



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Зоран С. Стајић

**СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ  
*NO-REFLOW* ФЕНОМЕНА КОД БОЛЕСНИКА  
СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СА  
ЕЛЕВАЦИЈОМ *ST* СЕГМЕНТА ЛЕЧЕНИХ  
ПРИМАРНОМ ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ  
ИНТЕРВЕНЦИЈОМ**

докторска дисертација

Крагујевац, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Zoran S. Stajić

**RISK STRATIFICATION FOR OCCURENCE OF  
NO-REFLOW PHENOMENON IN PATIENTS  
WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION  
MYOCARDIAL INFARCTION TREATED WITH  
PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY  
INTERVENTION**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

<b>Аутор</b>
Име и презиме: Зоран Стајић
Датум и место рођења: 03.12.1971. Сента
Садашње запослење: Доктор специјалиста у интервентној кардиологији, Клиничко-болнички центар Земун, Клиника за интерну медицину, Београд
<b>Докторска дисертација</b>
Наслов: Стратификација ризика за појаву no-reflow феномена код болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом ST сегмента лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом
Број страница: 100
Број слика: 6
Број табела: 51
Број графикана: 6
Број библиографских података: 248
Установа и место где је рад израђен: Клиничко-болнички центар Земун, Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Горан Давидовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
<b>Оцена и одбрана</b>
Датум пријаве теме: 01.07.2018.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-15/40 од 22.01.2019. године.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Милоје Томашевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник; 2. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. Доц. др Виолета Ирић Ђупић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: 1. Проф. др Милоје Томашевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник; 2. Доц. др Рада Вучић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан; 3. Проф. др Соња Шалингер, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.
Датум одбране дисертације:

<b>Author</b>
Name and surname: Zoran Stajić
Date and place of birth: December 3, 1971 Senta
Current employment: Specialist Doctor in Interventional Cardiology, Clinical Hospital Center Zemun, Clinic of Internal Medicine, Belgrade
<b>Doctoral Dissertation</b>
Title: Risk stratification for occurrence of no-reflow phenomenon in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention
No. of pages: 100
No. of images: 6
No. of tables: 51
No. of charts: 6
No. of bibliographic data: 248
Affiliation and place of work: Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade
Scientific area (UDC): Medicine
Mentor: Goran Davidović, MD, PhD, Full Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Internal Medicine
<b>III Grade and Dissertation Defence</b>
Date of topic application: July 1, 2018
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation: IV-03-15/40 on January 22, 2019
Commision for evaluation of the scientific merit of the topic and eligibility of the candidate:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Miloje Tomašević, MD, PhD, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, chairman;</li> <li>2. Slobodan Obradović, MD, PhD, Full Professor at the Medical Faculty of the Military Medical Academy University of defence in Belgrade for the narrower scientific field of Internal Medicine, member;</li> <li>3. Violeta Irić Čupić, MD, PhD, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member.</li> </ol>
Commision for evaluation and defence of the doctoral dissertation:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Miloje Tomašević, MD, PhD, Full Professor at the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, chairman;</li> <li>2. Rada Vučić, MD, PhD, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member;</li> <li>3. Sonja Šalinger, Assistant Professor at the Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member;</li> </ol>
Date of dissertation defence:

## Захвалница

Пре свега, захваљујем се ментору Проф. др Горану Давидовићу на указаном поверењу, безрезервној помоћи, подршци и стрпљењу током израде ове докторске дисертације.

Хвала др Марији Анђелковић Апостоловић и др сци мед Александри Игњатовић на изузетној стручној помоћи током статистичке обраде података.

Захваљујем се Проф. др Николи Јагићу и Проф. др Александру Н. Нешковићу на контринуираној подршци, као и мојим колегама докторима, радиолошким техничарима и медицинским сестрама из Одељења за интервентну кардиологију, Клинике за интерну медицину КБЦ Земун, који су својим пожртвованим и мукотрпним радом допринели резултатима ове докторске дисертације.

Бескрајно хвала мојој породици на разумевању и подршци.

## САЖЕТАК

Код значајног броја болесника са акутним инфарктом миокарда са елевацијом *ST* сегмента (СТЕМИ) лечених примарном перкутаном коронарном интервенцијом (пПКИ) долази до изостанка адекватне миокардне перфузије, појаве означене као *no-reflow* феномен (НРФ), који компликује даљи клинички ток и повезан је са повишеним морбидитетом и морталитетом. Примарни циљ ове студије је био да се развије клинички употребљив, једноставан и ефикасан предиктивни модел за стратификацију ризика и предикцију појаве НРФ код болесника са СТЕМИ пре извођења пПКИ. Студија је дизајнирана као клиничка, рандомизована, опсервациона, неинтервентна и ретроспективна, у коју је укључено 1254 болесника са СТЕМИ лечених пПКИ током периода од јануара 2012. године до децембра 2017. године у Клиничко-болничком центру Земун у Београду. Резултати ове студије су открили пет независних предиктора НРФ: старост  $\geq 65$  година, срчана фреквенција  $\geq 89$  откуцаја у минути, Killip класа  $\geq II$ , укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ . Скор ризика је конструисан комбиновањем наведених предиктора са одређеним бројем поена, тако да су укупне вредности скорa од 0 до 17 поена. За оптималну граничну вредност добијена је вредност скорa  $\geq 11$  поена која означава повишен ризик од настанка НРФ. Интерном валидацијом модела показана је добра дискриминациона снага. Скор ризика је назван *НАКТТ* као акроним почетних енглеских речи компонената које га чине и може да служи као користан и ефикасан клинички алат за стратификацију ризика и предикцију појаве НРФ код болесника са СТЕМИ непосредно пре извођења пПКИ.

**Кључне речи:** *no-reflow* феномен, СТЕМИ, пПКИ, стратификација ризика, скор ризика

## ABSTRACT

In a significant number of patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) treated with primary percutaneous coronary intervention (pPCI), there is a lack of adequate myocardial perfusion, a phenomenon known as no-reflow phenomenon (NRF), which complicates the further clinical course and is related with increased morbidity and mortality. The primary aim of this study was to develop a clinically usable, simple and effective predictive model for risk stratification and prediction of NRF occurrence in patients with STEMI before performing pPCI. The study was designed as a clinical, randomized, observational, non-interventional, retrospective study that included 1254 patients with STEMI treated with pPCI during the period from January 2012 to December 2017 at the Zemun Clinical Hospital Center in Belgrade. The results of this study revealed five independent predictors of NRF: age  $\geq 65$  years, heart rate  $\geq 89$  beats per minute, Killip class  $\geq$  II, total ischemic time  $\geq 268$  minutes, and thrombotic burden  $G \geq 4$ . A risk score was constructed by combining these predictors with a fixed number of points, so the total score values are from 0 to 17 points. For the optimal threshold value, a score value of  $\geq 11$  points was obtained, which indicates an increased risk of developing NRF. The internal validation of the model showed a good discrimination power. The risk score was named HAKTT as an acronym of the initial English words of the components that made it up and can serve as a useful and effective clinical tool for risk stratification and prediction of NRF occurrence in patients with STEMI immediately before performing pPCI.

**Key words:** no-reflow phenomenon, STEMI, pPCI, risk stratification, risk score

# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	1
1.1. Откриће и историјски развој po-reflow феномена.....	1
1.2. Савремена дефиниција и класификација po-reflow феномена.....	1
1.3. Патофизиолошки механизми настанка po-reflow феномена.....	3
1.3.1. Атеротромботска емболизација.....	3
1.3.2. Ишемијска повреда.....	4
1.3.3. Реперфузиона повреда.....	5
1.3.4. Индивидуална осетљивост.....	7
1.4. Дијагностичке методе за po-reflow феномен.....	9
1.4.1. Ангиографске методе.....	10
1.4.2. Интракоронарна физиологија.....	11
1.4.3. Електрокардиографија.....	12
1.4.4. Миокардна контрастна ехокардиографија.....	13
1.4.5. Сцинтиграфија миокарда.....	13
1.4.6. Компјутеризована томографија и позитронска емисиона томографија.....	13
1.4.7. Кардиомагнетна резонанција.....	13
1.5. Инциденција po-reflow феномена.....	14
1.6. Клиничке импликације po-reflow феномена.....	15
1.7. Предикција ризика за настанак po-reflow феномена.....	15
1.7.1. Предиспонирајући фактори за настанак po-reflow феномена.....	15
1.7.2. Предиктивни модели за настанак po-reflow феномена.....	17
1.8. Превенција po-reflow феномена.....	19
1.9. Савремена терапија po-reflow феномена.....	24
<b>2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	28
2.1. Циљеви истраживања.....	28
2.2. Хипотезе истраживања.....	28
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b> .....	29
3.1. Дизајн студије.....	29
3.2. Испитивана популација.....	30
3.3. Студијске дефиниције.....	31
3.4. Коронарна ангиографија и ППКИ.....	32
3.5. Варијабле које су праћене у истраживању.....	32
3.6. Снага студије и израчунавање величине потребног узорка.....	33
3.7. Статистичка анализа.....	34
<b>4. РЕЗУЛТАТИ</b> .....	35
4.1. Испитивана популација – деривациони сет.....	35
4.1.1. Инциденција po-reflow феномена.....	35
4.2. Клиничке карактеристике.....	35
4.2.1. Демографски подаци.....	35
4.2.2. Коморбидитети и фактори ризика.....	36
4.2.3. Клинички параметри.....	36
4.2.4. Временски параметри ишемије.....	37
4.2.5. Биомаркери некрозе миокарда.....	37
4.2.6. Остали лабораторијско-биохемијски параметри.....	38
4.3. Електрокардиографске карактеристике.....	38
4.3.1. Срчани ритам.....	38
4.3.2. Суправентрикуларне и вентрикуларне аритмије.....	39
4.3.3. QS зубац.....	40
4.3.4. Елевација ST сегмента.....	40
4.3.5. Електрокардиографска локализација инфаркта.....	40
4.4. Ангиографске карактеристике.....	41
4.4.1. Инфаркта артерија.....	41
4.4.2. Сегментна локализација culprit лезије на инфарктној артерији.....	42
4.4.3. Проширеност коронарне болести.....	42
4.4.4. Доминација коронарне циркулације.....	42



4.4.5.	Комплексност culprit лезије.....	43
4.4.6.	Остале ангиографске карактеристике.....	43
4.6.7.	Тромботско оптерећење инфаркте артерије.....	44
4.6.8.	Иницијални ТИМІ проток.....	44
4.5.	Карактеристике интервентне процедуре.....	44
4.5.1.	ТИМІ проток пре имплантације стента и финални ТИМІ проток.....	44
4.5.2.	Процедурални параметри.....	45
4.5.3.	Карактеристике примењених балона.....	46
4.5.4.	Карактеристике имплантираних стентова.....	46
4.5.5.	Примена ГРПб/Ша инхибитора и коронарних вазодилататора.....	47
4.6.	Компликације.....	47
4.6.1.	Дужина хоспитализације.....	47
4.6.2.	Клиничке компликације у пост-интервентном току.....	48
4.6.3.	Вршне вредности биомаркера некрозе миокарда.....	48
4.5.4.	Ехокардиографски параметри после пПКИ.....	48
4.5.5.	Валвуларне мане.....	49
4.6.6.	Морталитет.....	50
4.7.	Логистичка регресиона анализа различитих параметара за појаву НРФ.....	50
4.7.1.	Демографски параметри за развој НРФ.....	50
4.7.2.	Клиничке варијабле као предиктори за развој НРФ.....	51
4.7.3.	Лабораторијско-биохемијски параметри као предиктори за развој НРФ.....	51
4.7.4.	Електрокардиографске варијабле као предиктори за развој НРФ.....	52
4.7.5.	Ангиографске варијабле као предиктори за развој НРФ.....	53
4.7.6.	Процедуралне варијабле као предиктори за развој НРФ.....	54
4.8.	Конструисање предиктивног модела за НРФ.....	55
4.8.1.	Логистичка регресиона анализа.....	55
4.8.2.	НАКТТ скор у предикцији ризика од настанка НРФ.....	56
4.8.3.	НАКТТ скор у предикцији ризика од појаве клиничких компликација.....	58
4.8.4.	НАКТТ скор у предикцији ризика од морталитета.....	59
4.9.	Валидација предиктивног модела.....	60
4.9.1.	Испитивана популација – валидациони сет.....	60
4.9.2.	Демографске карактеристике болесника у валидационом сету.....	60
4.9.3.	Клиничке карактеристике болесника у валидационом сету.....	61
4.9.4.	Електрокардиографске карактеристике болесника у валидационом сету.....	62
4.9.5.	Ангиографске карактеристике болесника у валидационом сету.....	62
4.9.6.	Процедуралне карактеристике болесника у валидационом сету.....	63
4.9.7.	Исхемијска времена болесника у валидационом сету.....	64
4.9.8.	Валидација НАКТТ скорa.....	64
<b>5.</b>	<b>ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>77</b>

## 1. УВОД

### 1.1. Откриће и историјски развој *no-reflow* феномена

*Krug* и сар. [1] су први запазили и објавили 1966. године промене у протоку крви након уклањања лигације коронарне артерије на експерименталном анималном моделу мачке, али они ову опсервацију нису повезали са оштећењем коронарне микроциркулације. *No-reflow* феномен (НРФ) је као генерални појам први пут уведен 1968. године од стране *Ames*-а и сар. [2] у испитивању церебралне исхемије на експерименталном анималном моделу зеца, а затим су слична истраживања о утицају исхемије рађена и на другим ткивима, на кожи, попречно-пругастим мишићима и бубрезима [3.4]. *Kloner* и сар. [5] су 1974. године први описали коронарни НРФ у акутном инфаркту миокарда на анималном моделу пса, због чега се они заправо и сматрају утемељивачима овог појма у интервентној кардиологији. У својим истраживањима приметили су перзистентно слабу или чак потпуно одсутну перфузију великих подручја миокарда након поновног успостављања протока у епикардној коронарној артерији и овај феномен су повезали са оштећењем коронарне микроциркулације. Од тада се појам НРФ користи за опис немогућности потпуне реперфузије делова миокарда који су претходно били захваћени исхемијом, а након поновног успостављања протока у претходно оклудираној коронарној артерији. Наредних година настављена су даља истраживања овог феномена на експерименталним анималним моделима користећи разне обележиваче протока (карбон црно, микросфере, тиофлавин *S*) са поновљеним констатацијама да одсуство ових маркера у деловима миокарда представља пост-исхемијска *no-reflow* подручја.

У клиничкој медицини НРФ је први пут дијагностикован методом нуклеарне сцинтиграфије 1985. године код пацијента са акутним инфарктом миокарда са елевацијом *ST* сегмента (СТЕМИ) који је подвргнут тромболитичкој терапији [6]. Убрзо након тога, 1986. године *Bates* и сар. [7] су дијагностиковали НРФ дигиталном коронарном артериографијом, а наредних година, након увођења методе примарне перкутане коронарне интервенције (пПКИ) у рутинску клиничку праксу, НРФ је све чешће био дијагностикован непосредном ангиографском визуализацијом [8]. Врло брзо се дошло до закључка да болесници са НРФ имају компликованији клинички ток и лошији исход, те је одсуство ангиографског налаза НРФ служило дуго година интервентним кардиолозима као један од показатеља процедуралног (ангиографског) успеха интервенције.

### 1.2. Савремена дефиниција и класификација *no-reflow* феномена

Савремену дефиницију НРФ која је и данас актуелна поставили су *Eeckhout* и *Kern* 2001. године који су НРФ дефинисали као стање неадекватне (некомплетне) перфузије миокарда кроз део коронарне циркулације, без присутне механичке опструкције епикардне коронарне артерије, односно без постојања значајне резидуалне стенозе, вазоспазма, оклузивне дисекције или коронарне тромбозе [9].

Коронарни НРФ може да се развије током сваке перкутане коронарне интервенције (ПКИ), укључујући и хроничне тоталне оклузије, и у свим клиничким ентитетима. Ипак, НРФ се најчешће јавља код болесника са СТЕМИ током пПКИ. Савремена класификација НРФ је базирана на основним патофизиолошким механизмима који леже у основи овог феномена и приказана је на Табели 1.1 [9].

Табела 1.1. Класификација *no-reflow* феномена

1.	Експериментални <i>no-reflow</i>
2.	Интервентни <i>no-reflow</i>
3.	Реперфузиони <i>no-reflow</i>

Резултати истраживања експерименталног НРФ на анималним моделима у погледу трансације на клиничке услове акутног СТЕМИ у хуманој популацији су били прилично контраверзни јер је коришћење подвезивања (лигације) не-атероматозне (здраве) коронарне артерије за демонстрацију НРФ на анималним моделима био сувише поједностављен модел у поређењу са појавом акутног СТЕМИ у клиничким условима у хуманој популацији, који настаје као последица руптуре про-инфламаторног, вулнерабилног плака и акутне тромботске оклузије коронарне артерије [10,11]. И поред тога, резултати добијени на анималним моделима су без сваке сумње били основа почетних истраживањима НРФ у првим декадама, који су касније пружили велики допринос у откривању патофизиолошких механизма овог комплексног феномена и као подстицај даљим клиничким истраживањима.

Интервентни НРФ означава неадекватну микроваскуларну перфузију миокарда која није повезана са пролонгираном исхемијом миокарда пре интервенције, а настаје током елективне ПКИ на не-инфарктној коронарној артерији [12]. ПКИ са балон дилатацијом и имплантацијом стента на атеросклеротском плаку који изазива опструкцију лумена коронарне артерије, може довести до јатрогене ерозије, фисуре или руптуре плака. Ово даље може довести до дисталне емболизације ткивног дебриса и надограђеног тромба који могу механички запушити микроциркулацију и индуковати активацију тромбоцита и инфламаторних ћелија које промовишу вазоспазам и настанак микроваскуларне опструкције. Инциденција, обим и значај настале микроваскуларне опструкције могу бити више изражени код болесника са пре-егзистентном микроваскуларном дисфункцијом, тј. са присутним коморбидитетима као што су дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, хиперхолестеролемија, пушење и генетска предиспозиција. Интервентни НРФ настаје најчешће приликом коришћења технике ротационе атеректомије код калцификованих коронарних стеноза, затим код хроничних тоталних оклузија, као и приликом интервенција на венским графтовима [13].

Реперфузиони НРФ као најчешћи и клинички најзначајнији облик настаје током фармаколошке (примена тромболитичке терапије) или механичке (извођење пПКИ) реперфузије акутно тромботски оклудиране коронарне артерије. Осим микроваскуларног оштећења изазваног дисталном емболизацијом тромба и ткивног дебриса (као код интервентног НРФ), код реперфузионог НРФ исхемијско-реперфузиона повреда има доминантан утицај у патогенези. Након успостављања протока у инфарктној артерији, нагле биохемијске и метаболичке промене у исхемијском миокарду доводе до комбинованих ефеката на коронарну микроциркулацију, које обухватају рапидно успостављање физиолошког *pH*, оштећење митохондрија, интраћелијско накупљање калцијума и активацију инфламаторних ћелија, хемотаксу неутрофила, ослобађање слободних кисеоничних радикала, хиперконтракцију кардиомиоцита и едем интерстицијума [14]. Интеракција свих ових процеса доводи до настанка различитог степена микроваскуларне дисфункције и опструкције, као и до леталне реперфузионе повреде потенцијално вијабилног исхемијског миокарда, што се клинички манифестује реперфузионим аритмија, дисфункцијом миокарда и експанзијом инфарктне зоне [15].

### 1.3. Патофизиолошки механизми настанка *no-reflow* феномена

НРФ је динамичан и комплексан процес у чијој патофизиологији учествују удруженим доприносом четири основна патогенетска механизма [16] приказана на Слици 1.1.



Слика 1.1. Патогенетске компоненте *no-reflow* феномена

#### 1.3.1. Атеротромботска емболизација

Патогенеза акутног инфаркта миокарда обухвата ерозију, фисуру или руптуру атеросклеротског плака што у даљем току води ка изложености липидног језгра плака крвној струји и настанку тромба [17]. У условима акутне инфламације коронарне артерије долази до дисталне емболизације честица као што су тромбоцити, инфламаторне ћелије и холестеролски кристали. Такође и тромб који прекрива егзулцерицани или руптурирани плак, је мобилан и склон емболизацији. Дистална емболизација се дешава како пре тако и у току пПКИ [18]. Значај дисталне емболизације код великог тромботског оптерећења инфаркте артерије је добро проучен процес [19], као и корисност мануелне тромбоаспирације током пПКИ у редукцији дисталне тромбоаспирације са бољим миокардним перфузионим индексима, посебно у групи болесника са великим тромботским оптерећењем [20]. Ипак треба истаћи и да употреба протективних емболијских уређаја није довела до значајнијег побољшања клиничког исхода болесника са СТЕМИ [21]. Следствено томе, сматра се да је мануелна тромбоаспирација ефикаснија у редукцији макро-тромбоемболизма, док нема значајнијег ефекта на микроваскуларну опстукцију за коју су одговорни микроемболуси из атеросклеротског плака, на коју може имати већи утицај фармаколошка терапија [22].

Активација тромбоцита је кључна у настанку тромба и сматра се значајним циљем стратегије лечења [23]. Познато је да су болесници који су у пре-инфарктном периоду узимали аспирин имали мање тромботско оптерећење у односу на оне који нису узимали [10]. Такође, примена *GPIIb/IIIa* инхибитора пре балон дилатације инфарктне лезије и настављена наредних 12 сати доводи до резолуције *ST* сегмента > 50% након 60 минута од пПКИ [24]. У погледу начина примене *GPIIb/IIIa* инхибитора, интравенски или интракоронарно, резултати студија нису конзистентни. Образложење да би интракоронарна примена била супериорнија због већих локалних концентрација лека у коронарној микроциркулацији и бољих биолошких ефеката, није до сада потврђена [16]. Улога активисане каскаде коагулације, формирања фибрина и пропагације оклузивног тромба је конзистентно утврђена и суштински доприноси патофизиологији НРФ [23]. Клиничке студије су потврдиле да болесници са НРФ имају и смањену способност разградње тромба [25]. Рутинска примена хепарина током пПКИ, који делује преко инактивације тромбина и протеаза (фактор *Xa*) смањује пропагацију и емболизацију тромба, самим тим и развој и тежину НРФ [16].

