučaju krvarenja postoji efikasan antidot prota- min. Međutim, kako se PE visokog rizika sreće samo u 5-10% bolesnika prilikom prijema u bolnicu, kod većine bolesnika antikoagulantna terapija se započinje NMH u terapijskoj dozi. Kod normal- ne, blago i srednje oštećene bubrežne funkcije (GFR>30 ml/min) praktično nije potrebno pratiti anti-Xa aktivnost. Me- đutim, ako je GFR 15-30 ml/min, onda je neophodno smanjiti dozu NMH i pratiti anti-Xa aktivnost u krvi, obično 4 sata nakon subkutane injekcije NMH. Praćenje anti-Xa aktivnosti kod NMH takođe je potrebno činiti kod bolesnika visoke telesne mase (TT>120 kg), niske telesne mase (TT<60 kg), trudnica, bolesnika kod kojih se sumnja na progresiju trom- boze, bolesnika kod kojih je neophodan hitan operativni zahvat... Fondaparinux (pentasaharid) je mali molekul koji ima direktno i isključivo anti-Xa delovanje, i koji ne samo da praktično ne izaziva heparinom indukovano trombocitopeniju (HIT), već se može dati kod ovog stanja umesto heparina. HIT je potencijalno teška komplikacija davanja heparina, imuno-posredovana je, zbog čega je obično potrebno oko 7 dana od početka primene heparina do početka snižavanja vrednosti trombocita, ali se može javiti i ranije ukoliko je pacijent u skorijem, prethodnom periodu primao heparine, ali i kasnije, što naročito važi za NMH.

HIT se češće javlja kada su prisutni i drugi poremećaji hemostaze, npr. u autoimunim bolestima, infekcijama i malignim bolestima. Fondaparinux se dozira prema telesnoj težini, i njegov nedostatak je dugo poluvreme eliminacije, i gotovo potpuna zavisnost eliminacije od bubrežne funkcije, tako da nije podestan za primenu kod hemodinamski nestabilnih pacijenata i onih koji imaju teži stepen bubrežne insuficijencije.

I danas se relativno retko započinje antikoagulantna terapija sa novim anti-Xa lekovima, koji se mogu dati bez prethodne upotrebe heparina (rivaroksaban i apiksaban), ali se oni često vrlo brzo uključuju, obično umesto sledeće planirane doze NMH, jer imaju slično poluvreme eliminacije. Oralni anti-Xa lekovi se mogu dati i par dana nakon primene trombolitičke terapije, kada se bolesnikovo stanje klinički stabilizuje. Kako se i ovi lekovi međusobno razlikuju, neki mogu imati prednost nad drugima u određenim stanjima. U akutnoj PE ne preporučuje se smanjenje doze lekova

saban, međutim zbog doziranja jednom dnevno, za razliku od apiksabana koji se daje dva puta dnevno, ima prilično velike varijacije koncentracije u plazmi, što verovatno doprinosi nastanku krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Kako početak krvarenja često može da bude neprimetan i da traje danima, dok ne dođe do ispoljavanja simptoma anemije i odlaska pacijenta na pregled, neophodno je kontrolisati krvnu sliku kod pacijenata koji koriste bilo koji od direktnih oralnih antikoagulantnih lekova, naročito nakon uvođenja terapije, jer krvarenja su najčešća u prvih mesec dana nakon uvođenja terapije. Apiksaban ima naj-ujednačenije antikoagulantno dejstvo, ali kraći period udarne doze, što može da bude nedovoljno kod mlađih bolesnika sa velikim trombnim opterećenjem. Redukovana doza apiksabana se ne preporučuje u prvim mesecima nakon PE, jer je vrlo verovatno neefikasna u spečavanju recidiva bolesti.

Venski tromboembolizam kod pacijentkinja u trudnoći i koje doje, leči se NMH,

Tabela 1. VTE-BLEED skor za procenu rizika od krvarenja na DOAK. Skor 2 i više je povišen rizik.

Elementi skora	Poeni
Visok arterijski sistolni krvni pritisak kod muškaraca > 160 mmHg	1
Maligna bolest	2
Godine > 60	1,5
Bubrežna insuficijencija	1,5
GFR < 60 ml/min	1,5
Anemija (Hb < 130 g/L M, < 120 g/L Ž)	1,5
Ranije krvarenje	1,5

Klok FA, Hoesel V, et al. Eur Respir J. 2016; 48: 1369-76.

stointestinalnih tumora, koji su bili vrlo zastupljeni u ovim studijama, pre svega karcinomi kolona, ali i želuca, i jednjaka. Kod upotrebe apiksabana nije pokazana veća incidenca krvarenja ni kod gastrointestinalnih tumora koji su bili udruženi sa venskim tromboembolizmom. U ovoj populaciji pacijenata, najveći izazovi su moguće interakcije sa antitumor- skim lekovima i veoma često postojanje poremećaja hemostaze kod ovih pacijenata, naročito trombocitopenije. Zbog toga, važno je konzilijarno i individualno donositi odluke o lečenju bolesnika sa venskim tromboembolizmom koji je povezan sa malignom bolešću.

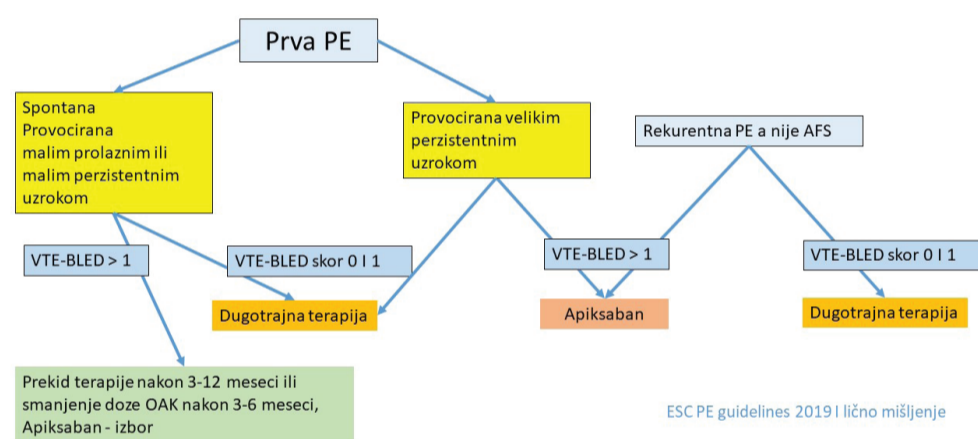
Neke maligne bolesti, kao što su karcinom pankreasa, karcinom želuca, mikrocelularni karcinom pluća i multipli mijelom, imaju veoma visok trombo- geni potencijal i zahtevaju preventivnu primenu antikoagulanasa, posebno ako se primenjuju antineoplastični lekovi koji su trombogeni (preparati platine, taxani, gemcitabin i imunomodulatorni lekovi kod multiplog mijeloma).

Produžena antikoagulantna terapija nakon PTE (posle 3 meseca)

Tek sa pojavom DOAK lekova zaživela je dugotrajna i masovna upotreba oralne antikoagulantne terapije nakon PE. Ovi lekovi imaju manji broj interakcija sa drugim lekovima i hranom i njihova upotreba ne zahteva laboratorijsko praćenje, što omogućava stabilno i bezbedno antikoagulantno dejstvo kroz vreme. Svakako, potrebno je povremeno praćenje parametara bubrežne funkcije i krvne slike. Dužina davanja terapije zavisi od potencijalnog faktora koji je doveo do PE, kao i od drugih faktora koji mogu doprineti pojavi recidiva (gojaznost, slabija pokretnost, sedentaran način života, muški pol...). Ali razni izuzeci mogu da postoje, na primer, moguće je da npr. i bolesnici koji su dobili PE nakon hirur- gije imaju trombofiliju što znači da imaju tranzitorni veliki faktor I perzistentni minor faktor - za koji obično ne znamo.

