



## Velika hirurgija kroz mali rez

STRANA 2

## Transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI)

STRANA 4

## Osnovni principi lečenja tromboembolijske bolesti pluća

STRANA 5

10 godina medicinskih inovacija, nauke, simpozijuma, habova, druženja, razgovora i radosti je prošlo kao tren. Sećam se svakog događaja i u svemu mogu da ponovo uživam.

Hvala svim AMEC-ovcima na ovih prvih 10 godina punih prelepih događaja. Idemo zajedno u novih deset...



Profesor dr Miloje Tomašević

## Ženski pol i antiagregaciona terapija, ima li razlike?



Prof. dr Vladimir Miloradović

**B**rojne studije su identifikovale razlike između polova u reaktivnosti trombocita. Prvo, vezivanje fibrinogena za trombocite ima tendenciju da bude veće kod žena nego kod muškaraca zbog veće gustine receptora za vezivanje fibrinogena i povećane ekspresije signalnih proteina u ženskim trombocitima što dovodi do veće reaktivnosti. Pored toga, ženski trombociti ispoljavaju izraženiju aktivaciju nakon interakcije sa adenozin 5'-difosfatom (ADP), kolagenom i drugim medijatorima. Štaviše, žene pokazuju veći početni broj trombocita i više nivoje inflamatornih markera, na primer C-reaktivnog proteina, broja leukocita i ekspresije P-selektina. Pored toga, žene imaju veće koncentracije membranskih mikročestica koje učestvuju u upali. To ukazuje na izraženiju reaktivnost trombocita kod žena, jer aktivirani trombociti posreduju u inflamatornom procesu. Nasuprot tome, povećana reaktivnost kod žena izgleda da je nezavisna od veličine trombocita i ekspresije površinskih adhezionih molekula. Razlike između ženskih i muških trombocita mogu nastati zbog uticaja polnih hormona. Kod žena, estradiol promovira sintezu inhibitora agregacije trombocita - prostaglandina. Estrogen indukuje oslobađanje vazodilatornog azot-oksida, koji potiskuje stvaranje agregata trombocita. Nadalje, pokazalo se da progesteron suzbija upalni proces i stimuliše sintezu azotnog oksida nakon cerebralne ishemije. U nedostatku estrogena, receptori koji kontrolišu aktivaciju trombocita postaju povećani, tako da se trombociti lakše aktiviraju, a rizik od ishemijskih događaja se povećava. Zanimljivo je da egzogeni estrogeni možda ne oponašaju endogene, jer se rizik od kardiovaskularnih bolesti (KVB) ne može smanjiti uz pomoć terapije zamene hormona. Polne razlike u reaktivnosti trombocita uočene kod osoba sa metaboličkim oboljenjima i KVB mogu se objasniti razlikama u patofiziologiji KVB. Komorbiditeti, na primer, dijabetes melitus (DM), koji promovira agregaciju trombocita, češće se primećuju kod žena nego kod muškaraca sa KVB, što može doprineti većoj reaktivnosti trombocita kod žena. Uprkos lošijem profilu rizika za KVB, žene imaju povoljnije karakteristike aterosklero-

rotskog plaka, posmatrano kroz manji ukupni volumen plaka, veći procenat fibroznog tkiva, volumena nekrotična jezgra i količine kalcijuma. Pored toga, žene imaju tendenciju da imaju veću reaktivnost trombocita dok su na terapiji antiagregacijskim agensima. Međutim, ostaje nejasno da li je to rezultat razlika u početnoj reaktivnosti trombocita ili odgovora na terapiju.

Eksperimentalni modeli su pokazali veću reaktivnost trombocita kod žena na acetilsalicilnu kiselinu (ASA). Otpornost na ASA se prvenstveno pripisuje smanjenoj inhibiciji indirektnih puteva aktivacije trombocita indukovano epinefrinom. Drugi dokazi povezuju ženski pol sa povećanom koncentracijom 11-dehidrotromboksana B2, metabolita tromboksana A2 što ukazuje na neadekvatnu inhibiciju COX-1. Žene imaju i veću reaktivnost trombocita na klopidogrel, tako da je veća verovatnoća da će one reagovati slabo na lečenje od muškaraca. Laboratorijski rezultati nisu bili u skladu sa kliničkim ishodima, pošto se ishemijski događaj i stope krvarenja nisu značajno razlikovale među polovima, međutim došlo je do razlika u detaljnim analizama. Tako je na primer prijavljeno da klopidogrel smanjuje stope infarkta miokarda (IM) kod žena, dok su rizik od moždanog udara i mortalitet smanjeni samo kod muškaraca. Takođe postoje dokazi da žene možda nemaju koristi od prasugrela ili tikagrelora u istoj meri kao muškarci, pošto ovi moćni inhibitori P2Y12 nisu uspeali da smanje stope ishemijskih događaja u poređenju sa klopidogrelom, dok je suprotno prijavljeno kod muškaraca, što je posebno prisutno kod pacijentkinja sa dijabetesom. Kada govorimo o rezultatima studija o produženom režimu DAPT-a, i ako muškarci imaju korist od režima produženog DAPT-a, on značajno povećava njihov rizik od krvarenja. Nasuprot tome, produženi DAPT ne mora nužno biti povezan sa preteranim stopama krvarenja kod žena. Stoga će odluka o nastavku DAPT-a biti doneta na osnovu individualnih karakteristika pacijenta. Trenutne smernice ne zagovaraju nikakav pristup specifičan za pol i ako postoje značajne razlike između polova vezanih za same se karakteristike kardiovaskularnih pacijenata. Kod žena se bolest manifestuje u starijem životnom dobu, češće pate od raznih komorbiditeta sa većom prevalencijom arterijske hipertenzije, dislipidemije, dijabetesa ili produženog pušenja. Štaviše, ženski rod je povezan sa većom prevalencijom depresije i većim mentalnim stresom. Žene sa akutnim

## DeEskalacija dvojne antitrombotične terapije kod pacijenata sa akutnim i hroničnim koronarnim sindromom



Prim dr sc med Vladimir Mitov

**D**vojna antitrombotična terapija (DAPT) uvedena je u terapiju pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) 2005. godine nakon rezultata studije CLARITY-TIMI 28. Upotreba DAPT u to vreme je bila potpuno nova, revolucionarna i podrazumevala je istovremenu primenu acetilsalicilne kiseline (ASA) sa Clopidogrelom, sa Enoxaparinom i sa infuzijom fibrinolitika. Rezultati CLARITY-TIMI 28 su pokazali da istovremena upotreba DAPT sa enoxaparinom i fibrinolitikom, daje drastično bolje rezultate sa relativnim smanjenjem rizika od praćenih neželjenih događaja za 36% u hospitalnom periodu i 20% u prvih mesec dana, a da pritom ne povećava rizik od krvarenja. Isti princip upotrebe DAPT uz enoxaparin ili standardni nefrakcionirani heparin koristio se i kod pacijenata sa AKS i primarnoj perkutanoj intervenciji (pPCI). U narednih 20-ak godina upotreba DAPT u terapiji pacijenata sa AKS ali i hroničnim koronarnim sindromom je postala standard. Ubrzo nakon razvoja i upotrebe DAPT sa Clopidogrelom, pojavili su se i potentniji pa i efikasniji antitrombotični lekovi, Prasugrel i Ticagrelol, koji su po zvaničnim preporukama za lečenje pacijenata sa AKS dobili prednost u odnosu na Clopidogrel. Međutim to je sa sobom nosilo i povećan rizik od komplikacija - krvarenja kod pacijenata. Ovi lekovi nemaju prednost kod pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom i PCI procedurom. Prvih mesec dana AKS povećan je rizik od

koronarnim sindromom (AKS) češće imaju istoriju moždanog udara, dok muškarci prijavljuju prethodni IM i revaskularizacije. Zbog čestih atipičnih simptoma žene sa bolom u grudima lekari ne povezuju sa KVB, što uzrokuje odlaganje lečenja. Razlike se javljaju i u pogledu patofiziologije AKS. Muškarci češće imaju IM sa ST elevacijom i imaju višesudovnu koronarnu arterijsku bolest. Naprotiv, veća je verovatnoća da će se kod žena dijagnostikovati IM bez ST-elevacije i IM sa neopstruktivnim koronarnim arterijama. Ukupno gledano ženama se ređe prepisuju antitrombotični zajedno sa hipolipemijskim i hipotenzivnim agensima nego muškarcima. Dolazi do značajnih razlika u pogledu novih, moćnih inhibitora P2Y12. Žene mogu češće da primaju DAPT sa klopidogrelom nego sa prasugrelom ili tikagrelom, što se može objasniti strahom od povećanog rizika od krvarenja. Ženski pol je identifikovan kao prediktor ukidanja i prekida DAPT-a, posebno kada je reč o novim inhibitorima P2Y12. Žene mogu da odustanu od preventivnih mera zbog porodičnih obaveza, nedostatka socijalne

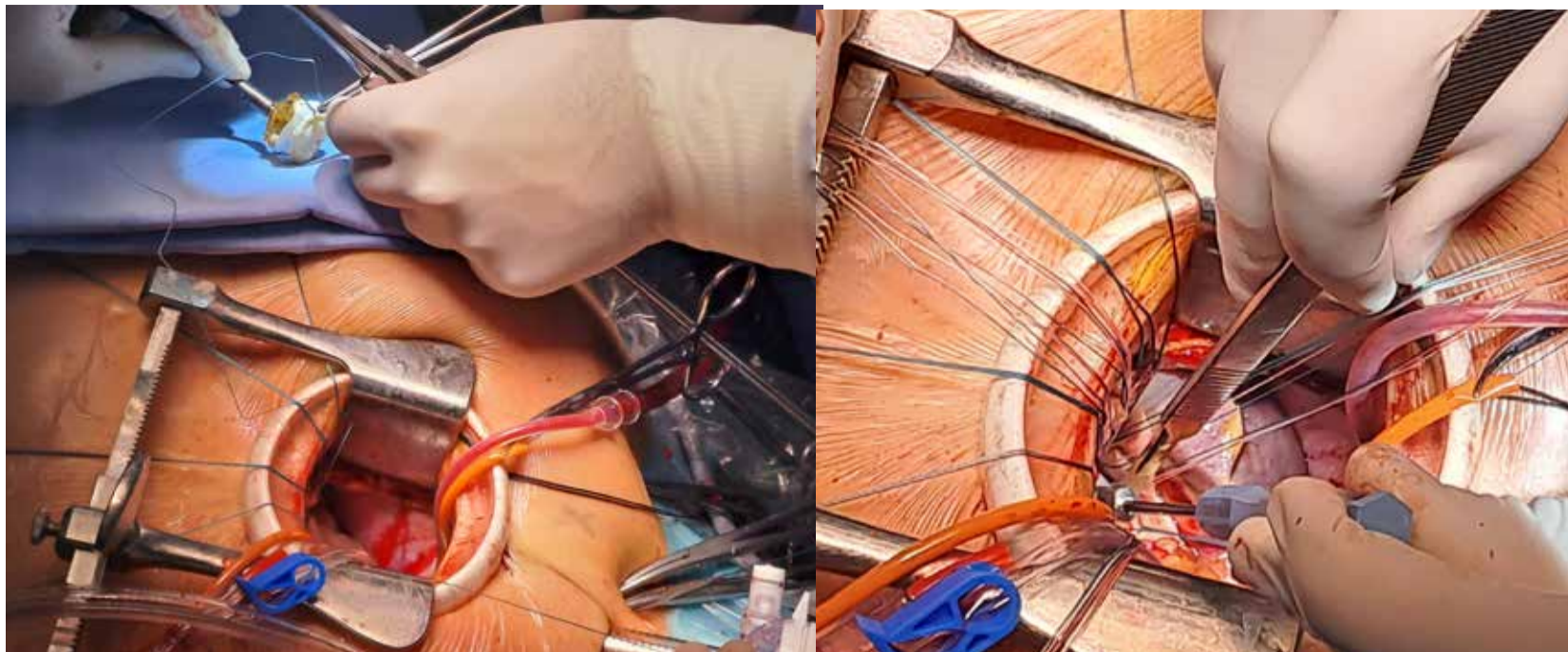
tromboze, a nakon ovog perioda do kraja prve godine povećan je rizik od krvarenja. Zbog toga se poslednjih godina razvija koncept Deeskalacije DAPT tj. uvođenje terapije ASA uz Prasugrel ili Ticagrelor prvih mesec dana, a potom prevođenje pacijenta na kombinaciju ASA i Clopidogrel. Na ovaj način je prema rezultatima studija pacijent zaštićen od rizika za trombozu stenta i nepovoljnog događaja upravo u prvih 30 dana kada je najvulnerabilniji, a da nakon ovog perioda upotreba potentnijeg leka u DAPT ne daje benefite od zaštite pacijenta od tromboze stenta u odnosu na Clopidogrel, dok značajno povećava rizik od krvarenja. Pored ovog koncepta razvija se i koncept Eskalacije DAPT tj. primena terapijskog protokola sa ASA u kombinaciji sa Ticagrelom ili Prasugrelom. Ovaj koncept se danas koristi pre svega kod pacijenata sa hroničnim koronarnim sindromom, ređe kod pacijenata sa AKS. Najčešće se koristi nakon PCI procedure, kada imamo kompleksnu PCI sa implantacijom stentova dužine preko 6 cm, kod bifurkacionih tehnika implantacije stentova ili u slučaju da je zbog nepovoljne anatomije došlo do nepotpune ekspanzije stenta; u tim situacijama se pacijent sa ASA i Clopidogrelom eskalira u ASA i Prasugrel ili Ticagrelol. Međutim, eskalacija se pored kompleksne PCI može razmotriti i kod drugih bolesnika sa povišenim trombotskim rizikom: koji su imali raniju trombozu stenta, kod pacijenata sa malignitetima, sa povišenim DAPT skorom, sa ranijim koronarnim događajima, kod pacijenata sa dijabetes melitusom, sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, sa hroničnom srčanom insuficijencijom, sa istorijom inflamatornih hroničnih bolesti, pa čak i kod pušača.

podrške, nižeg socioekonomskog i obrazovnog statusa kao i razlog da su KVB dugo bile poznate kao muška bolest. Važno je napomenuti da žene koje su podvrgnute PCI pokazuju povećan rizik od krvarenja na mestu punkcije, što se može objasniti većim stopama femoralnog pristupa kod žena. Na žalost kod žena postoji tendencija da se leče manje invazivno, da se neadekvatno koriguju terapijski protokoli u odnosu na muškarce i da se manje pridržavaju terapije.