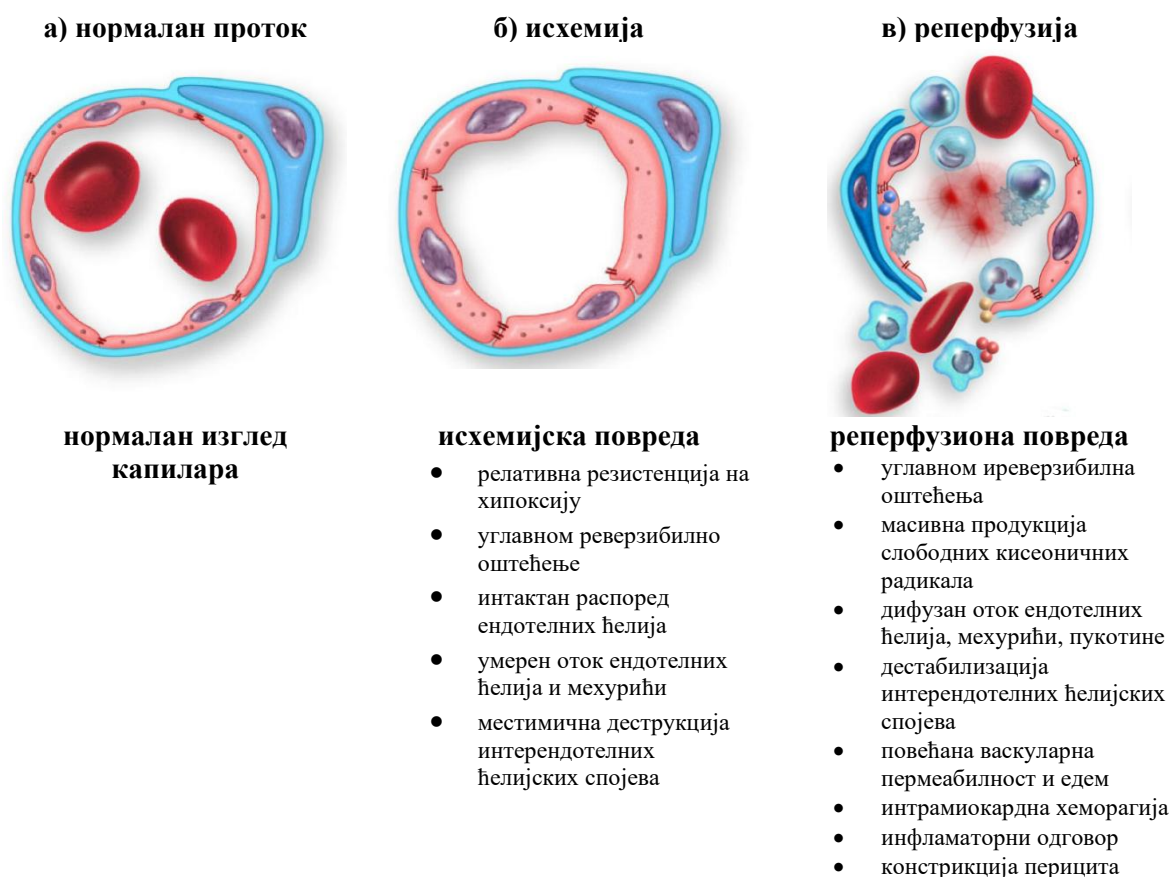
### 1.3.2. Ишемијска повреда

Разумевање механизма повезаних са ишемијско-реперфузионом повредом и тешко оштећење вазорегулаторних механизма коронарне микроциркулације је круцијално за проналажење ефикасне терапије НРФ [16,23,26]. У бројним клиничким студијама је показан значај трајања ишемије и величине ишемијом захваћеног подручја миокарда у настанку НРФ [10]. На анималним моделима је показана директна повезаност трајања оклузије коронарне артерије и обима некрозе миокарда [27]. Осим тога, дуже трајање ишемије је било повезано са чешћом појавом НРФ и већим *no-reflow* зонама миокарда [28]. Ишемијска повреда углавном доводи до оштећења ендотела и кардиомиоцита. Ендотелне ћелије су релативно резистентне на хипоксију [23]. У експерименталним *in vitro* условима  $\frac{3}{4}$  ендотелних ћелија из умбиликалне вене је преживело 24-часовну хипоксију, а више од  $\frac{1}{2}$  свих ћелија је преживело 48-часовну хипоксију, што имплицира да ендотелне ћелије добро толеришу пролонгирану ишемију [29]. Хипоксија углавном доводи до реверзibilних промена функције ендотелних ћелија, укључујући и смањено ослобађање вазодилатативних супстанци као што је ендотелна азот-моноксид синтетаза (енг. скр. *NOS*) и повећано ослобађање вазоконстриктора као што је ендотелин-1 (*ET-1*) [30]. Пролонгирани периоди хипоксије доводе до умерене дестабилизације чврстих спојева ендотела [23]. Ултраструктурно, коронарне ендотелне ћелије остају интактне чак и после 6 сати ишемије [31]. Осим тога, и обим ишемијом захваћеном подручја миокарда је важна детерминанта развоја НРФ. Тако су још *Iwakura* и сар. [32] показали да болесници са оклузијом леве предње десцендентне коронарне артерије (енг. *left anterior descending coronary artery, LAD*) имали чешћу појаву НРФ у односу на болеснике са оклузијом других коронарних артерија, док су *Uyarel* и сар. [33] показали да учесталост НРФ корелише са електрокардиографским и ехокардиографским индексима који су показатељи обима ишемије миокарда. Ови налази потврђују да су већа подручја ишемије важни предиктори НРФ.

У бројним досадашњим студијама је показано да редукција времена ишемије односно редукција времена до реперфузије смањује инциденцију НРФ, јер је утврђено да је спасавање миокарда ефикасније када је време до реперфузије < 90 минута од настанка коронарне оклузије [34]. Осим тога, на анималним моделима коронарне лигације и реперфузије је показано да лекови који смањују миокардну потрошњу

кисеоника (карведилол, фосиноприл, валсартан) могу бити корисни и у смислу смањења инциденције НРФ и величине инфаркта [35,36], али подаци о њиховој ефикасности на хуманој популацији за сада нису доступни.

На Слици 1.2. дат је шематски приказ нормалне морфологије капилара у условима очуваног коронарног протока (а), као и патолошких промена које захватају ендотел капилара током исхемије (б), и реперфузије (в) [16].



**Слика 1.2. Микроваскуларна ендотелна дисфункција код болесника са СТЕМИ током исхемије и реперфузије**

### 1.3.3. Реперфузиона повреда

Реперфузиона повреда је сложен процес који погоршава микроваскуларну дисфункцију код СТЕМИ болесника и у кључној мери доприноси настанку НРФ [23]. На експерименталним анималним моделима је показано да након 90 минута оклузије коронарне артерије и уклањања лигације, већ након неколико секунди од успостављања реперфузије могу се детектовати реперфузиони дефекти, најизраженије присутни у субендокардном делу миокарда са пропагацијом према субепикардном слоју [5]. Ултраструктурна анализа ових дефеката је показала присуство мембрански везаних мехурића (енг. *blebs*) који деформишу ендотелни слој у капиларима и малим крвним судовима опструирајући њихов лумен [23]. Ови мехурићи представљају локализована подручја отока ендотела. Осим тога виђена су и друга оштећења ендотела, укључујући и дифузни оток ендотела, губитак пиноцитичних везикула, видљиве пукотине у

ендотелном слоју са накупинама тромбоцита, фибринских нити, неутрофила, екстраћелијских накупина еритроцита и ваљкастих формација. Местимично је виђена и опструкција капилара услед екстраваскуларне компресије од стране отечених миоцита, што такође доприноси настанку НРФ [23]. Током реперфузије реактивна хиперемиа са нормо-осмоларном крвљу изазива даље погоршање едема, које је било присутно већ током исхемије, али током наредних неколико сати долази до смањења интерстицијумског едема због испирања катаболита и смањења осмотског градијента између интерстицијума и интраваскуларног одељка [37]. Рану фазу едема прати секундарни талас едема који је првенствено последица повећане микроваскуларне пермеабилности и повећаног инфлуksа инфламаторних ћелија [38]. Овај бимодални модел едема миокарда је потврђен како на анималним моделима [39] тако и у хуманој популацији [40]. Допунске студије су показале да ултраструктурне абнорамалности микроваскулатуре настају након иререверзибилног оштећења миоцита [41]. *No-reflow* зоне настају унутар авиталних подручја миокарда које се боје трифенил-тетразолиум-хлоридом (*TTH*), и ове зоне имају тенденцију ширења током првих сати од успостављања реперфузије [42], што подупире актуелно мишљење да је НРФ манифестација доминантно реперфузионе повреде.

Током поновног успостављања коронарног протока, између осталог долази до накупљања тромбоцита и неутрофила у коронарној микроциркулацији. Следствена комплексна међуигра између инфламаторних медијатора, неутрофила, тромбоцита и ендотела доводи до ослобађања слободних кисеоничних радикала, продужене вазоконстрикције коронарне микроциркулације и супероксидима појачане инфламације, које такође доприноси реперфузионој повреди [16,23]. Неутрофили и тромбоцити имају важну улогу у механизму реперфузионе повреде, од механичке опструкције коронарне микроциркулације, преко ослобађања слободних кисеоничних радикала и протеаза до оштећења ендотела и интерстицијума [42]. Оштећене ендотелне ћелије, неутрофили и тромбоцити ослобађају велики број фактора који промовишу интензивну и пролонгирану вазоконстрикцију микроциркулације. За неутрофиле је показано да су главни извор оксидативног стреса у миокарду након дуготрајне исхемије и реперфузије [10]. *Takahashi* и сар. [43] су открили да је број неутрофила повезан са микроваскуларном дисфункцијом и НРФ. Према томе, инхибиција функције неутрофила и посебно неутрофилима-посредованог оштећења ендотелних ћелија би могла бити један од важних фактора у превенцији реперфузионе повреде. У том смислу је и испитивана улога природних антиоксиданаса у превенцији НРФ и утврђено је да су болесници са НРФ имали снижене вредности витамина Ц, витамина Е и глутатион-пероксидазе пре пПКИ [44]. Ентотелин-1 (*ET-1*) је најпотентнији коронарни вазоконтриктор (укључујући и ефекте на артериоле) и такође појачава адхезију неутрофила за ендотел и индукује ослобађање еластаза, једног од кључних фактора НРФ [16]. У вези с тим је и потврда да базалне вредности *ET-1* пре пПКИ представљају један од независних предиктора НРФ [45]. На анималном моделу су потврђени протективни ефекти селективног антагониста *ET-1* на редукуцију НРФ [46]. Реперфузија узрокује и значајне промене у хомеостази калцијума са нагомилавањем калцијума унутар миоцита преко  $Na^+/H^+$  измењивачког система, што доводи до неконтролисане хиперконтракције и отварања пора на митохондријама које контролишу пермеабилност (енг. скр. *m-PTP*) што додатно доприноси нагомилавању калцијума [47]. Наведене промене узрокују повећање интерћелијских пукотина и повећање васкуларне пермеабилности за велике молекуле. Следствено томе, блокада *m-PTP* би могла да представља потенцијални терапијски циљ за НРФ [16]. У складу са наведеним је и интересантан податак да циклоспорин, као блокатор *m-PTP*, редукује зону инфаркта и до 20% примењен пре пПКИ [48]. Осим ћелијских спојева, реперфузија повећава и

количину матрикс металопротеаза (*MMP*)-2 и (*MMP*)-9 које имају способност деградације колагена у базалним мембранама и на тај начин додатно повећавају васкуларну пермеабилност [49-51].

Улога тромбоцита у реперфузиој повреди је такође важна и посредована је кроз више механизма: агрегација тромбоцита и формација микротромба у микроциркулацији, ослобађање вазоконстриктора попут тромбоксана А<sub>2</sub>, агрегација тромбоцита и леукоцита, као и ослобађање екстраћелијских везикула (егзозоми, микровезикуле, апоптотичне везикуле) које могу појачати инфламацију [16,23]. Додатно дејство које тромбоцити имају је и стимулација на исхемију сензитивних спиналних аферентних нерава [23].

Перицити су периваскуларне ћелије присутне дуж ендотела капилара и венула [52]. Ове ћелије је тешко разликовати од осталих муралних ћелија, али комбинацијом морфологије, анатомске локализације, ко-експресије појединих маркера и функционално, могуће их је разликовати [53]. Њихова улога је посебно значајна у церебралној микроваскулатури [52], али и у срцу су веома присутни и њихову улогу у реперфузиој повреди миокарда су потврдили *O'Farrel* и *Attwell* [54]. Они су наине показали да након оклузије *LAD* у трајању од 45 минута и реперфузије од 15 минута, у 40% капилара изостаје перфузија док у преосталим капиларима долази до смањења перфузије за 50% упркос потпуној патентности епикардне коронарне артерије. Хистолошко бојење је открило одсуство леукоцита и еритроцита у оклудираним капиларима. Супротно овоме, неперфундовани капилари су нађени у близини перицита, који су идентификовани преко експресије неурон-глијалног (*NG*)-2 антигена. У близини перицита лумен капилара је био редукован, што имплицира да се перицити у миокарду активно контрахују током исхемије, смањујући на тај начин микроваскуларну перфузију [54]. Иако молекуларни и целуларни механизми у основи овог процеса нису још увек потпуно разјашњени, интересантно је да интравенска инфузија аденозина започета пре реперфузије смањује контракцију капилара на местима перицита, смањујући на тај начин и опструкцију капилара са 40% на 30%, што значајно поправља микроваскуларну перфузију [55].

Најтежи степен оштећења микроциркулације представља интрамиокарда хеморагија (*ИМН*) која доводи до деструкције коронарних капилара и екстравазације еритроцита у миокард [56]. На анималном моделу је доказано присуство *ИМН* у централној зони инфаркта са смањењем према периферији [57]. *ИМН* се осим хистолошки може дијгностиковати и магнетном резонанцијом, са високом корелацијом обе методе [58]. У студији *Bulluck*-а и сар. [59] 80% болесника са микроваскуларном опструкцијом на магнетној резонанцији су имали и знаке *ИМН*. *ИМН* настаје већ унутар 4 - 12 сати након реперфузије и достиже врхунац у првој недељи, што је утврђено хистолошким анализама на анималним моделима [60].

#### 1.3.4. Индивидуална осетљивост

Индивидуална предиспозиција на микроваскуларну повреду, генетска или стечена, може повећати ризик од реперфузионе повреде микроциркулације. Познати традиционални фактори ризика за коронарну болест, дијабетес мелитус, хипертензија, хиперхолестеролемија и пушење, су већ дуго година били повезивани са појавом акутног инфаркта миокарда и ендотелном дисфункцијом [16,23,26]. Сматра се да је ова повезаност последица смањене биолошке доступности азот-моноксида и повећаног стварања слободних кисеоничних радикала.



Дијабетес мелитус је метаболичка болест са макро и микроваскуларним компликацијама и болесници са дијабетесом имају 2 до 4 пута повећан ризик од кардиоваскуларних догађаја [61]. Системска ендотелна дисфункција и коронарна микроваскуларна дисфункција имају кључну улогу у настанку кардиоваскуларних компликација [62]. Познато је да инсулин у физиолошким концентрацијама повећава коронарну микроваскуларну перфузију [63], док постојање инсулинске резистенције у дијабетесу супотно томе доприноси погоршању микроваскуларне функције. Ипак, код болесника са СТЕМИ претходно постојање дијабетеса није само по себи удружено са појавом микроваскуларне дисфункције [23]. Супротно овоме, хипергликемија код болесника са СТЕМИ на пријему, пре пПКИ, је увек удружена са појавом микроваскуларне опструкције, што је доказано методом магнетне резонанције [64]. Из овога следи да је хипергликемија, пре него дијабетес, кључни фактор у настанку микроваскуларне опструкције [23]. Хипергликемија доводи до оштећења ендотела путем промена на нивоу интраћелијских сигналних путева, нагомилавања токсичних метаболита, промене осмолалности, повећања оксидативног стреса и појачаног ослобађања инфламаторних цитокина [65]. Ипак, резултати истраживања са терапијском применом метформина пре реперфузије на анималним моделима су показали неконзистентне резултате. Код пацова је примена метформина пре реперфузије довела до смањења инфарктне зоне [66], док су код свиња изостали позитивни ефекти метформина [67]. У две велике рандомизоване клиничке студије *OASIS-6* и *CREAT-ECLA* примена терапије глукоза-инсулин-калијум није имала позитиван утицај на преживљавање, док обим микроваскуларне дисфункције у овим студијама није процењиван [68]. Слични резултати су добијени и са применом глукагону сличног аналога пептида-1, са позитивним резултатима у редукцији величине инфаркта у експерименталним анималним студијама и изостанком овог позитивног ефекта у клиничким студијама код болесника са СТЕМИ [69].

Хипертензија је снажно повезана са кардиоваскуларним морталитетом. Такође, болесници са СТЕМИ и пре-егзистентном хипертензијом имају лошију прогнозу у смислу кардиоваскуларних догађаја и морталитета [70]. Хипертензија је повезана са оштећеном ендотел-зависном вазодилатацијом, углавном путем смањене биолошке расположивости азот-моноксида и повећане продукције слободних кисеоничних радикала. Ипак, процена реперфузионе повреде инвазивним коронарним методама као и магнетном резонанцијом није потврдила повезаност пре-егзистентне хипертензије и микроваскуларне опструкције [23].

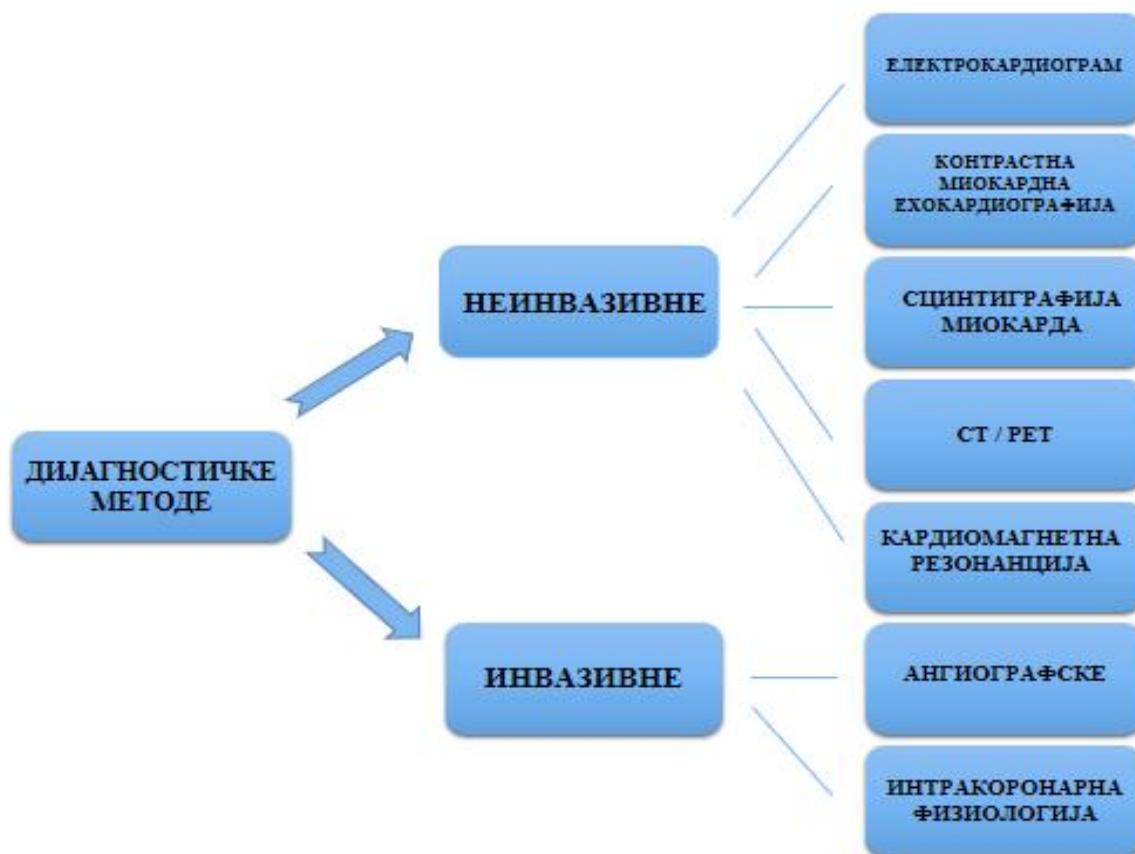
Хиперхолестеролемија је такође удружена са смањеном биолошком расположивошћу азот-моноксида [71]. У експерименталним моделима исхемијско-реперфузионе повреде код зечева који су били на дијети обогаћеној холестеролом, утврђена је већа зона инфаркта и већа подручја микроваскуларне опструкције бојењем са тиофлавином *S* у односу на зечеве без хиперхолестеролемије [72]. У хуманој популацији веза пре-егзистентне хиперхолестеролемије и пост-исхемијске микроваскуларне дисфункције је мање јасна. *Reindl* и сар. [73] су показали удруженост хиперхолестеролемије и микроваскуларне дисфункције потврђене магнетном резонанцијом, док су пак *Iwakura* и сар. [74] показали да је инциденција НРФ дијагностикована контрастном ехокардиографијом била једнака код болесника са и без хиперхолестеролемије. Такође, и резултати код болесника са СТЕМИ који су пре инфаркта били на хроничној терапији статинима су контраверзни [74].

Одавно је познато да пушење има негативан ефекат на макро и микроваскуларну функцију. Осим ендотелне дисфункције пушење индукује и про-тромбогено стање [75]. Како пушење утиче на пост-исхемијску микроваскуларну дисфункцију је мање јасно, па чак и контрадикторно. У мултицентричној, проспективној студији активних пушача

са првим СТЕМИ, инциденција *IMH* процењивана магнетном резонанцијом је била већа код пушача у односу на непушаче [76], док је налаз микроваскуларне опструкције био једнак у обе групе. Супротно овоме, *Reinstadler* и сар. [77] и *Haig* и сар. [78] су показали да је инциденција и обим микроваскуларне опструкције и *IMH* био компарабилан код пушача у односу на непушаче. Додатне студије су неопходне како би се ефекат пушења на појаву НРФ у потпуности разјаснио.