Potencijalni faktori koji utiču na stvaranje PE se dele na prolazne velike i male, i trajne velike i male. U grupi prolaznih velikih faktora, što su hiruriju i imobilizaciju nakon traume, postoji najmanji rizik za pojavu recidiva (oko 1-2% godinu dana nakon PE) i za ove pacijente se preporučuje upotreba antikoagulantne terapije u trajanju od 3 meseca. Kako nije testirana niža doza za produženu upotrebu, dabigatran bi se mogao dati ovim bolesnicima, pod uslovom da imaju

Produžena OAK terapija nakon PE



Slika 1. Šema produžene OAK nakon PE.

u zavisnosti od bubrežne funkcije, kao što je slučaj kod prevencije ishemijskog moždanog udara u ne-valvularnoj atrijalnoj fibrilaciji, već se u prvim mesecima daju pune terapijske doze ovih lekova. Stoga, najbezbednije je da bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom ne primaju dabigatran, jer je njegova eliminacija najviše zavisna od bubrežne funkcije. Pošto nije testirana niža doza dabigatrana u prolongiranoj upotrebi ovog leka nakon PE, ovaj lek je verovatno najbolje koristiti kod bolesnika sa velikim tranzitornim faktorom rizika koji je prethodio PE (velika hirurģija i imobilizacija nakon preloma), s obzirom na malu šansu za recidive i dovoljno trajanje antikoagulantne terapije u trajanju od 3 meseca.

Kako rivaroksaban ima najveću udarnu dozu (2x15 mg u trajanju od 3 nedelje), podestan je za velike PE kod mlađih bolesnika, odnosno onih koji imaju malu šansu za krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Poznato je da stariji bolesnici često imaju razne patološke procese u gastrointestinalnom traktu (angiodisplazije, divertikulozu, hemoroide, ulkuse, tumore, erozije od lekova). Stoga, oni nisu dobri kandidati za rivaroksaban, koji je povezan sa nešto većom učestalošću krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, kako bi se izbegla ova komplikacija, posebno nepovoljna u ranom toku lečenja VTE. Rivaroksaban ima vrlo slično poluvreme eliminacije kao apik-

ili eventualno NFH. Potrebno je praćenje anti-Xa aktivnosti, naročito u trećem trimestru trudnoće, kada je verovatniji porast telesne težine i posledično potreba za korigovanjem doze.

Trostruko pozitivni, PRAVI, antifosfolipidni sindrom (AFS) udružen sa VTE je, za sada, indikacija za upotrebu vitamin K antagonista. U trostruko pozitivnom AFS je jasno pozitivan lupus antikoagulans (LA), antikardiolipinska i anti-beta2-glikoprotein i antitela. Kod AFS gde su LA antitela negativna (pod uslovom da je analiza rađena kada pacijent ne koristi antikoagulantnu terapiju), pitanje je da li se zaista ne mogu upotrebiti direktni oralni antikoagulansi (DOAK), jer LA test najbolje korelira sa venskim trombozama. Kako nema objavljenih studija na ovu temu (bolesnici koji imaju pozitivna samo ACA i/ili beta2GP i antitela), ukoliko je moguće kontrolisati INR, preporučuje se upotreba vitamin K antagonista.

Kod PE koje su udružene sa malignim bolestima situacija je dosta složena. Dve veće randomizovane studije, jedna sa apiksabanom, i jedna sa edoksabanom (preko 1000 pacijenata), i jedna manja sa rivaroksabanom (400 pacijenata), pokazale su da su ovi lekovi približno jednake efikasnosti kao i NMH, koji su do sada bili neprikosnoveni u ovoj indikaciji. Kod upotrebe rivaroksabana i edoksabana bila su učestalija krvarenja kod ga-

normalnu bubrežnu funkciju, mada mogu primiti i druge DOAK-e. U grupu prolaznih malih faktora ubrajaju se manje traume (bez fraktura), trudnoća, puerperijum, primenu hormonske terapije (terapija za menopauzalne tegobe, oralni kontraceptivi) i duža putovanja (ne samo avionom, vrlo često i produžena putovanja kolima ili autobusom). U ovoj grupi postoji nešto veći rizik za recidivantnu PE, što je i logično kad se uzme u obzir da je neki mali prolazni faktor doveo do PE. Ipak, kod ovih bolesnika verovatno nije neophodna primena antikoagulantne terapije u periodu dužem od godinu dana, osim ako ne postoji porodično opterećenje za venski tromboembolizam. Grupu trajnih manjih uzroka sačinjava veoma heterogena grupa bolesti i stanja (nasledne trombofilije, hronične autoimune bolesti i druge hronične bolesti, od kojih su naročito česte inflamatorne bolesti creva, bubrežna i srčana insuficijencija). Ova grupa bolesnika može imati vrlo različit rizik za pojavu recidiva, jer pacijenti mogu imati udružene bolesti i stanja koja nam nisu poznata (npr. pacijent sa nefrotskim sindromom može imati i određeni stepen bubrežne insuficijencije i značajno snižen antitrombin i biti u visokom riziku za pojavu recidiva). Od naslednih trombofilija mnogo veći rizik za recidive imaju retke trombofilije – nedostatak AT i PC, kada je potrebno u konsultaciji sa hematologom koji se bavi hemostazom proceniti dužinu trajanja OAK terapije nakon prve PE. Takođe i aktivnost autoimunih bolesti i inflamatornih bolesti creva utiču na rizik za pojavu recidiva. Stoga, u ovoj grupi pacijenata potrebno je dobro proceniti rizik od recidiva PE kao i rizik od krvarenja, s obzirom da su često prisutna oba rizika. U trajne velike faktore rizika ubrajaju se aktivna maligna bolest i AFS (naročito sa povišenim vrednostima LA antitela). Važno je imati na umu da nemaju svi bolesnici sa malignom bolešću visok rizik za pojavu recidiva. Bolesnici koji su kurativno operisani i oni koji su drugim načinima lečenja dovedeni u stanje remisije imaju nizak rizik za recidivantni događaj, stoga je potrebna individualna procena ovih bolesnika. Bolesnici sa spontanom PE imaju srednji rizik za recidiv, s obzirom da može postojati faktor koji nije utvrđen (urođena trombofilija koju nismo otkrili, ili koja ne može da se otkrije, autoimuni protrombotični proces, ili čak maligna bolest koja se može ispoljiti tek mesecima nakon prvog ataka PE). Treba zapamtiti da rizik od recidiva PE prelazi 40% nakon 5 godina kod spontanog PE, tako da ti bolesnici zahtevaju produženu (godinama) antikoagulantnu terapiju. Bolesnici sa recidivantnim PE i dubokim venskim trombozama imaju veoma visok rizik za rekurentne događaje i kod njih je praktično potrebna doživotna OAK terapija.

Vrlo je važno proceniti i rizik od krvarenja kada se daje produžena OAK terapija. VTE-BLEED skor (tabela 1) je upravo nastao kod bolesnika koji su bili na stabilnoj terapiji dabiqatranom ali je validiran i sa drugim DOAK lekovima. Ukoliko je skor 2 i više postoji značajno povišen rizik za krvarenje, što znači da se mora strogo voditi računa kome se produžava terapija i sa kojim dozama DOAK. Tako recimo, bolesnici sa povišenim rizikom za krvarenje mogu primati niže doze rivaroksabana (10 mg na dan) ili apiksabana (2x2,5 mg) u produženoj terapiji, što efikasno sprečava recidive, a veoma malo povećava rizik od krvarenja. Šema produžene antikoagulantne terapije (koja je modifikacija Evropskih preporuka za dijagnostiku i lečenje PE iz 2019-te) prikazana je na slici 1.