Dokazi sugerišu da žene i muškarci pokazuju heterogenu početnu reaktivnost trombocita i reaguju na antiagregacionu terapiju na drugačiji način, što je potvrđeno laboratorijskim ispitivanjima i kliničkim ishodima. Potrebna su dalja istraživanja sa odgovarajućom zastupljenošću žena da bi se bolje razumela složena priroda odgovora trombocita specifičnog za pol. Što se tiče smernica koje preporučuju iste strategije lečenja za oba pola, postoji potreba da se zagovara jednakost u tretmanu oba pola, permanentna edukacija svih učesnika u ovom složenom procesu je najbolji put ka tome.



# Velika hirurgija kroz mali rez



**Prof. dr Svetozar Putnik**

deja minimalno invazivne hirurgije u lečenju srčanih bolesnika počela je sa realizacijom početkom ovog veka, najpre sa torakotomnim pristupom mitralnoj valvuli, MIDCAB (minimalno invazivni bajpas - kroz prednju levu torakotomiju) i na kraju sa manje invazivnim pristupima aortnoj valvuli (parcijalna sternotomija, prednja, desna torakotomija). Sa nagomilavanjem iskustva, dizajniranjem posebnih setova instrumenata, uvođenjem u kliničku praksu endoskopskog stuba i robota rezovi su se smanjivali, a procedure koje su rađene su se sve više usložnjavale. Razvoj interventnih procedura na

srčanim zaliscima i dalji napredak perkutanih koronarnih procedura paralelno sa razvojem manje invazivnih hirurških procedura, kao i uvođenje hibridnih procedura, omogućilo je lečenje najkompleksnijih koronarnih i bolesnika sa strukturnim bolestima srca.

Sa idejom da približi kardiološkom auditorijumu novine u lečenju koronarne bolesti i bolesti srčanih zalistaka, grupa autora iz Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije (UKCS) je dizajnirala sesiju "Velika hirurgija kroz mali rez". U sesiji će biti prikazani tehnički aspekti minimalno invazivnim pristupima aortnom, mitralnom zalistku, koronarnim arterijama, kao i hirurško lečenje atrijalne fibrilacije, naučni dokazi efikasnosti i bezbednosti ovih procedura, kao i iskustva Klinike za kardiokirurgiju UKCS.

Moderatori: Prof. dr Svetozar Putnik, Doc. dr Ilija Bilbija, Doc. dr Dejan Marković. (1) Minimalno invazivna hirurgija srčanih zalistaka - asist. dr Miloš Matković, (2) Minimalno invazivna

koronarna hirurgija - asist. dr Nemanja Aleksić, (3) Hirurško lečenje atrijalne fibrilacije - dr Marko Čubrilo, (4) Anestezija za minimalno invazivne kardiokirurške procedure - doc. dr Dejan Marković

## Dugoročno efikasan i bezbedan antikoagulantni efekat: edoksaban



**Doc. dr Jelena Rakočević**

Novi, direktni oralni antikoagulansi (ne-vitamin K oralni antikoagulansi, NOAK) sve su zastupljeniji u lečenju kardiovaskularnih bolesnika, naročito u sklopu prevencije moždanog udara i sistemske embolije kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom (AF). Kliničke studije i registri su pokazali da su NOAK u najmanju ruku efikasni koliko i antagonisti vitamina K, uz važnu prednost - da se sa primenom NOAK ređe mogu očekivati ozbiljna krvarenja.

Edoksaban pripada grupi NOAK i svoj antikoagulantni efekat postiže direktnom inhibicijom faktora Xa koagulacije. Ovaj lek je odobren 2015. godine u prevenciji moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom AF koji imaju barem jedan od sledećih faktora rizika: kongestivnu srčanu insuficijenciju, starost  $\geq 75$  godina, dijabetes ili ukoliko su preležali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak. Isto tako, edoksaban je odobren u lečenju tromboze dubokih vena i plućne embolije, kao i u prevenciji ponovnog javljanja ovih stanja.

Za ulazak edoksabana u terapijske protokole AF zaslužni su rezultati ENGAGE AF-TIMI 48 studije. Tom prilikom je edoksaban u direktnom poređenju sa varfarinom kod bolesnika sa AF umerenog do visokog rizika pokazao da ispoljava sličnu efikasnost, u smislu prevencije moždanog udara ili sistemskog embolizma. Međutim, sa primenom edoksabana pacijenti su imali značajno manji rizik od major krvarenja, koji je

prepolovljen sa manjom dozom edoksabana, odnosno koji je bio 20% manji sa većom dozom edoksabana u poređenju sa varfarinom. Ovaj snažni antikoagulant je u ENGAGE AF-TIMI 48 studiji pokazao i da smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta za oko 15% u poređenju sa varfarinom.

*Kakvi su rezultati edoksabana u svakodnevnom radu sa pacijentima?*

Edoksaban je potvrdio svoju bezbednost i efikasnost na preko 13.000 bolesnika sa AF iz ETNA-AF-Europe registra. U ovaj registar su uključeni pacijenti iz 10 evropskih zemalja, kao deo globalne ETNA inicijative uz formiranje ETNA-AF registra u Istočnoj Aziji i Japanu. Cilj je bio uključiti neselektovane pacijente sa AF iz rutinske kliničke prakse i proveriti kolika je učestalost hemoragijskih događaja sa primenom edoksabana u realnom životu. Podaci su potvrdili bezbednosni profil edoksabana poznat iz randomizovanih kliničkih studija, uz male stope kako major krvarenja, tako i moždanog udara i sistemske embolije.

Postojan antikoagulantni efekat edoksabana se uočava i nakon 4 godine praćenja bolesnika ETNA-AF-Europe registra, uz male učestalosti krvarenja, što se posebno odnosi na pojavu intrakranijalnog krvarenja. Ovim rezultatima edoksaban učvršćuje svoju poziciju kao dugoročno efikasan i bezbedan NOAK kod pacijenata sa nevalvularnom AF.

### Reference:

1. Giugliano RP, et al. NEJM 2013;369:2093-104.
2. dr Groot JR, et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2021;7(F11):f30-9.
3. Kirchhof P, et al. Eur Heart J 2023: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.552>.



### UNIQUE TECHNOLOGIES



**Abluminal Reservoir Technology**  
the only polymer-free controlled and targeted elution



**Amphilimus™ formulation**  
(Sirolimus + Fatty Acid)  
Maximized efficacy, particularly in DM patients

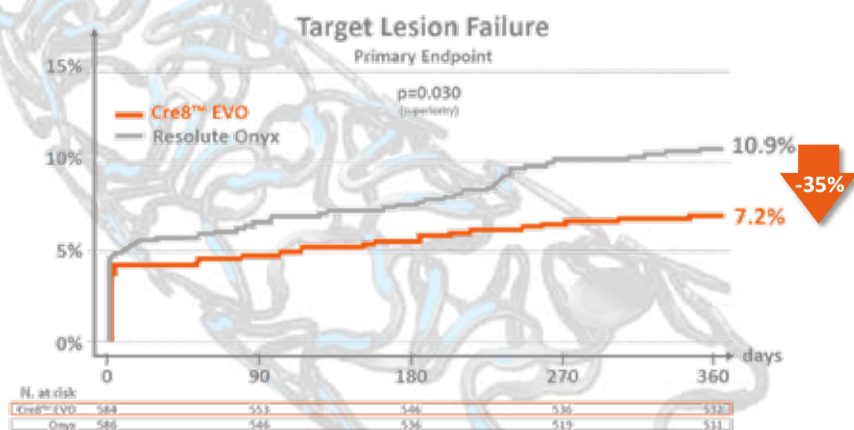


**Bio Inducer Surface**  
Proven haemo/biocompatibility vs lumen blood flow and faster strut coverage

### UNIQUE CLINICAL RESULTS

#### SUGAR independent trial

Multicenter, randomized in all-comer DM patients undergoing PCI



SUGAR RCT presented by Rafael Romaguera at TCT2021 and published on the European Heart Journal (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab790>)



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](http://www.alvimedica.com)





## Antitrombocitna monoterapija nakon perkutane koronarne intervencije u akutnom koronarnom sindromu



Asist. dr Ivan Ilić

Sinergistička blokada aktivacije trombocita putem ciklooksigenaznog puta i inhibicija P2Y12 receptora predstavlja osnovu antitrombocitne terapije u akutnom koronarnom sindromu (AKS) unazad više od 10 godina<sup>1</sup>. Primarni cilj dvojne antitrombocitne terapije (DAAT) je smanjenje ponovljenih ishemijskih događaja putem prevencije ponovljenog spontanog infarkta miokarda i tromboze implantiranog stenta, te se stoga preporučuje DAAT koja se sastoji od aspirina i potentnog P2Y12 inhibitora (tikagrelor, prasugrel) tokom 12 meseci nakon AKS. Ovakva terapija, sa druge strane, nosi sa sobom rizik od krvarenja koje može imati katastrofalne posledice<sup>2</sup>.

Identifikacija pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja (high bleeding risk - HBR) je olakšana primenom odgovarajućih kalkulatora (DAPT, PRECISE DAPT, ARC-HBR) koji omogućavaju prilagođavanje DAAT na osnovu procenjenog rizika od krvarenja.

Primena ovih sistema je ograničena kompleksnošću izračunavanja i delimično karakteristikama populacije na osnovu koje su izvedeni. Relativno jednostavan ARC-HBR metod omogućava identifikaciju HBR pacijenta na osnovu major i minor kriterijuma gde jedan major ili dva minor kriterijuma su dovoljni za potvrdu visokog rizika od krvarenja<sup>3</sup>. Dizajn savremenih stentova obloženih lekom (DES) doveo je do smanjenja poprečnog preseka žice od koje se pravi stent (strut), kao i unapređenje strukture polimera i antiproliferativnog leka, što sve smanjuje inflamatornu reakciju nakon implantacije<sup>4</sup>. Ovakve promene u dizajnu implantiranog stenta daju mogućnosti smanjenja dužine trajanja DAAT kao i prelazak na manje potentne P2Y12 inhibitore kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja.