#### 1.4. Дијагностичке методе за *no-reflow* феномен

Велики број досадашњих студија је показао улогу и значај различитих метода за дијагностику НРФ (Слика 1.3.) [9,13,16]. Све ове методе се у основи могу поделити на инвазивне и неинвазивне. Инвазивне методе се примењују у кататеризационој сали непосредно током извођења коронарографије и перкутане коронарне интервенције и обухватају ангиографске визуализационе семи-квантитативне методе и физиолошке квантитативне методе мерења интракоронарног протока и/или притиска у инфарктној артерији.

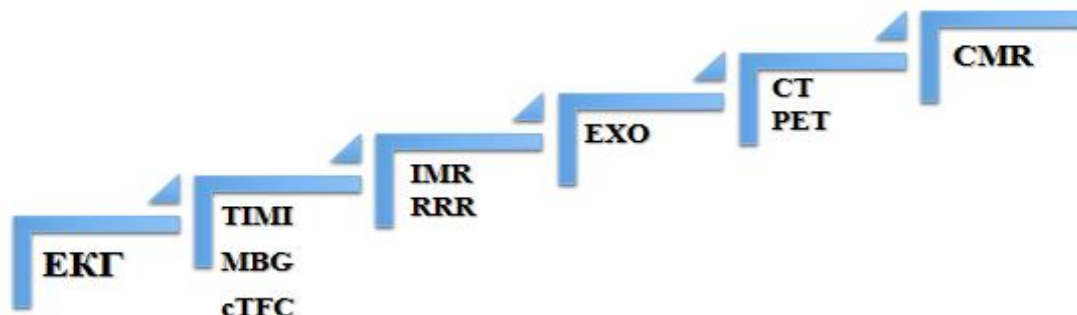


Слика 1.3. Дијагностичке методе за *no-reflow* феномен

Од неинвазивних метода најједноставнија је серијско праћење електрокардиограма (пре и после фармаколошке и/или механичке реперфузије), а напредније методе као што су контрастна ехокардиографија и кардиомагнетна резонанција се могу применити 3-7 дана након примене реперфузионе терапије и хемодинамске и ритмогене стабилизације болесника са СТЕМИ. Сцинтиграфија миокарда (енг. *Single-Photon*

*Emission Computed Tomography, SPECT*) и хибридна техника компјутеризоване томографије (*CT*) и позитронске емисионе томографије (*PET*) су новије *imaging* методе за детекцију НРФ чија употреба је ограничена на мали број центара, и то углавном у истраживачке сврхе.

На Слици 1.4. дат је шематски приказ дијагностичке тачности (сензитивности и специфичности) свих метода који се користе за дијагностику НРФ, од електрокардиограма до кардиомагнетне резонанције [9,13,16].



Слика 1.4. Сензитивност метода у дијагностици *no-reflow* феномена

#### 1.4.1. Ангиографске методе

Последњих тридесетак година у интервентној кардиологији се рутински користи *TIMI* степен протока (енг. *Thrombolysis In Myocardial Infarction flow grade*) као ангиографски семиквантитативни визуелни скоринг систем градације епикардног антеградног протока, са вредностима од 0 до 3 [79]. Комплетни антеградни проток укључујући и дистални део епикардне коронарне артерије означава се као *TIMI 3*. Проток *TIMI 2* представља успорен антероградни проток (енг. *slow-flow*) који обухвата и дистални сегмент коронарне артерије, док проток *TIMI 1* не досеже до дисталног сегмента коронарне артерије. Проток *TIMI 0* представља потпуно одсуство антеградног протока од места оклузије. У бројним клиничким студијама је показано да је финални пост-процедурални проток *TIMI 3* био удружен са значајно мањим бројем нежељених кардиоваскуларних догађаја, бољим клиничким исходом и прогнозом у односу на *TIMI* проток  $\leq 2$  [80,81]. Ангиографска процена *TIMI* протока је брза и једноставна, али више од половина болесника са нормалним *TIMI 3* протоком имају знаке микроваскуларне дисфункције на магнетној резонанцији [82], тако да очуван *TIMI* проток није довољно сензитиван показатељ очуваности микроваскуларне циркулације. Осим тога, *TIMI* проток има високу интерпосматрачку варијабилност и слабу интерпосматрачку поузданост.

Кориговани број *TIMI* фрејмова (енг. *corrected TIMI frame count, cTFC*) је метод процене коронарног протока који обезбеђује квантитативни индекс којим се оцењује број фрејмова потребних да контраст досегне стандаризовани дистални оријентир. Предност *cTFC* је квантитативна процена протока, висока репродукцибилност и ниска интра- и интерпосматрачка грешка [83]. Међутим, прогностички значај овог параметра до сада није јасно потврђен.

Степен миокардног бојења (енг. *myocardial blush grade, MBG*) је семиквантитативни ангиографски визуелни скоринг систем који се користити за процену перфузије миокарда након инјекције контраста и који се бројчано исказује од 0 до 3 [84]. *MBG 0* означава потпуно одсуство контраста у миокарду, *MBG 1* означава

минималну количину контраста у миокарду, *MBG 2* означаја умерену густину контраста у миокарду али која је у поређењу са ипсилатералном или контралатералном не-инфарктном артеријом, док *MBG 3* означава нормалну густину контраста у миокарду која је једнака у поређењу са ипсилатералном или контралатералном не-инфарктном артеријом. *MBG* обезбеђује додатну дијагностичку вредност *TIMI* протоку, јер 2/3 болесника са нормалним протоком *TIMI 3* имају *MBG 0-1* [86]. Осим тога, *MBG* има и прогностички значај, јер је применом мултиваријантне логистичке регресије доказана повезаност *MBG* са преживљавањем болесника независно од *TIMI* протока [87]. Ипак, и постојање нормалног *MBG* не указује са потпуном сигурношћу на адекватну микроциркуларну перфузију, јер је показано да и значајан број болесника са *MBG 2-3* на магнетној резонацији има знаке микроваскуларне опструкције [80,85].

У току су истраживања новијих ангиографских метода за процену миокардне перфузије. *Vogelzang* и сар. [86] су недавно предложили нову компјутерски потпомогнуту квантификацију *MBG* применом квантитативног *blush* евалуатора (енг. *quantitative blush evaluator, QuBE*), за коју су показали да је независни предиктор mortalитета. Флуороскопски асистирани скоринг миокардне хипоперфузије (енг. скраћено *FLASH*) је следећи у низу нових предложених метода процене миокардне перфузије, за који је иницијално показано да је независни предиктор кардијалног mortalитета код болесника са СТЕМИ после 6 месеци, и да има већу сензитивност у односу на *TIMI* проток и *MBG* [87]. Неопходно је истаћи да обе споменуте нове методе захтевају даљу проспективну валидацију.

#### 1.4.2 Интракоронарна физиологија

Функцију коронарне микроциркулације је могуће егзактно проценити мерењем интракоронарног притиска и/или протока. Пре мерења је неопходно применити интракоронарно нитроглицерин како би се постигла максимална вазодилатација епикардне коронарне артерије. Након тога функција и капацитет дисталног микроваскуларног корита се испитује инфузијом вазодилататора као што је аденозин који делује специфично на микроциркулацију. Мерења којима се процењује функционалност микроциркулације су: коронарна резерва протока (енг. *coronary flow reserve, CFR*), индекс микроциркуларне резистенције (енг. *index of microcirculatory resistance, IMR*), хиперемичка микроваскуларна резистенција (енг. *hyperemic microvascular resistance, HMR*), однос резерве отпора (енг. *resistive reserve ratio, RRR*), тренутни нагиб хиперемичке дијастолне брзине протока и притиска (енг. *instantaneous hyperemic diastolic flow velocity pressure slope, IHDVPS*), и коронарни притисак нултог протока (енг. *coronary zero-flow pressure, Pzf*) [23].

Коронарна резерва протока (*CFR*) даје информацију о епикардном и микроваскуларном одељку коронарне циркулације и може се измерити применом интракоронарне жице доплером или термодилуционом техником [88]. Процена микроциркулације применом *CFR* могућа је само уколико на епикардној коронарној артерији нема значајних стеноза. Вредност *CFR* < 2,0 има сензитивност од 79% и специфичност од 34% у односу на микроваскуларну оклузију дијагностиковану магнетном резонанцом [89]. Мерење *CFR* у инфарктној артерији је прогностички маркер опоравка леве коморе након инфаркта миокарда и у корелацији је са дугорочним mortalитетом [90] Ограничење *CFR* је репродукцибилност, јер због укључивања базалног протока у калкулацију, промене срчане фреквенције, крвног притиска и контрактилност леве коморе утичу на добијене вредности *CFR*.

Индекс микроциркулаторне резистенције (*IMR*) је специфичан показатељ функције микроциркулације и на његове вредности не утичу хемодинамске промене или постојање значајних стеноза на епикардној коронарној артерији. У бројним студијама је показано да је *IMR* значајно повишен код болесника са опструкцијом микроциркулације (постојањем *no-reflow* феномена) и специфичнији је предиктор клиничког исхода болесника са СТЕМИ у поређењу са ангиографским предикторима (*TIMI* проток, *MBG*) [91]. Ипак, потенцијални лимитирајући фактор је варијабилност вредности *IMR* због мануелне инјекције физиолошког раствора.

Хиперемичка микроваскуларна резистенција (*HMR*) је мање проучавана код болесника са СТЕМИ у односу на *IMR*. Вредности *HMR*  $> 2,5$  mmHg/cm<sup>-1</sup> су индикативне за присуство микроциркуларне опструкције, са сензитивношћу од 71% и специфичношћу од 63% у односу на магнетну резонанцију [23]. Вредности *HMR*  $> 2.82$  mmHg/cm<sup>-1</sup> представљају снажан предиктор морталитета и рехоспитализације због срчане инсуфицијенције [92]. Потенцијални лимитирајући фактор у примени *HMR* је комплексност доплерског мерења.

Однос отпора протока (*RRR*) мери вазодилаторни одговор коронарне микроциркулације на хиперемички стимулус (аденозин). Вредности *RRR* су значајно снижене код болесника са СТЕМИ [93].

Нове методе у процени микроциркуларне функције су засноване на термодилуционим мерењима протока и отпора применом континуиране инфузије физиолошког раствора кроз специјални коронарни катетер чиме се потенцијално редукује варијабилност избегавањем мануелне инјекције. У току су истраживања два нова индекса: а) *IHDVPS* за који је показано да добро корелише са структуралним променама коронарне микроциркулације, али докази да може детектовати реперфузиону повреду код болесника са СТЕМИ су контраверзни [94,95]; б) *Pfz* детектује екстраваскуларну компресију као последицу повишеног интерстицијског притиска и интрамиокардне хеморагије [96]. Досадашњи подаци конзистентно потврђују предиктивну вредност *Pfz* индекса у акутној фази СТЕМИ и предикцији величине инфаркта [95-97].

### 1.4.3. Електрокардиографија

Електрокардиографски (ЕКГ) мониторинг резолуције *ST* сегмента је најједноставнији начин одређивања адекватности миокардне реперфузије. По најчешће коришћеној класификацији резолуција *ST* сегмента на ЕКГ-у 60 до 90 минута након примарне ПКИ се може окарактерисати на следећи начин: а) некомплетна резолуција означава смањење елевације *ST* сегмента за  $< 30\%$  у односу на вредности пре реперфузије; б) парцијална резолуција означава смањење елевације *ST* сегмента 30 - 70%, и в) комплетна резолуција означава смањење елевације *ST* сегмента  $\geq 70\%$  [98]. Резолуција *ST* сегмента се може процењивати на два начина: мерењем сумираних вредности елевација *ST* сегмента у свим одводима, или мерењем максималног смањења елевације *ST* сегмента само у једном одводу. Обе методе су добро описане и одлично корелишу са вредностима биохемијских маркера некрозе миокарда, величином инфаркта и клиничким исходом [99]. *Angeja* и сар. [100] су показали да серијско праћење електрокардиограма даје добру процену функционалног статуса миокарда након реперфузионе терапије, док су *Poli* и сар. [101] утврдили да слаба резолуција *ST* сегмента на ЕКГ-у заједно са ангиографски сниженим *MBG* код болесника са СТЕМИ након учињене реперфузије, представља маркер лоше прогнозе.

#### 1.4.4. Миокардна контрастна ехокардиографија

*Ito* и сар. [102] су први применили миокардну контрастну ехокардиографију (МКЕ) 1992. године у дијагностици микроваскуларне опструкције у присуству патентне епикардне коронарне артерије. У техници трансторакалне контрастне ехокардиографије користе се мали микро-мехурићи величине  $< 5 \mu\text{m}$  који поседују реолошка својства слична еритроцитима. Ови микро-мехурићи остају заробљени у потпуности унутар микроциркулације и на тај начин омогућавајући процену микроваскуларног оштећења. Раствор са микро-мехурићима се убризгава интравенски континуирано  $1 \text{ ml/min}$  и стабилно стање се успоставља након 2 до 3 минута. Постоје две методе семиквантитативне процене: а) перфузиони скор, и б) ендокардијална дужина трансмуралног дефекта контраста. Применом контрастне ехокардиографије код 16% болесника са *TIMI* 3 протоком се дијагностикује значајно микроваскуларно оштећење [103]. Контрастна ехокардиографија има и извесна ограничења: умерену просторну резолуцију, субјективност у процени, непотпуно покривање леве коморе са субоптималном визуализацијом латералног зида и семиквантитативност процене [104].

#### 1.4.5. Сцинтиграфија миокарда

Сцинтиграфија миокарда је сензитиван дијагностички метод за визуализацију микроваскуларне опструкције у одсуству ангиографског НРФ [105]. Ипак, ограничена доступност опреме и употреба радиоактивних трејсера лимитира рутинску употребу ове методе у клиничкој пракси.

#### 1.4.6. Компјутеризована томографија и позитронска емисиона томографија

Компјутеризована томографија (*CT*) пружа одличну темпоралну и спацијалну резолуцију као *imaging* методе за дијагностику коронарне болести уз високу сензитивност и специфичност [106]. Недавна технолошка унапређења су омогућила употребу *CT* са контрастом за процену пост-инфарктног оштећења миокарда [107].

Хибридна примена комбиновања *CT* са позитронском емисионом томографијом (*PET*) уз употребу 18-флуоро-дезоксиглукозе за демонтстрацију ткивног (глукозног) метаболизма може потенцијално допринети анатомској, перфузионој и функционалној процени исхемијских и инфарктних зона миокарда [108]. Ипак, примена ове методе изискује излагање зрачењу и употреби контраста што може додатно повећати ризик од оштећења бубрега. Осим тога, експертиза у примени *CT* и *PET* у акутном инфаркту миокарда и процени микроваскуларне опструкције није широко распрострањена и примена ових метода је лимитирана за специјализоване, истраживачке центре.

#### 1.4.7. Кардиомагнетна резонанција

Кардиомагнетна резонанција (енг. *cardiac magnetic resonance, CMR*) има водећу улогу у карактеризацији пост-инфарктног оштећења миокарда. Микроваскуларна опструкција се може детектовати са две технике базиране на гадолинијумском контрастном средству: а) касно контрастно појачање, и б) перфузија првог проласка. Обе технике су базиране на инјекцији гадолинијума који има предилекцију ка екстраћелијској дистрибуцији и брзој екстравазацији у интерстицијумски простор [16].

У техници касног контрастног појачања, снимање се врши 10 до 15 минута након интравенске инјекције гадолинијума. Инфарктом захваћени миокард показује појачан сигнал који се визуализује као „светла зона“ у поређењу са нормалним миокардом. Микроваскуларна опструкција (МВО) се приказује као централна тамнија регија унутар „светле зоне“. Овај налаз се означава као касна микроваскуларна опструкција и последица је значајног оштећења микроциркулације који спречава улазак гадолинијума у наведену регију [109]. У другој техници, перфузији првог проласка, коју су први описали *Wi* и *сар*. [110] снимање се врши истовремено са инјекцијом контраста за првих 50 срчаних откуцаја. Хомогено појачање јачине сигнала у нормалном и инфарктом захваћеном миокарду се региструје рано након администрације контраста, а микроваскуларна опструкција се визуализује као подручје смањене јачине сигнала у централној зони инфаркта које перзистира > 2 минута након убризгавања контраста. Овај налаз се означава као рана микроваскуларна опструкција. Мишљења која је техника супериорнија у погледу квантификације микроваскуларне опструкције су подељена, међутим у литератури преовладава став да је касна микроваскуларна опструкција мање сензитивна у односу на рану микроваскуларну опструкцију јер мале *no-reflow* зоне брзо попримају појачани сигнал због дифузије контраста из околних регија са нормалном микроциркулацијом. Следствено томе, техника детекције ране МВО је сензитивнија у процени величине *no-reflow* зона [111]. Међутим, *Nijveldt* и *сар*. [82] су показали да је само присуство МВО независно од величине, најснажнији предиктор промене глобалне систолне функције леве коморе. Осим тога, промене у регији захваћеној МВО се значајно смањују унутар прве недеље од инфаркта, тако да налаз МВО након тог периода има највећу предиктивну вредност у погледу величине инфаркта и функције леве коморе [112]. Према подацима из литературе, најоптималније време за преглед магнетном резонанцијом је у периоду од 3 до 7 дана након инфаркта, који пружа додатне корисне информације у поређењу са ангиографским параметрима (*TIMI* проток, *MBG*) у раном пост-инфарктном периоду у смислу евалуације функционалног статуса, вијабилности миокарда и прогнозе [113].

### 1.5. Инциденција *no-reflow* феномена

Подаци о инциденцији НРФ у литератури су веома варијабилни и неконзистентни. Велика дискрепанција података о инциденцији НРФ у различитим студијама могла би бити последица: 1) хетерогених студијских популација, 2) примене различитих методологија за дијагностику НРФ, 3) неконзистентности студијских дефиниција НРФ. Осим тога, и у рутинској клиничкој пракси на НРФ се често недовољно обраћа пажња и често остаје препознат. Према варијабилним подацима из литературе, инциденција НРФ се креће код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ у распону од 5 до 65% (реперфузиони НРФ) [114], односно мање од 2% у елективним ПКИ (интервентни НРФ) [115], зависно од примењених критеријума за дијагнозу и сензитивности дијагностичких метода.

Ангиографски НРФ је термин који је искован да нагласи ангиографски начин постављања дијагнозе НРФ и у ширем смислу означава финални коронарни проток *TIMI* < 3, а у ужем смислу *TIMI* 3 уз снижен *MBG* < 3. Инциденција ангиографског НРФ према подацима из литературе такође је високо варијабилна и креће се у распону од 5 до 25% [116].

## 1.6. Клиничке импликације *no-reflow* феномена

Акутни инфаркт миокарда (АИМ) већ деценијама представља најзначајнији узрок морбидитета и морталитета у развијеним земљама. Ипак, током последње две деценије постигнут је веома значајан напредак у дијагностици и лечењу АИМ. Интрахоспитални морталитет болесника са АИМ у Европи се креће ~ 7% (6 - 14% зависно од земље) [117]. Резултати бројних студија су потврдили да је настанак НРФ конзистентно удружен са компликованијим клиничким током и лошијим исходом, као и лошијом раном и касном прогнозом. Морталитет болесника са АИМ у првих годину дана је 10 - 12% [118].

Развој НРФ повећава за десет пута ризик од клиничких компликација [119]. Ране интрахоспиталне компликације се састоје од појаве хемодинамске нестабилности, акутне срчане инсуфицијенције укључујући и кардиогени шок, руптуре миокарда а настају као последица екстензије подручја миокардне некрозе, малигних срчаних аритмија, поремећаја у спровођењу и акутног едема плућа [120]. Фаталне аритмије су примарне компликације болесника са НРФ са највећом учесталашћу током првих сати и смањењем учесталости у каснијем временском периоду. Акутна срчана инсуфицијенција настаје као последица систолне дисфункције леве коморе која је у корелацији са величином миокардне некрозе [121]. Болесници код којих настане НРФ имају повишен и краткорочни и дугорочни морталитет у периоду до пет година. Тако се морталитет болесника са СТЕМИ који развију НРФ креће и до 30.2% у периоду до 5 година [122]. НРФ је независан предиктор нежељених клиничких догађаја болесника са СТЕМИ независно од величине инфаркта, и снажно је удружен са срчаном инсуфицијенцијом и повишеним морталитетом.

## 1.7. Предикција ризика за настанак *no-reflow* феномена

### 1.7.1. Предиспонирајући фактори за настанак *no-reflow* феномена

Велики број иновативних перипроцедуралних модалитета који су у фази испитивања имају за циљ примарно превенцију настанку НРФ, а секундарно ублажавање његове тежине у случају настанка. Због тога је веома важно идентификовати факторе ризика за настанак НРФ и на основу њих проценити ризик код сваког индивидуалног болесника пре пПКИ и следствено томе применити агресивно све доступне превентивне методе. До сада је описан велики број предиспонирајућих фактора повезаних са појавом НРФ. Ради боље систематизације сви предиспонирајући фактори за настанак НРФ могу се класификовани као: демографски, клинички, инфламаторни, ангиографски и процедурални (Слика 1.5.) [9,10,13,16].





**Слика 1.5. Приказ главних предиспонирајућих фактора за настанак *no-reflow* феномена**

Од демографских параметара бројне студије до сада су потврдиле да је старије животно доба најснажнији предиспонирајући фактор за настанак НРФ, односно да се са старењем повећава број коморбидитета а самим тим прогресивно повећава и инциденција НРФ. Тако су *Harrison* и сар. [115] у великој студији са 291380 болесника утврдили да је старост  $\geq 65$  година независан фактор ризика и предиктор настанка НРФ.

У већини студија женски пол је био чешће повезан са појавом НРФ [123]. Настанак НРФ као последица разлика у коронарној анатомији код женског пола зависи од бројних фактора, укључујући хормонске, социјалне, хабитуалне, као и факторе повезане са полним хронозомима [124,125].

У бројним клиничким студијама је показано да су хипергликемија, дијабетес мелитус, хиперхолестеролемија, артеријска хипертензија и бубрежна инсуфицијенција најзначајнији клинички фактори ризика повезани са настанком НРФ [126]. Упадљиво је да су сва ова обољења уједно и фактори ризика за атеросклерозу и коронарну болест. Болесници са акутним СТЕМИ компликованим појавом акутне срчане инсуфицијенције су такође у повишеном ризику од настанка НРФ [127]. Утврђено је да се са порастом *Killip* класе (II-IV) значајно повећава и инциденција НРФ, односно болесници са кардиогеним шоком (*Killip* IV) имају значајно већи ризик од настанка НРФ у односу на оне без срчаног попуштања (*Killip* I) [128]. Атријална фибрилација и хронична срчана инсуфицијенција су такође описивани као предиспонирајући клинички фактори ризика за настанак НРФ [129].