Preporuke Evropskog udruženja kardiologa iz oblasti kardiopneumonologije 2022. godine



Prof. dr Sonja Šalinger

Radi se o prvim publikovanim preporukama Evropskog udruženja kardiologa (ESC) o kardiopneumonologiji. Ove smernice bi trebalo da pomognu svim zdravstvenim radnicima uključanim u proces lečenja i nege bolesnika sa malignitetom. Obuhvataju definiciju, dijagnozu, lečenje i prevenciju kardiovaskularne toksičnosti uzrokovane terapijom malignih bolesti (CTR-CVT), ali i kardiovaskularnih bolesti (CVD) uzrokovanih direktno ili indirektno malignitetom. U ovoj oblasti medicine zbog nedovoljno podataka zasnovanih na dokazima, zbog poznatih ograničenja u randomizovanim studijama, u smernicama se navode i konsenzusi stručnog mišljenja za određene entitete. U preporukama je definisana CTR-CVT, sa ciljem da se omogući personalizovani pristup bolesnicima zasnovanom na osnovnoj proceni rizika od CV toksičnosti i novim protokolima za praćenje tokom lečenja. Lečenje akutne CTR-CVT zavisi od odnosa rizika koristi od onkološkog lečenja i težine i uticaja na CTR-CVT. Preporukama je obuhvaćeno jednogodišnje praćenje bolesnika nakon završetka kardiopneumonoloških tretmana, kada se može pojaviti subakutna CVD i kada se preporučuju pregledi bolesnika sa poznatom CTR-CVT. Vodič za dijagnozu i praćenje dugoročnih CV komplikacija nakon 12 meseci posle završetka kardiopneumonološke terapije i integracija u ukupnu strategiju preživljavanja za preživlele od raka (CS) je takođe veoma važna. U novim preporukama je predložena i strategija dugoročnog praćenja visokorizičnih bolesnika. Smernice naglašavaju posebne populacije kod kojih su CVD direktno uzrokovane karcinomom ili gde su potrebna posebna razmatranja. Uključene su i informacije za učesnike pacijenata u sopstvenoj nezi. Završni odeljak naglašava ulogu ESC-a i Saveta ESC-a za kardiopneumonologiju (ESC-CCO).

CTR-CVT rizik je dinamička varijabla. Apsolutni rizik od CTR-CVT je važan za

razumevanje i balansiranje u odnosu na apsolutnu korist lečenja raka pre i tokom lečenja. Na rizik od CTR-CVT može uticati primarna prevencija, optimizacija lečenja CVD, doza, frekvencija i trajanje onkološkog lečenja, pojava CV komplikacija tokom lečenja i njihova težina, kao i kod CS, ukupna kumulativna doza, vreme od početka lečenja i interakcija sa drugim CVD.

Upravljanje CTR-CVT ima ogroman uticaj na vrstu terapije kojom se bolesnici mogu lečiti, kao i na dugoročni morbiditet i mortalitet. Nedavno objavljen ESC-CCO dokument opisuje odgovarajuće kriterijume za organizaciju i sprovođenje kardiopneumonoloških usluga.

Pre započinjanja terapije karcinoma sa poznatim profilom toksičnosti za CV, kardiopneumonološki tim treba da identifikuje i leči faktore rizika CV (CVF) i već postojeće CVD i definiše odgovarajući plan prevencije i nadzora za ranu identifikaciju i odgovarajuće korake za upravljanje potencijalnim komplikacijama. Drugi važan aspekt je učesništvo u interdisciplinarnim diskusijama o koristima i rizicima određenih tretmana raka i njihovom nastavku ili prekidu ukoliko neželjeni efekti postanu očigledni. Nakon tretmana raka, fokus se pomera na koordinaciju dugotrajnog praćenja i lečenja. Za pacijente na dugotrajnoj terapiji karcinoma sa rizikom od CV toksičnosti, nadzor treba da se nastavi dok se lečenje ne završi. Takođe postoji potreba za ponovnom procenom CV rizika kod pacijenata kojima je potrebno lečenje od sekundarnih maligniteta.

Vodeći princip kardiopneumonologije je integracija kliničkih disciplina. Lekari koji se bave kardiopneumonologijom bi trebalo da ovladaju veštinama iz oblasti kardiologije, onkologije i hematologije.

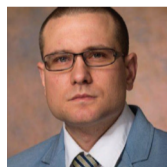
Formiraju se preporuke za najprihvatljivije (iz perspektive CVD) i najefikasnije (iz onkološke perspektive) tretmane raka. Procena CV događaja koji se javljaju kod pacijenata na aktivnoj terapiji je još jedan važan aspekt kardiopneumonološke prakse. Ovo je dodatak preporukama o najefikasnijem lečenju i vođenju ovih pacijenata. Obuhvaćen je kompletan obim CV terapija, uključujući i promociju zdravog načina života i farmakološke tretmane, tretmane aparatima i hirurške tretmane.

Optimalno vreme za razmatranje strategija prevencije CVD kod pacijenata sa rakom je vreme postavljanja dijagnoze, a pre početka lečenja karcinoma. Ovo omogućava onkološkom timu da uzme u obzir rizik od CVD pri donošenju izbora lečenja karcinoma, edukuje pacijente u vezi sa njihovim CV rizikom, personalizuje CV nadzor i strategije praćenja, i da uputi pacijente sa visokim rizikom na kardiopneumonološke konzilijume. Ove strategije su potrebne da bi se ublažio rizik od CVD i poboljšala privrženost efikasnim tretmanima raka i ukupno preživljavanje. Strategije prevencije CVD zahtevaju personalizovan pristup. Procena rizika je težak zadatak i od vitalnog je značaja da kliničari usvoje sistematski pristup bez odlaganja onkološkog lečenja. Izbor kardiopneumonoloških testova (elektrokardiogram [EKG], biomarkeri i imidžing) treba da bude individualizovan na osnovu CV rizika i planiranog lečenja karcinoma.

Procenu rizika CTR-CVT pre tretmana bi idealno trebalo izvršiti korišćenjem priznate metode stratifikacije rizika gde je uključeno više faktora rizika da bi se odredio rizik specifičan za pacijenta. Iako je potrebna dalja validacija, alate za procenu rizika HFA-ICOS treba razmotriti da bi se odredio rizik od CTR-CVT pre tretmana, jer su laki za upotrebu i primenu u onkološkim i hematološkim službama.

O rezultatima stratifikacije CV rizika je potrebno informisati pacijenta i dokumentovati u kliničkim beleškama. Ovaj proces će takođe omogućiti buduću validaciju ovih alata. Preporuka za kardiopneumonologiju (kardiopneumonološki program ili kardiolog sa ekspertizom u upravljanju CVD kod pacijenata sa rakom) preporučuje se pacijentima za koje je utvrđeno da imaju visok ili veoma visok rizik za CTR-CVT na početku kako bi se uspostavile strategije za ublažavanje rizika. Pacijenti sa umerenim rizikom mogu imati koristi od bližeg praćenja rada srca, strogog upravljanja tradicionalnim CVRF, a odabrani pacijenti sa umerenim rizikom takođe mogu imati koristi od upućivanja na kardiopneumonologiju. Pacijenti niskog rizika mogu se pratiti u okviru onkološkog programa uz odgovarajuće upućivanje na kardiopneumonologiju ako se pojavi CTR-CVT ili se pojavi nova ili nekontrolisana CVRF.

Primena Intrakoronarnog Imidžinga



Assist dr Milenko Čanković^{1,2}

¹Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, Srbija;

²Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija.

Interventna kardiologija jedna je od grana medicine koja je u proteklih dvadesetak godina doživela najveću ekspanziju. Uvođenje lekova obloženih stentova (eng. Drug eluting stent - DES) omogućilo je značajno kvalitetniju i postojaniju revaskularizaciju bolesnika sa stabilnim i nestabilnim oblikom koronarne bolesti. Rezultat toga je porast broja pacijenata koji se upućuju na perkutanu revaskularizaciju, kao i kompleksnost procedura koje postaju sve zahtevnije. Intrakoronarni imidžing u poslednjoj deceniji

postepeno postaje deo rutinske prakse u kateterizacionoj laboratoriji. Intravaskularni ultrazvuk (eng. Intravascular ultrasound - IVUS) i optička koherentna tomografija (eng. Optical coherence tomography - OCT) pružaju važne informacije o karakteristikama aterosklerotske bolesti i njene distribucije u koronarnim arterijama. Takođe omogućavaju odabir stentova adekvatnog dijametra i dužine te selekciju segmenta krvnog suda koji će biti tretiran. Ovim metodama možemo proveriti i da li je stent optimalno implantiran, ali i dobiti podatke zašto je došlo do malfunkcije stenta, tj. utvrđivanja uzroka tromboze ili restenoze stenta. Dosadašnja studijska istraživanja pokazala su da procedure vođene intrakoronarnim imidžingom imaju manje neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom perioda kratkoročnog i dugoročnog praćenja. Jedno od poslednjih istraživanja koje je ispitivalo primenu intrava-

skularnog imidžinga u kompleksnim PCI je studija „RENOVATE-COMPLEX-PCI“. Ova randomizovana studija pokazala je redukciju neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom trogodišnjeg perioda praćenja kod bolesnika tretiranih uz primenu intrakoronarnog imidžinga u odnosu na angiografski vođene procedure. Pacijenti koji su bili randomizovani za imidžingom vođenu proceduru tokom perioda praćenja imali su za 37% manju incidenciju infarkta miokarda ili kardiovaskularne smrti povezane sa tretiranim krvnim sudom. Veoma važan podatak je da je primena intrakoronarnog imidžinga bila bezbedna i da nije bilo porasta periproceduralnih komplikacija. Na ovogodišnjoj Prolećnoj kardiopneumonološkoj radionici imaćemo predavanja o osnovama IVUS-a i OCT-a, a potom ćemo diskusiju nastaviti uz interesantne slučajeve iz kliničke prakse.