### Kako smanjiti rizik od krvarenja uz održiv anti-ishemijski efekat?

Primena potentnih P2Y12 inhibitora je dovela u pitanje primenu aspirina, naročito nakon farmakodinamskih studija koje su pokazale beznačajan aditivni efekat aspirina na trombocite uz nesumnjiv efekat na povećan rizik

od krvarenja<sup>5</sup>. Monoterapija tikagrelorom nakon tri meseca DAAT posle uglavnom elektivne PCI se pokazala prihvatljivom uz značajno smanjenje krvarenja u velikim GLOBAL LEADERS i TWILIGHT studijama uz nepromenjen rizik od ishemijskih događaja. Sličan efekat je pokazala i TICO studija koja je uključila samo pacijente sa AKS<sup>6,7</sup>. Postoje dokazi da nakon jednomesečne dvojne terapije, nastavak terapije samo sa klopidogrelom ima povoljan efekat na krvarenja bez negativnog uticaja na neželjene trombotske događaje. Međutim, STOPDAPT-2 ACS studija je pokazala numerički veći broj kompozitnih ishemijskih događaja kod pacijenata na monoterapiji klopidogrelom, što poziva na oprez prilikom razmatranja ove strategije<sup>8,9</sup>. Monoterapija prasugrelom do sada nije ispitivana kod pacijenata sa AKS. Sa nestrpljenjem očekujemo rezultate randomizovanih studija: NEOMINDSET (NCT04360720) koja poredi monoterapiju prasugrelom i tikagrelorom nakon AKS i PCI, ULTIMATE-DAPT (NCT03971500) koja, u pacijenata sa AKS koji se podvrgavaju PCI, poredi DAAT tokom 12 meseci sa monoterapijom tikagrelorom nakon inicijalnih mesec dana dvojne terapije i LEGACY

(NCT05125276), tikagrelor monoterapija prema standardnoj DAAT.

### Kakvu strategiju preporučiti kada je u pitanju monoterapija P2Y12 inhibitorima kod pacijenata sa AKS, a u nedostatku preporuka za ovakvu strategiju?

Obzirom na rezultate randomizovanih studija, monoterapija tikagrelorom nakon 1 do 3 meseca DAAT predstavlja razuman izbor za pacijente kod kojih se mora deeskalirati dvojnica terapija. Strategija primene monoterapije klopidogrelom nakon DAAT zahteva oprez i verovatno treba da bude vođena genetskim testovima radi identifikacije „non-responder“-a na klopidogrel. Na kraju, nema dovoljno dokaza da monoterapija prasugrelom može biti dobar izbor kod pacijenata sa AKS-om.

### Literatura:

1. Byrne RA, et al. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826.
2. Galli M, et al. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(8):286.
3. Urban P, et al. Eur Heart J. 2019;40:2632-53.
4. Torii S, et al. Nat Rev Cardiol. 2020;17(1):37-51.
5. Armstrong PC, et al. J Thromb Haemost. 2011;9:552-61.
6. Mehran R, et al. N Engl J Med. 2019;381:2032-42.
7. Kim BK, et al. JAMA. 2020;323:2407-16.
8. Hahn JY, et al. JAMA. 2019;321:2428-37.
9. Watanabe H, et al. JAMA. 2019;321:2414-27.

## Prikaz knjige „Atlas tromboembolijske bolesti pluća“



Prof. dr Slobodan Obradović

Knjiga „Atlas tromboembolijske bolesti pluća“ je savremena knjiga koja je posvećena rešavanju kliničkih problema kod bolesnika sa akutnom, subakutnom i hroničnom tromboembolijskom bolešću pluća koji nisu najbolje pokriveni važećim preporukama. Knjiga je bogato ilustrovana sa velikim brojem skenerskih angiografija, ehokardiografskim nalazima, rendgenskim nalazima, EKG nalazima, slika sa perkutanih plućnih kateterskih intervencija itd. Uz slike postoje i linkovi za 45 video prikaza. Kroz prikaz 31-og bolesnika se analiziraju osnovni problemi lečenja i prognoze bolesnika sa tromboembolijom pluća.

Knjiga počinje sa najtežim bolesnicima, koji su u reanimaciji zbog akutne embolije pluća (PE). O ovim bolesnicima se malo govori u ESC preporukama za akutnu PE iz 2019. godine. Opisan je postupak lečenja i dijagnostike tih bolesnika kao i njihova prognoza. Zatim su prikazani bolesnici sa slobodnim trombom u komori, kao i pacijent koji se inicijalno prezentovao kao bolesnik intermedijarno visokog rizika kod kog je došlo do hemodinamskog pogoršanja i koji prelazi u visoko rizičnu grupu. Takođe, predstavljen je i prognostički značaj merenja planarnih ek-skurzija trikuspidnog anulusa (TAPSE) na prijemu bolesnika sa akutnom PE. Slede dva bolesnika sa trombom koji je uglavljeno u foramen ovale i predlog za hitno hirurško zbrinjavanje ovakvih pacijenata jer je upotreba trombolitičke terapije i antikoagulantne terapije nebezbedna i postoji mogućnost sistemske emboliza-

**Autori:** prof. dr Slobodan Obradović, prof. dr Jovan Matijašević, prof. dr Zoran Jović, prof. dr Nemanja Đenić, asist. dr Boris Džudović.  
**Izdavač:** Medija centar Odbrana, Beograd 2024.

cije i moždanog udara kao što se i desilo kod bolesnika koji je čekao kardiohiruršku intervenciju.

Sledi pacijent sa PE koja je povezana sa malignom bolešću kod kog je nađena trombna masa u desnoj pretkomori, aspirirana pomoću katetera od 8F i kod bolesnice je nastavljeno sa kateterskom lizom. Slede još dva pacijenta sa trombnim masama u srčanim šuplinama gde je PE povezana sa malignom bolešću. Ovde se prikazuju pristupi lečenja bolesnika sa PE koji imaju udruženu malignu bolest. Takođe je prikazan i značaj rezolucije S zupca u DI/aVL u prvih 48-72 sata od prijema u bolnicu kao znak reperfuzije pluća. Takođe se naglašava i važnost transezofagealnog ultrazvučnog pregleda srca kod bolesnika sa PE koja je udružena sa sistemskom embolizacijom; u tom slučaju se često promađe ili otvoren foramen ovale ili neki oblik atrijalnog septalnog defekta. Sledi nekoliko bolesnika sa apsolutnim i relativnim kontraindikacijama za primenu trombolitičke terapije i PE visokog rizika kod kojih je primenjena lokalna kateterska, ultrazvukom olakšana tromboliza sa malom dozom trombolitika. Potom su prikazana dva bolesnika sa intracerebralnom hemoragijom kao posledicom trombolitičke terapije od kojih je jedna nastala uprkos primene svega 20 mg alteplaze preko Fontana katetera kod bolesnice sa visokim rizikom PE. Potom je prikazan bolesnik sa skorašnjim ishemijskim moždanim udarom i masovnom PE koji je uspešno lečen kateterskom lizom sa malom dozom trombolitika. Problem lečenja bolesnika sa akutnom PE koji imaju sveži moždani udar je kompleksan i čest u kliničkoj praksi. Prikazana je i

dvostepena klasifikacija rizika bolesnika sa PE na osnovu 2 jednostavna hemodinamska parametra. Prvo arterijski krvni pritisak, gde se definišu bolesnici u šoku, sa arterijskim krvnim pritiskom <90 mmHg. Zatim

kada se ovi bolesnici izuzmu, (u drugom koraku) srčana frekvencija je važnija za procenu rizika od arterijskog pritiska koji je veći od 90 mmHg. Potom je prikazan mlad bolesnik sa intermedijarno visokim rizikom i znacima nestabilnosti na prijemu i diskutovano je o različitim sistemskim trombolitičkim protokolima koji bi bili primereni stanju bolesnika. Spora infuzija manje količine tPA omogućava lakše praćenje potencijalnog krvarenja, a ovakav vid terapije ne dovodi do potpune deplecije plazminogena i fibrinogena što se dešava kod klasičnog dvosatnog protokola (100 mg tPA za 2 sata). Takođe se diskutuje i o prognostičkom značaju srčanog troponina i BNP-a kod bolesnika sa akutnom PE, gde je vrlo verovatno da je BNP bolji prediktor smrtnog ishoda za bolesnike sa akutnom PE od troponina u kvantitativnom smislu.

Potom se prikazuje bolesnik sa izraženim emfizemom pluća i intermedijarno visokim rizikom PE kod koga je uspešno primenjena manja doza tPA u kontinuiranoj infuziji koja je dovela do stabilizacije bolesnika i diskutuje se o primeni ovakvog režima davanja tPA kod bolesnika sa intermedijarno visokim rizikom PE (2,5 - 5 mg tPA na sat do kumulativne doze od 25 - 50 mg



u zavisnosti od stabilizacije bolesnika ili pojave krvarenja). Prikazana je i bolesnica sa nešto starijom PE kod koje je uspešno primenjena ultrazvukom olakšana kateterska liza tromba u plućnim arterijama.

Potom su prikazana dva bolesnika kod kojih je primenjena kateterska, mehanička trombektomija Indigo sistemom i AnGoJet sistemom, kod jednog pacijenta nakon velike hirurģije i kod drugog nakon neuspele sistemske trombolize. Prikazano je i na koji način se može proceniti rizik od krvarenja na trombolitičku terapiju korišćenjem PEBSI skora i na oralnu antikoagulantnu terapiju direktnim antikoagulantima VTE-BLED skorom.

Sledećih pet bolesnika su bolesnici sa subakutnom PE, koji su svi lečeni različitim načinima kateterskih intervencija, od balon angioplastika, primene ultrazvukom olakšane trombolize do primene stentova u plućnim arterijama. Slede četiri pacijenta koji pripadaju grupi sa hroničnom tromboembolijskom bolešću pluća; prikazani su osnovni dijagnostike, prognoze, medikamentoznog lečenja, uz rezultate primene balon angioplastika na plućnim arterijama kod ovih bolesnika.

Kod poslednje predstavljene pacijentkinje postojala je indikacija za upotrebu cava filtera. Naime, kod nje je zbog primene trombolitičke terapije došlo do hemoragičkog šoka, te se morala obustaviti svaka antikoagulantna terapija na nekoliko dana što je zahtevalo implantaciju cava filtera.

Mišljenja sam da ova knjiga sa različitim kliničkim scenarijima može pomoći lekarima koji se susreću sa ovim bolesnicima i uticati na razvoj timova za rešavanje kompleksnih bolesnika sa PE unutar bolnica, kao i na razvoj centara koji bi mogli preuzeti regionalno lečenje najkompleksnijih bolesnika sa akutnom PE sa uključenjem kardiohirurģije, kateterskih intervencija i ekspertskom procenom primene reperfuzione i antikoagulantne terapije.



## Transkateterska implantacija aortne valvule (TAVI)



Prof. dr. Milovan Petrović

**T**raskateterska implantacija aortne valvule (TAVI) je inidikovana kao tretman izbora za pacijente koji imaju tešku simptomatsku aortnu stenozu (AS) za koje se smatra da su neoperabilni ili imaju visok hirurški rizik.

Veće iskustvo operatera i institucija zajedno sa tehnološkim napretkom smanjilo je vreme i komplikacije procedure. Međutim, TAVI ostaje složena procedura kod starije i slabe populacije. Kao posledica toga, aktuelne smernice Evropskog kardiološkog društva (ESC) savetuju da sve TAVI procedure treba da se sprovode u bolnicama sa kardiotorakalnom hirurzijom na licu mesta kako bi se olakšao trenutni pristup potrebnoj ekspertizi ako je potrebno. Iako je ovo imperativ za procedure koje se sprovode preko transapikalnog ili drugog hirurškog pristupa, dostupnost hirurške ekspertize je takođe kritična za tretman komplikacija koje zahtevaju hitnu operaciju (koja se može javiti i do 5% pacijenata). U Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, TAVI intervencije su prvi put urađene 2015. godine, a rutinski se sprovode od 2022. i to o trošku Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje (RFZO). Do sada je urađeno

preko 150 ovakvih intervencija. Definitivno postavljanje indikacije za TAVI donosi „Tim za srce“ instituta koji čine interventni kardiolog, kardiohirurg, ehokardiografista, radiolog i anesteziolog. Odluka se donosi na osnovu kliničkog nalaza, nalaza ehokardiografije, CT nalaza koji je urađen po protokolu za TAVI, nalaza koronarografije i vrednosti STS skora.

Veliki broj TAVI intervencija se sprovodi u lokalnoj/regionalnoj anesteziji. Opšta anestezija je potrebna kod hirurškog pristupa (npr. transapikalna ili transaortna implantacija).

**Vaskularni pristupi.** Dominantan vaskularni pristup je transfemoralni. Ostali pristupi se koriste kada transfemoralni vaskularni pristup nije moguć.

**Transfemoralni pristup.** Ako je periferna vaskulatura prikladna, onda transfemoralni vaskularni pristup ima brojne prednosti, uključujući kraće vreme procedure, brži oporavak pacijenta i bolje ishode u poređenju sa transapikalnim i transaortalnim pristupom. Treba razmotriti druga mesta pristupa kada se smatra da transfemoralni put nije prikladan (npr. minimalni prečnik lumena <5 mm, izražene tortuozitete i kalcifikacije, okluzivna bolest). Kod nas na Institutu je dominantan transfemoralni pristup. Kod jednog pacijenta smo imali vaskularni pristup preko leve potključne arterije.