Касна презентација болесника са СТЕМИ у центар за пПКИ односно пролонгирано време исхемије од настанка бола у грудима до постављања дијагнозе СТЕМИ и могућности извођења пПКИ, један је од најважнијих предиспонирајућих фактора за настанак НРФ. Према актуелним препорукама Европског удружења кардиолога време од првог медицинског контакта до успостављања протока односно

отварања оклудирани инфаркте артерије треба да буде  $\leq 120$  минута [130]. Бројне клиничке студије су потврдиле да је пролонгирана исхемија миокарда и последично ширење некротичне зоне независан предиктор настанка НРФ. У вези с тим, *Mazhar* и сар. [131] су показали да је време исхемије  $\geq 4$  сата значајно повезано са развојем НРФ.

Инфламаторни маркери као потенцијални фактори ризика за настанак НРФ су екстензивно проучавани. Повишене вредности *C*-реактивног протеина (*CRP*), повишен броја неутрофила, повишен број тромбоцита, повећан средњи волумен тромбоцита (енг. *mean platelet volume, MPV*), лимфоцитопенија, повишене вредности *D*-димера и повишене вредности проалбумина, су се најчешће наводили као фактори ризика повезани са НРФ [132].

Од ангиографских параметара као потенцијално предиспонирајући фактори за настанак НРФ издвајају се пре свега високо тромботско оптерећење [133] и *TIMI* проток 0-1 [134], затим присуство анеуризми и ектазија на инфарктној коронарној артерији [135], локализација, екстензивност и комплексност *culprit* (инфаркт одговорне) лезије [136], као и *LAD* као инфаркт-одговорна коронарна артерија [137].

Најзад, и одређени процедурани интервентни параметри током извођења пПКИ су се показали као битни предиспонирајући фактори. На првом месту вишеструке балон предилатације и постдилатације, посебно под високим притиском (енг. *high pressure inflation*) а затим и примена дугачких стентова као и стентова са неадекватним, преваходно прецењеним дијаметром (енг. *stent oversizing*) [138,139].

Сви наведени предиспонирајући фактори могли би се класификовати и као променљиви (на које се може утицати), односно непроменљиви (на које се не може утицати). Са клиничког становишта превенције НРФ посебно је битно идентификовати потенцијално променљиве факторе ризика код сваког болесника и уколико постоје третирати их рано и агресивно (хипергликемија, хиперхолестеролемија, високо тромботско оптерећење, акутна срчана инсуфицијенција, хипотензија). И коначно, када се говори о предиспонирајућим факторима за НРФ, треба увек имати у виду да је настанак НРФ комплексан патофизиолошки феномен одређен мултифакторијалним узроцима, односно комбинацијом променљивих и непроменљивих предиспонирајућих фактора.

### 1.7.2. Предиктивни модели за настанак *no-reflow* феномена

У последњих десетак година започета су интензивна истраживања предиктивних модела или скорова ризика који би могли на једноставан и поуздан начин помоћи интервентним кардиолозима да пре пПКИ идентификују болеснике који су у високом ризику од настанка НРФ. И заиста, до сада је публикувано неколико скорова ризика који, ипак нису доживели ширу клиничку примену.

Први предитивни модел су публиковали 2015. године кинески аутори *Wang* и сар [140]. У њиховој проспективној студији конструисали су скор ризика за настанак НРФ базиран на узорку од 1776 болесника. Предиктивни модел је укључио укупно 7 варијабли (3 клиничке, 2 лабораторијске и 2 ангиографске): старост, време од појаве бола до ПКИ, број неутрофила, гликемија, тромботско оптерећење, колатерална циркулација и *Killip* класа. За модел је показано да има добру предиктивну вредност за настанак НРФ.

Следећи предиктивни модел су публиковали исте 2015. године пакистански аутори *Dogan* и сар. [141] који је био базиран на 3 варијабле (1 клиничка и 2 лабораторијске): продужено исхемијско време, хипергликемија и лимфоцитопенија. Овај једноставан модел је конструисан на бази малог узорка од свега 173 болесника.

Турски аутори *Bayramoğlu* и сар. [142] су 2018. године публиковали резултате своје студије у којој су описали нови скор ризика за настанак НРФ код СТЕМИ болесника. Студија је била ретроспективна са укупно 1147 болесника укључених у два центра. Интересантно је да је из једног центра била деривациона група болесника, а из другог центра валидациона група (екстерна валидација). Скор ризика је конструисан на основу укупно 7 варијабли (4 клиничке, 1 ехокардиографска, 2 ангиографске): старост, ејекциона фракција, дужина стента, *SYNTAX* скор, *Killip* класа, тромботско оптерећење, време од појаве бола до отварања артерије. Скор је показао добру сензитивност и специфичност у идентификацији болесника са НРФ пре пПКИ.

Британски аутори *Rossington* и сар. [143] су 2020. године публиковали резултате мале проспективне студије од 173 болесника у којој су тестирали нови предиктивни скор за НРФ назван *NORM PPCI*. Предиктивни модел је био базиран на 4 варијабле (3 клиничке, 1 ангиографска): комплексност циљне лезије, систолни крвни притисак, телесна маса и претходно лечена хипертензија. С обзиром да је скор ризика конструисан на малом броју болесника аутори су нагласили да је потребна даља валидација овог скорa.

Кинески аутори *Yang* и сар. [128] су 2020. године публиковали ретроспективну студију са 1658 СТЕМИ болесника у којој су развили и тестирали нови скор ризика за настанак НРФ. Предиктивни модел је био базиран на укупно 7 параметара (2 клиничка, 1 лабораторијски, 4 ангиографска): старост, претходна неупотреба инхибитора ангиотензин-конвертујућих ензима (скр. *ACE*) или сартана, колатерална циркулација, тромботско оптерећење, дијаметар циљне лезије, тромбоаспирација и гликемија. За овај скор ризика показана је добра дискриминација у идентификацији високо ризичних болесника од настанка НРФ.

Кинески аутори *Yang* и сар. [144] су 2021. године конструисали номограм за предикцију НРФ код старијих болесника са СТЕМИ (старост  $\geq 65$  година, укупно укључено 551 болесника). Скор су конструисали од пет параметара (2 клиничка, 3 ангиографска): иницијални *TIMI* проток, дијаметар циљне артерије, степен колатералне циркулације, пулсни притисак и број ЕКГ одвода са елевацијом *ST* сегмента.

Кинески аутори *Dai* и сар. [145] су 2022. године публиковали нови предиктивни скоринг систем за предикцију НРФ код СТЕМИ болесника. Њихова ретроспективна студија је укључила 2036 болесника, и на основу 6 варијабли (3 клиничке, 3 ангиографске): старост, одсуство преинфарктне ангине, укупно исхемијско време, *TIMI* проток, тромботско оптерећење, *LAD* као инфарктна артерија) конструисали су *PIANO* скор. Интерном валидацијом овог скорa показана је његова висока негативна предиктивна вредност.

Кинески аутори *Liu* и сар. [146] су 2022. године публиковали резултате студије у којој су представили нови скор ризика за предикцију настанка НРФ код СТЕМИ болесника. Скор је изведен на основу узорка од 473 СТЕМИ болесника и базиран је на 4 варијабле (1 клиничка, 3 имунолошке): *Killip* класа  $\geq 2$ , *D*-димер, фибриноген и системски имунски-инфламаторни индекс. Високе вредности овог скорa показале су добар капацитет за предикцију настанка НРФ, интрахоспиталног морталитета, као и нежељених кардиоваскуларних догађаја током једногодишњег праћења.

И коначно 2022. године пакистански аутори *Kumar* и сар. [147] су публиковали ретроспективну студију у којој су конструисали и тестирали нови *RK-SF/NR* скор за предикцију ризика од настанка НРФ. У студији је било укључено 1711 болесника, и скор је био конструисан од укупно 9 варијабли (3 клиничке, 2 ехокардиографске, 4 ангиографске): женски пол, укупно исхемијско време, срчани застој при презентацији, енддијастолни притисак леве коморе, ејекциона фракција леве коморе, проксимална *LAD* као инфарктна артерија, иницијални *TIMI* 0 проток, дужина лезије, тромботско

оптерећење. За овај скор је показано да има добру сензитивност и добру негативну предиктивну вредност.

Оим горе наведених оригинално конструисаних скорова од предиктора специфичних за НРФ, у бројним студијама је тестирана предиктивна вредност раније познатих скорова (*SYNTAX*, *Gensini*, *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc*, *MELD-XI*) развијених за процену ризика у другим клиничким ентитетима (коронарна болест, атријална фибрилација, инсуфицијенција јетре). Ови скорови су тестирани за процену ризика од НРФ самостално, али и у различитим комбинацијама са другим предикторима за НРФ као композитни предиктивни модели. Ипак, треба истаћи да због своје робустности и ниске специфичности, до сада нису стекли ширу клиничку примену.

Ангиографски скорови *SYNTAX* и *Gensini* се користе у процени степена тежине и дистрибуције атеросклеротских сужења на коронарним артеријама [148]. *SYNTAX* скор има одличну предиктивну вредност у процени нежељених кардиоваскуларних догађаја код СТЕМИ болесника [149]. *Magro* и сар. [150] су показали да *SYNTAX* скор > 21 двоструко повећава ризик од настанка НРФ код болесника са СТЕМИ. У директном поређењу *SYNTAX* скор и *SYNTAX II* скор, *Yesin* и сар. [151] су показали да *SYNTAX II* скор има бољу предиктивну вредност за НРФ код СТЕМИ болесника. Бразилски аутори *Matos* и сар. [152] су недавно показали да *Gensini* скор у комбинацији са *SYNTAX* скором има бољу предиктивну вредност у односу на само *SYNTAX* скор.

*CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* скор се користи у процени ризика од можданог удара код болесника са атријалном фибрилацијом [153]. Како је атријална фибрилација један од фактора ризика и за настанак НРФ [129], бројне студије су тестирале и предиктивну вредност овог скор за настанак НРФ код СТЕМИ болесника. *Ipek* и сар. [154] су показали да је *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* скор > 2 снажан предиктор НРФ и интрахоспиталног морталитета болесника са СТЕМИ. Међутим, студија *Zhang*-а и сар. [155] је показала да је нови композитни скор *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-HSF* (који укључује три нове варијабле хиперлипидемију, пушење и породичну анамнезу коронарне болести) сензитивнији у предикцији НРФ код болесника са СТЕМИ у односу на сам *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* скор. Такође, *Rashed* и сар. [156] су показали да је композитивни модел састављен од *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* скор и протоком посредованог процента дилатације брахијалне артерије (као показатеља ендотелне функције) бољи предиктор настанка НРФ од самог *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc* скор.

*Zhang* и сар.[157] су 2022. године тестирали *MELD-XI* скор у предикцији ризика од настанка НРФ и показали да високе вредности овог скор добро корелишу са појавом НРФ и интрахоспиталним морталитетом. Овај скор је иначе предиктивни модел за терминалну инсуфицијенцију јетре и састоји се од два лабораторијска параметра, серумског креатинина и серумског билирубина [158]. Претходно је за овај скор показано да је добар предиктор интрахоспиталног и једногодишњег морталитета код СТЕМИ болесника лечених пПКИ [159,160].

Клиничка применљивост свих до сада предложених скорова ризика у рутинској клиничкој пракси је остала лимитира. За валидацију предиктивне ефикасности предложених скорова ризика потребна су даља тестирања и валидације у будућим проспективним студијама на великим узорцима.

## 1. 8. Превенција *no-reflow* феномена

Превенција НРФ подразумева примену различитих стратегија пре комплетног поновног отварања (реперфузије) оклудираних инфарктне коронарне артерије, с циљем припреме коронарне микроциркулације за реперфузију. Превентивне методе би требало

да буду усмерене према различитим патофизиолошким механизмима настанка НРФ да би биле ефикасне [161]. Ипак, последњих двадесетак година фокус истраживања је био углавном на редукцији величине инфаркта, односно скраћењу времена од врата до балона. Рана реперфузија применом пПКИ и тромболитичким лековима је показала да доводи до редукције величине инфаркта и побољшања клиничког исхода [162]. Међутим, смањивање времена од врата до балона достигло је свој плато и даље смањење не доприноси даљем смањењу морталитета, тако да су потребни нови приступи који би даље побољшали клинички исход болесника са СТЕМИ, с обзиром да је једномесечни морталитет и даље висок, а да једна четвртина старијих болесника након СТЕМИ развије срчану инсуфицијенцију [163]. Према томе, микроваскуларна опструкција и НРФ су главни и још увек нерешени проблеми болесника са СТЕМИ и представљају главни циљ тренутних истраживања везаних за СТЕМИ [161].

Превенција НРФ започиње са контролом фактора ризика код свих асимптоматских пацијената са повишеним кардиоваскуларним ризиком. Најпотентнији ендогени механизам ограничења величине инфаркта је исхемијско прекондиционирање [164]. Бројни фактори ризика, лекови и алкохолна пића могу утицати на исхемијско прекондиционирање. Нитрати имају позитиван ефекат на рано и касно прекондиционирање и њихова хронична примена може код неких болесника спречити настанак оклузивног инфаркта (СТЕМИ) односно довести до његове трансформације у неоклузивни инфаркт (НСТЕМИ). Удаљена исхемија са циклусима интермитентне исхемије екстремитета обезбеђује успешност исхемијског прекондиционирања и кардиопротекције, што је показано у студијама са болесницима подвргнутих ПКИ и коронарној хирургији. Тако је у студији *Botker*-а и сар. [165] показано да удаљено прекондиционирање помоћу интермитентне исхемије руке током 4 циклуса инфлације и дефлације манжетне на надлактици у трајању од по 5 минута доводи до боље презервације миокарда на кардиомагнетној резонанцији у односу на контролну групу без удаљене исхемије. Такође, конкомитантна примена морфина током пПКИ позитивно утиче на удаљено прекондиционирање [166]. Коначно, доказано је да удаљено прекондиционирање утиче и на комплексне функције адхезивних молекула на неутрофилима [167].

Ефикасан систем организације хитне медицинске помоћи омогућава редукцију исхемијског времена и представља кључну карику у превенцији величине инфаркта и компликација код свих болесника који захтевају примену хитне реперфузионе терапије, пПКИ или фибринолизе. Сходно томе, према актуелним *ESC* препорукама за лечење болесника са СТЕМИ, време од првог медицинског контакта до успостаљања дијагнозе СТЕМИ на ЕКГ-у треба да буде  $\leq 10$  минута, а време до реперфузије  $\leq 120$  минута [130]. Штетни ефекти прологиране исхемије могу бити потенцијално лимитирани лековима који модулишу миокардну потрошњу кисеоника (метопролол) [168]. Извесни корисни ефекти карведилола, фосиноприла и валсартана на коронарни НРФ и величину инфаркта су доказани у анималним студијама [25,32], међутим подаци о корисности ових лекова у клиничким условима на НРФ до сада нису публиковани.

Аденозин је лек са потентним вазодилататорним, анти-инфламаторним и анти-тромбоцитним дејствима и као такав до сада највише испитиван у клиничким студијама у смислу превенције НРФ. Ране експерименталне студије са аденозином су показале корисно дејство у редукцији величине инфаркта и поправљању функције миокарда захваћеног исхемијом [169]. Касније студије у хуманој популацији су потврдиле ове ефекте и показале да ови корисни ефекти настају као последица редукције неутрофилима посредованог оштећења ендотела у коронарној циркулацији. Досадашње студије са аденозином су показале да позитивни ефекти аденозина у превенцији НРФ зависе пре свега од дозе и начина примене, односно само примена високих доза

аденозина администрираних интракоронарним путем показују обећавајуће резултате [173]. У складу са овим *Marzili* и сар. [170] су показали да интракоронарна примена 4 mg аденозина пре поновног комплетног отварања артерије значајно снижава инциденцију НРФ, док у студији *Fokkema* и сар. [171] примена мањих доза аденозина (120  $\mu$ g) након аспирације тромба није показала боље резултате у превенцији НРФ у односу на плацебо. И недавно публикована студија *Sadeghian* и сар. [172] је потврдила значајну редукцију НРФ код болесника који су непосредно пре стентирања примили интракоронарни болус аденозина у односу на болеснике који су добили плацебо. Супротно наведеном, у студији *AMISTAD-II* код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ или фибринолитичком терапијом, није запажена разлика у погледу клиничких исхода, развоја срчане инсуфицијенције, поновљених хоспитализација или укупног морталитета 6 месеци након инфаркта код болесника који су примили аденозин у 3-часовној интравенској инфузији у односу на плацебо [173].

Никорандил је савремени хибридни лек, у фокусу истраживања последњих година у превенцији НРФ. Представља комбинацију АТФ-зависног отварача  $K^+$  канала и никотинамид нитрата, за који је показано да смањује величину инфаркта и инциденцију аритмија након оклузије и реперфузије у експерименталним условима, вероватно механизмом супресије настанка слободних радикала и модулацијом активације неутрофила [174]. Такође, никорандил има и вазодилаторна дејства и стимулишуће ефекте на прекондиционирање [175]. Интравенска болус администрација никорандила пре пПКИ показано је да поправља ангиографске индексе НРФ као и клинички исход болесника са СТЕМИ, утичући протективно на систолну функцију леве коморе и редукцију ризика од срчане инсуфицијенције [175]. Недавно публикована клиничка студија је потврдила да и интракоронарна примена никорандила током пПКИ смањује индекс микроваскуларне резистенције, доводећи по повећања коронарне резерве протока [176]. Недавно је и велика мета-анализа која је укључила 18 рандомизованих студија са укупно 2055 болесника, потврдила позитивна дејства перипроцедуралне примене никорандила на коронарни проток и редукцију НРФ, као и поправљање систолне функције, бољи клинички исход и прогнозу болесника са СТЕМИ након пПКИ [177].

Верапамил је блокатор калцијумских канала чије дејство је већ веома рано било испитивано у превенцији НРФ. Тако је још 1997. године публикована мала рандомизована студија од 40 болесника са СТЕМИ, у којој су *Tamiyama* и сар. [178] показали да је интракоронарна примена верапамила била удружена са бољом микроваскуларном функцијом која је процењивана миокардном контрастном ехокардиографијом. Међутим, у каснијим истраживања превенције НРФ предност су добили углавном други вазодилатори.

Нитропрурид је директни донор азот монооксида који не подлеже интраћелијском механизму у генерисању азот монооксида [179]. Делује као коронарни вазодилатор и његово дејство траје дуже од дејства аденозина. У студији *Amit* и сар. [180] није показан позитиван ефекат интракоронарне примене нитроприсида у превенцији НРФ и поправљању миокардне перфузије. Међутим, студија *Zhao* и сар. [181] је показала да профилактичка примена нитроприсида заједно са тирофибаром, администрираним преко аспирационог катетера поправља ангиографске показатеље коронарне циркулације и смањује величину инфаркта. Овде треба нагласити да његова примена у превенцији НРФ није до сада екстензивније испитивана.

Осим фармаколошке превенције НРФ и механичка превенција применом мануелне аспирације интракоронарног тромба има значајно место у стратегији превенције НРФ. Позитивни ефекти тромбواسпирације се остварују преко смањења дисталне емболизације [182]. Дистална емболизација оштећује микроциркулацију

механичком опструкцијом, због ослобађања тромботског материјала и компонената плака, спонтано и јатрогено, а осим тога додатно доприноси и вазоконтриктији и пропагацији интракоронарног тромба [182]. Мануелна тромбоаспирација је дуго времена представљала главну стратегију интервенције у СТЕМИ са великим тромботским оптерећењем. Ипак, после почетних обећавајућих резултата приказаних у *TAPAS* студији [183], касније студије *TOTAL* [184] и *TASTE* [185], као и мета-анализа [186] ове три велике студије су показале да рутинска примена тромбоаспирације не побољшава клинички исход. Ипак, у подгрупи болесника са високим тромботским оптерећењем, тромбоаспирација је показала позитиван утицај на смањење дисталне емболизације и морталитета [186].

Уређаји за дисталну протекцију се већ дуго користе у елективним перкутаним коронарним интервенцијама на венским графтовима у спречавању интервентног НРФ [187]. Имајући ово у виду, у студији *DEDICATION* испитивана је потенцијала улога уређаја за дисталну протекцију код болесника са СТЕМИ у смислу редукције НРФ [21]. Међутим, резултати ове студије нису показали бенефит примене уређаја за дисталну протекцију код СТЕМИ болесника, те они даље нису ни испитивани у овој индикацији.

Високо тромботско оптерећење повезано је са повишеном коронарном васкуларном резистенцијом, те имплантација стента у овим случајевима повећава ризик од миграције тромба и проксимално и дистално у микроциркулацију што доприноси настанку НРФ. Одложено стентирање је новија стратегија у превенцији НРФ чији је циљ да се одложи имплантација стента за одређени фиксни период док се не успостави стабилан дистални проток [188]. Овај период одлагања омогућава постепену ресорпцију тромба, побољшање *ТМ* протока, смањење вазоспазма и смањење перипроцедуралних компликација због успореног протока. Ипак, са друге стране постоји и потенцијални ризик од поновне оклузије инфарктне артерије у периоду чекања, који се може редуковати применом парентералне антикоагулантне терапије и *GPIIb/IIIa* инхибитора. Додатна мана одложеног стентирања је и потреба за две процедуре које продужавају хоспитализацију и повећани трошкови лечења. *DEFER-STEMI* студија [189] је била прва рандомизована студија која је показала бенефит одложеног стентирања у смислу редукције НРФ и побољшања МВО на кардиомагнетној резонанцији, али каснија велика *DANAMI 3-DEFER* студија [190] са 1200 болесника није потврдила бенефит у смислу клиничког исхода као ни побољшање МВО на кардиомагнетној резонанцији, уз истовремено повећан ризик од ране поновне оклузије (реинфаркта). Ипак, код болесника код којих је дужина лезије / стента била већа од 24 *mm*, одложена стратегија је сигнификантно редуковала величину инфаркта [190]. Резултати недавне мета-анализе *Cassese-a* и сар. [191] у којој су анализирани резултати 4 рандомизоване студије, је показала да одложено стентирање побољшава ангиографске показатеље протока без утицаја на клинички исход. Истовремено, проучавано је и колико дуг треба да буде временски интервал за одложено стентирање, и он се кретао у већини студија од 24 до 72 сата, изузев у студији *INNOVATION* где је био 7 дана [192]. Ипак, већина истраживача сматра да је временски интервал од 24 до 48 сати сувише кратак за дисолуцију тромба и да је оптимални временски интервал за постизање бенефита ове стратегије 5 - 7 дана [130].