Perkutane koronarne intervencije u centrima bez kardiohirurške podrške



Dr Mladen Tasić

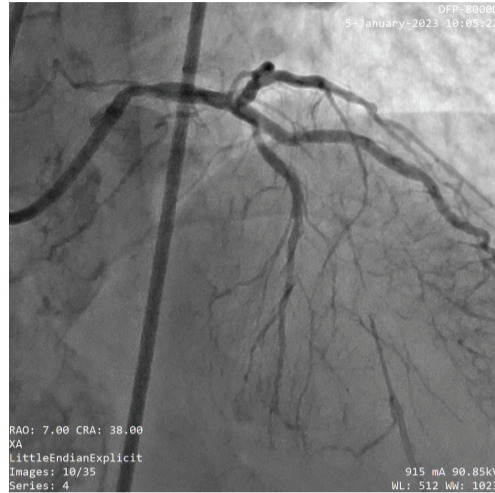
Iako smatrane manje ispod standarda lečenja i preporuka, još od 80ih godina kompleksne koronarne intervencije se obavljaju u centrima bez kardiohirurgije. Razvojem tehnika, materijala i kao i napredovanjem kvaliteta rada u manjim centrima poslednjih 10-ak godina postoji sve veći broj PCI koje se obavljaju van velikih kardiohirurških centara.

Ako pratimo razvoj interventne kardiologije, svakako se može uočiti tendencija da PCI u sve većem broju zamenjuje hirurške intervencije tako da indikacije za hiruršku revaskularizaciju, iako perzistiraju za posebne anatomske lokalizacije, su realno ostavljene za višesudovne bolesti, kompleksnu aterosklerozu i udružen diabetes mellitus.

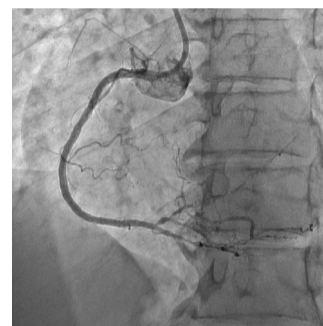
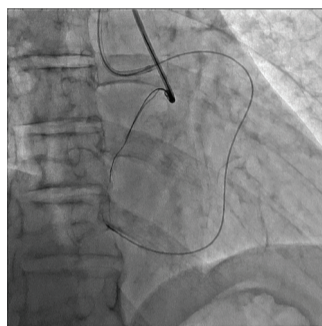
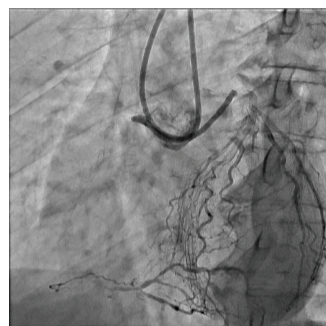
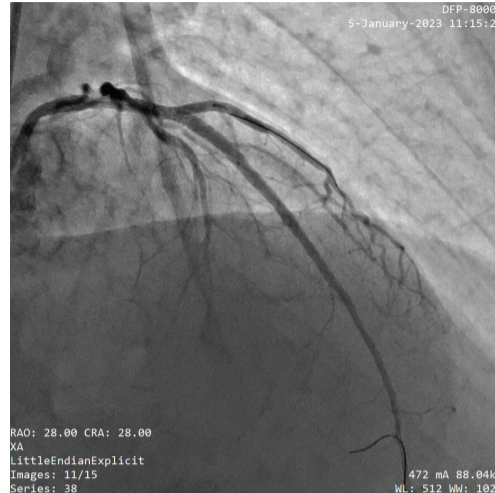
Prema definiciji kompleksne intervencije obuhvataju bifurkacione lezije, bolest glavnog stabla, hronične totalne okluzije, procedure koje zahtevaju modifikaciju kalcijumskih plakova, kao i procedure kod pacijenata sa značajno smanjenom sistolnom funkcijom leve komore, i povezane su sa povišenim neposrednim rizikom, većom mogućnošću proceduralnog neuspeha i peri i postoperativnim komplikacijama.

Prema dostupnim podacima, broj kompleksnih intervencija van kardiohirurških ustanova se svake godine povećava sa povećanjem iskustava manjih centara, najviše zbog nemogućnošću hirurškog lečenja usled komorbiditeta i želje pacijenata dok se nivo komplikacija ostaje isti ili smanjuje. Nivo koronarnih perforacija, jedne od najozbiljnijih komplikacija, kao i velikih vaskularnih komplikacija ne prelazi 1%. Ovo se može objasniti poboljšanjem opreme za PCI, uključujući fiziološka i morfološka intravaskularna ispitivanja kao i dodatnim iskustvom manjih centara. Kvalitet zatvorenih stentova (covered stents) i razvoj i sve veća upotreba potpornih cirkularnih uređaja poput IABP, Impella i ECMO su smanjile potrebu za hitnom hirurškom intervencijom.

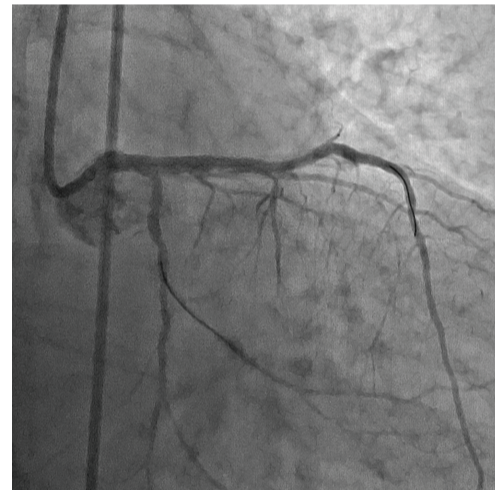
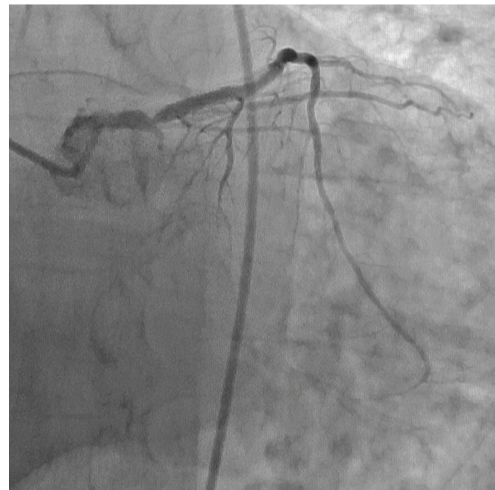
MASS-COMM studija koja je poredila bezbednost intervencija u tercijarnim i sekundarnim centrima je pokazala da je nivo komplikacija u sekundarnim centrima zapravo niži nego u velikim centrima,



Slike 1.2. Hronične totalne okluzije, CTO LAD, JCTO score 2, okluzija dužine 2cm i nejasna proksimalna kapa sa bočnom granom. Birufkacioni tretman LAD. Paralelni wire tehnika za prolazak u LAD.



Slike 3.4.5 CTO RCA, JCTO 3, retrogradni pristup i antegradni prolazak omogućen retrogradnom žicom (kissing wire tehnika).