**Transapikalni pristup.** Ovaj pristup zahteva malu levu torakotomiju i direktnu punkciju vrha leve komore. Glavni nedostatak je potreba za opštom anestezijom, veći

stepen povrede miokarda i duže vreme oporavka.

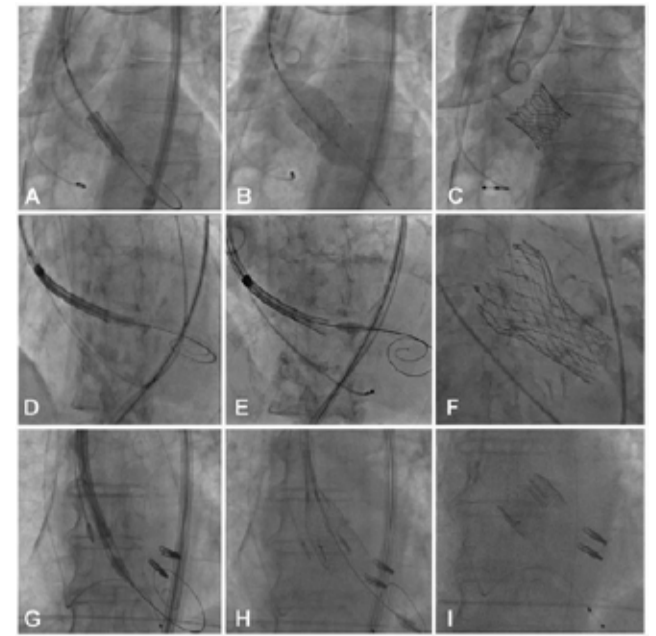
**Transaortni pristup.** Upotreba transaortalnog pristupa kroz mini-sternotomiju ili desnu torakotomiju ne samo da izbegava prolazak velikih katetera kroz iliofemoralni sistem i luk aorte već i punkciju leve komore. Štaviše, pošto je aortna kanulacija rutinski izvođena procedura, ovaj pristupni put je potencijalno privlačan kardiohirurzima.

Druge opcije vaskularnog pristupa sa dokazanom kliničkom efikasnošću u postavci TAVI uključuju transsubklavij-ski, transaksilarni i transkavalni pristup za pacijente sa anatomijom koja nije pogodna za tradicionalnije tehnike.

**Izbor proteze/valvule.** Generalno postoje dve vrste proteza/valvula. Samošireće valvule i balon ekspanzibilne valvule. Prema karakteristikama aortnog anulusa, izlaznog trakta leve komore, početnog dela aorte, odstupa koronarnih arterija se odlučujemo koju vrstu valvule ćemo implantirati.

**Antiitrombocitna terapija.** Antitrombocitni tretman se preporučuje jednim antitrombocitnim lekom. Dvojna i trojna antitrombotska terapija je inidikovana u slučaju postojanja drugih stanja kao što je PCI sa implantacijom stenta i/ili atrijalna fibrilacija i drugo.

Primarna uspešnost intervencije na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici je 100%.



Slika 1. Implantacija veštačkog aortnog zalistka TAVI intervencijom

Komplikacije su moguće u vidu migracije valvule, cerebrovaskularnog infarkta, razvoja kompletnog AV bloka koji zahteva implantaciju trajnog elektrostimulatora srca, rupture miokarda, anulusa, komplikacije uzrokovane vaskularnim pristupom (krvarenje, ishemija) i smrtnog ishoda.

Transkateterska implantacija aortne valvule je postala metoda izbora i standard za tretman aortne stenozu kod pacijenata starih 75 i više godina, a i mlađih pacijenata koji imaju značajne komorbiditete koji limitiraju uspešnost klasične kardiohirurške intervencije zamenom aortnog zalistka. Razvojem tehnologije i iskustva operatera postoji tendencija da ova metoda bude rutinski primenjena i kod mlađe populacije.

## Nova era za TAVI



Dr. Vladimir Zobenica

**T**raskateterska implantacija aortne valvule (*Transcatheter aortic valve implantation* - TAVI) je tokom poslednjih 20 godina doživela veliki napredak i donela značajan pomak u lečenju pacijenata sa teškom aortnom stenozom. Prvobitno rezervisana za pacijente sa visokim hirurškim rizikom, u međuvremenu sa daljim razvojem tehnologije povećanjem broja procedura, TAVI centara i sticanjem iskustva, došlo je do unapređenja bezbednosti procedure i šireg obuhvata pacijenata koji su kandidati za TAVI. Sa novim studijama dolazi do postepenog proširenja indikacija za TAVI od inicijalno visokorizičnih hirurških pacijenata prema grupi pacijenata sa umerenim rizikom. Razvoj tehnologije i pojavljivanje novih valvula na tržištu su omogućili i lečenje pacijenata sa anatomskim ekstremima kao što su pacijenti sa aortnim anuluzima izrazito malog ili izrazito velikog dijametra, pacijenata sa bikuspidnom aortnom valvulom, kao i onih koji su prethodno već lečeni hirurškom ili transkateterskom zamenom aortne valvule (Valve-in-valve TAVI).

Valve-in-valve TAVI je manje invazivna opcija za lečenje degenerisane hirurške biološke valvule ili prethodno implantirane TAVI valvule. Ponovna hirurška zamena aortna valvule nosi sa sobom rizike u vidu povišenog 30-dnevnog mortaliteta, povišenog rizika za ishemijski moždani udar, kao i većeg rizika od potrebe za implantacijom stalnog pejsmejkeera. Imajući dalje u vidu profil rizika samih pacijenata kao što su godine starosti i hronične bolesti, TAVI je postao manje invazivna i bezbednija alternativa za visokorizične pacijente koji su inicijalno operativno lečeni. Prethodno je potrebna detaljna evaluacija anatomije na osnovu nalaza kompjuterske tomografije kako bi se procenila visina ishodišta koronarnih arterija i sinotubularnog spoja, širina sinusa, dužina listića biološke valvule itd. Na osnovu urađene dijagnostike se potom procenjuje mogućnost izvođenja procedure, procena rizika od eventualnog razvoja komplikacija kao što su opstrukcija koronarnih arterija, a potom se donosi odluka o daljoj strategiji lečenja uključujući izbor vrste valvule koja će biti implantirana (balon ekspanzibilna ili samoekspanzibilna valvula).

Metodičnim planiranjem intervencije i pažljivom evaluacijom pacijenata moguće je proširiti obim pacijenata koji će imati benefit od TAVI procedure, a trend je takav, da upravo tu leži budućnost lečenja teške aortne stenozu.

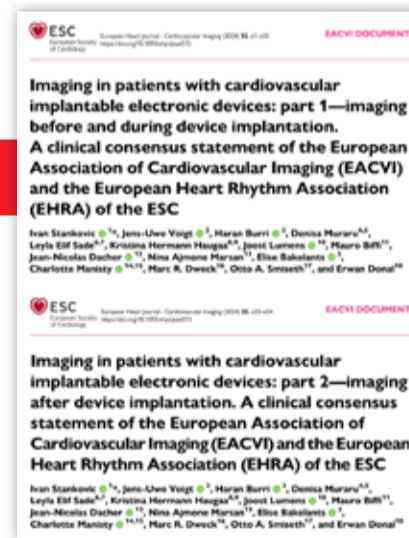
## Imidžing kod bolesnika sa pejsmejkerima: ključne poruke iz EACVI/EHRA kliničkog konsenzusa



Asist. dr. Ivan Stanković

**U**gradni srčani uređaji (defibrilatori, resinhronizacioni i klasični antibradikardni pejsmejkeri) popravljaju kliničke ishode i kvalitet života bolesnika sa poremećajima ritma i sprovedenja, kardiomiopatijama i srčanom slabošću. Kriterijumi za ugradnju ovih uređaja se razlikuju u zavisnosti od vrste uređaja, kliničke prezentacije bolesnika (npr. sinkopa, srčana slabost sa rezistentna na optimalno medikamentno lečenje, maligni poremećaj ritma) i patološkog supstrata (npr. degenerativna bolest sprovednog sistema, ishemijska kardiomiopatija sa teškom sistolnom disfunkcijom leve komore, kardiomiopatija sa potvrđenom genetskom osnovom). Pored kliničkih i elektrokardiografskih parametara, kardiovaskularni (KV) imidžing pruža značajne informacije koje mogu biti presudne za ugradnju određenih uređaja (npr. teško snižena ejekciona frakcija leve komore za ugradnju defibrilatora) ili doprineti u stratifikaciji rizika i donošenju odluka (npr. ekstenzivna fibroza miokarda na kardiomagnentnoj rezonanci kod hipertrofične kardiomiopatije).

U najširem smislu, KV imidžing ima važnu ulogu pre implantacije uređaja u selekciji bolesnika i optimalnog uređaja, kao i tokom i nakon implantacije uređaja radi procene efekata rada uređaja, kao i u otkrivanju ranih i kasnih komplikacija povezanih sa ugradnjom. Najvažniji aspekti optimalne primene KV imidžinga kod bolesnika sa ugradnim KV uređajima su nedavno izloženi u kliničkom konsenzus dokumentu koji su zajednički izradili eksperti



Evropskog udruženja za KV imidžing (*European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI*) i Evropskog udruženja za srčani ritam (*European Heart Rhythm Association, EHRA*). Prvi deo ovog dokumenta se bavi ulogom KV imidžinga pre i tokom implantacije uređaja i odnosi se na selekciju bolesnika, razmatranje KV bolesti koje mogu biti u osnovi poremećaja ritma i sprovedenja, kao i odabir optimalnog uređaja za pojedinačnog bolesnika. U posebnom delu dokumenta izloženi su i najvažniji aspekti imidžinga

tokom implantacije. Drugi deo dokumenta se odnosi na primenu KV imidžinga kod bolesnika sa ugrađenim uređajima – od pravovremenog otkrivanja ranih i kasnih komplikacija povezanih sa ugradnjom, do primene imidžinga u standardnim indikacijama kod bolesnika sa ugrađenim uređajima (npr. snimanje srca ili endokranijuma magnetnom rezonancom kod bolesnika sa ugrađenim pejsmejkerom). Poseban akcenat je stavljen na moguće strukturne i funkcionalne posledice ugradnje uređaja i ulogu imidžinga u njihovom otkrivanju (npr. interferencija elektrode pejsmejkeera sa trikuspidnom valvulom ili kardiomiopatija indukovana pejsmejkerom). Konačno, izloženi su i klinički saveti za optimizaciju resinhronizacionih pejsing sistema kombinovanom primenom elektro- i ehokardiografije.

Na ovogodišnjoj Prolečnoj kardiološkoj radionici će biti prenete ključne poruke ovog konsenzus dokumenta kroz primere iz kliničke prakse.

### Reference:

1. Stankovic I, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;25(1):e1-e32.
2. Stankovic I, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2023;25(1):e33-e54.