Предилатација инфарктне лезије и инфарктне артерије пре стентирања може довести до дислокација атеросклеротског дебриса и коронарног тромба и настанак НРФ [193]. Директно стентирање без претходне предилатације је још раних 2000. -тих година предложено као стратегија превенције НРФ [194]. Међутим, директно стентирање без предилатације може да резултује неадекватном експанзијом стента. Такође, резултати директног стентирања су се показали контраверзним. *Dudek* и сар. су у студији *PIHRATE* предложили стратегију директног стентирања након мануелне

тромбоаспирације која је довела до побољшања коронарне микроциркулације, што је потврђено побољшањем *MBG* [195].

Ризик од дисталне емболизације повезан је примарно са величином тромботског оптерећења које се може редуковати осим тромбоаспирацијом и применом *GPIIb/IIIa* инхибитора [190]. *Abciximab* и *epifibatid* поправљају микроваскуларну функцију када се примене интракоронарним путем због високих локалних концентрација које омогућавају дифузију ових лекова унутар интракоронарног тромба [196]. Ови лекови најбоље поправљају миокардну перфузију ако се примене пре балон дилатације и дислокације тромба и уколико се администрорају у контринуираној интравенској инфузији најмање 12 сати после пПКИ. Међутим, у *AIDA STEMI* студији није потврђена значајност редукције стопе НРФ везано за пут примене ових лекова (интракоронарно *vs.* интравенски) [197].

*P2Y12* инхибитори имају такође важну улогу у редукцији дисталне емболизације код високог тромботског оптерећења [198]. С обзиром да они тренутно представљају интегрални део савременог медикаментног лечења СТЕМИ, тешко је проценити њихов додатни утицај на НРФ. Ипак, *PLEO* студија [199] је недавно показала бољи опоравак микроваскуларне функције, мерењем *IMR*-а код болесника који су лечени тикагрелором у поређењу са клопидогрелом. Ови налази се поклапају са резултатима велике мета-анализе [200] која је потврдила већи бенефит тикагрелора у односу на клопидогрел у редукцији НРФ и нежељених кардиоваскуларних догађаја, без значајног повећања ризика од крвављења.

Потенцијални бенефит интракоронарне примене фибринолитика у превенцији и терапији НРФ је такође био предмет истраживања, и упркос резултатима мета-анализе [200] да је циљана интракоронарна примена фибринолотичке терапије безбедна, рандомизована студија *T-TIME* је показала да примена ниских доза алтеплазе интракоронарно не побољшава МВО [201]. Важно је нагласити да иако примена фибринолитика с једне стране смањује дисталну емболизацију, она с друге стране може погоршати интрамиокардну хеморагију, тако да се рутинска примена не препоручује [182].

Бројне студије су до сада потврдиле повезаност хипергликемије и НРФ, независно од претходне гликемијске контроле евалуиране преко вредности *HbA1c*, сугеришући директне штетне ефекте хипергликемије на реперфузиону повреду [182]. И заиста, оптималан и промптни третман хипергликемије је важан циљ у превенцији НРФ. У складу са наведеним и резултати *DIGAMI* студије су потврдили да је перипроцедурална редукција нивоа гликемије значајно повезана са редукцијом величине инфаркта [202].

Статини су савремени лекови у терапији хиперлипидемије, потенцијално ефикасни и у редукцији реперфузионе повреде. У складу с тим, *Iwakura* и сар. [203] су показали да је дуготрајна примена статина код болесника са и без хиперхолестеролемије била удружена са нижом стопом настанка НРФ и бољим функционалним опоравком миокарда након инфаркта.

Примена терапијске хипотермије је новији нефармаколошки и још увек експериментални приступ у превенцији НРФ [182], поправљању исхода и прогнозе болесника са СТЕМИ, базирана на резултатима експерименталних студијама у којима је показано да иницијација хипотермије непосредно пре реперфузије инфарктне артерије значајно редукује инциденцију НРФ без утицаја на величину инфаркта [204]. Редукција НРФ увођењем болесника у хипотермију након реперфузије велике епикардне коронарне артерије смањује експанзију инфаркта и нежељеног ремоделовања леве коморе (укључујући и дилатацију), што консекутивно утиче и на редукцију појаве срчане инсуфицијенције и морталитета [205]. Ипак, досадашње



клиничке студије *CHILL-MI* [206], *VELOCITY* [207] и *COOL-AMI* [208] нису потврдиле бенефит у смањењу величине инфаркта и МВО, већ напротив већи број нежељених кардиоваскуларних догађаја.

Хипероксемична реперфузија у превенцији НРФ је савремени алтернативни приступ, тренутно у фази премаркетиншког одобрења од стране здравственог регулатора у Сједињеним Америчким Државама [182]. Инфузија супер сатурисаног кисеоника током 90 минута након завршене пПКИ код болесника са СТЕМИ је испитивана у студији *AMINOT I* и показала је безбедност [209], као редукују величине инфаркта [210] у студији *AMINOT II*. Недавно публиковани резултати *IC-HOT* студије су потврдили побољшање клиничког исхода, редукују срчане инсуфицијенције и редукују морталитета у једногодишњем праћењу [211].

Осим напред наведених, проучавана је примена и бројних других агенаса у превенцији НРФ са контраверзним резултатима, али су потребне додатне рандомизоване студије како би се потврдило њивово потенцијално корисно дејство. *FX06* је хумани пептид за који је у *FIRE* студији показано да смањује МВО испитивану кардиомагнетном резонанцијом [212]. Примена лираглудита у односу на плацебо је смањила инциденцу НРФ [213]. Такође, примена аналога *GLP-1* побољшава гликорегулацију, смањује инфламацију и поправља ендоделну дисфункцију што све доприноси превенцији НРФ [214]. Примена еритропоетина у експерименталним условима редукује апоптозу, супримира инфламацију и повећава концентрацију азот монооксида, а снижене вредности ендогеног еритропоетина које су нађене код болесника са НРФ [215] подупиру даља истраживања клиничке примене еритропоетина код болесника са СТЕМИ у превенцији НРФ.

Имајући у виду резултате бројних досадашњих студија, доступни подаци сугеришу да је превенција НРФ могућа с тим да је неопходно применити различите фармаколошке и нефармаколошке стратегије, а првенствено високе дозе различитих фармаколошких агенаса интракоронарним путем који делују на различите патофизиолошке механизме настанка НРФ. Уједно, НРФ се може посматрати и као последња баријера пре успостављања оптималне реперфузије код свих СТЕМИ болесника, и због тога превенција НРФ треба да буде примарни циљ јер једном када настане НРФ успешност његовог лечења је, и даље неизвесна [216].

## 1.9. Савремена терапија *no-reflow* феномена

Примена терапијских мера је потребна у случају неуспешне превенције и развоја НРФ. У овом контексту терапијски агенси треба да буду ефикасни током актуелног и прогресивног оштећења миокардне циркулације, а савремена метода пПКИ пружа могућност испоручивања високих локалних доза фармаколошких агенаса директно у инфарктну коронарну артерију, за разлику од традиционалног лечења применом фибринолитичке терапије [182].

Сви болесници са СТЕМИ према актуелним *ESC* препорукама треба да добију двојну анти тромбоцитну терапију, аспирин и *P2Y12* инхибитор пре пПКИ [130]. Прасугрел и тикагрелор су преференцијални потентни *P2Y12* инхибитори, док се клопидогрел примењује када су они контраиндиковани, код болесника који су на хроничној оралној антикоагулантној терапији и код болесника са претходним хеморагијским можданим ударом у анамнези. Кангрелор је индикован код болесника код којих перорална ингестија *P2Y12* инхибитора није могућа [130].

Хепарин се као антикоагуланс примењује перипроцедурално као болус интавенска инјекција у дози од 70-100 *IU/kg/tt* [130] уз праћење терапијских вредности

активисаног времена коагулације (енг. *Activated Clotting Time, ACT*) да би се осигурао антикоагулантни ефекат, које треба да буду у опсегу од 250 до 350 секунди.

Код болесника са високим резидуалним тромботским оптерећењем након иницијалног отварања инфарктне артерије помоћу коронарне жице или балона, актуелне *ESC* препоруке сугеришу да је разумно размотрити примену мануелне тромбواسпирације [130].

Када се постави сумња на развој НРФ током пПКИ на основу *TIMI* протока < 3, основни приоритет је обезбеђивање и потврђивање патентности епикардне инфарктне коронарне артерије. Потребно је одмах искључити друге могуће узроке оклузије као што су коронарна дисекција, миграција тромба и/или вазоспазам [217]. Када се патентност коронарне артерије потврди ангиографском визуализацијом и/или интраваскуларним *imaging* методама, потребно је обезбедити хемодинамску и ритмогену подршку уколико је она неопходна, у случају нагло настале хипотензије и/или брадикардије које често прате настанак НРФ (имплантација интраортне балон пумпе, импела, привремени пејсмејкер). У даљем току лечења *ESC* препоруке сугеришу примену *GPIIb/IIIa* инхибитора као *bail-out* стратегије, интракоронарним или интравенским путем [130]. Код болесника са НРФ који је рефракторан на ове примењене мере, потребно је и либерално администрирати коронарне вазодилататоре [130,217].

Лечење НРФ је веома сложено и неизвесно и подразумева примену фармаколошких и нефармаколошких мера [182,217]. У Табели 1.2. приказани су фармаколошки агенси, начини администрације и дозе које се примењују у лечењу НРФ [182,217].

**Табела 1.2. Фармаколошка терапија *no-reflow* феномена**

ЛЕК	АДМИНИСТРАЦИЈА	ДОЗА
Аденозин	интракоронарно интравенски	50 - 200 µg болус 70 µg/kg/min
Верапамил	интракоронарно	100 - 250 µg болус
Дилтиазем	интракоронарно	400 µg болус
Никардипин	интракоронарно	50 - 200 µg болус
Нитропрусид	интракоронарно	50 - 200 µg болус
Адреналин	интракоронарно	50 - 200 µg болус
Abciximab	интравенски	Болус 0,25 mg/kg Инфузија 0.125 mg/kg/min
Eptifibatid	интравенски	Болус 180 mg/kg Инфузија 2 mg/kg/min
Tirofiban	интравенски	Болус 25 mg/kg Инфузија 0.15 mg/kg/min

Идеални пут администрације лекова у терапији НРФ је интракоронарни преко микрокатетера или *OTW* (енг. *Over-The-Wire*) балона у дисталну коронарну артерију, што смањује нежељене системске ефекте и обезбеђује испоруку лека у микроциркулацију [218]. Посебни дволуменски балони или катерери за тромбектомију омогућавају примену лекова дистално без губитка позиције коронарне жице. Недавно је описана и техника перфорираног семи-комплијантног балона за примену коронарних вазодилататора директно у дистални сегмент инфарктне артерије као алтернатива постојећим стандардним техникама [219].

Вазодилататори (аденозин, нитропрусид, верапамил) се могу примењивати у мултиплим болусима уколико НРФ перзистира и болесник је хемодинамски стабилан [186,217,218]. Може се покушати и примена различитих вазодилататора ако први примењени не доведе до побољшања протока.

Никорандил је савремени коронарни вазодилататор који остварује свој ефекат преко никотинамид нитрата отварајући митохондијалне натријумске канале што доводи до повећања интраћелијске концентрације калцијума. Овај ефекат би могао бити кардиопротективан, пошто је у акутном инфаркту миокарда отварање АТФ-зависних калијумских канала урођени протективни механизам кардиомиоцита на исхемију. Додатно, никорандил модулише и активацију неутрофила и на тај начин остварује позитивно антиинфламаторно дејство у акутном инфаркту миокарда. Када се примени као појединачна интракоронарна инјекција значајно поправља коронарни проток у развијеном НРФ, док примена у интравенској инфузији доводи до побољшања вијабилности миокарда, систолне функције и клиничког исхода. У великој мета-анализи 18 студија *Xu i sar.* [220] су показали да никорандил примењен перипроцедурално превенира НРФ, поправља систолну функцију леве коморе и смањује енд-дијастолни волумен леве коморе, што указује на континуиране ефекте на функционални опоравак након акутног инфаркта миокарда. Тренутно, примена никорандила код болесника са акутним инфарктом миокарда је ограничена и доступна само у појединим европским земљама.

Примена адреналина у терапији НРФ је новија стратегија лечења НРФ, посебно код болесника који су хипотензивни и брадикардни. Позитивни ефекти адреналина у виду побољшања протока, резолуције *ST* сегмента и поправљања ејекционе фракције леве коморе код болесника са рефракторним НРФ базирани су на резултатима нерандомизоване студије *RESTORE* [221]. Недавно публикована студија *Darwish i sar.* [222] је показала да је адреналин једнако ефикасан у односу на аденозин у терапији НРФ, али са бољом дугорочном прогнозом.

*Grancini i sar.* су недавно описали једноставну, алтернативну и иновативну технику *SALINE* у терапији НРФ која се састоји у снажном мануелном убризгавању физиолошког раствора кроз аспирациони катетер супра-селективно у инфарктну артерију захваћену НРФ [223].

Иако је раније доказано да аденозин и нитропрусид побољшавају коронарни проток код болесника са СТЕМИ и НРФ током пПКИ, они ипак немају позитиван ефекат на смањење морталитета и настанак срчане инсуфицијенције. У рандомизованој, проспективној студији *REFLO-STEMI* показано је да је комбинована примена високих доза аденозина (1-2 *mg*) и нитропрусида (250  $\mu$ g) доводи до повећања нежељених клиничких догађаја у периоду до 6 месеци након интервенције [224].

Као што је већ раније истакнуто, развој НРФ често доводи до изненадног погоршања клиничког стања, што се пре свега огледа у развоју хипотензије и/или брадикардије. У том случају је важно правилно одабрати вазодилататорни лек који би могао да побољша коронарни проток без додатног негативног утицаја на хемодинамику и ритмогени статус. На Слици 1.6. приказан је алгоритам примене фармаколошких агенаса у случајевима настанка хипотензије и брадикардије код болесника са развијеним и рефракторним НРФ [186,217,218].



Слика 1.6. Алгоритам примене коронарних вазодилататора у *no-reflow* феномену

И коначно, иако је *no-reflow* феномен познат већ веома дуго и екстензивно истраживан, тренутно и даље не постоји терапија која би показала јасну ефикасност у смислу редукције нежељених клиничких догађаја. Комбинована примена фармаколошких агенаса и нефармаколошких модалитета, у овом тренутку, чини се као једина стратегија која би могла да побољша прогнозу болесника са развијеним *no-reflow* феноменом (Табела 1.3.) [217.218].

Табела 1.3. Алгоритам у превенцији и терапији *no-reflow* феномена

1.	Стратификација ризика од настанка НРФ и примена превентивних мера
2.	Код сумње на НРФ искључити могуће узроке механичке опструкције и оклузије
3.	Потврдити дијагнозу НРФ
4.	Избежавати агресивну инфлацију стента и постдилатацију балоном
5.	Хемодинамска и ритмогена стабилизација
6.	Администрација ГРПб/Ша инхибитора
7.	Администрација вазодилататора дистално
8.	У рефракторном НРФ примена мултиплих вазодилататора

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА

### 2.1. Циљеви истраживања

- Испитати инциденцију појаве НРФ код болесника са СТЕМИ током пПКИ.
- Испитати повезаност различитих демографских, клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских, лабораторијско-биохемијских, ангиографских и процедуралних параметара са појавом НРФ код болесника са СТЕМИ током пПКИ.
- Упоредити појаву интрахоспиталних компликација и дужину хоспитализације код болесника са СТЕМИ код којих се развио НРФ током пПКИ и код болесника без НРФ.
- Упоредити интрахоспитални, 30-дневни, 6-месечни, 1-годишњи и 3-годишњи морталитет код болесника са СТЕМИ код којих се развио НРФ током пПКИ и код болесника без НРФ.
- На основу утврђених предиктора НРФ конструисати модел за предикцију ризика (скоринг систем) за појаву НРФ код болесника са СТЕМИ пре пПКИ.

### 2.2. Хипотезе истраживања

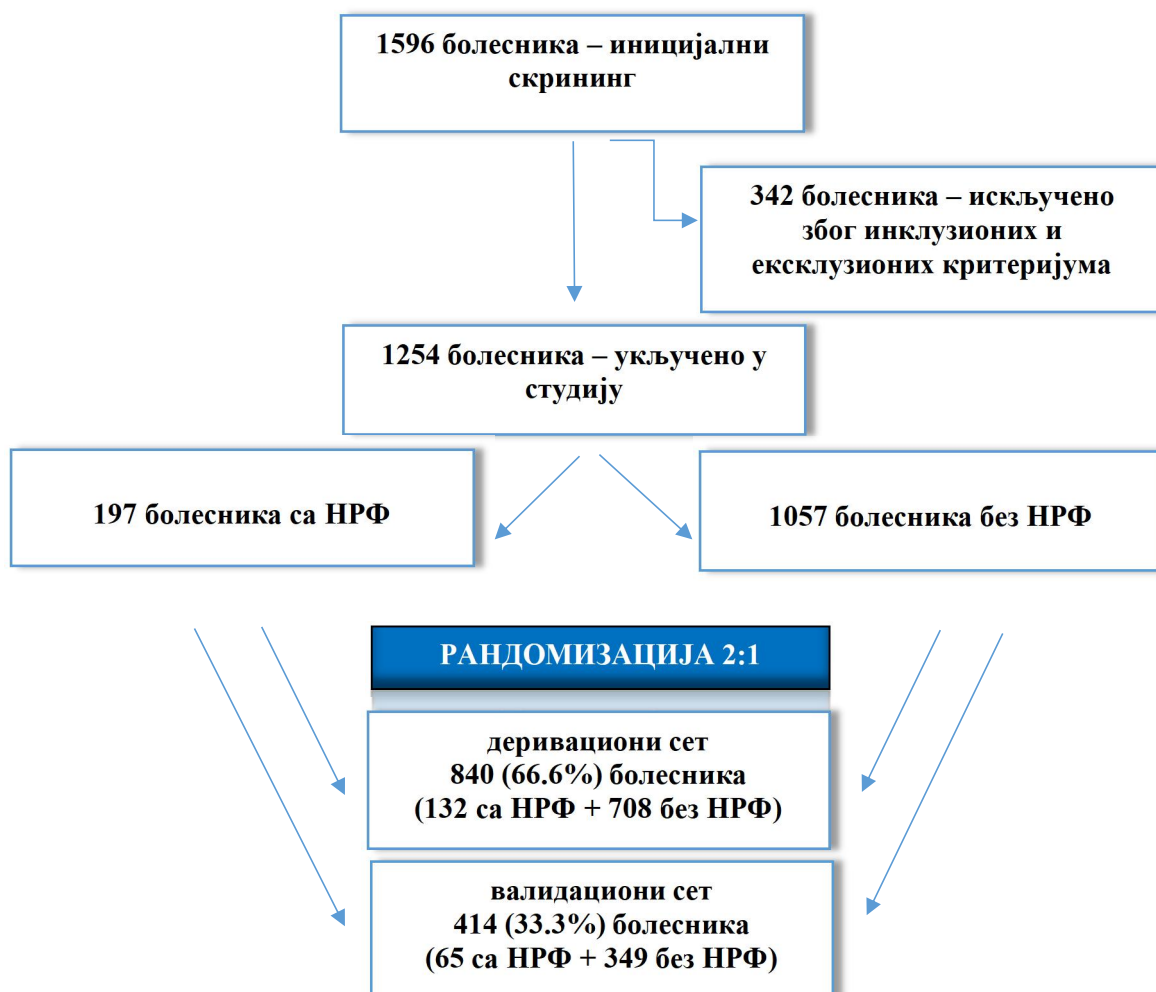
- Инциденција појаве НРФ код болесника са СТЕМИ током пПКИ је  $\geq 15\%$ .
- Постоји повезаност одређених демографских, клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских, лабораторијско-биохемијских, ангиографских и процедуралних параметара са појавом НРФ код болесника са СТЕМИ током пПКИ.
- Код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ код којих се развио НРФ појава интрахоспиталних компликација је чешћа, а дужина хоспитализације већа у односу на болеснике без НРФ.
- Интрахоспитални, 30-дневни, 6-месечни, 1-годишњи и 3-годишњи морталитет болесника са СТЕМИ код којих се развио НРФ током пПКИ је већи у односу на болеснике без НРФ.
- Конструисани модел за предикцију ризика (скоринг систем) за појаву НРФ код болесника са СТЕМИ са одређеном вероватноћом предвиђа појаву НРФ пре пПКИ.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1. Дизајн студије

Студија је дизајнирана као клиничка, опсервациона, неинтервентна, ретроспективног типа, која је обухватила болеснике старије од 18 година са СТЕМИ лечених пПКИ.

Сви консекутивни болесници који су током периода 01.01.2012.- 31.12.2017. године били хоспитализовани у Коронарној јединици Службе кардиологије, Клинике за интерну медицину, Клиничко-болничког центра Земун у Београду, са пријемном дијагнозом СТЕМИ и који су лечени примарном перкутаном коронарном интервенцијом укључени су у иницијални скрининг. Након примене инклузионих и ексклузионих критеријума искључено је 342 болесника, и у студију је регрутовано укупно 1254 болесника. Болесници су даље подељени у две групе према појави НРФ после пПКИ: 197 болесника имало је НРФ и 1057 болесника је било без НРФ. Затим су из обе групе болесници рандомизовани према компјутерски генерисаном рандомизационом коду у две групе у односу 2:1; деривациони сет са укупно 840(66.6%) болесника (132 са НРФ и 708 без НРФ), и валидациони сет са укупно 414 (33.3%) болесника (65 са НРФ и 349 без НРФ). На Графикону 3.1. приказан је дијаграм тока студије.