Slike 5.6. CTO LCx (JCTO 3, duga lezija, kalcifikacije, bez retrogradnih kolaterala) i PCI LM (DK crush tehnika)

i bez statističke razlike u ishodima i komplikacijama. CPORT E studija takođe je pokazala noninferiornost u ishodima u 6 nedelji i 9 mesecu nakon PCI.

Lee i sar. metaanalizom više registara i studija 2015. godine nisu uočili razliku u ishodima, uključujući ukupne smrtno ishode ili potrebu za kardiohirurškom intervencijom.

Slični ishodi su objavljeni pored centara u SAD, i u centrima u Evropi (V. Britanija, Danska, Poljska), gde se standard lečenja baziran na centrima bez hirurške podrške (74% u V. Britaniji, 14/30 centara u Holandiji).

Slično opštoj populaciji grupe pacijenata sa kompleksnim lezijama, ne ukazuju na različite ishode u grupaciji sa bolesti glavnog stabla (36,7% u V. Britaniji je

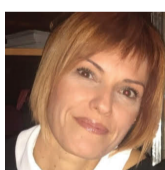
urađeno u centrima bez KH podrške), dok su podaci o CTO lezijama manji ali publikovani rezultati su komparabilni sa rezultatima iz velikih registara koji su obuhvatili centre sa velikim brojem pacijenata u ustanovama sa kardiohirurgijom. Upotreba plak modifikacionih tehnika (rotablacija, orbitalna aterektomija) na seriji od 543 pacijenata u tri centra bez KH podrške pokazala je ukupan stepen komplikacija od 2,1% (smrtni ishodi, od kojih je je 1% direktno povezan sa upotrebom rotablacije) i obuhvatili su disekcije, perforacije, tamponade i nemoćnost ekstrakcije burra-a.

Primeri kompleksnih procedura (procedure obavljene u KBC Zemun, centar sa >1300 PCI godišnje, 5 operatera sa više od 10 godina iskustva, uključujući iskustvo u CTO, PCI LM, IVUS i OCT, rotablacija, IABP).

Uzevši u obzir podatke, u našoj zemlji u kojoj 5 centara ima kardiohiruršku podršku potreba za lečenjem sve kompleksnijih lezija u uslovima starije populacije će se samo povećavati. Prema objavljenim podacima iskustvo operatera, broj procedura godišnje i prisustvo adekvatne opreme određuju stepen kompleksnosti procedure koja se može obavljati u centru. Prema preporučenom algoritmu SCAI, svi tipovi kompleksnih intervencija se mogu obaviti uz adekvatnu pripremu i postojanje dodatnih službi sa podrškom u slučaju nastanka komplikacija. Posebno se obraća pažnja na iskustvo operatera kao i celog tima i naglašava potreba za kontinuiranom edukacijom u postavljanju i korišćenju uređaja za podršku leve komore, edukaciji i postojanju opreme za rešavanje koronarnih komplikacija. Samo postojanje kardiohirurške podrške, u velikom broju slučajeva, bez adekvatne inicijalne stabilizacije pacijenta, rešavanja neposrednih komplikacija u samoj kateterizacionoj laboratoriji najverovatnije ne povećava izgleda za pozitivan ishod pacijenta u kompleksnim i ili komplikovanim situacijama. Treba naglasiti da iako odsustvo kardiohirurgije nije faktor koji treba da ograniči mogućnost izvođenja kompleksnih PCI, neophodno je pružiti pacijentima adekvatan izbor u načinu revaskularizacije, i odluke o izvođenju intervencije treba obaviti u okviru tima koji obuhvata kardiohirurga u skladu sa dosadašnjim preporukama.

Daljim razvojem perkutanih intervencija, očekujemo da će potreba za hitnom kardiohirurškom podrškom opadati, imajući u vidu mogućnosti stabilizacije pacijenata potpornim uređajima. Mišljenja sam da kompleksnost procedure prema dosadašnjim rezultatima treba biti ograničena samo iskustvom i sposobnosti operatera i tima, čineći kompleksne procedure dostupnijim široj populaciji pacijenata.

Ehokardiografija kao vodič kroz neobične priče



Dr Marija Popović

dr Danijela Đorđević Radojković

Sesija "Ehokardiografija kao vodič kroz neobične priče" se tradicionalno održava u Cardihub-u sa idejom da prenesemo iskustva iz dijagnostikovanja i lečenja interesantnih slučajeva iz koronarnih jedinica Univerzitetskih kliničkih centara u Kragujevcu i Nišu. Biće prikazano šest neobičnih priča gde se iz naslova može samo naslutiti o kakvom se pacijentu radi, a slušaoci će uz moderatore davati svoje mišljenje o putu dijagnostike i načinu lečenja.

Prikazi su sa dosta ehokardiografskih snimaka koji će poslužiti kao vodič kroz priče sa željom da zajedno dođemo do konačnog rešenja. Biće nam zadovoljstvo da zajedno sa nama razmenite iskustva i možda naučite nešto novo.

Cardionaissus X



Prof. dr Svetlana Apostolović

Marta 2023 godine u Nišu, održan je tradicionalni deseti Kongres Klinike za kardiologiju, UKC Niš sa nazivom Cardionaissus X. Kongresu je prisustvovalo 350 lekara i medicinskih tehničara, učestvovalo je više od 40 eminentnih predavača iz cele Srbije i zapadnog Balkana. Stručne i naučne sesije su obuhvatile nove Evropske preporuke za prevenciju, dijagnozu i lečenje kardiovaskularnih bolesti.

Kao jedina tercijarna ustanova ovog tipa na Jugu Srbije, posebno smo ponosni što smo prikazali slučajeve iz našeg kliničkog rada, transtorakalne i transezofagealne ehokardiografske dijagnostike,

kao i slučajeve iz interventne kardiologije, pace maker centra i elektrofiziološke laboratorije: Strane mase srca, Ređi uzroci akutnog koronarnog sindroma, Srce u inflamatornim bolestima, Debate kliničkih i interventnih kardiologa, Napredne tehnike u interventnoj kardiologiji, Multiimaging pristup rešavanju kliničkih slučajeva (sa kolegama radiolozima)

Sesija „HEART TEAM“ je predstavila zajedničke rezultate rada kardiologa i kardiohirurga iz različitih ustanova Srbije. Organizovana je i ehokardiografska radionica, radionica intravaskularnog imaginga, kao i radionica na kojoj možete da pitate sve što vas interesuje o veštačkom vodiču srca. Godina 2023. je posebno važna za naš kolektiv, jer donosi nekoliko jubileja: 55 godina od osnivanja Koronarne jedinice, 20 godina rada interventne kardiologije, 45 godina od ugradnje prvog pace makera i 10 godina škole ultrazvuka srca. Timskim radom i dobrom radnom atmosferom postigli smo prepoznatljivost u Srpskoj i svetskoj kardiologiji, a stalnim usavršavanjem i težnjom da budemo bolji pružamo najbolje moguće lečenje našim pacijentima!

Srčana slabost sa očuvanom (HFpEF) i blago sniženom (HFmrEF) ejekcionom frakcijom: dijagnostički i terapijski put kojim se ređe ide



Prof. dr Petar Otašević

IKVB Dedinje i Medicinski fakultet
Univerziteta u Beogradu

U savremenoj kliničkoj praksi se suočavamo sa epidemijom bolesnika sa HFpEF i HFmrEF. Razlozi za to su brojni i mogu uključivati rastući broj gojaznih, dijabetičara i bolesnika sa metaboličkim sindromom koji žive sedentarnim životom, a koji su izloženi riziku od progresije do simptomatske srčane slabosti ako se ne leče adekvatno. Godinama su HFpEF i HFmrEF dijagnostikovani na osnovu kliničkih nalaza poznatih kao Framinghamski kriterijumi koji imaju nisku senzitivnost, tako je veliki broj bolesnika koji razvijaju simptome samo u naporu ostao

nedijagnostikovano. Danas centralno mesto u dijagnostici imaju natriuretski peptidi (BNP i NTproBNP) i ehokardiografija kojom se može otkriti veliki broj parametara koji ukazuju na dijastolnu disfunkciju leve komore. Iako je invazivna procena zlatni standard za procenu povećanog dijastolnog pritiska punjenja tokom napora, ova metoda se iz očiglednih razloga ne može primeniti toliko široko koliko je potrebno.