# Osnovni principi lečenja tromboembolijske bolesti pluća



Prof. dr Slobodan Obradović

Nacionalni „revjuer“ za Evropske preporuke za emboliju pluća 2019. godine i koautor preporuka Evropskog udruženja kardiologa za kateterske intervencije u emboliji pluća iz 2022. godine

Akutna plućna embolija (PE) je treća po značaju kardiovaskularna bolest. Učestalost PE je oko 100 bolesnika na 100.000 stanovnika godišnje. Nažalost, još uvek se mnogi i teški i lakši oblici PE ne dijagnostikuju, na prvom mestu - zato što je brzo došlo do smrtnog ishoda, a drugo - zbog netipične prezentacije bolesti. Smrtnost hospitalizovanih bolesnika od PE je oko 5-10%. Ona je čest pratilac mnogih bolesti i stanja koja dovode do prisustva elemenata Virhovljeve trijade: povećana koagulabilnost krvi, opstrukcija krvnog suda i oštećenje endotela krvnog suda. U osnovi patofiziologije PE je duboka venska tromboza (DVT) i embolizacija trombotičnog materijala. Izvor PE je najčešće iz dubokih vena nogu, male karlice, ali moguće su i embolizacije preko sistema gornje šuplje vene. Osnovne metode za dokazivanje PE su klinička sumnja na PE i kompjuterizovana tomografija sa plućnom angiografijom (CTPA), gde se vizualizuje tromb u plućnim krvnim sudovima. Kod bolesnika koji nemaju visoku verovatnoću za dijagnozu PE prvo se radi d-dimer iz krvi, koji mora biti povišen kod bolesnika sa akutnom PE i tek onda se bolesnik vodi na CTPA. Ukoliko je pacijent u stanju šoka, kao prvi imaging pregled se preporučuje eho srca, jer kod bolesnika koji se nalaze u stanju šoka uzrokovanim PE, mora postojati disfunkcija desne komore srca koja je uvećana i slabije pokretna, što se može objektivizovati ehokardiografskim pregledom. Kad se

postavi dijagnoza PE mora se uraditi stratifikacija rizika od umiranja od PE. Hipotenzivni bolesnici spadaju u najveći rizik i orijentaciono je određena granica od 90 mmHg za vrednost sistolnog arterijskog pritiska, za postavljanje dijagnoze tzv. visokog rizika PE. Bolesnici koji imaju dokazanu disfunkciju DK na ultrazvuku srca i pozitivan troponin u krvi se stavljaju u visok-intermedijarni rizik. Za dalju procenu je potrebno odrediti i skor težine PE (pulmonary embolism score index - PESI, i to najjednostavnije simplifikovan). Elementi tog skora su prisustvo maligne bolesti, hipoksemije, hipotenzije, tahikardije, maligne bolesti i hronične srčane i/ili plućne bolesti. Ako je bilo šta od navedenog prisutno, onda je pacijent povišenog rizika i spada u intermedijarni rizik, dok pacijent bez povišenog troponina, spada u intermedijarno-nizak rizik. Normotenzivni pacijenti koji nemaju disfunkciju DK, kojima je troponin normalan i koji imaju sPESI 0, spadaju u nizak rizik PE. Ova stratifikacija rizika je veoma važna za lečenje bolesnika. Bolesnici sa visokim I intermedijarno-visokim rizikom PE moraju biti lečeni u jedinicama intenzivne nege dokle god postoji hemodinamska nestabilnost. Visok rizik PE i intermedijarno-visok rizik, koji imaju mali rizik za krvarenje, mogu se lečiti lečiti reperfuzionom terapijom. Sistemski tromboliza sa različitim protokolima je jedna opcija, mehanička kateterska trombektomija sa aspiracijom je druga opcija, a postoji i mogućnost hirurške trombektomije u pojedinim slučajevima. Bolesnici sa apsolutnim i relativnim kontraindikacijama za primenu sistemske trombolize danas se mogu uspešno lečiti aspiracionim kateterima ili primenom lokalno vrlo malih doza trombolitika.

Svi bolesnici sa PE se leče antikoagulantnom terapijom. Kod nestabilnih bolesnika je bolje primeniti nefrakcionisani ili nisko-molekularni heparin, a vrlo

brzo nakon stabilizacije treba preći na oralne antikoagulantne lekove. Danas su četiri direktna oralna antikoagulantna leka preporučena za lečenje PE: rivaroksaban, apiksaban, edoksaban (anti-Xa lekovi) i dabigatran (anti-IIa lek). Rivaroksaban i apiksaban se mogu dati bez prethodne upotrebe heparina u tzv. "udarnim" dozama, a dabigatran i edoksaban se daju nakon prethodne, bar 5 dana, primene heparina.

Na otpustu iz bolnice potrebno je napraviti plan o tome koliko dugo i koje doze oralnih antikoagulantnih lekova treba primeniti. Samo bolesnici nakon prve PE, koja je provocirana hirurškom intervencijom, traumom i imobilizacijom, imaju niži rizik za rekurentni događaj (manje od 5% na godišnjem nivou) i ovi bolesnici se mogu lečiti antikoagulantnom terapijom najmanje 3 meseca. Svi drugi bolesnici imaju povišen rizik za ponovni događaj, koji kod spontane PE dostiže 50% za 10 godina. Zbog toga se kod većine bolesnika sa PE predlaže dugotrajna primena antikoagulantnih lekova. Novi lekovi ne zahtevaju proveru INR-a i ne zavise toliko od hrane i drugih lekova, zato su bezbedniji i lakši za upotrebu od vitamin K antagonista (varfarin i acenokumarol). Jedno ograničenje im je teže hronično oštećenje jetre i bubrega. Drugo bitno ograničenje je tzv. triple pozitivni antifosfolipidni sindrom, gde je nekoliko manjih studija sa direktnim oralnim antikoagulantnim lekovima pokazalo neefikasnost i čak lošiju bezbednost u odnosu na vitamin K antagoniste, tako da su vitamin K antagonisti u ovoj indikaciji ostali neprikosnoveni.

Kad su u pitanju direktni oralni antikoagulantni lekovi važno je znati nekoliko važnih činjenica. Ne preporučuju se tzv. niže doze ovih lekova u sekundarnoj prevenciji PE (u prvih 6 meseci posle PE), jer one nisu testirane kroz studije. Dabigatran je jako zavistan od bubrež-

ne funkcije, pa o tome treba posebno voditi računa. Rivaroksaban i edoksaban se daju jednom dnevno, što je bitno za mnoge pacijente, naročito za mlade. Anti-Xa lekovi koji se daju jednom dnevno, rivaroksaban i u manjoj meri edoksaban, verovatno češće izazivaju krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, tako da je potrebno obratiti pažnju na to da li su bolesnici ranije imali neku patologiju ovog sistema koja može dovesti do povišenog rizika za krvarenje.

Rivaroksaban i apiksaban su testirani i u manjim dozama, za dugotrajnu upotrebu, nakon inicijalnih 6 meseci lečenja klasičnim dozama ovih lekova i pokazano je da je ova strategija dobra za veliki broj bolesnika sa PE, jer se održava efikasnost prevencije novih tromboembolijskih događaja uz nizak rizik za krvarenje.

Embolija pluća je čest pratilac malignih bolesti i udružena je sa pojedinim vrstama kancera (tumori pankreasa, želuca, mozga, razni adenokarcinomi i multipli mijelom su najtrombogeniji tumori) kao i sa stepenom raširenosti bolesti. Mnogi lekovi i terapijski postupci takođe mogu da provociraju trombozu. Sa druge strane, ovi bolesnici su veoma skloni i krvarenju (mukozitis izazvani hemioterapijom i zračenjem, poremećaji funkcije jetre i bubrega, trombocitopenija). Do skora su niskomolekularni heparini bili neprikosnoveni za lečenje ovih bolesnika, jer postoji nekoliko manjih kliničkih randomizovanih studija gde su se pokazali bezbedniji i efikasniji od vitamin K antagonista u ovoj indikaciji. U poslednjih par godina je sprovedeno nekoliko kliničkih studija, koje su pokazale da su anti-Xa oralni antikoagulantni najmanje jednako efikasni i slično bezbedni kao niskomolekularni heparini, kod bolesnika sa venskim tromboembolizmom koji je povezan sa malignim bolestima. Ovde izuzetak predstavljaju intraluminalni tumori (želudac, debelo crevo, urotel), gde su anti-Xa lekovi češće izazivali krvarenje od niskomolekularnih heparina (ovo ne važi za apiksaban). Ono što je takođe važno znati je da bolesnici koji imaju aktivnu malignu bolest često imaju recidive venskog tromboembolizma i na antikoagulantnoj terapiji koja je dobro vođena.

U jednom malom procentu bolesnika sa PE (do 3%), u periodu do 2 godine posle akutne PE, može da se razvije hronična tromboembolijska bolest pluća, gde nije došlo do razgradnje trombnih masa u plućnim arterijama, pri čemu one dovode do opstrukcije protoka krvi i do humoralne reakcije pluća, što može izazvati plućnu arterijsku hipertenziju, koja ima težnju da progredira i da dovede postepeno do desnostrane srčane insuficijencije i dalje do smrti. Bolesnici koji su preležali PE i koji i dalje imaju tegobe, pre svega zamaranje i otežano disanje pri naporu, su moguće razvili ovu retku komplikaciju akutne PE. Ovi pacijenti prvo treba da se pregledaju ehokardiografski, gde se uočava disfunkcija desne komore srca i trikuspidna regurgitacija. Vremenom dolazi do remodelovanja desnih srčanih šupljina i hipertrofije desne komore. Ovi bolesnici se leče hroničnom oralnom antikoagulantnom terapijom, lekovima za plućnu hipertenziju, balon angioplastikama (ako postoje opstrukcije izazvane organizovanim trombnim masama u segmentnim i subsegmentnim plućnim arterijama) i plućnom endarterektomijom (ako postoje organizovane trombnne mase u glavnim plućnim i lobarnim arterijama, pa i segmentnim). Mnogi bolesnici moraju da se leče kombinovanom terapijom i svi ovi oblici lečenja su danas klasa I preporuka za odgovarajuću grupu bolesnika.

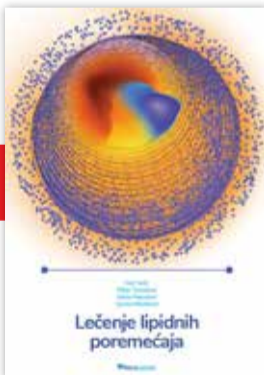
## Prikaz knjige „Lečenje lipidnih poremećaja“



Prof. dr Ivan Tasić

Visok sistolni krvni pritisak, rizici u ishrani i povišeni nivoi holesterola lipoproteina niske gustine (LDL-C) spadaju među prva tri najveća kardiovaskularna (KV) faktora rizika.

I pored vodiča koje objavljuju brojne svetske organizacije za prevenciju i lečenje KV bolesti, edukacija i predavanja, prevalenca oboljevanja od KV bolesti u našoj zemlji je i dalje velika. Epidemiološke studije sprovedene u našoj zemlji, a posebno rezultati EUROASPIRE studije, ukazuju da je situacija sa kontrolom faktora rizika u našoj zemlji nezadovoljavajuća. U kliničkoj praksi najteže se borimo sa lipidnim poremećajima. Dokaz za to je da u našoj zemlji izuzetno mali procenat pacijenata u sekundarnoj prevenciji dostiže preporučene ciljne vrednosti lipida - svega 18%, što je jedan od najnižih procenata u Evropi. Verovatno je u primarnoj situaciji još gora.



Ovi podaci ukazuju na potrebu za objavljivanjem ovakve knjige koja je posvećena lipidnim poremećajima, dijagnostici ali i terapiji pacijenata sa povišenim lipidima. U početnom delu knjige i poglavlju *Lipidi i lipoproteinske čestice* autori su želeli da na što pristupačniji način predstave lipoproteine, njihove klase i značaj za čovečji organizam. Poseban akcenat je dat na dijagnozu lipidnih poremećaja.

Poslednjih destak godina svedoci smo velikog napretka u lipidologiji. Taj napredak se ogleda u otkrivanju novih i preciznijih mehanizama razvoja ateroskleroze i direktne povezanosti sa lipidnim poremećajima. U poglavlju *Epidemiologija i patogeneza* poseban osvrt je dat na najnovije patogenetske mehanizme razvoja ateroskleroze i njenoj povezanosti sa lipidnim poremećajima. Posebno su dati dokazi iz studija sa Mendelijanskom randomizacijom.

Otkriće i primena statina revolucionarno je promenilo tok i prognozu visokorizičnih pacijenata, čak je i promenilo mehanizam nastanka infarkta miokarda i smanjilo njegovu incidencu. Međutim, kompleksno shvatanje lipidnih poreme-

ćaja sa posebnim akcentom na rezidualni rizik, epidemiju metaboličkog sindroma i diabetes, visoku prevalencu familijarne hiperholesterolemije, značaja povišenog lipoproteina (a), dovelo je do otkrića novih lekova sa različitim mehanizmima dejstva dokazanim efektom na smanjenje ukupnog KV rizika. Rezultati studija sa novim lekovima pokazali su njihovu zadovoljavajuću bezbednost i posebnu efikasnost kod pacijenata sa najvećim KV rizikom. Lečenje pacijenata sa visokim vrednostima lipoproteina (a), porodičnom hiperholesterolemijom i metaboličkim sindromom posebno su obrađene u ovoj knjizi zbog specifičnosti terapije ovih poremećaja.

Kao autori ove knjige uložili smo veliki trud da rezultate brojnih novih istraživanja sistematizujemo i iznesemo na jednostavan, jasan, pregledan i razumljiv način za sve medicinske radnike koji će se baviti prevencijom i lečenjem ovih poremećaja.

Smatramo da ćemo ovom knjigom podići svest o značaju prevencije i lečenja lipidnih poremećaja kod naših lekara, a rezultat toga bi se ogledao u smanjenju oboljevanja i umiranja od KV bolesti u našoj zemlji uz poboljšanje kvaliteta života naše populacije.



# Sinergija „Heart team“-a u službi optimalnog kardiohirurškog lečenja bolesnika



Dr Milica Vukićević

Multidisciplinarnim pristupom i komplementarnim radom kardiologa, anesteziologa i kardiohirurga („Heart team“) moguće je unaprediti povoljne ishode i dobru dugoročnu prognozu kardiohirurškog lečenja. Imajući u vidu prisustvo i komorbiditeta, kao i njihov mogući uticaj na ishod kardiohirurškog lečenja, adekvatnom procenom kardiologa i anesteziologa vrši se krajnja procena spremnosti bolesnika za određeni modalitet kardiohirurškog lečenja, uz odluku kardiohirurga o samoj tehnici kardiohirurške procedure.