Графикон 3.1. Дијаграм тока студије

Студија је добила одобрење локалног Етичког одбора КБЦ Земун, одлука број 303/1 од 14.06.2018. године. По протоколу лечења КБЦ Земун, инвазивна кардиолошка дијагностика и интервентне кардиолошке процедуре се изводе искључиво након што болесник потпише информисани пристанак. Због ретроспективног дизајна студије, информисани пристанак болесника за учешће у овој студији није био потребан.

Студијски подаци су прикупљени из архивираних историја болести, *CD*-ромова са записима селективне коронарографије и пПКИ, кардиолошке и интервентне базе података, у просторијама Клинике за интерну медицину, Служба кардиологије, Клиничко-болничког центра Земун у Београду. Прикупљени подаци су унети у посебну студијску базу подата креирану у *Excel*-у, из које је накнадно вршена статистичка обрада података.

### 3.2. Испитивана популација

Болесници су разматрани за рандомизацију ако су испуњавали следеће критеријуме:

#### Критеријуми за укључење у студију:

1. Болесници са СТЕМИ, оба пола, старији од 18 година, лечени пПКИ;
2. Време од настанка бола у грудима до хоспитализације  $\leq 12$  часова;
3. Новонастала перзистентна елевација *ST* сегмента на пријемном ЕКГ у најмање два конкомитантна одвода,  $\geq 2mV$  код мушкараца и  $\geq 0.15mV$  код жена у одводима *V2* и *V3*, односно  $\geq 0.1mV$  у осталим одводима;
4. Динамика пораста и пада маркера некрозе миокарда (*CK*, *CK-MB*, *TnI*);
5. Урађена успешна пПКИ са имплантацијом стента.

#### Критеријуми за искључење из студије:

1. Болесници са акутним инфарктом миокарда без елевације *ST* сегмента (НСТЕМИ);
2. Блок леве гране Хисовог снопа (енг. *Left Bundle Branch Block, LBBB*);
3. Време од настанка бола у грудима до хоспитализације  $> 12$  часова;
4. Болесници који су пре пПКИ лечени тромболитичком терапијом;
5. Болесници са механичким компликацијама инфаркта упућени на хитну кардиохируршку операцију током индексне хоспитализације;
6. Болесници који су имали раније ПКИ;
7. Болесници који су имали раније хируршку реваскуларизацију миокарда (аорто-коронарна бајпас хирургија);
8. труднице;
9. Болесници са малигном болешћу у анамнези;
10. Болесници са коагулопатијама у анамнези;
11. Болесници са очекиваним животним веком мањим од годину дана од дана пПКИ због присуства некардијалног коморбидитета.

### 3.3. Студијске дефиниције

- *No-reflow феномен (НРФ)*: дефинисан је ангиографски на основу два критеријума: 1) успешно механичко отварање оклудираних инфарктних артерија примарном перкутаном коронарном интервенцијом са имплантацијом стента; и 2) перзистентни финални проток *TIMI*  $\leq 2$  на крају пПКИ упркос примени фармаколошке терапије.
- *TIMI проток*: дефинисан је ангиографски од стране *TIMI* (енг. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) студијске групе [79], као *TIMI* 0 - без антеградног протока (тотална оклузија артерије); *TIMI* 1 - слаб антеградни проток са непотпуним приказом дисталног сегмента артерије; *TIMI* 2 - успорен антеградни проток са потпуним приказом дисталног сегмента артерије; *TIMI* 3 - нормалан антеградни проток са потпуним приказом дисталног сегмента артерије.
- *Тромботско оптерећење* (енг. *Thrombus Burden*) *инфарктне артерије*: дефинисано је ангиографски према *Mehta* стратегији [225], као *G0* = без тромба, *G1* = могући тромб, *G2* = мало тромботско оптерећење (димензија тромба  $\leq \frac{1}{2}$  дијаметра артерије); *G3* = умерено тромботско оптерећење (димензија тромба  $> \frac{1}{2}$  и  $< 2$  дијаметра артерије); *G4* = велико тромботско оптерећење (димензија тромба  $> 2$  дијаметра артерије); *G5* = тотална оклузија артерије тромбом.
- *Комплексност culprit лезије на инфарктној артерији*: је дефинисана према класификацији америчких кардиолошких удружења *ACC/AHA* на типове лезија *A*, *B1*, *B2*, и *C* [226].
- *Велико крвављење*: означава крвављење које захтева примену трансфузије крви и/или хируршку интервенцију ради успостављања хемостазе.
- *Коронарне дисекције*: су дефинисане према *NHLBI* критеријумима [227].
- *Успешна перкутана коронарна интервенција (процедурални успех)*: дефинише се као успостављање протока *TIMI* 3 са резидуалном стенозом мањом од 30% након имплантације стента или балон дилатације.
- *Индекс телесне масе* (енг. *Body Mass Index, BMI*): се израчунава према следећој формули,  $BMI = \text{телесна тежина} / \text{телесна висина}^2$ , изражено у  $kg/m^2$ .
- *Killip класа*: означава клиничко градирање степена срчане инсуфицијенције према *Killip-Kimball* класификацији [228]. *Killip* I - одсуство клиничких знакова срчане инсуфицијенције; *Killip* II - аускултаторни налаз инспиријумских пукота на плућима, присутан трећи срчани тон, и знаци повишеног југуларног венског притиска; *Killip* III – плућни едем; *Killip* IV – кардиогени шок или хипотензија [измерени систолни крвни притисак  $< 90 mmHg$  уз периферну вазоконтриктију (олигурија, цијаноза)].



- *Укупно исхемијско време*: означава време од настанка бола у грудима до успостављања протока у инфарктној артерији (до проласка коронарне жице преко *culprit* лезије), изражено у минутима.
- *Време од врата до балона* (енг. *Door-to-Balloon time, DtB*): означава време од тренутка хоспитализације у студијском центру до проласка жице преко инфарктне лезије, изражено у минутима.

### 3.4. Коронарна ангиографија и пПКИ

Коронарографија и примарна перкутана коронарна интервенција су извођене преко традиционалног феморалног или савременог радијалног приступа. Сви болесници су пре интервенције добили ударне дозе ацетил-салицилне киселине (300 mg) и клопидогрела (600 mg) или тикагрелора (180 mg). Нефракционисани хепарин је примењиван перипроцедурално у дози од 70-100 IU/kg. Избор материјала и технике, мануелна тромбواسпирација, инфузија тирофибана, инсерција интра-аортне балон пумпе (ИАБП) и инсерција привременог пејсмејкера су примењивани зависно од клиничке ситуације, коронарне анатомије и према преференцијама и искуству интервентног кардиолога. Све пПКИ су рађене искључиво на инфарктној артерији, осим у изузетним ситуацијама, као на пример у кардиогеном шоку, где су третиране значајне стенозе и на другим епикардијалним коронарним артеријама. Дијаметар инфарктне артерије је мерен квантитативно методом квантитативне коронарне ангиографије (енг. *Quantitative Coronary Angiography, QCA*).

### 3.5. Варијабле које су праћене у истраживању

Независне варијабле овог истраживања су:

1. Укупно исхемијско време;
2. *Killip* класа на пријему;
3. Величина елевације *ST* сегмента на пријемном ЕКГ-у;
4. Тромботско оптерећење (ТО) инфарктне артерије;
5. Иницијални *TIMI* проток пре пПКИ;
6. Финални *TIMI* проток на крају пПКИ.

Зависне варијабле овог истраживања су:

1. Интрахоспиталне клиничке компликације;
2. Интрахоспитални морталитет;
3. Морталитет после шест месеци, једне године и три године од пПКИ;
4. Вршне концентрације *СК*, *СК-МВ* и *TnI* након пПКИ;
5. Ејекциона фракција леве коморе након пПКИ.

Током овог истраживања прикупљене су и остале категорије података:

- Демографски подаци: старост, пол, висина, тежина, индекс телесне масе;

- Анамнестички подаци: претходни инфаркт миокарда, претходна срчана инсуфицијенција, претходни мождани удар, претходна атријална фибрилација, периферна артеријска болест;
- Фактори ризика за коронарну болест: хередитет, пушење, дијабетес мелитус, артеријска хипертензија, хиперлипидемија, бубрежна инсуфицијенција, гојазност;
- Клинички статус на пријему: срчана фреквенција, систолни и дијастолни крвни притисак, реанимација у периоду од настанка бола у грудима до пПКИ;
- Електрокардиографски подаци на пријему: ритам, атриовентрикуларни блок I-III степена, суправентрикуларне и вентрикуларне екстрасистоле;
- Ехокардиографски параметри након пПКИ: енддијастолни дијаметар леве коморе, величина леве преткоморе, дијастолна дисфункција;
- Лабораториско-биохемијски параметри на пријему: C-реактивни протеин, фибриноген, комплетна крвна слика (број еритроцита, леукоцита и тромбоцита), липидограм (укупни холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди), уреа, мокраћна киселина, креатинин, натријум, калијум, гликемија;
- Ангиографски параметри: једносудовна или вишесудовна коронарна болест, болест главног стабла леве коронарне артерије, инфарктна артерија, локализација *culprit* лезије, дијаметар артерије на месту *culprit* лезије, дужина лезије, тип лезије (A, B1, B2, C), присуство ектазија и колатерала;
- Процедурални параметри током пПКИ: време од врата до балона, тромбواسпирација, предилатација (број, степен инфлације и максимални дијаметар балона), постдилатација (број, степен инфлације и максимални дијаметар балона), директни стентинг, стентови (број, степен инфлације и дијаметар), употреба *GPIIb/IIIa* инхибитора, аденозина, верапамила, натријум-нитропрусида, компликације током интервенције, примена интрааортне балон пумпе, примена привременог пејсмејкера;
- Компликације током хоспитализације: срчана инсуфицијенција, аритмије, потреба за инвазивном механичком вентилацијом, бубрежна инсуфицијенција, инфекције, велика крвављења;
- Дужина хоспитализације.

### 3.6. Снага студије и израчунавање величине потребног узорка

При израчунавања величине узорка вођено је рачуна о инциденцији појаве НРФ ( $\geq 15\%$ ) код болесника са СТЕМИ током пПКИ [234], као и основној подели болесника на две групе: група болесника са НРФ и група болесника без НРФ. Такође, у обзир је узета и чињеница да се студија изводи у две фазе: а) утврђивање могућих предиктора НРФ и конструисање скоринг система за стратификацију ризика (деривациони сет,

66.6% података) и б) валидација добијеног скоринг система (валидациони сет, 33.3% података).

За процену величине група је изабран интрахоспитални морталитет регистрован у студији *Kurtul*-а и сар. [229] у којој је анализирано 1206 болесника са СТЕМИ лечених пПКИ. У овој студији морталитет у групи без НРФ износио је 2.1% а у групи са НРФ 16.5%.

Инциденција појаве НРФ ( $\geq 15\%$ ) искоришћена је за одређивање пропорција група (*allocation rate* 1: 0,15). Уз снагу студије од 0.9 (90%) и грешку типа алфа од 0.05 и коришћење одговарајућег програма [230], минималан број болесника износи:

1. Деривациони сет (496 болесника у групи без НРФ, 74 болесника у групи са НРФ; укупно 570 болесника);
2. Валидациони сет (246 болесника у групи без НРФ, 37 болесника у групи са НРФ; укупно 283 болесника).

На поменути начин утврђено је да је за валидну статистичку анализу неопходан студијски узорак од најмање 853 болесника.

### 3.7. Статистичка анализа

За статистичку анализу коришћен је *SPSS* статистички пакет верзија 22.0 за *Windows (Chicago, IL, USA)*. Резултати су приказани у табелама и графиконима уз пропратно текстуално објашњење. Нормалност дистрибуције испитивана је *Kolmogorov-Smirnov* или *Shapiro-Wilk* тестом. За поређење нумеричких варијабли коришћен је *Studentov t* тест, а за потребе неправилне дистрибуције података коришћен *Mann-Whitney U* тест.  $\chi^2$  тест је употребљен за поређење разлика између категоријских варијабли. За анализу међузависности коришћен је *Pearson*-ов корефицијент линеарне корелације као и *Spearman*-ов тест корелације ранга уколико су варијабле биле рангиране вредности. За дефинисање предиктивних фактора за настанак НРФ коришћена је униваријантна као и накнадна мултиваријантна регресиона анализа. Из регресионе анализе, а на основу регресионих коефицијената, формиран је скоринг систем за стратификацију ризика за појаву НРФ. Валидација прогностичког скорја је учињена коришћењем стандардних мера за процену дискриминације (*ROC* крива, енг. *Receiver Operating Curve*) и калибрације (*Hosmer-Lemeshow C*-тест). Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу сигнификантности за ризик од  $\alpha=0.05$ , односно разлика између узорака је сматрана сигнификантном у случају  $p<0.05$ .

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Испитивана популација – деривациони сет

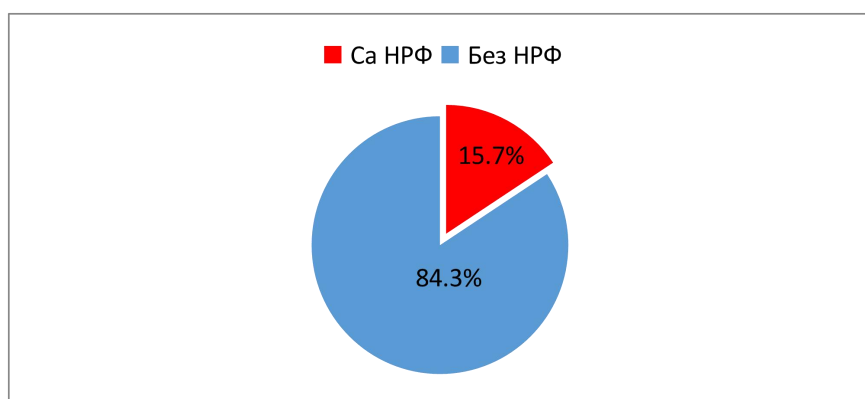
У деривациони сет је укључено укупно 840 болесника, просечне старости  $61.16 \pm 11.77$  година (распон од 23 године до 92 године). Мушкарци су били статистички значајно млађи у односу на жене ( $58.90 \pm 11.18$  vs.  $66.81 \pm 11.33$ ;  $p < 0.001$ ).

Од укупног броја болесника 600/840 (71.4%) су били мушкарци.

#### 4.1.1. Инциденција *no-reflow* феномена

Инциденција НРФ у испитиваној групи болесника у деривационом сету је била 132/840 (15.7%) и приказана је на Графикону 4.1.

Даља статистичка анализа је рађена према подели болесника на две групе према постојању НРФ на крају пПКИ: А) болесници са НРФ, и Б) болесници без НРФ.



Графикон 4.1. Инциденција *no-reflow* феномена

### 4.2. Клиничке карактеристике

#### 4.2.1. Демографски подаци

У обе испитиване групе мушкарци су били чешће заступљени, али без статистички значајне разлике ( $\chi^2=1.740$ ;  $p=0.187$ ). Болесници са НРФ су били значајно старији у односу на болеснике без НРФ ( $t=9.217$ ;  $p<0.001$ ). Обе групе су биле хомогене у односу на индекс телесне масе, телесну висину и телесну тежину (Табела 4.1)

Табела 4.1. Демографски подаци

		Са НРФ n=132	Без НРФ n=708	$\chi^2/t$	p
Пол	Мушкарци (n%)	88(66.7)	512(72.3)	1.740	0.187 <sup>1</sup>
	Жене (n%)	44(33.3)	196(27.7)		
Старост (год)	$\bar{x} \pm SD$	66.81 $\pm$ 11.39	58.90 $\pm$ 11.18	9.217	<0.001 <sup>2</sup>
Индекс телесне масе ( $kg/m^2$ )	$\bar{x} \pm SD$	26.58 $\pm$ 4.59	26.11 $\pm$ 4.07	1.427	0.154 <sup>2</sup>
Телесна висина (cm)	$\bar{x} \pm SD$	172.28 $\pm$ 33.25	173.73 $\pm$ 9.85	1.347	0.178 <sup>2</sup>
Телесна тежина (kg)	$\bar{x} \pm SD$	78.86 $\pm$ 13.38	80.28 $\pm$ 33.25	0.315	0.753 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>- $\chi^2$  тест; <sup>2</sup>Student-ов t-тест

#### 4.2.2. Коморбидитети и фактори ризика

Присуство коморбидитета и фактора ризика код болесника са НРФ и без НРФ је приказано у Табели 4.2. Утврђено је да су дијабетес мелитус ( $\chi^2=5.912$ ;  $p=0.015$ ) и хронична бубрежна инсуфицијенција ( $\chi^2=4.078$ ;  $p=0.043$ ) у значајнијем броју били присутни код болесника са НРФ. Болесници са НРФ су значајно чешће имали и атријалну фибрилацију у анамнези ( $\chi^2=8.493$ ;  $p=0.004$ ). Дистрибуција хипертензије, пушења, хиперлипидемије, хередитета, гојазности, претходног инфаркта миокарда, претходног можданог удара и периферне васкуларне болести је била хомогена у обе групе.

Табела 4.2. Коморбидитети и фактори ризика

	Са НРФ n (%)	Без НРФ n (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Артеријска хипертензија	100 (75.8)	486 (68.6)	2.669	0.102
Дијабетес мелитус	42(31.8)	156(22.0)	5.912	0.015
Пушење	63(47.7)	364(51.4)	0.605	0.437
Хиперлипидемија	39(29.5)	262(37.0)	2.693	0.101
Хередитет	44(33.3)	272(38.4)	1.226	0.268
Гојазност	46(34.8)	252(35.6)	0.027	0.870
Хронична бубрежна инсуфицијенција	8(6.1)	19(2.7)	4.078	0.043
Претходни инфаркт миокарда	9(6.8)	32(4.5)	1.266	0.261
Срчана инсуфицијенција	7(5.3)	21(3.0)	1.886	0.170
Претходни мождани удар	7(5.3)	22(3.1)	1.609	0.205
Периферна васкуларна болест	9(6.8)	28(4.0)	2.166	0.141
Атријална фибрилација	7(5.3)	10(1.4)	8.493	0.004

$\chi^2$  тест

#### 4.2.3. Клинички параметри

Клиничке карактеристике болесника на пријему тј. пре извођења пПКИ су приказане у Табели 4.3. Вредности срчане фреквенце су биле значајно више у групи болесника са НРФ ( $Z=3.670$ ;  $p=0.001$ ), док су вредности систолног крвног притиска ( $Z=3.170$ ;  $p=0.002$ ) и дијастолног крвног притиска ( $Z=3.068$ ;  $p=0.002$ ) биле значајно ниже у групи болесника са НРФ. Кардиопулмонална реанимација пре пПКИ је била значајно чешће заступљена код болесника који су касније, на крају пПКИ развили НРФ ( $\chi^2=4.310$ ;  $p=0.038$ ).

Табела 4.3. Клинички параметри пре пПКИ

	Са НРФ	Без НРФ	$Z/\chi^2$	<i>p</i>
Срчана фреквенца $\bar{x}\pm SD$	85.39±23.96	78.26±18.92	3.670	0.001 <sup>1</sup>
Систолни притисак $\bar{x}\pm SD$	123.28±30.31	132.75±24.81	3.170	0.002 <sup>1</sup>
Дијастолни притисак $\bar{x}\pm SD$	75.57±17.33	80.5±14.33	3.068	0.002 <sup>1</sup>
Реанимација пре пПКИ <i>n</i> (%)	9(6.8)	22(3.1)	4.310	0.038 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U тест, <sup>2</sup> $\chi^2$ -тест

У погледу *Killip* класе болесника на пријему утврђено је постојање високе статистички значајне разлике између болесника са НРФ и болесника без НРФ ( $\chi^2=45.006$ ;  $p<0.001$ ) (Табела 4.4.). Највећи број болесника у обе групе имали су *Killip* класу I са процентуално већим уделом међу болесницима без НРФ (без НРФ 89.1% vs. са НРФ 68.2%). Класа *Killip* II ( $p<0.001$ ), *Killip* III ( $p<0.001$ ), и *Killip* IV ( $p<0.001$ ) су биле статистички значајно заступљеније код болесника са НРФ.

Табела 4.4. Дистрибуција болесника према *Killip* класи

<i>Killip</i> класа	Са НРФ n (%)	Без НРФ n (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
I	90(68.2)	631(89.1)		
II	20(15.2)	47(6.6)		
III	9(6.8)	16(2.3)		
IV	13(9.8)	14(2.0)	45.006	<0.001

$\chi^2$ -тест

#### 4.2.4. Временски параметри исхемије

Временски параметри трајања исхемије су приказани у Табели 4.5. Болесници са НРФ су имали значајно дуже укупно исхемијско време у поређењу са болесницима без НРФ ( $363.84\pm 229.07$  мин vs.  $250.37\pm 172.68$  мин;  $Z=5.067$ ;  $p<0.001$ ). Такође, и време од врата до балона је било значајно дуже код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ ( $46.14\pm 10.22$  мин vs.  $41.77\pm 9.23$  мин;  $Z=5.188$ ;  $p<0.001$ ).

Табела 4.5. Исхемијска времена

	Са НРФ $\bar{x}\pm SD$	Без НРФ $\bar{x}\pm SD$	<i>Z</i>	<i>p</i>
Укупно исхемијско време (мин)	$363.84\pm 229.07$	$250.37\pm 172.68$	5.067	<0.001
Време од врата до балона (мин)	$46.14\pm 10.22$	$41.77\pm 9.23$	5.188	<0.001

*Mann Whitney U* тест

#### 4.2.5. Биомаркери некрозе миокарда

У Табели 4.6. приказане су вредности биомаркера некрозе миокарда из узорка периферне венске крви узете непосредно пре пПКИ. Вредности свих испитаних маркера су биле значајно више у групи болесника са НРФ, и то *СК* ( $Z=3.883$ ;  $p<0.001$ ), *СК-МВ* ( $Z=4.047$ ;  $p<0.001$ ), и *TnI* ( $Z=3.940$ ;  $p<0.001$ ).

Табела 4.6. Биомаркери некрозе миокарда

	Са НРФ $\bar{x}\pm SD$	Без НРФ $\bar{x}\pm SD$	<i>Z</i>	<i>p</i>
<i>СК</i>	$955.59\pm 1710.73$	$564.98\pm 978.54$	3.883	<0.001
<i>СК-МВ</i>	$120.36\pm 246.27$	$77.64\pm 207.03$	4.047	<0.001
<i>TnI</i>	$10.89\pm 21.12$	$7.68\pm 28.46$	3.940	<0.001

*Mann Whitney U* тест

#### 4.2.6. Остали лабораторијско-биохемијски параметри

У Табели 4.7. приказани су остали лабораторијско-биохемијски параметри болесника узети из периферне венске крви непосредно пре пПКИ, укључујући маркере инфламације, хемостазе, комплетну крвну слику, гликемију, липидограм, азотне материје, електролите и мокраћну киселину.