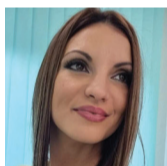
Ipak, uprkos dijagnostičkim poteškoćama, kod sve većeg broja bolesnika se postavlja dijagnoza HFpEF i HFmrEF. Problem je kako ove bolesnike lečiti. Do pre 2 godine su ovi bolesnici lečeni samo diureticima, promenama životnog stila i lečenjem pratećih komorbiditeta. Jedina grupa lekova koja je pokazala efikasnost u smanjenju kliničkih događaja kod ovih bolesnika. Za razliku od HFrEF, velike kliničke studije nisu dale čvrste dokaze u vezi upotrebe drugih lekova kao što su antagonisti mineralo-

kortikoidnih receptora (MRA) i sakubitril/valsartan.

MRA predstavljaju atraktivnu klasu lekova za lečenje HFpEF i HFmrEF zbog štetnih kardiovaskularnih efekata aldosterona. Takođe je pokazano da MRA smanjuju fibrozu miokarda i poboljšavaju strukturu/funkciju srca i krvnih sudova. TOPCAT studija je ispitivala efekte spironolaktona u odnosu na placebo kod 3445 pacijenata sa simptomatskim HFpEF. Iako je mnogi smatraju negativnom studijom, TOPCAT je pokazao da spironolakton smanjuje hospitalizaciju zbog srčane insuficijencije kod pacijenata sa HFpEF. Štaviše, unapred određena analiza podgrupa TOPCAT-a prema geografskom regionu je pokazala da, za razliku od bolesnika iz Rusije/Gruzije, bolesnici uključeni u Severnoj Americi, spironolakton ima povoljnije dejstvo od placeba u smanjenju kardiovaskularnih događaja.

Efikasnost i bezbednost sakubitril/valsartana kod bolesnika sa HFpEF i HFmrEF su kontroverzne imajući na umu da je PARAGON HF studija bila na statističkoj granici da postigne značajno smanjenje mortaliteta i morbiditeta. Nedavno objavljena meta-analiza tri studije, koje su uključivale ukupno 7.663 bolesnika, je pokazala da je sakubitril-valsartan smanjio rizik od hospitalizacije zbog srčane insuficijencije i učestalost pogoršanja funkcije bubrega kod bolesnika sa HFpEF i HFmrEF, ali da nije bilo značajnog smanjenja ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta. Sakubitril/valsartan je bio povezan sa povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije i angioedema, dok razlike u smanjenju učestalosti hiperkalemije nije bilo. Sve ovo nas navodi da zaključak da dijagnostiku HFpEF i HFmrEF treba maksimalno ubrzati, kao i da, pored SGLT2i, svoje mesto u terapiji, barem nekih od ovih bolesnika, mogu naći spironolakton i sakubitril/valsartan.

INOCA Ischaemia With Non Obstructive Coronary Arteries



Dr Tamara Urošević

Prema podacima WHO iz 2021. godine, 112 miliona ljudi ima anginu pektoris, a istovremeno 70% urađenih koronarografija ne dokazuju postojanje opstruktivne koronarne bolesti. Odgovor tražimo u srčanom ishemijskom, neishemijskom i nesrčanom poreklu bola u grudima.

Srčani ishemijski uzroci anginoznog bola bez postojanja opstruktivne koronarne bolesti su mikrovaskularna disfunkcija, koronarni vazospazam i kombinacija oba.

INOCA je udružena sa većom učestalošću kardiovaskularnih događaja, ponavljanim hospitalizacijama, lošijim kvalitetom života, većim troškovima lečenja.

Koji su mehanizmi nastanka mikrovaskularne angine i epikardne vazospastične angine?

Kako se opredeliti za neinvazivni dijagnostički testovi (TFO, TTE, PET, MR, CT Cor) ili invazivne dijagnostičke procedure (CFR, FFR, IMR, HMR, Acetilholinski test)?

Kakvi su dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze INOCA-e?

I u zaključku, kako pomoći našim pacijentima modifikacijom načina života, redukcijom faktora rizika, medikamentnom terapijom?

Subota, 08.04.2023. u 17:25h u panelu će govoriti Prof. Z. Vasiljević, Prof. S. Stojković, Doc. V. Giga, Dr S. Mališić i Dr T. Urošević.

Cijanogene urođene srčane mane i trudnoća



Dr Olga Petrović

Kongenitalne srčane anomalije su strukturne bolesti srca ili velikih krvnih sudova koje nastaju tokom fetalnog razvoja. Mogu se podeliti u necijanogene i cijanogene kod kojih postoji desno levi šant i/ili abnormalnost dotoka krvi u pluća i sledstvena hipoksemija koja se klinički manifestuje kao cijanoza.

Primeri cijanogenih srčanih mana su - Tetralogija Fallot, Transpozicija velikih krvnih sudova, Plućna atrezija, Totalno anomalno ulivanje plućnih vena, Truncus arteriosus, Sindrom hipoplastičnog levog srca, Anomalije trikuspidne valvule.

Zahvaljujući napretku kardiohirurgije i medicine uopšte, većina ženske dece rođene sa kompleksnim urođenim srčanim manama doživi zrelost i potrebu da i same budu majke.

Napredak kardiohirurgije se ogleda u mogućnosti totalne korekcije mana u ranom životnom dobu sa tim da se nekada ta korekcija vrši stupnjevito, prvo palijativnim procedurama.

Tetralogija Fallot (TOF) je najpoznatija urođena cijanogena srčana mana. Prvi put je opisana 1672. godine od strane Niels Stensen, a u 1888. od strane francuskog lekara Etienne-Louis Artur Fallot, po kome je i nazvana. Čini je kombinacija atrijalnog septalnog defekta, komorskog septalnog defekta, dekstroponirane „jašuce“ aorte koja prima krv iz obe komore i plućne stenoze (nekada i plućne atrezije) i hipertrofije desne komore. U plućnoj atreziji plućna cirkulacija se napaja preko ductus arteriosus persistens ili patoloških aorto-pulmonalnih kolateralala. Kod TOF palijativne procedure se često vrše u svrhu davanja vremena plućnoj vaskularizaciji da se razvije pre definitivne korekcije mane.

Danas se kod većine dece TOF kompletno hirurški koriguje, optimalno između

šestog i dvanaestog meseca života. Ukoliko postoji teška nerazvijenost plućne arterije potrebno je veoma rano izvršiti prvo palijativnu korekciju mane kreiranjem aorto-pulmonalnog šanta. Najčešće se izvodi modifikovani Blalock-Taussing (BT) šant tj. interponira se sintetički graft (Gore-Tex) između subklavije i istostrane grane plućne arterije. Uglavnom se postavlja sa desne strane. Idealni šant omogućava dobar balans između plućne i sistemske cirkulacije (Qp:Q 1:1-1.8), omogućava jednaki rast plućnih arterija, bez distorzije i podrazumeva zadržavanje određenog stepena cijanoze. Preterani šant snižava sistemski dijastolni krvni pritisak i volumno opterećuje levu komoru. Razlog preteranog postoperativnog šanta može biti i zaostali otvoreni ductus arteriosus kao i ranije razvijeni aorto-pulmonarni kolateralni krvni sudovi. Prvi pokazatelj optimalnog šanta je saturacija arterijske krvi kiseonikom koja postoperativno ne bi trebalo da prelazi 75-80%.

Pokazano je da je korist BT šanta u omogućavanju razvoja plućne vaskularne mreže najveća ukoliko se izvrši u prva 24 meseca života. U slučaju da

se palijativna procedura obavi kasnije moguće je da plućno vaskularno stablo ne može da se više razvija i da konačna hirurška procedura tj. kompletno rešavanje TFO neće biti moguće, te bolesnici nastavljaju da žive sa određenim stepenom cijanoze.

Bez obzira što mnoge od bolesnica sa urođenim srčanim manama ne osećaju tegobe, trudnoća za njih je stanje koje nosi povećan rizik od morbiditeta i mortaliteta i majke i fetusa.