Nezavisno od patologije - koronarna bolest, valvularna bolest, kombinovana koronarna i valvularna bolest, uznapredovala srčana slabost (kandidati za LVAD/HTx), bolesti aorte - potrebno je adekvatno lečenje komorbiditeta. Nužna je optimalna preoperativna regulacija arterijske hipertenzije (ciljna vrednost TA 130/80 mmHg, poželjno da TA min bude 120/80 mmHg), glikoregulacija (ciljna vrednost HbA1c 7.0%) i optimizacija lipidnog statusa (zavisno od postojanja prethodnog kardio-cerebrovaskularnog događaja i procene

kardiovaskularnog rizika, ciljna vrednost LDL holesterola 1,4 - 1,8 mmol/L), sa ciljem maksimalne redukcije rizika od perioperativnih komplikacija (cerebrovaskularnih komplikacija, pogoršanja bubrežne funkcije) kao i neadekvatnog zarastanja operativne rane i pojave infekcija. Gojaznost (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) kao poseban entitet, ali i prekomerna težina (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>), nose sa sobom povišen rizik od perioperativnih komplikacija, infekcija, otežanog zarastanja sternuma i operativne rane.

Hirurška revaskularizacija miokarda je u najvećem broju slučajeva metoda izbora kod dijabetičara i bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću. Uprkos suprotstavljenim kliničkim dokazima o povišenim vrednostima HbA1c kao prognostičkom markeru loših ishoda nakon kardiohirurgije, postoji univerzalni konsenzus o mogućem osnovnom mehanizmu. HbA1c ima značajnu ulogu u izazivanju dislipidemije, hiperhomocisteinemije, hipertenzije i povećane vrednosti C-reaktivnog proteina, povećanog oksidativnog stresa i viskoznosti krvi. Oksidativni stres i povećanje viskoznosti krvi produžavaju efekat visokog HbA1c kod bolesnika sa dijabetesom, povećavajući rizik za razvoj kardiovaskularnog događaja (infarkt miokarda i moždani udar), a redukcija imunološke funkcije kod bolesnika sa dijabetesom povećava verovatnoću infekcije operativne rane i oštećenje kolateralnog tkiva nakon

infekcije. Iz ovih razloga, smatra se da visoke vrednosti HbA1c imaju prediktivnu vrednost i za produžen postoperativni boravak u bolnici. Smatra se da HbA1c >7.0% , kao nezavisni prediktor, povećava ukupni postoperativni morbiditet i mortalitet u odnosu na vrednost HbA1c < 7.0% (Kim i saradnici, 2020.), da je HbA1c > 8.6% povezan sa četiri puta većim mortalitetom (Halkos i saradnici, 2008.), a da je HbA1c 9.1-10.0% praćen još većim mortalitetom i neprihvatljivim rizikom (Kuhl i saradnici, 2016.). Takođe, smatra se da će novo-predloženi odnos HbA1c-hemoglobin biti još bolji prediktor ishoda u poređenju samo sa HbA1c i anemijom (Ke Y i saradnici, 2021.).

Od posebnog značaja je saradnja sa transfuziologima, kako u pre- tako i u intra- i ranom postoperativnom periodu kardiohirurškog lečenja. Smatra se da preoperativni tretman sideropenijske anemije primenom preparata gvožđa smanjuje rizik od dalje anemije, hemoragijskih komplikacija i poboljšava krajnji ishod lečenja. Procena hemoragijskog rizika, uvid u stanje koagulacionog statusa, vrednost i funkciju trombocita, kao i hepatičku funkciju, takođe utiču na odabir optimalne kardiohirurške tehnike.

Nefrološka premedikacija i optimalna preoperativna hidracija nefroloških bolesnika mogu prevenirati potrebu za primenom hemodijalize u postoperativnom periodu. Optimalna plućna funkcija, adekvatna pulmološka preoperativna priprema kod pulmoloških bolesnika, kao i blagovremena obustava eventualne psihijatrijske medikamentne terapije, neophodan su uslov za bezbedno sprovođenje opšte endotrahealne anestezije.

Imajući u vidu, u većini slučajeva, prisustvo srčane insuficijencije, veliki procenat dijabetičara među bolesnicima koji su kandidati za kardiohirurško lečenje, kao i

pozitivne efekte SGLT2 inhibitora u lečenju srčane insuficijencije nevezano za njen fenotip i prisustvo dijabetesa, ne treba zlopotrebiti prednost efikasnosti SGLT2 inhibitora njihovom neadekvatnom primenom. Nastavak primene SGLT2 inhibitora preoperativno do samog dana operacije, može uticati na lošiji ishod kardiohirurškog lečenja i produžiti vreme hospitalizacije bolesnika. Prema smernicama „American College of Cardiology“ (2022.), sa ciljem prevencije postoperativne euglikemijske dijabetičke ketoacidoze i urinarne infekcije, savetuje se obustava SGLT2 inhibitora 3-4 dana pre planirane kardiohirurške operacije. Poštujući ovakav model primene SGLT2 inhibitora, smanjujemo rizik od potencijalnih komplikacija zadržavajući samo pozitivne i poželjne efekte SGLT2 inhibitora u lečenju kardioloških bolesnika, pre svega bolesnika sa srčanom slabošću. Takođe, po stabilizaciji bolesnika postoperativno, usled započinjanja adekvatne peroralne rehidracije i nutricije bolesnika, mogući je bezbedan nastavak primene ovih lekova.

Sa idejom da približi kardiološkom auditorijumu značaj „Heart team“-a u lečenju kardiohirurških bolesnika, grupa autora iz Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije (UKCS) je dizajnirala sesiju „Multidisciplinarni pristup u lečenju kardiohirurških bolesnika“.

Predsedavajući: prof. dr S. Putnik, prof. dr B. Beleslin, prof. dr A. Ristić. Moderator: asist. dr M. Matković, asist. dr M. Tešić, dr M. Čubrilo, doc. dr V. Giga, asist. dr N. Aleksić. (1) „ERAS protokol u kardiohirurgiji“ - doc. dr D. Marković, Prikaz slučaja - A. Antić (2) „Priprema za kardiohirurške operacije kod bolesnika sa komorbiditetima“ - dr M. Vukićević, (3) „Izbor hirurške tehnike kod bolesnika sa visokim operativnim rizikom“ - dr E. Petrović, Prikaz slučaja - M. Zlatković, (4) „Nekardiohirurške operacije kod kardioloških bolesnika“ - dr N. Janković

## Preporuke Evropskog udruženja kardiologa i kardiohirurga za lečenje glavnog stabla leve koronarne arterije na putu promena nakon sveobuhvatne revizije dokaza



Dr Milan Milojević

IKVB Dedinje i predsedavajući komiteta za vodiče dobre kliničke prakse (CPG) Evropske asocijacije za kardiorakalnu hirurgiju (EACTS)

Evropsko društvo za kardiologiju (ESC) i Evropska asocijacija za kardiorakalnu hirurgiju (EACTS) usaglasili su smernice za reviziju preporuka za lečenje bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije. Smernice sugerišu suštinske promene pristupa lečenju pacijenata sa niskim hirurškim rizikom (STS-PROM <4%) i SYNTAX skorom (0-32), pri čemu je operacija bajpas koronarne arterije (CABG) identifikovana kao primarna metoda lečenja (klasa I preporuke, nivo dokaza A), dok je perkutana koronarna intervencija (PCI) predstavljena kao alternativna metoda lečenja (klasa IIa preporuke, nivo dokaza A). Odluka o primenjenoj metodi lečenja treba da bude rezultat Heart Team diskusije individualnog bolesnika, koja će uzeti u obzir kliničke karakteristike i preferencije pacijenata, kao iskustvo operatora i tehnologija sa kojima raspoložu u salama za kateterizaciju. Rezultati revizije, pod vodstvom panela stručnjaka uključujući Dr. Roberta Byrnea i Dr. Stephena Fremesa, objavljeni su u European Heart Journal i European Journal for Cardio-Thoracic Surgery krajem prethodne godine.

Emitovanje BBC News Night emisije, koja je otkrila neobjavljene podatke o učestalosti periproceduralnog infarkta miokarda nakon PCI i CABG prema ESC univerzalnoj definiciji, dovelo je u pitanje primarni rezultat EXCEL studije baziran na nikada validiranim enzimatski vođenim definicijama infarkta miokarda korišćenim u ovoj studiji. Ovo istraživanje i kasnije objavljivanje kompletnih podataka u New England Journal of Medicine pod pritiskom akademske zajednice osam meseci nakon prvobitne publikacije, primoralo je EACTS da povuče podršku za određene delove ESC/EACTS Vodiča za revaskularizaciju miokarda iz 2018. godine. Ovaj korak naglašava važnost preciznog i transparentnog predstavljanja naučnih dokaza i neophodnost intenzivne saradnje između istraživača, urednika časopisa i autora vodiče dobre kliničke prakse. Pored toga, revizija preporuka ističe potrebu za kontinuiranim timskim radom između kliničkih i interventnih kardiologa i kardiorakalnih hirurga kako bi se osigurali najbolji mogući ishodi lečenja za pacijente sa visokorizičnim oboljenjima srca i krvnih sudova.

Očekuje se da će ove izmene biti uključene u novi vodič ESC za dijagnozu i lečenje hroničnog koronarnog sindroma (CCS) čije objavljivanje je planirano za avgust 2024. godine tokom godišnjeg kongresa ESC-a, čime se otvara put ka efikasnijem lečenju oboljenja glavnog stabla leve koronarne arterije, kao i ka većoj transparentnosti u budućim istraživanjima koja se fokusiraju na optimalan pristup lečenju pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima.

## Kragujevac dobija Centar za retke bolesti



Doc. dr Jelena Vučković Filipović

Otvaranje Centra za retke bolesti na Klinici za pedijatriju u Kragujevcu trebalo bi uskoro da se realizuje. Čeka se rešenje Ministarstva zdravlja Republike Srbije, kojim bi Univerzitetski klinički centar Kragujevac kao tercijarna ustanova, rame uz rame sa UKC Srbije, UKC Vojvodine i UKC Niš, obavljao funkciju centra za određene vrste retkih bolesti. Formiranje ovakvog centra donelo bi višestruke koristi za grad i region, uključujući poboljšanu zdravstvenu negu, ekonomske pogodnosti, napredak u istraživanju i obrazovanju, kao i unapređenje reputacije zdravstvenog sistema. Na taj način bi UKC Kragujevac dao doprinos u formiranju jedinstvenog registra za retke bolesti za teritoriju Republike Srbije.

Retke bolesti su grupa različitih oboljenja kojima je osnovna zajednička karakteristika niska učestalost. Ovu grupu bolesti karakteriše progresivan tok i često rani smrtni ishod. Oboleli od retkih bolesti i njihove porodice često se sreću

sa različitim teškoćama koje ove bolesti nose. Lečenje je skupo, te je izuzetno važno što su ove bolesti prepoznate od strane RFZO i Ministarstva zdravlja. Inicijativa postoji i kroz Udruženja pacijenata i roditelja dece koja boluju od retkih bolesti.

Otvaranje Centra za retke bolesti svrstava UKC Kragujevac u Centar izvrsnosti za prepoznavanje i lečenje retkih bolesti, što će u budućnosti privući vodeće stručnjake u ovoj oblasti, ali i omogućiti lokalnim medicinskim radnicima pristup najnovijim metodama i tehnologijama dijagnostike i lečenja.

Centar bi takođe imao ulogu u edukaciji javnosti o retkim bolestima i njihovom lečenju, što bi doprinelo podizanju svesti o ovim stanjima u lokalnoj zajednici, a omogućilo bi ranije otkrivanje i lečenje ovih bolesti.

Univerzitetski klinički centar savesno gradi temelje zdravstvene delatnosti jer postojanje Centra za retke bolesti unapređuje reputaciju zdravstvenog sistema u regionu i doprinosi većem poverenju pacijenata u zdravstveni sistem, međunarodnu vidljivost i mogućnosti za inovacije i istraživanja.