Табела 4.7. Лабораторијско-биохемијски параметри

	Са НРФ $\bar{x}\pm SD$	Без НРФ $\bar{x}\pm SD$	Z/t	p
CRP	10.43±27.96	7.18±25.43	1.329	0.184 <sup>1</sup>
Фибриноген	3.67±1.37	3.41±1.64	2.506	0.012 <sup>1</sup>
Леукоцити	12.96±4.72	11.74±4.08	2.796	0.005 <sup>1</sup>
Еритроцити	4.51±0.81	4.61±0.56	1.765*	0.079 <sup>1</sup>
Хемоглобин	132.90±20.31	139.10±17.54	3.607	<0.001 <sup>1</sup>
Тромбоцити	229.61±55.92	230.36±64.74	0.300	0.764 <sup>1</sup>
Гликемија	9.47±4.22	8.70±8.03	2.617	0.009 <sup>1</sup>
Укупни холестерол	5.64±1.27	5.73±1.38	0.123	0.902 <sup>1</sup>
LDL-холестерол	3.86±1.02	4.09±3.95	0.402	0.688 <sup>1</sup>
HDL-холестерол	1.35±1.13	1.53±4.21	0.855	0.939 <sup>1</sup>
Триглицериди	1.85±1.16	2.09±1.86	0.300	0.764 <sup>1</sup>
Уреа	7.41±7.85	6.61±5.53	2.618	0.009 <sup>1</sup>
Креатинин	93.71±33.24	86.83±41.21	3.146	0.002 <sup>1</sup>
Клиренс креатинина (MDRD)	75.20±25.36	85.29±26.64	4.297	<0.001 <sup>1</sup>
Мокраћна киселина	329.38±90.26	308.46±87.18	2.268	0.023 <sup>1</sup>
Натријум	138.95±4.02	139.11±7.78	1.226*	0.220 <sup>2</sup>
Калијум	4.17±0.063	4.07±0.51	1.619	0.105 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U тест, <sup>2</sup>Student-ов t-тест

Запажено је да су вредности фибриногена биле сигнификантно веће у групи болесника са НРФ ( $Z=2.506$ ;  $p=0.012$ ), као и број леукоцита ( $Z=2.796$ ;  $p=0.005$ ). Ниво хемоглобина је био значајно нижи међу болесницима са НРФ ( $Z=3.607$ ;  $p<0.001$ ). Гликемија је била статистички значајно виша код болесника са НРФ ( $Z=2.617$ ;  $p=0.009$ ). Вредности уреје ( $Z=2.618$ ;  $p=0.009$ ) и креатинина ( $Z=3.146$ ;  $p=0.002$ ) су такође били значајно виши код болесника са НРФ, док су вредности клиренса креатинина израчунати преко MDRD формуле били значајно нижи ( $Z=4.297$ ;  $p<0.001$ ). Вредности мокраћне киселине су биле значајно више код болесника са НРФ ( $Z=2.268$ ;  $p=0.023$ ). Није утврђена значајна разлика у вредностима CRP-а, броја еритроцита, броја тромбоцита, укупног холестерола, LDL-холестерола, HDL-холестерола, триглицерида, натријума и калијума између болесника са НРФ и без НРФ.

#### 4.3. Електрокардиографске карактеристике

##### 4.3.1. Срчани ритам

У Табели 4.8. представљене су дистрибуције различитих категорија срчаног ритма регистрованог на пријемном ЕКГ-у, пре упућивања болесника на пПКИ.

Табела 4.8. Срчани ритам пре пПКИ

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Ритам				
Синусни	105(79.5)	644(91.0)		
Атријална фибрилација	13(9.8)	24(3.4)	16.484	0.002
Нодални ритам	5(3.8)	13(1.8)		
Атрио-вентрикуларни блок (укупно)	9(6.8)	27(3.8)		
I степена	2(1.5)	14(2.0)		
II степена	2(1.5)	7(1.0)		
III степена	4(3.0)	11(1.6)	1.779	0.615

 $\chi^2$ -тест

Утврђена је значајна статистичка разлика у дистрибуцији категорија срчаног ритма ( $\chi^2=16.484$ ;  $p=0.001$ ). Највећи проценат болесника у обе испитиване групе имао је синусни ритам, који је статистички био заступљенији у групи болесника без НРФ ( $p=0.001$ ). Атријална фибрилација је била значајно чешће заступљена код болесника са НРФ ( $p=0.002$ ). Дистрибуција нодалног ритма и атрио-вентрикуларних блокова није била значајно различита по испитиванм групама.

Код највећег броја болесника, у обе испитиване групе, није регистрован атрио-вентрикуларни блок (без НРФ 95.5% vs. са НРФ 93.9%). Није било значајне статистичке разлике у дистрибуцији атрио-вантрикуларних блокова сва три степена (I, II, III) у обе испитиване групе ( $\chi^2=1.779$ ;  $p=0.615$ ).

#### 4.3.2. Суправентрикуларне и вентрикуларне аритмије

У Табели 4.9. приказана је дистрибуција суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија. Утврђено је да су суправентрикуларне аритмије биле изузетно ретке у обе групе и без статистички значајне разлике по учесталости ( $\chi^2=0.262$ ;  $p=0.609$ ).

Такође и у погледу дистрибуције вентрикуларних аритмија није утврђена статистички значајна разлика између болесника са НРФ и без НРФ ( $\chi^2=9.900$ ;  $p=0.078$ ). Код највећег процента болесника у обе испитиване групе нису регистроване вентрикуларне екстрасистоле (ВЕС). Најшешће по учесталости су биле појединачне ВЕС, након чега су следиле куплети ВЕС, триплети ВЕС и врло ретко неодржана вентрикуларна тахикардија и одржана вентрикуларна тахикардија.

Табела 4.9. Суправентрикуларне и вентрикуларне аритмије

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Суправентрикуларне екстрасистоле				
отсутне	131(99.2)	705(99.6)		
присутне	1(0.8)	3(0.4)	0.262	0.609
Вентрикуларне екстрасистоле				
одсутне	128(97.0)	658(92.2)		
појединачне	3(2.3)	40(5.6)		
куплети	0(0.0)	6(0.8)		
триплети	1(0.8)	0(0.0)		
неодржана вентрикуларна тахикардија	0(0.0)	2(0.3)		
одржана вентрикуларна тахикардија	0(0.0)	2(0.3)	9.900	0.078

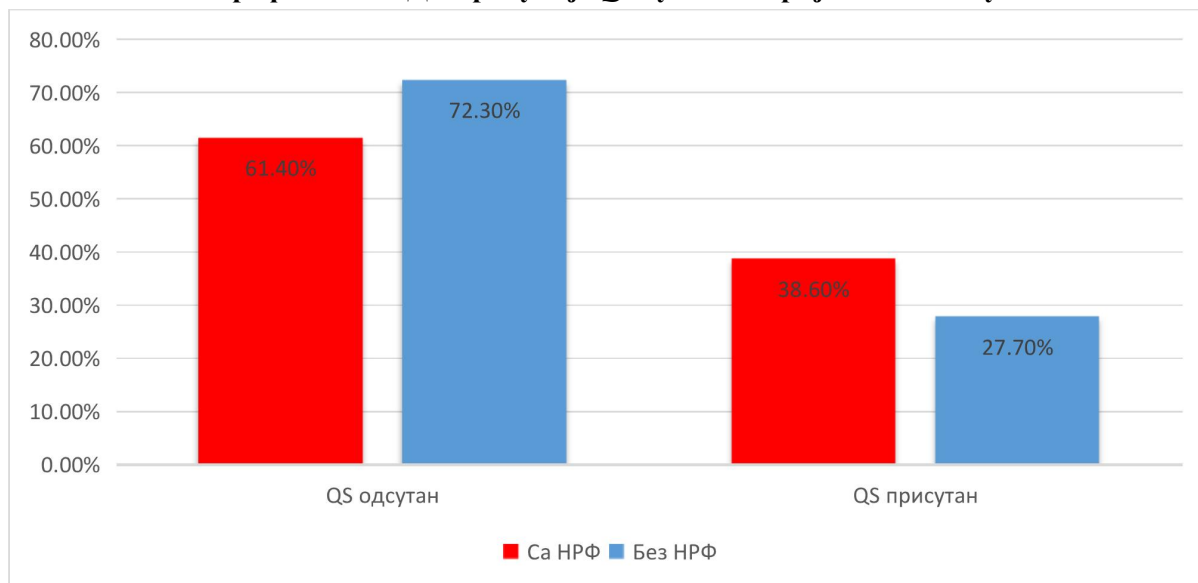
 $\chi^2$ -тест



### 4.3.3. QS зубац

На Графику 4.2. приказана је дистрибуција QS зубца на пријемном ЕКГ-у код обе групе болесника. QS зубац је био присутан код укупно 29.4% (247/840) болесника. Утврђена је значајна разлика у учесталости QS зубца међу испитиваним групама болесника са НРФ и без НРФ ( $\chi^2=11.203$ ;  $p=0.004$ ). Болесници који су имали присутан QS зубац на пријемном ЕКГ-у у значајном већем броју су развили НРФ током пПКИ [група са НРФ 38.6% (51/132) vs. група без НРФ 27.7% (196/708);  $p=0.004$ ].

Графикон 4.2. Дистрибуција QS зубца на пријемном ЕКГ-у



### 4.4.4. Елевација ST сегмента

У Табели 4.10. приказане су просечне вредности елевације ST сегмента, исказане у милиметрима (мм) на пријемном ЕКГ-у код болесника у обе испитиване групе. Утврђено је да су вредности елевације ST сегмента биле значајно веће у групи болесника са НРФ у односу на групу болесника без НРФ ( $Z=4.143$ ;  $p<0.001$ )

Табела 4.10. Просечне вредности елевације ST сегмента на пријемном ЕКГ-у

	Са НРФ $\bar{x}\pm SD$	Без НРФ $\bar{x}\pm SD$	Z	p
Елевација ST сегмента (mm)	3.34±1.77	2.58±1.49	4.873	<0.001

Mann Whitney U тест

### 4.4.5. Електрокардиографска локализација инфаркта

Дистрибуција електрокардиографске локализације СТЕМИ приказана је у Табели 4.11. У групи болесника са НРФ најчешће је била присутна антеросептолатерална и антеросептална локализација, а затим инферопостериорна, инферопостеролатерална и инфаркт десне коморе. У групи болесника без НРФ

најчешће је била заступљена инферопостериорна локализација, а затим антеросептална, антеросептолатерална и инферопостеролатерална.

Утврђено је да су антеросептолатерална локализација ( $\chi^2=6.417$ ;  $p=0.010$ ) и инфаркт десне коморе ( $\chi^2=4.399$ ;  $p=0.035$ ) заступљенији код болесника са НРФ, док је инфериорна локализација била чешћа код болесника без НРФ ( $\chi^2=5.124$ ;  $p=0.023$ ).

Табела 4.11. Електрокардиографска локализација СТЕМИ

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Антеросептални	26(17.7)	136(19.2)	0.017	0.896
Антеросептолатерални	37(28.0)	108(15.3)	6.417	0.010
Антеролатерални	2(1.5)	25(3.5)	1.453	0.227
Инфериорни	7(5.3)	85(12.0)	5.124	0.023
Инферопостериорни	22(16.7)	167(23.6)	3.056	0.080
Инферопостеролатерални	19(14.4)	107(15.1)	0.045	0.831
Постериорни	1(0.8)	2(0.3)	0.705	0.400
Постеролатерални	4(3.0)	38(5.4)	1.279	0.285
Инфаркт десне коморе	14(10.6)	40(5.6)	4.399	0.035

$\chi^2$ -тест

#### 4.4. Ангиографске карактеристике

##### 4.4.1. Инфаркта артерија

Дистрибуција инфарктне артерије је приказана у Табели 4.12. Најчешће заступљена инфарктна артерија код болесника са НРФ је била лева предње-десцентна коронарна артерија (*LAD*) са статистичком значајношћу у односу на болеснике без НРФ ( $\chi^2=7.519$ ;  $p=0.006$ ). У групи болесника без НРФ најчешћа локализација инфаркта је била на десној коронарној артерији (*RCA*) али без статистичке значајности у односу на болеснике са НРФ. Утврђена је значајна статистичка разлика у дистрибуцији инфаркта на циркумфлексној коронарној артерији (*Cx*), која је као инфарктна артерија била чешћа код болесника без НРФ у односу на болеснике са НРФ ( $\chi^2=4.458$ ;  $p=0.034$ ). У погледу дистрибуције инфаркта на осталим коронарним артеријама (дијагонална грана, рамус интермедијус, оптузна маргинална артерија, главно стабло леве коронарне артерије, постеролатерална грана, постеродесцентна артерија и аномалне коронарне артерије) није било статистички значајне разлике између болесника са НРФ и без НРФ.

Табела 4.12. Дистрибуција инфарктне артерије

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>LAD</i>	64(48.5)	254(35.9)	7.519	0.006 <sup>1</sup>
<i>DG</i>	2(1.5)	15(2.1)	0.204	0.651 <sup>1</sup>
<i>RIM</i>	1(0.8)	5(0.7)	0.004	0.949 <sup>1</sup>
<i>Cx</i>	8(6.1)	88(12.4)	4.458	0.034 <sup>1</sup>
<i>OM</i>	2(1.5)	33(4.7)	2.757	0.096 <sup>1</sup>
<i>RCA</i>	54(40.9)	302(42.7)	0.139	0.709 <sup>1</sup>
<i>RCA-PL</i>	1(0.8)	5(0.7)	0.004	0.949 <sup>1</sup>
<i>RCA-PD</i>	0(0.0)	3(0.4)		*1.000 <sup>2</sup>
<i>LM</i>	0(0.0)	1(0.1)		*1.000 <sup>2</sup>
Аномална коронарна артерија	0(0.0)	2(0.3)		*1.000 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup>Fisher-ов тест

*LAD*: left anterior descending, лева предње-десцедента; *DG*: diagonal, дијагонална; *RIM*: ramus intermedius, рамус интермедијус; *Cx*: circumflex, циркумфлексна; *OM*: obtuse marginal, оптузна маргинална, *RCA*: right coronary artery, десна коронарна артерија, *RCA-PL*, right coronary artery-posterolateral, десна коронарна артерија-постеролатерална, *RCA-PD*, right coronary artery-posterodescending artery, десна коронарна артерија-постеродесцедентна артерија, *LM*: left main, главно стабло.

#### 4.4.2. Сегментна локализација *culprit* лезије на инфарктној артерији

У односу на локализацију *culprit* (одговорне) лезије на инфарктној артерији, најзаступљенији је био проксимални сегмент, након чега су следили медијални, дистални, и на самом крају са најмањом заступљеношћу остијални сегмент (Табела 4.13.). Није утврђена статистички сигнификантна разлика између болесника са НРФ и без НРФ ( $\chi^2=3.753$ ;  $p=0.289$ ).

Табела 4.13. Дистрибуција сегментне локализације *culprit* лезије на инфарктној артерији

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Остијални сегмент	10(7.6)	30(4.2)		
Проксимални сегмент	59(44.7)	297(41.9)		
Медијални сегмент	50(37.9)	293(41.4)		
Дистални сегмент	13(9.8)	88(12.4)	3.753	0.289

$\chi^2$ -тест

#### 4.4.3. Проширеност коронарне болести

Дистрибуција болесника у погледу проширености коронарне болести (броја коронарних артерија са ангиографски значајним стенозама) представљена је у Табели 4.14. Сигнификантна разлика у дистрибуцији категорија броја коронарних артерија са значајним стенозама између болесника са НРФ и без НРФ није показана ( $\chi^2=8.577$ ;  $p=0.073$ ). Највећи број болесника у обе испитиване групе имао је двосудовну коронарну болест, након тога тросудовну, и на крају вишесудовну са главним стаблом.

Табела 4.14. Број коронарних артерија са ангиографски значајним стенозама

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Једносудовна	0(0.0)	1(0.1)		
Двосудовна	52(39.4)	357(40.4)		
Тросудовна	42(31.8)	212(29.9)		
Вишесудовна са главним стаблом	34(25.8)	129(18.2)		
Изолована болест главног стабла	4(3.0)	9(1.3)	8.577	0.073

$\chi^2$ -тест

#### 4.4.4. Доминација коронарне циркулације

У Табели 4.15. приказана је дистрибуција доминације коронарне циркулације. Највећи број болесника у обе групе имао је доминантну десну коронарну артерију (без НРФ 89% vs. са НРФ 91%), док је доминација циркумфлексне артерије и

кододоминантност била много ређе заступљена. Ипак, није утврђена статистичка значајност према категоријама доминације у обе испитиване групе ( $\chi^2=0.533$ ;  $p=0.466$ ).

Табела 4.15. Доминантност коронарне циркулације

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Десна коронарна артерија	120(90.9)	630(89.0)		
Циркумфлексна артерија	8(6.1)	48(6.8)		
Кододинација	4(3.0)	30(4.2)	0.533	0.466

$\chi^2$ -тест

#### 4.4.5. Комплексност *culprit* лезије

У Табели 4.16. приказана је дистрибуција комплексности 4 типа *culprit* лезија на инфарктној артерији. Лезија тип *C* је била најчесталија и у групи болесника са НРФ и без НРФ, а потврђена је сигнификантна разлика и у односу на друге типове лезија ( $\chi^2=21.096$ ;  $p<0.001$ ). Лезија тип *B2* је била статистички значајно заступљенија код болесника без НРФ ( $p=0.003$ ), док су болесници са НРФ значајно чешће имали лезију тип *C* ( $p<0.001$ ). Лезије тип *A* и *B1* нису биле регистроване у групи болесника са НРФ.

Табела 4.16. Комплексност лезије на инфарктној артерији

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Тип <i>A</i>	0(0.0)	3(0.4)		
Тип <i>B1</i>	0(0.0)	46(6.5)		
Тип <i>B2</i>	15(11.4)	161(22.7)		
Тип <i>C</i>	117(88.6)	498(70.3)	21.096	<0.001

$\chi^2$ -тест

#### 4.4.6. Остале ангиографске карактеристике

У Табели 4.17. приказана је дистрибуција осталих ангиографских карактеристика: постојање колатерала, анеуризме и ектазије, бифуркације и дијаметар инфарктне артерије на месту *culprit* лезије. Учесталост колатералне циркулације је била нешто већа у групи болесника без НРФ, али без статистички значајне разлике ( $p=0.771$ ). Болесници са НРФ су у већем проценту имали присутне анеуризме и ектазије на инфарктној артерији, али опет без статистичке значајности ( $p=0.057$ ). Бифуркационе лезије на инфарктној артерији су такође биле чешће присутне код болесника са НРФ, али без статистичке значајности ( $\chi^2=3.753$ ;  $p=0.069$ ). Просечна величина дијаметра инфарктне артерије на месту *culprit* лезије је била иста у обе испитиване групе ( $p=0.570$ ).

Табела 4.17. Колатерале, ектазије, бифуркације и дијаметар *culprit* лезије

	Са НРФ	Без НРФ	$\chi^2/Z$	<i>p</i>
Колатерална циркулација <i>n</i> (%)	10(7.6)	59(8.3)	0.085	0.771 <sup>1</sup>
Анеуризме и ектазије <i>n</i> (%)	4(3.0)	6(0.8)		*0.057 <sup>2</sup>
Бифуркације <i>n</i> (%)	13(9.8)	40(5.6)	3.318	0.069 <sup>1</sup>
Дијаметар инфарктне артерије ( <i>mm</i> ) ( $\bar{x}\pm SD$ )	3.03±0.66	3.03±0.55	0.568	0.570 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>  $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup> Fisher-ов тест, <sup>3</sup> Mann Whitney U тест

#### 4.4.7. Тромботско оптерећење инфаркте артерије

Дистрибуција тромботског оптерећења по степенима тежине *Mehta* класификације (*G0-G5*) приказана је у Табели 4.18. Највећи број болесника из обе групе имао је тоталну оклузију (*G5*) и велико тромботско оптерећење (*G4*) са статистичком значајношћу ( $\chi^2=38.162$ ;  $p<0.001$ ). Мало тромботско оптерећење (*G0, G1, G2*) није било присутно код болесника са НРФ, док је умерено тромботско оптерећење (*G3*) било подједнако заступљено у обе испитиване групе. Дистрибуција великог тромботског оптерећења (*G4*) и тоталне оклузије (*G5*) је била значајно већа код болесника са НРФ ( $p<0.001$ ).

Табела 4.18. Тромботско оптерећење инфарктне артерије

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>G0</i> - без тромба	0(0.0)	38(5.4)		
<i>G1</i> - могући тромб	0(0.0)	41(5.8)		
<i>G2</i> - мало тромботско оптерећење	0(0.0)	40(5.6)		
<i>G3</i> - умерено тромботско оптерећење	5(3.8)	61(8.6)		
<i>G4</i> – велико тромботско оптерећење	16(12.1)	35(4.9)		
<i>G5</i> – тотална оклузија	111(84.1)	493(69.6)	38.162	<0.001

$\chi^2$ -тест

#### 4.4.8. Иницијални *TIMI* проток

У Табели 4.19. приказана је дистрибуција иницијалног *TIMI* протока, пре пПКИ. Утврђено је да иницијални *TIMI* проток показује високо значајну разлику у дистрибуцији међу испитиваним групама болесника ( $\chi^2=27.163$ ;  $p<0.001$ ). Иницијални проток *TIMI* 0 је био значајно заступљенији код болесника са НРФ, док су протоци *TIMI* 2 и *TIMI* 3 били заступљенији код болесника без НРФ.