Trudnoća je hiperkoagulabilno stanje u kome se cirkulišući volumen krvi povećava za 30-40%

Maternalne komplikacije kao što su srčano popuštanje, tromboza, aritmije i endokarditis javljaju se u više od 15% cijanotičnih trudnih bolesnica. Ishod trudnoće za majku zavisi od funkcije leve i desne komore više nego od samog nivoa saturacije.

Arterijska saturacija kiseonika majke preko 90% je potrebna za normalan razvoj fetusa. U slučajevima kada je ona ispod 85% nerazvijenost ploda, prerano rođenje i fetalna smrt su česti i trudnoća se ne savetuje.



EFFICACY FREE FROM LIMITS

Alvimedica

Please contact your local sales representative for product availability. Currently not available in US and Japan. The images shown within this document are of a purely illustrative nature and are not intended to depict reality. *Please consult product labels and package inserts for indications, contraindications, hazards, warnings, cautions and instruction for use.

Manufactured by CID S.p.A. member of Alvimedica group Via Crescentino, sn - 13040 Saluggia (VC), Italy

www.alvimedica.com

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 („adenozijski-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.

Prikaz knjige „Gastroenterološki pristup krvarenju iz digestivnog trakta“, autora doc. dr Dušana Đ. Popovića, docenta Katedre za internu medicinu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Gastrointestinalno krvarenje je jedno od najozbiljnijih i najdramatičnijih stanja u gastroenterologiji. Zbog sve učestalije i sve agresivnije primene antikoagulantne i antitrombotične terapije, kao i primene nesteroidnih antiinflamatornih lekova, ono je postalo svakodnevni klinički problem. Korektno je napomenuti da pored ovih lekova postoje i mnogobrojni drugi uzroci krvarenja. Situaciju dodatno komplikuje i činjenica da pacijenti koji se prezentuju gastrointestinalnim krvarenjem najčešće imaju i druge, ozbiljne komorbiditete, tako da njihovo lečenje zahteva multidisciplinarni pristup.

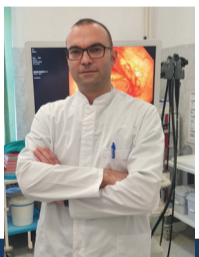
Knjiga „Gastroenterološki pristup krvarenju iz digestivnog trakta“ je nastala kao rezultat višegodišnjeg rada na Odelenju urgentne gastroenterologije i hepatologije, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, gde je dominantna patologija gastrointestinalno krvarenje, te predstavlja autorov skromni doprinos ovoj izuzetno važnoj i zanimljivoj oblasti gastroenterologije.

U radu sa studentima i lekarima na postdiplomskom usavršavanju, autor je zapazio da im je ova oblast veoma interesantna, te da su prvenstveno zainteresovani za koncizan, klinički pristup. Ovom činjenicom se i rukovodio prilikom pisanja knjige. Naime, knjiga je bazirana na konkretnim, kliničkim činjenicama kao i podacima iz aktuelnih preporuka, dok je u velikoj meri „oslobođena“ informacija koje nemaju veći značaj u svakodnevnom radu.

Knjiga je sistematizovana u 11 poglavlja. Radi lakšeg razumevanja problematike, najbitniji dijagnostičko-terapijski pristupi su prikazani u vidu algoritama. U knjizi se nalazi i veliki broj endoskopskih, kliničkih i radioloških slika iz autorove lične kolekcije.

Knjiga je prvenstveno namenjena lekarima na postdiplomskom usavršavanju iz gastroenterohepatologije, ali i lekarima na specijalizaciji ili specijalistima srodnih oblasti medicine (interna medicina, hirurgija, opšta medicina, anesteziologija, kardiologija i dr.), kao i zainteresovanim studentima medicine.

Odlukom Veća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 18.04.2022. godine, knjiga je prihvaćena kao postdiplomski udžbenik. Recenzenti ove knjige su bili: prof. dr Miodrag Krstić, prof. dr Aleksandar Nagorni i prof. dr Dragan Popović. Izdavač je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID.



Dušan Đ. Popović

GASTROENTEROLOŠKI PRISTUP
KRVARENJU IZ DIGESTIVNOG TRAKTA



UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

mark medical[™]
empowering healthcare.

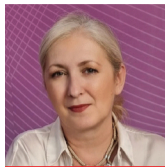


LIFE FROM INSIDE

ACIST
the power to



Savremena terapija hiperholesterolemije - spustimo se na molekularni nivo



Prof. dr. Katarina Lalić

Poznato je da se povišene vrednosti LDL holesterola nalaze u samom vrhu snažnih faktora rizika za razvoj ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Ohrabruje nas činjenica da se na ovaj faktor rizika može efikasno delovati - pacijenti mogu promeniti svoje životne navike i način ishrane, a lekari mogu propisati lekove koji će pomoći u normalizaciji vrednosti LDL holesterola (statine, ezetimib i dr.). Ovako udruženim snagama, promenom stila života i svakodnevnim uzimanjem terapije, se LDL holesterol najčešće vraća u željeni opseg. Međutim, neretko pacijenti ne uzimaju redovno svoju terapiju - ili zaborave, ili imaju otpor prema većem broju tableta. Kako se „izboriti“ sa ovim problemom?

Rešenje postoji u obliku lekova u formi subkutanih injekcija koji deluju na PCSK9 enzim uključen u metabolizam LDL holesterola. U pitanju su dve klase lekova. Jedna je već dobro poznata grupa **PCSK9 inhibitora (evolokumab i alirokumab)**, monoklonskih antitela koja se vezuju za PCSK9 i blokiraju njegove efekte. Ovi lekovi se daju jednom ili dva puta mesečno, smanjuju vrednosti LDL-holesterola za oko 60%, pacijenti ih dobro podnose, i još važnije - smanjuju rizik od pojave narednih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Postoji i novija klasa lekova koji ne dozvoljavaju da se stvori molekul PCSK9. Predstavnik ove grupe je **inklisiran** i

predstavlja **malu interferirajuću RNK**. Kako mu samo ime kaže, ovaj lek je u osnovi jedan RNK molekul koji se „upliće“, interferira sa sintezom PCSK9. Inkliširan zapravo zaustavlja translaciju informacione RNK u PCSK9 polipeptid. Inkliširan je primenjuje u obliku subkutane injekcije jednom u 6 meseci, što može biti idealno rešenje za nekomplijantne pacijente. S druge strane, inkliširan je dao odlične rezultate u kliničkim studijama uz smanjenje LDL holesterola za oko 50 - 55%.

Kako je PCSK9 enzim povezan sa LDL holesterolom? Normalno se LDL holesterol iz cirkulacije vezuje za LDL receptore na površini jetre. Ovaj prirodni vid „čišćenja“ LDL holesterola iz cirkulacije ometa PCSK9 enzim. Naime, ovaj enzim takođe stvaraju hepatociti i oslobađaju ga van ćelije. Kada se nađe ekstracelularno, PCSK9 se veže za LDL receptor, a zatim se kompleks LDL receptor-PCSK9 unosi nazad u citoplazmu hepatocita, spaja sa lizozomom i razgrađuje. Može se reći da PCSK9 enzim skraćuje životni vek LDL receptora i otežava uklanjanje viška LDL holesterola iz cirkulacije.

Kako deluju PCSK9 inhibitori? PCSK9 inhibitori su monoklonska antitela koja se vezuju za cirkulišuće forme PCSK9 enzima i blokiraju njegove efekte. Na taj način LDL receptori ostaju duže vremena na površini hepatocita vezujući LDL holesterol iz krvi.

Kako deluje inkliširan? Iako mala interferirajuća RNK može zvučati kao nešto novo, sintetisano i strano našem organizmu, u pitanju je jedan potpuno prirodan proces koji se dešava u svim ćelijama sisara. Ovaj proces se zove

RNK interferencija. Tom prilikom se mali molekuli RNA upliću u procese sinteze pojedinih proteina, utišavajući ekspresiju određenih gena. Ovo su iskoristili istraživači da sintetišu malu interferirajuću RNK (siRNA, *small interfering RNA*) koja će utišati stvaranje PCSK9. Tako je kreiran inkliširan, siRNA koja se vezuje za informacionu RNA za PCSK9 enzim. Kada se formira ovaj kompleks (inkliširan - PCSK9 informaciona RNA), dolazi do razgradnje informacione RNA i PCSK9 enzim se ne sintetiše. Odlično je što siRNA može učestvovati u razgradnji više informacionih RNA, što je osnova za dugotrajni efekat inkliširana. Pored toga, inkliširan je konjugovan sa jednim malim molekulom (GalNAc) koji se specifično vezuje za receptor na jetri. Tako je osigurano precizno delovanje inkliširana na nivou hepatocita.