# Dijagnostički algoritam u diferencijalnoj dijagnozi uzroka akutnog infarkta miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA): uloga naprednih modaliteta snimanja



Assist. dr Srđan Aleksandrić

Akutni infarkt miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA) predstavlja veoma heterogenu grupu oboljenja koja nastaje delovanjem različitih ishemijskih i neishemijskih patofizioloških mehanizama (uzroka) koji dovode do povrede miokarda. Ishemijski uzroci MINOCA-e su: 1) ruptura, erozija ili fisura fibrozne kape angiografski nevidljivog aterosklerotskog plaka; 2) epikardijalni vazospazam; 3) mikrovaskularni vazospazam; 4) miokardni most (MM); 5) spontana disekcija koronarne arterije (SCAD); i 6) tromboembolija malih koronarnih arterija. Neishemijski uzroci MINOCA-e su: 1) miokarditis (primarni: virusni ili bakterijski; i sekundarni: u sklopu autoimunog oboljenja); 2) Takotsubo kardiomiopatija; i 3) neishemijska kardiomiopatija (dilatativna, hipertrofična, restriktivna, aritmogena). Termin MINOCA se prvi put pominje 2013. godine, ali Evropsko udruženje kardiologa (ESC) tek 2017. godine objavljuje Konzenzus dokument kojim se uvode dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze MINOCA, i to na osnovu treće univerzalne definicije infarkta miokarda: 1) prisustvo povišenih vrednosti kardijskih enzima, na prvom mestu troponina T i/ili I uz postojanje kliničkih dokaza za infarkt miokarda; 2) odsustvo angiografski vidljivih stenoza ili postojanje stenoza <50% dijametra stenoze na epikardijalnim koronarnim arterijama na koronarnoj angiografiji; i 3) nedostatak bilo kakve alternativne dijagnoze za infarkt miokarda. Evropsko udruženje kardiologa (ESC) je potom 2018. godine objavilo revidiranu i ažuriranu četvrtu univerzalnu definiciju infarkta miokarda prema kojoj su samo ishemijski patofiziološki mehanizmi povezani sa MINOCA-om, dok su neishemijski patofiziološki mehanizmi (miokarditis, Takotsubo kardiomiopatija i neishemijska kardiomiopatija) isključeni kao uzroci MINOCA-e. Zato je Američko udruženje kardiologa (AHA) 2019. godine objavilo Konzenzus dokument kojim su ovi neishemijski patofiziološki mehanizmi koji dovode do povrede miokarda definisani kao „MINOCA mimickers“ ili „MINOCA imitatori“ (Tabela 1).

MINOCA se u 70-80% slučajeva klinički prezentuje kao akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). Najčešće se javlja kod žena u mlađem životnom dobu (odnos muškarci:žene 5:1), i ovakvi bolesnici imaju manju učestalost kardiovaskularnih faktora rizika (hipertenzija, dijabetes, pušenje, hiperholesterolemija) u odnosu na bolesnike koji imaju koronarnu bolest. Ipak, pokazano je da je kod osoba muškog pola sa MINOCA-om intrahospitalni mortalitet 2 puta veći, a dugoročni mortalitet 80% veći, u odnosu na osobe ženskog pola sa MINOCA-om. Takođe, MINOCA bole-

**Tabela 1.** Ishemijski i neishemijski patofiziološki mehanizmi kao uzroci akutnog infarkta miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA).

MINOCA	MINOCA mimickers
1. Ruptura, erozija ili fisura fibrozne kape angiografski nevidljivog aterosklerotskog plaka	1. Miokarditis (primarni ili sekundarni)
2. Epikardijalni vazospazam	2. Takotsubo kardiomiopatija
3. Mikrovaskularni vazospazam	3. Neishemijska kardiomiopatija (dilatativna, hipertrofična, restriktivna, aritmogena).
4. Miokardni most	
5. Spontana disekcija koronarne arterije	
6. Tromboembolija malih koronarnih arterija	

snici imaju i značajno lošiju prognozu i veći mortalitet u odnosu na bolesnike koji nemaju kardiovaskularne bolesti, i sličnu prognozu u poređenju sa bolesnicima koji su imali koronarnu bolest i infarkt miokarda.

MINOCA nije definitivna već radna dijagnoza koja zahteva odgovarajući dijagnostički algoritam radi otkrivanja patofiziološkog mehanizma njenog nastanka, a u cilju primene odgovarajuće terapije. Bolesnici sa radnom dijagnozom MINOCA još uvek predstavljaju dijagnostičku i kliničku dilemu. Prema važećim preporukama, bolesnika kod koga postoji sumnja na akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta treba najpre uputiti na koronarnu angiografiju. Ukoliko se na koronarnoj angiografiji ne vide angiografski značajne stenoze, odnosno utvrdi se postojanje tkz. neopstruktivne koronarne bolesti, postavlja se radna dijagnoza MINOCA koja zahteva primenu naprednih invazivnih i neinvazivnih modaliteta snimanja radi otkrivanja glavnog patofiziološkog mehanizma (uzroka) odgovornog za nastanak MINOCA-e (Slika 1). Napredni invazivni modaliteti snimanja su: 1) intravaskularni ultrazvuk i optička koherentna tomografija (IVUS/OCT); 2) invazivni fiziološki indeksi, i 3) intrakoronarni acetilholinski provokacioni test. Najvažniji neinvazivni modaliteti snimanja kod ovih bolesnika su: 1) magnetna rezonancija srca (CMRI) sa ili bez postkontrastnog pojačanja signala (LGE - late-gadolinium enhancement); i 2) kompjuterizovana tomografska (CT) angiografija plućne arterije (PA). Takođe, potrebno je uraditi i transtorakalnu ehokardiografiju (TTE), a u nekim slučajevima i transezofagealnu ehokar-

diografiju (TEE).

Prema važećim preporukama, kod bolesnika kod kojih je postavljena radna dijagnoza MINOCA, IVUS/OCT treba uraditi u nastavku koronarne angiografije. Ovim modalitetima intravaskularnog snimanja mogu se otkriti ruptura, erozija ili fisura fibrozne kape angiografski nevidljivog aterosklerotskog plaka koji su i najčešći uzroci MINOCA-e (u oko 50% slučajeva). Takođe, ovim modalitetima snimanja mogu se otkriti i drugi, ređi ishemijski uzroci MINOCA-e koji se ne mogu otkriti na koronarnoj angiografiji: epikardijalni koronarni vazospazam, MM, SCAD, i tromboembolije malih koronarnih arterija. U daljem nastavku koronarne angiografije, kod ovih bolesnika se preporučuje i procena invazivnih fizioloških indeksa, kao što su: frakciona rezerva protoka (FFR), instantaneous wave-free ratio (iFR), koronarna rezerva protoka ( $CFR_{thermo}$ ) i indeks mikrovaskularne rezistencije (IMR) metodom termolucije, ili koronarna rezerva protoka ( $CFR_{Doppler}$ ) i hiperemijska mikrovaskularna rezistencija (HMR) pomoću intrakoronarnog Dopplera. Ovi invazivni fiziološki indeksi nam služe za procenu stanja makro- i mikro-cirkulacije. Kod bolesnika kod kojih je postavljena radna dijagnoza MINOCA, FFR i iFR imaju normalne vrednosti ( $FFR > 0.80$ , odnosno  $iFR > 0.89$ ), s obzirom na odsustvo angiografski vidljivih i funkcionalno značajnih stenoza na epikardijalnim koronarnim arterijama. U zavisnosti od stanja mikrocirkulacije,  $CFR_{thermo}$  i  $CFR_{Doppler}$  mogu imati normalne vrednosti ( $CFR_{thermo} > 2.0$  i  $CFR_{Doppler} > 2.5$ ), ili mogu biti sniženi u uslovima mikrovaskularne disfunkcije ( $CFR_{thermo} < 2.0$  i

$CFR_{Doppler} < 2.5$ ). I vrednosti IMR i HMR zavise od stanja mikrocirkulacije. Ovi fiziološki indeksi mogu imati normalne vrednosti (IMR <25 i HMR <1.7 mmHg/cm/s), ili mogu biti povišeni u uslovima mikrovaskularne disfunkcije (IMR >25 i HMR >1.7 mmHg/cm/s). Jedini izuzetak od ovih pravila je MM za koji je dokazano da je primena dobutaminskog testa za merenje fizioloških indeksa kao što su CFR i dijastolna-FFR (d-FFR) superiornija u proceni njegove funkcionalne značajnosti u odnosu na konvencionalni adozinski test. 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). Pokazano je da granična vrednost d-FFR dobijene primenom dobutaminskog testa <0.76 ima najveću senzitivnost (95%), specifičnost (95%), pozitivnu prediktivnu vrednost (90%) i negativnu prediktivnu vrednost (98%) za otkrivanje MM povezanog sa stresom indukovanom ishemijom miokarda (AUC 93%). Takođe, i 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 ishemijom miokarda (AUC 99%). Međutim, većina MM-bolesnika kod kojih je postavljena radna dijagnoza MINOCA, imaju normalne vrednosti d-FFR i CFR dobijenog primenom dobutaminskog testa (d-FFR >0.76, odnosno CFR >2.1) i negativan stres-ehokardiografski test, jer je kod ovih bolesnika najčešći uzrok infarkta miokarda epikardijalni vazospazam intramiokardnog segmenta koronarne arterije. Brojne studije su pokazale da je MM nezavisni prediktor epikardijalnog vazospazma intramiokardnog arterijskog segmenta kao rezultat poremećene endotel-zavisne vazodilatacije u nivou MM, kao i da je MM nezavisni prediktor MINOCA-e kao kliničke prezentacije.

Da bi se utvrdilo postojanje epikardijalnog ili mikrovaskularnog (endotel-zavisnog) vazospazma, neophodno je da se u nastavku koronarne angiografije uradi i intrakoronarni acetilholinski provokacioni test. Acetilholin ima prednost nad ergonovinom jer ima veću specifičnost za otkrivanje epikardijalnog i mikrovaskularnog vazospazma i manje neželjenih efekata. Zato je primena acetilholinskog testa ušla i u preporuke ESC, i ovaj test za otkrivanje epikardijalnog vazospazma ima nivo dokaza IIa B, a za otkrivanje mikrovaskularnog vazospazma IIb B. Dijagnoza epikardijalnog vazospazma (vazospastične angine pekoris) i mikrovaskularnog spazma postavlja se na osnovu kliničkih simptoma, EKG

**Tabela 2.** Intrakoronarni acetilholinski provokacioni test. Dijagnoza epikardijalnog vazospazma (vazospastične angine pekoris) i mikrovaskularnog spazma postavlja se na osnovu kliničkih simptoma, EKG promena i poremećaja endotel-zavisne vazoreaktivnosti koronarnih arterija na acetilholinski provokacioni test.

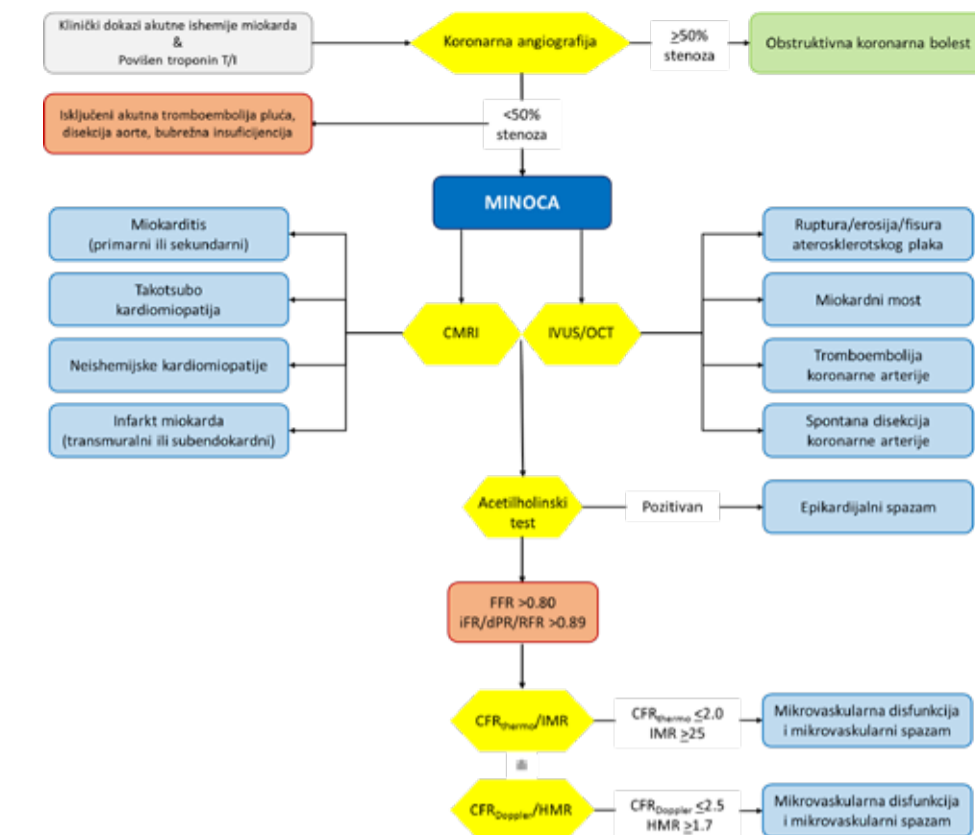
	Vazospastična angina pekoris (epikardijalni vazospazam)	Mikrovaskularni spazam	Nekardijalni bol u grudima
<b>Simptomi</b>	Bol u grudima i/ili osećaj nedostatka vazduha	Bol u grudima i/ili osećaj nedostatka vazduha	Bol u grudima i/ili osećaj nedostatka vazduha +/-
<b>EKG promene</b>	Tranzitorne ishemijske promene na EKG-u	Tranzitorne ishemijske promene na EKG-u	Bez tranzitornih ishemijskih promena na EKG-u
<b>Vazoreaktivnost (endotel-zavisna)</b>	Fokalna ili difuzna subokluzija ili okluzija koronarne arterije >90% DS	Fokalna ili difuzna stenoza koronarne arterije <90% DS	Bez fokalne ili difuzne stenozе koronarne arterije ili <90% DS



promena i poremećaja endotel-zavisne vazoreaktivnosti koronarnih arterija na acetilholinski provokacioni test (Tabela 2). Utvrđeno je da bolesnici koji imaju MINOCA-u zbog epikardijalnog vazospazma i vazospastične angine pekoris imaju značajno veću učestalost ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, reinfarkta miokarda i rehospitalizacije zbog rekurentne angine u dugogodišnjem periodu praćenja, u odnosu na bolesnike koji nemaju vazospastičnu anginu pekoris. Sličnu prognozu imaju i MM-bolesnici koji imaju i pozitivan acetilholinski test. Sa druge strane, MM-bolesnici koji nemaju pozitivan acetilholinski test imaju odličnu prognozu i ona je slična kao i kod bolesnika koji nemaju MM ili kod onih kod kojih je acetilholinski test negativan.

Ukoliko se na koronarnoj angiografiji sa IVUS/OCT-om i merenjem invazivnih fizioloških indeksa ne identifikuje uzrok MINOCA-e, preporučuje se da se potom isključi akutna tromboembolija pluća. CT angiografija PA se predlaže samo ukoliko postoji povišen D-dimer. CMRI je danas preuzela vodeću ulogu u postavljanju dijagnoze miokarditisa, kao i u diferencijalnoj dijagnozi između transmuralnog i subendokardnog infarkta miokarda (97% i 98%) i visoku prostornu rezoluciju, tako da može da otkrije i veoma male subendokardne infarkte za razliku od perfuzione scintigrafije miokarda (SPECT, single-photon emission computerized tomography). U jednoj novijoj studiji čiji su rezultati objavljeni 2021. godine u časopisu Circulation pokazano je da se kombinacijom OCT-a i CMRI može otkriti tačan patofiziološki mehanizam MINOCA-e u 85% slučajeva, dok je primena samo CMRI ili samo OCT-a otkrivala uzrok MINOCA-e u 74%, odnosno u 46% slučajeva. Ipak, 15% bolesnika ostaje etiološki nerazjašnjeno, ukoliko se ne primene dodatni modaliteti snimanja, na prvom mestu intrakoronarni acetilholinski test. Na slici 1 prikazan je dijagnostički algoritam sa naprednim modalitetima snimanja i njihovom ulogom u otkrivanju patofiziološkog mehanizma nastanka MINOCA-e.

Lečenje bolesnika sa MINOCA-om zavisi od identifikacije patofiziološkog mehanizma koji je doveo do povrede i ishemije miokarda. Bolesnike kod kojih je ruptura, erozija ili fisura aterosklerotskog plaka uzrok MINOCA-e, treba lečiti kao i bolesnike koji imaju obstruktivnu koronarnu bolest i infarkt miokarda. Ukoliko se kod ovih bolesnika ne uradi perkutana koronarna intervencija (PCI), preporučuje se primena dvojne antitrombocitne terapije u trajanju od mesec dana, nakon čega se nastavl-



Slika 1. Dijagnostički algoritam sa naprednim modalitetima snimanja i njihova uloga u otkrivanju patofiziološkog mehanizma nastanka akutnog infarkta miokarda sa neopstruktivnom koronarnom bolešću (MINOCA).

ja monoterapija aspirinom. Takođe, preporučuje se i primena visokih doza statina, bez obzira na bazalne vrednosti LDL-holesterola, radi stabilizacije vulnerabilnog aterosklerotskog plaka. Neophodno je i sprovođenje svim mera sekundarne prevencije i redukcija svih faktora rizika za aterosklozu i koronarnu bolest (hipertenzija, dijabetes, pušenje, hiperholesterolemija). Bolesnike kod kojih je epikardijalni vazospazam uzrok MINOCA-e, treba lečiti kao i bolesnike koji imaju vazospastičnu anginu pekoris. Lekovi prvog izbora su kalcijumski antagonisti i to u visokim dozama. Prednost se daje nedihidropiridinskim kalcijumskim antagonistima koji imaju pretežno centralno delovanje kao što su verapamil i diltiazem. Takođe, preporučuje se i kombinovana primena nedihidropiridinskih kalcijumskih antagonista sa dugodelujućim dihidropiridinskim kalcijumskim antagonistima (amlodipin, lerkandipin) u prevenciji epikardijalnog vazospazma. Ukoliko je monoterapija ovim lekovima nedovoljna ili ukoliko je njihova primena kontraindikovana (srčana i bubrežna insuficijencija), onda se preporučuje uvođenje i dugodelujućih nitrata u terapiju (izosorbid-dinitrat, izosorbid-5-mononitrat). Međutim, treba imati u vidu da je primena ovih lekova apsolutno kontraindikovana kod svih bolesnika sa MM, jer mogu da provociraju novu ili pogoršaju već postojeću ishemiju miokarda. Takođe, kod bolesnika sa vazospastičnom anginom pekoris kontraindikovana je i primena beta-blokatora, naročito neselektivnih. Bolesnike kod kojih je tromboembolija koronarnih arterija uzrok MINOCA-e, treba lečiti antitrombocitnim lekovima (aspirin, klopidogrel, tikagrelor) ili antikoagulantnim lekovima (antagonisti vitamina K ili direktni oralni antikoagulantni lekovi), u zavisnosti od osnovne bolesti. Prema rezultatima nekoliko observacionih studija, medikamentno lečenje ima prednost u odnosu na PCI kod bolesnika sa SCAD, s obzirom na povećan rizik od komplikacija tokom izvođenja interventne procedure, kao i zbog upitne primene antitrombocitnih lekova kod ovih bolesnika u akutnoj fazi bolesti. PCI se preporučuje samo kod onih bolesnika sa SCAD koji se klinički

prezentuju kao akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), kardiogenim šokom, ili refraktarnom anginom. Nema dovoljno podataka o lečenju MINOCA bolesnika čiji je uzrok mikrovaskularni vazospazam. Sa druge strane, nekoliko studija je pokazalo da statini i inhibitori renin-angiotenzinskog sistema poboljšavaju CFR kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću. Takođe, kod ovih bolesnika je neophodna i primena antianginalnih lekova (beta-blokatori, kalcijumski antagonisti, trimetazidin, ranolazin).

Lečenje „MINOCA mimickers“ je uglavnom simptomatsko, a primena medikamentne terapije usmerena na preporuke za lečenje srčane insuficijencije, iako su podaci o tome ograničeni. Većina bolesnika sa miokarditisom ili Takotsubo kardiomiopatijom ima spontani oporavak srčane funkcije u roku od 2 do 4 nedelje. Međutim, oni sa disfunkcijom leve komore leče se beta-blokatorima i inhibitorima renin-angiotenzin sistema, a onima sa progresivnom insuficijencijom cirkulacije može biti potrebna i mehanička cirkulatorna podrška.

Međutim, još uvek nema dovoljno podataka o efikasnosti primene medikamentne terapije u sekundarnoj prevenciji kod bolesnika sa MINOCA-om. U tom smislu, dve randomizovane kontrolne studije su u toku: NCT03686696 ispituje efikasnost primene inhibitora renin-angiotenzin sistema i beta-blokatora kod MINOCA bolesnika; i NCT04538924 upoređuje dve terapijske grupe MINOCA bolesnika (statin, inhibitor renin-angiotenzin sistema, beta-blokator i dvojna antitrombocitna terapija versus statin i inhibitor renin-angiotenzin sistema).

Ma (aspirin, klopidogrel, tikagrelor) ili antikoagulantnim lekovima (antagonisti vitamina K ili direktni oralni antikoagulantni lekovi), u zavisnosti od osnovne bolesti. Prema rezultatima nekoliko observacionih studija, medikamentno lečenje ima prednost u odnosu na PCI kod bolesnika sa SCAD, s obzirom na povećan rizik od komplikacija tokom izvođenja interventne procedure, kao i zbog upitne primene antitrombocitnih lekova kod ovih bolesnika u akutnoj fazi bolesti. PCI se preporučuje samo kod onih bolesnika sa SCAD koji se klinički



Roteas®, 15 mg, film tablete; Roteas®, 30 mg, film tablete; Roteas®, 60 mg, film tablete;

INN: edoksaban

TERAPIJSKE INDIKACIJE

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvarnom atrijalnom fibrilacijom (NAF), sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, starost > 75 godina, dijabetes mellitus, moždani udar u anamnezi ili tranzitorni ishemijski napad (TIA).
- Lečenje tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE), kao i u prevenciji ponavljajućih TDV i PE kod odraslih.

DOZIRANJE

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije: preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno. Terapija edoksabanom kod pacijenata sa NAF mora biti dugotrajna.
- Lečenje TDV, lečenje PE i prevencija ponavljajućih TDV i PE (VTE): preporučena doza je 60 mg edoksabana jednom dnevno, nakon početne primene parenteralnog antikoagulansa tokom najmanje 5 dana. Edoksaban se ne sme primenjivati istovremeno sa početnim parenteralnim antikoagulisom. Edoksaban se može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega.

KONTRAINDIKACIJE

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1 odobrenog SmPC-a.
- Klinički značajno aktivno krvarenje.
- Bolesti jetre povezane sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja.
- Lezija ili stanje, ukoliko se smatra da nosi značajan rizik od obilnog krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost malignih neoplazmi sa velikim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičmene moždine, nedavnu hiruršku intervenciju na mozgu, kičmenoj moždini ili oku, nedavnu intrakranijalno krvarenje, potvrđeni varikoziteti jednjaka ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili veliki intraspiralni i intracerebralni vaskularni poremećaji.
- Nekontrolisana teška hipertenzija.
- Istovremeno lečenje bilo kojim drugim antikoagulisom, npr. nefrakcionisanim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulisima (varfarin, dabigatraneteksilat, rivaroksaban, apiksaban i drugi) osim u specifičnim situacijama kada se menja oralna antikoagulaciona terapija (videti odeljak 4.2 odobrenog SmPC-a) ili kada se nefrakcionisani heparin (UFH) daje u dozama potrebnim za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera (videti odeljak 4.5 odobrenog SmPC-a).
- Trudnoća i dojenje (videti odeljak 4.6 odobrenog SmPC-a).

NEŽELJENA DEJSTVA

Najčešće zabeležena neželjena dejstva povezana sa primenom edoksabana bila su epistaksa (7,7%), hematurija (6,9%) i anemija (5,3%). Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti nosiocu dozvole za lek Roteas®, telefonom (+ 381 11 655 60 90).

NOSILAC DOZVOLE: Berlin-Chemie A. Menarini Distribution d.o.o. Beograd, Đorđa Stanojevića 14, Novi Beograd, Beograd

LEK SE MOŽE IZDAVATI SAMO UZ LEKARSKI RECEPT

Za detaljnije informacije pročitajte u celosti Sažetak karakteristika leka, Roteas®, datum poslednje revizije, maj, 2023.

SAMO ZA STRUČNU JAVNOST

Broj dozvole za stavljanje leka u promet: 515-01-04303-21-001 od 16.05.2023. (Roteas®, 15mg, 10 film-tableta), 515-01-04304-21-001 od 16.05.2023. (Roteas®, 30mg, 30 film-tableta), 515-01-04305-21-001 od 16.05.2023. (Roteas®, 60mg, 30 film-tableta)

DATUM I BROJ ALHIS ODOBRENJA: 27.02.2024., broj 000504480 2024 59010 006 000 515 069 04 004

Šifra materijala: RS\_ROT-02-2024\_V1\_print, Datum internog odobrenja: 02/2024

1. Sažetak karakteristika leka Roteas®, datum poslednje revizije, maj, 2023.



equilibrium  
POLIKLINIKA