Kakvi su rezultati kliničkih studija? Inkliširan se testirao u ORION kliničkim studijama. Inicijalna istraživanja su ustanovila da je optimalna doza inkliširana od 300 mg u formi subkutane injekcije, i da se najbolji efekti postižu sledećim režimom doziranja: 1. dan, 90. dan i zatim na svakih 6 meseci. Kod visokorizičnih pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom ili postojećim aterosklerotskim kardiovaskularnim oboljenjem, ovakvo doziranje inkliširana dovelo je do smanjenja vrednosti LDL holesterola za oko 40 - 50%. To je impresivan rezultat kada se uzme u obzir broj primljenih doza a ujedno rešava problem neadherentnosti terapije. Iako se ovi rezultati zasnivaju na praćenju bolesnika tokom 18 meseci (ORION-9, -10 i -11), ORI-

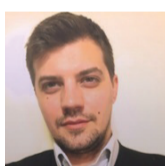
ON-3 studija je nastavila sa njihovim praćenjem tokom 4 godine tokom kojih se održavao snažan i postojan efekat inkliširana.

Da li je ova terapija bezbedna? Jedina neželjena dejstva ovog leka jesu neželjene reakcije na mestu primene leka, u vidu crvenila, bola ili otoka, koji su uglavnom blagog i prolaznog karaktera (registrovana u oko 8% slučajeva). Pored toga, pacijenti dobro podnose ovu terapiju.

Da li inkliširan ima kardioprotektivni efekat? Na ovo pitanje još uvek nemamo odgovor. U toku su dve velike kliničke studije (VICTORION-2 Prevent i ORION-4) a svaka će uključiti preko 15.000 pacijenata sa povišenim vrednostima LDL holesterola i postojećim kardiovaskularnim oboljenjem. Planirano je da se pacijenti prate 6, odnosno 5 godina, nakon čega ćemo saznati da li se hipolipidemijski efekat inkliširana prevodi u smanjenje broja neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Da li je inkliširan odobren lek? Jeste. Inkliširan je odobren za lečenje primarne hiperholesterolemije (heterozigotne familijarne i nefamilijarne) ili mešane dislipidemije, kao dodatak dijete: (1) u kombinaciji sa statinom ili zajedno sa statinom i drugim terapijama za snižavanje vrednosti lipida kod pacijenata koji ne mogu da postignu ciljne vrednosti LDL-holesterola uz primenu najveće podnošljive doze statina, ili, (2) sam ili u kombinaciji sa drugom terapijom za snižavanje vrednosti lipida kod pacijenata koji ne podnose statine, ili kod kojih je lečenje statinima kontraindikovano.

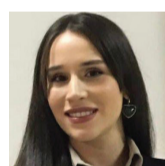
Spontana disekcija koronarne arterije



Dr. Đorđe Stevanović

Spontana disekcija koronarne arterije (eng. *Spontaneous coronary artery dissection - SCAD*) se definiše kao nejatrogena, netraumatska disekcija epikardne koronarne arterije i/ili formacija intramuralnog hematoma, što dovodi do parcijalne ili kompletne okluzije koronarne arterije. SCAD se može javiti u oba pola i u svakom životnom dobu. Ipak, u 90% slučajeva se javlja kod žena oko pedesete godine života i često je potenciran precipitirajućim faktorima kao što su emocionalni stres, intenzivni fizički napor, trudnoća, hipertenzija i drugo. Predložena su dva patofiziološka mehanizma: 1) intimalno cepanje i disekcija medije se formiranjem lažnog lumena; 2) disekcija medije, formiranje hematoma i luminalna kompresija, ali bez cepanja intime. Pretpostavlja se da se arterijsko krvarenje javlja unutar *vasa vasorum* što dovodi do intramuralnog krvarenja i posledične kompresije lumena.

SCAD se najčešće prezentuje pod kliničkom slikom infarkta miokarda sa elevacijom ST-segmenta, a maligni



Dr. Neda Čičarić

poremećaji ritma i srčani zastoj kao inicijalne prezentacije opisani su u 3-11% slučajeva. Na osnovu dostupnih literaturnih podataka smatra se da je SCAD odgovoran za 0,2 - 4% akutnog koronarnog sindroma (AKS) u opštoj populaciji. Ipak, u populaciji žena mlađih od 50 godina smatra se da može biti odgovoran za 1/3 infarkta miokarda (IM), a ujedno predstavlja i najčešći uzrok IM u partalnom i postpartalnom periodu. Stoga, SCAD ostaje značajan i često neprepoznat uzrok IM, a neophodni korak u adekvatnom dijagnostikovanju predstavlja upravo sumnja na ovu patologiju, naročito kod žena mlađe životne dobi, bez prisustva značajnih faktora rizika za koronarnu arterijsku bolest. Iako koronarna angiografija predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze, poseduje dva ključna nedostatka. Najpre, jatrogene disekcije na terenu SCAD su skoro 20 puta češće u odnosu na opštu populaciju. Dodatno, angiografski nalaz često imitira aterosklerotsku bolest, a jasni znaci koronarne disekcije su retko uočljivi. Na osnovu angiografskog nalaza postoje tri tipa

SCAD. Prvi tip ima patognomoničan izgled koronarne disekcije, sa vidljivim radioluscentnim flapom i sreće se kod manje od trećine pacijenata. Tip dva je najčešći (60-75%) i vizuelizuje se kao tubularna stenoza nastala kao posledica kompresivnog efekta intramuralnog hematoma. Tip tri je najređi i dijagnostički najizazovniji, s obzirom na to da u potpunosti liči na aterosklerotski plak. U adekvatnom postavljanju dijagnoze i donošenja odluke o načinu lečenja, nekada je neophodna upotreba intrakoronarnog "imaging"-a, poput intravaskularnog ultrazvuka i optičke koherentne tomografije. Upravo precizno postavljanje dijagnoze i distinkcija od aterosklerotske bolesti od velikog je praktičnog značaja, s obzirom na razlike u terapijskom pristupu. Za razliku od koronarne aterosklerotske bolesti, kod većine pacijenata indikovano je konzervativno lečenje i praćenje, s obzirom na to da afektirani krvni sudovi uglavnom spontano zarastu u periodu od 4 do 6 nedelja. Perkutana koronarna revaskularizacija na terenu SCAD u vezi je sa većom stopom komplikacija i manjim procentom

uspešnosti, a podaci u vezi sa uspešnošću kardiohirurške revaskularizacije su insuficijentni. Iz tog razloga, revaskularizacija je rezervisana za specifične slučajeve, kao što su disekcija glavnog stabla leve koronarne arterije, hemodinamska nestabilnost, refraktorne maligne aritmije i perzistirajuća ishemijska. Dodatno, kod ovih pacijenata preporučuje se "screening" na prisustvo ekstrakoronarnih disekcija/aneurizmi, s obzirom na to da je SCAD često udružen sa fibromuskularnom displazijom i drugim sistemskim arteriopacijama. S tim u vezi, treba razmotriti CT/MRI krvnih sudova glave, vrata, abdomena i male karlice.

Zaključak: SCAD predstavlja značajan ne-aterosklerotski uzrok IM, koji i dalje u velikoj meri ostaje nedijagnostikovano, uprkos brojnim istraživanjima i saznanjima. Iz tog razloga, neophodne su edukacije i širenje svesti u cilju adekvatnijeg prepoznavanja SCAD, naročito kod mlađih žena sa AKS bez prisustva tradicionalnih faktora rizika. Značajan korak u ostvarenju ovog cilja predstavlja formiranje SCAD registra i prikazivanje kliničkih slučajeva na *Sinergy* platformi, zahvaljujući prof. dr. Svetlani Apostolović, kao i drugim kolegama uključenim u registar.