Табела 4.19. Иницијални *TIMI* проток пре пПКИ

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>TIMI</i> 0	114(86.4)	502(70.9)		
<i>TIMI</i> 1	13(9.8)	42(5.9)		
<i>TIMI</i> 2	3(2.3)	66(9.3)		
<i>TIMI</i> 3	2(1.5)	98 (13.8)	27.163	<0.001

$\chi^2$ -тест

### 4.5. Карактеристике интервентне процедуре

#### 4.5.1. *TIMI* проток пре имплантације стента и финални *TIMI* проток

Дистрибуција *TIMI* протока пре имплантације стента показује значајну разлику у групама болесника са НРФ и без НРФ ( $\chi^2=344.252$ ;  $p<0.001$ ) (Табела 4.20.). Проток *TIMI* 1 ( $p=0.008$ ) и *TIMI* 2 ( $p<0.001$ ) су били заступљенији код болесника са НРФ, док је проток *TIMI* 3 био значајно заступљенији код болесника без НРФ ( $p<0.001$ ).

У групи болесника са НРФ најзаступљенији финални проток је био *TIMI* 2 (78.8%).

Табела 4.20. *TIMI* проток пре имплантације стента и на крају пПКИ

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>TIMI</i> проток пре имплантације стента				
<i>TIMI</i> 0	2(1.5)	0(0.0)		
<i>TIMI</i> 1	67(50.8)	19(2.7)		
<i>TIMI</i> 2	60(45.5)	237(33.5)		
<i>TIMI</i> 3	3(2.3)	452(63.8)	344.252	<0.001
Финални <i>TIMI</i> проток на крају пПКИ				
<i>TIMI</i> 0	12(9.1)	0(0.0)		
<i>TIMI</i> 1	16(12.1)	0(0.0)		
<i>TIMI</i> 2	104(78.8)	0(0.0)		
<i>TIMI</i> 3	0(0.0)	708(100)	795.155	<0.001

 $\chi^2$ -тест

#### 4.6.2. Процедурални параметри

Поређењем васкуларног приступа, феморални је био чешће коришћен односу на радијални, али без статистички значајне разлике ( $\chi^2=0.881$ ;  $p=0.348$ ). У погледу примене мануелне тромбоаспирације и постдилатације између испитиваних група није утврђена статистички сигнификантна разлика. Техника директног стентирања је била чешће заступљена у групи болесника без НРФ ( $\chi^2=15.068$ ;  $p<0.001$ ).

Предилатација је била чешће заступљена код болесника са НРФ ( $\chi^2=20.830$ ;  $p<0.001$ ). Вазовагална реакција је била подједнако заступљена у обе испитиване групе болесника ( $\chi^2=0.025$ ;  $p=0.874$ ). Инсерција интраортне балон пумпе је била значајно чешће заступљена у групи болесника са НРФ ( $\chi^2=33.242$ ;  $p<0.001$ ), као и учесталост инсерције привременог пејсмејкера ( $\chi^2=18.145$ ;  $p<0.001$ ). Учесталост настанка коронарне дисекције током пПКИ је била мала, и није било значајне разлике по испитиваним групама болесника ( $\chi^2=2.559$ ;  $p=0.278$ ). Кардиопулмонална реанимација током пПКИ је била чешће присутна код болесника са НРФ ( $\chi^2=26.708$ ;  $p<0.001$ ).

У Табели 4.21. су представљени процедурални параметри добијени приликом извођења пПКИ.

Табела 4.21. Процедурални параметри током пПКИ

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Васкуларни приступ				
Феморални	98(74.2)	552(78.0)		
Радијални	34(25.8)	156(22.0)	0.881	0.348
Мануелна тромбоаспирација				
Директни стентинг	46(34.8)	377(53.2)	15.068	<0.001
Предилатација	84(63.3)	298(42.1)	20.830	<0.001
Постдилатација	48(36.4)	209(29.5)	2.454	0.117
Вазовагална реакција				
Употреба интраортне балон пумпе	7(5.3)	40(5.6)	0.025	0.874
Инсерција привременог пејсмејкера	16(12.1)	14(2.0)	33.242	<0.001
Коронарна дисекција				
Одсутна	21(15.9)	39(5.5)	18.145	<0.001
Присутна	119(90.2)	665(93.9)		
	13(9.8)	43(6.1)	2.559	0.278
Кардиопулмонална реанимација током пПКИ	17(12.9)	20(2.8)	26.708	<0.001

 $\chi^2$ -тест

#### 4.6.3. Карактеристике примењених балона

Карактеристике примењених балона за предилатацију и постдилатацију су приказане у Табели 4.22. Постоји значајна разлика у броју примењених балона у обе испитиване групе ( $\chi^2=26.984$ ;  $p<0.001$ ). Код највећег броја болесника, у више од 50% у обе испитиване групе примењено је 0-1 балона. Међутим, код болесника са НРФ значајно чешће је коришћено два ( $p<0.001$ ), односно три и више балона ( $p<0.001$ ).

У погледу максималног дијаметра коришћених балона није утврђена статистички значајна разлика ( $p=0.100$ ). Такође, и у погледу максималне инсуфлације балона није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група ( $p=0.536$ ).

Табела 4.22. Карактеристике примењених балона

	Са НРФ	Без НРФ	$\chi^2/Z$	$p$
Укупан број балона $n$ (%)				
0	34(25.8)	308(43.5)		
1	40(30.3)	255(36.0)		
2	36(27.3)	102(14.4)		
$\geq 3$	22(16.7)	43(6.1)	26.984	$<0.001^1$
Максимални дијаметар балона ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	2.83 $\pm$ 0.85	2.96 $\pm$ 0.82	1.644	0.100 <sup>2</sup>
Максимална инсуфлација балона ( $Atm$ ) $\bar{x}\pm SD$	13.97 $\pm$ 405	13.76 $\pm$ 3.64	0.619	0.536 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup> Mann Whitney U тест

#### 4.6.4. Карактеристике имплантираних стентова

Карактеристике имплантираних стентова током пПКИ су приказане у Табели 4.23. Број имплантираних стентова се значајно разликовао по групама болесника ( $\chi^2=23.157$ ;  $p<0.001$ ). Код болесника без НРФ значајно чешће је био имплантиран само један стент, док је код болесника са НРФ значајно чешће било имплантирано два стента ( $p<0.001$ ). Поређењем испитиваних група по броју имплантираних стентова (три и више) није утврђена статистички значајна разлика. Такође, није утврђена значајна разлика у дијаметру и дужини имплантираних стентова као и максималном притиску инсуфлације при имплантацији. Међутим, укупна дужина лезије на коју су имплантирани стентови је била значајно већа код болесника са НРФ ( $Z=3.403$ ;  $p=0.001$ ). Однос дијаметра инфарктне артерије на месту *culprit* лезије и дијаметра имплантираног стента је био без значајне разлике у обе испитиване групе.

Табела 4.23. Карактеристике имплантираних стентова

	Са НРФ	Без НРФ	$\chi^2/Z$	$p$
Број имплантираних стентова $n$ (%)				
1	73(55.3)	531(75.0)		
2	48(36.4)	138(19.5)		
3	9(6.8)	36(5.1)		
$\geq 4$	2(1.5)	3(0.4)	23.157	$<0.001^1$
Дијаметар стента ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	3.23 $\pm$ 0.59	3.22 $\pm$ 0.49	0.082	0.935 <sup>2</sup>
Дужина стента ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	23.26 $\pm$ 6.67	22.81 $\pm$ 6.02	0.740	0.460 <sup>2</sup>
Максимална инфлација стента ( $Atm$ ) $\bar{x}\pm SD$	14.68 $\pm$ 2.05	14.73 $\pm$ 2.07	0.017	0.987 <sup>2</sup>
Укупна дужина имплантираних стентова ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	34.70 $\pm$ 18.53	28.82 $\pm$ 14.07	3.403	0.001 <sup>2</sup>
Однос дијаметар артерије / дијаметар стента $\bar{x}\pm SD$	0.93 $\pm$ 0.17	0.94 $\pm$ 0.13	0.207	0.836 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup> Mann Whitney U тест



#### 4.5.5. Примена *GPIIb/IIIa* инхибитора и коронарних вазодилататора

У Табели 4.24. приказана је дистрибуција примене лекова, *GPIIb/IIIa* инхибитора и коронарних вазодилататора, током ППКИ.

**Табела 4.24. Дистрибуција примене *GPIIb/IIIa* инхибитора и коронарних вазодилататора**

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>GPIIb/IIIa</i> инхибитори	84(63.6)	131(19.4)	112.548	<0.001
Аденозин	21(15.9)	9(1.3)	69.221	<0.001
Верапамил	18(13.6)	7(1.0)	61.632	<0.001
Натријум нитропрусид	21(15.9)	4(0.6)	90.714	<0.001

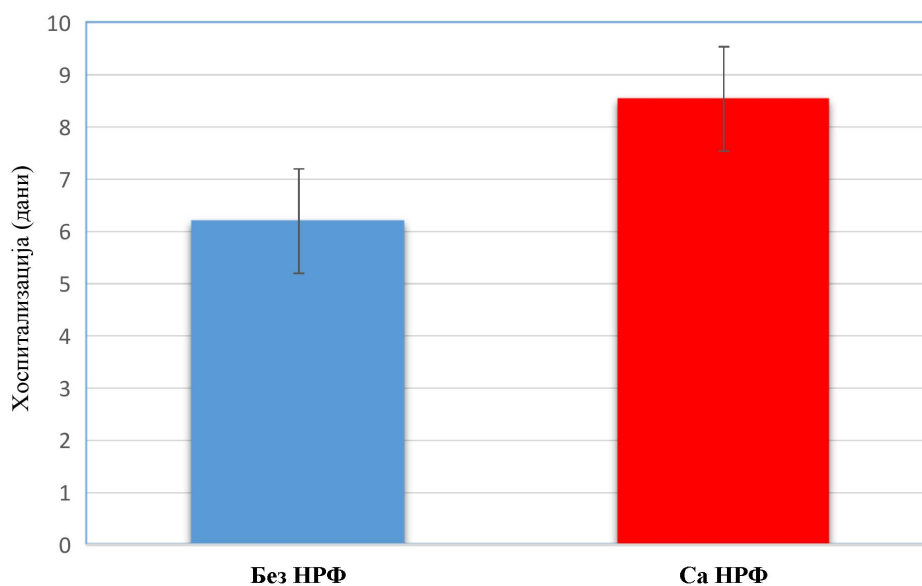
$\chi^2$ -тест

Примена *GPIIb/IIIa* инхибитора је била значајно чешћа у групи болесника који су имали НРФ ( $\chi^2=112.548$ ;  $p<0.001$ ). Такође, и сви коронарни вазодилататори су значајно чешће примењивани код болесника са НРФ [аденозин ( $\chi^2=69.221$ ;  $p<0.001$ ), верапамил ( $\chi^2=61.623$ ;  $p<0.001$ ) и натријум нитро-прусид ( $\chi^2=90.714$ ;  $p<0.001$ )].

#### 4.6. Компликације

##### 4.6.1. Дужина хоспитализације

На Графикону 4.3. приказана је дужина хоспитализације у данима у обе испитиване групе. Дужина хоспитализације у групи болесника са НРФ је била статистички значајно већа у односу на групу болесника без НРФ ( $Z=9.011$ ;  $p<0.001$ ). Просечна дужина хоспитализације код болесника без НРФ је била  $6.20\pm 2.81$  дана, док је код болесника са НРФ била  $8.54\pm 3.72$  дана.



**Графикон 4.3. Дужина хоспитализације**



#### 4.6.2. Клиничке компликације у пост-интервентном току

Клиничке компликације у пост-интервентном току након пПКИ по испитиваним групама су приказане у Табели 4.25. Учесталост реинфаркта миокарда, тромбозе стента, поновљене ПКИ и можданог удара је била уједначена између две испитиване групе. Болесници који су развили НРФ су имали значајно већу учесталост манифестне срчане инсуфицијенције ( $\chi^2=108.210$ ;  $p<0.001$ ), аритмија ( $\chi^2=62.922$ ;  $p<0.001$ ), бубрежне инсуфицијенције ( $\chi^2=37.200$ ;  $p<0.001$ ), потребу за продуженом применом интрааортне балон пумпе ( $\chi^2=62.191$ ;  $p<0.001$ ), примене вазопресора ( $\chi^2=87.021$ ;  $p<0.001$ ), примене механичне инвазивне вентилације ( $\chi^2=55.020$ ;  $p<0.001$ ), као и појаву великих крвављења ( $\chi^2=8.493$ ;  $p=0.004$ ).

Табела 4.25. Клиничке компликације у пост-интервентном току

	Са НРФ	Без НРФ	$\chi^2/Z$	$p$
Реинфаркт миокарда $n$ (%)	2(1.5)	7(1.0)	0.291	0.590
Тромбоза стента $n$ (%)	2(1.5)	4(0.6)	1.416	0.234
Поновљена ПКИ у индексној хоспитализацији $n$ (%)	3(2.3)	9(1.3)	0.793	0.373
Срчана инсуфицијенција $n$ (%)	54(40.9)	55(7.8)	108.210	<0.001
Аритмије $n$ (%)	30(22.7)	27(3.8)	62.922	<0.001
Потреба за применом интрааортне балон пумпе $n$ (%)	24(18.2)	16(2.3)	62.191	<0.001
Примена вазопресора $n$ (%)	30(22.7)	17(2.4)	87.021	<0.001
Потреба за механичком инвазивном вентилацијом $n$ (%)	24(18.2)	19(2.7)	55.020	<0.001
Бубрежна инсуфицијенција $n$ (%)	17(12.9)	14(2.0)	37.200	<0.001
Мождани удар $n$ (%)	2(1.5)	5(0.7)	0.881	0.3481
Велика крвављења	7(5.3)	10(1.4)	8.493	0.004

$\chi^2$ -тест

#### 4.6.3. Вршне вредности биомаркера некрозе миокарда

У Табели 4.26. приказане су вршне (енг. *peak*) вредности кардиоспецифичних ензима током хоспитализације. Вршне вредности свих кардиоспецифичних ензима (*СК*, *СК-МВ*, *TnI*) су биле значајно веће код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ.

Табела 4.26. Вршне вредности кардиоспецифичних ензима

	Са НРФ	Без НРФ	$Z$	$p$
<i>СК peak</i> $\bar{x}\pm SD$	3510.58 $\pm$ 5004.52	2303.06 $\pm$ 2264.86	4.739	<0.001
<i>СК-МВ peak</i> $\bar{x}\pm SD$	338.95 $\pm$ 256.94	240.20 $\pm$ 229.60	4.674	<0.001
<i>TnI peak</i> $\bar{x}\pm SD$	61.59 $\pm$ 34.31	50.49 $\pm$ 72.49	4.143	<0.001

*Mann Whitney U* тест

#### 4.6.4. Ехокардиографски параметри после пПКИ

Ехокардиографски параметри одређени после пПКИ су приказани у Табели 4.27. Антеропостериорни дијаметар леве преткоморе је био значајно већи код болесника који су имали НРФ ( $Z=3.634$ ;  $p<0.001$ ). Није било значајне разлике у величини енд-дијастолног дијаметра леве коморе између болесника са НРФ и без НРФ. Међутим,

ејекциона фракција леве коморе била је значајно нижа код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ ( $Z=5.333$ ;  $p<0.001$ ). Дистрибуција болесника према степену дијастолне дисфункције показује значајну разлику између испитиваних група ( $\chi^2=7.731$ ;  $p=0.021$ ). Болесници без НРФ су чешће имали успорену релаксацију као блажи степен дијастолне дисфункције али без статистичке значајности, док су болесници са НРФ чешће имали псеудонормализацију, али опет без статистичке значајности. Међутим, једино је дистрибуција реверзибилне рестрикције имала статистичку значајну разлику и то код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ ( $p<0.001$ ).

Табела 4.27. Ехокардиографски параметри после пПКИ

	Са НРФ	Без НРФ	$\chi^2/Z$	$p$
Лева преткомора АП дијаметар ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	39.15 $\pm$ 4.86	37.89 $\pm$ 11.91	3.634	<0.001 <sup>1</sup>
Енддијастолни дијаметар леве коморе ( $mm$ ) $\bar{x}\pm SD$	49.92 $\pm$ 5.68	48.87 $\pm$ 5.11	1.831	0.067 <sup>1</sup>
Ејекциона фракција леве коморе (%) $\bar{x}\pm SD$	36.41 $\pm$ 10.27	41.61 $\pm$ 9.78	5.333	<0.001 <sup>1</sup>
Степени дијастолне дисфункције				
Успорена релаксација $n$ (%)	72(54.5)	437(61.7)		
Псеудонормализација $n$ (%)	53(40.2)	259(36.6)		
Реверзибилна рестрикција $n$ (%)	7(5.3)	12(1.7)	7.731	0.021 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U тест, <sup>2</sup> $\chi^2$ -тест

#### 4.6.5. Валвуларне мане

Дистрибуција валвуларних мана процењена ехокардиографски након пПКИ представљена је у Табели 4.28. Показана је статистички значајна разлика у заступљености валвуларних мана, са већом учесталости у групи болесника са НРФ ( $\chi^2=13.890$ ;  $p<0.001$ ). Најзаступљенија по учесталости је била митрална регургитација благог до умереног степена у обе групе, након које је по учесталости следила митрална регургитација тешког степена. Код болесника са НРФ статистички су заступљенији били аортна стеноза тешког степена ( $p=0.002$ ) и трикуспидална регургитација благог до умереног степена ( $p=0.002$ ).

Табела 4.28. Валвуларне мане

	Са НРФ $n$ (%)	Без НРФ $n$ (%)	$\chi^2$	$p$
Без мана	44(33.3)	361(51.0)		
Са манама (збирно)	88(66.7)	347(49.0)	13.890	<0.001 <sup>1</sup>
Митрална регургитација				
Блага до умерена	66(50.0)	295(41.7)	2.821	0.075 <sup>1</sup>
Тешка	7(5.3)	21(3.0)	1.885	0.169 <sup>1</sup>
Аортна стеноза				
Блага до умерена	4(3.0)	10(1.4)	1.776	0.182 <sup>1</sup>
Тешка	4(3.0)	3(0.4)	9.147	0.002 <sup>1</sup>
Аортна регургитација				
Блага до умерена	1(0.8)	12(1.7)	0.641	0.423 <sup>1</sup>
Тешка	1(0.8)	0(0.0)		1.000 <sup>2</sup>
Трикуспидална регургитација				
Блага до умерена	5(3.8)	5(0.7)	8.982	0.002 <sup>1</sup>
Митрална стеноза				
Блага до умерена	0(0.0)	1(0.1)		1.000 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup>Fisher-ов тест

#### 4.6.6. Морталитет

У Табели 4.29. приказан је морталитет болесника са НРФ и без НРФ, који је праћен у периоду од индексне хоспитализације до три године. Морталитет је био значајно виши код болесника са НРФ током целог испитиваног периода. Интрахоспитални морталитет болесника са НРФ је био 17.1% у односу на 1.0% код болесника без НРФ ( $\chi^2=87.267$ ;  $p<0.001$ ), 30-дневни морталитет у групи болесника са НРФ је био 19.7% vs. 1.0% код болесника без НРФ ( $\chi^2=103.173$ ;  $p<0.001$ ), 6-месечни морталитет у групи болесника са НРФ је био 28.8% vs. 1.6% код болесника без НРФ ( $\chi^2=150.225$ ;  $p<0.001$ ). Болесници са НРФ су такође имали вишеструко виши и једногодишњи морталитет ( $\chi^2=114.085$ ;  $p<0.001$ ) и трогодишњи морталитет ( $\chi^2=45.520$ ;  $p<0.001$ ) у односу на болеснике без НРФ.

Табела 4.29. Морталитет

	Са НРФ <i>n</i> (%)	Без НРФ <i>n</i> (%)	$\chi^2$	<i>p</i>
Интрахоспитални морталитет	23(17.4)	7(1.0)	87.267	<0.001
30-дневни морталитет	26(19.7)	7(1.0)	103.173	<0.001
6-месечни морталитет	38(28.8)	11(1.6)	150.225	<0.001
Једногодишњи морталитет	48(36.4)	39(5.5)	114.085	<0.001
Трогодишњи морталитет	55(41.7)	118(16.7)	42.520	<0.001

$\chi^2$ -тест

#### 4.7. Логистичка регресиона анализа различитих параметара за појаву НРФ

##### 4.7.1. Демографски параметри за развој НРФ

У Табели 4.30. приказани су резултати униваријантне регресионе анализе испитиваних демографских параметара као предиктора за развој НРФ. Старост болесника представљала је значајан фактор ризика за настанак НРФ, тј. са сваком годином старости ризик за појаву НРФ се повећавао за 4.8% (енг. *Odds Ratio OR*=1.048;  $p<0.001$ ). Дијабетес мелитус је био значајан фактор ризика који је вероватноћу за појаву НРФ повећавао за 50.8% ( $OR=1.508$ ;  $p=0.014$ ). Као фактор ризика се издвојило и присуство хроничне бубрежне инсуфицијенције, чије постојање је повећавало ризик од настанка НРФ за 2,3 пута ( $OR=2.340$ ;  $p=0.049$ ). Болесници који су у анамнези имали атријалну фибрилацију имали су скоро четири пута већи ризик од развоја НРФ ( $OR=3.909$ ;  $p=0.007$ ).

Табела 4.30. Демографски параметри као предиктори за развој НРФ

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
Пол	1.306	0.878-1.944	0.188
Старост	1.048	1.030-1.065	<0.001
Хипертензија	0.104	0.930-2.191	0.104
Дијабетес мелитус	1.508	1.088-2.090	0.014
Пушење	0.863	0.595-1.252	0.437
Хиперлипидемија	0.714	0.477-1.069	0.102
Херeditет	0.801	0.541-1.186	0.269
Гојазност	0.968	0.656-1.429	0.870
Хронична бубрежна инсуфицијенција	2.340	1.002-5.462	0.049
Претходни инфаркт миокарда	1.546	0.720-3.319	0.264
Хронична срчана инсуфицијенција	1.832	0.763-4.401	0.176
Претходни мождани удар	1.746	0.730-4.175	0.210
Периферна васкуларна болест	1.777	0.819-3.858	0.146
Атријална фибрилација	3.909	1.460-10.461	0.007

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.7.2. Клиничке варијабле као предиктори за развој НРФ

У Табели 4.31. приказане су клиничке варијабле као предиктори за развој НРФ. Све испитане клиничке варијабле, осим индекса телесне масе, су се показале као значајни предиктори за настанак НРФ, и то срчана фреквенца ( $OR=1.017$ ;  $p<0.001$ ), систолни крвни притисак ( $OR=0.985$ ;  $p<0.001$ ), дијастолни крвни притисак ( $OR=0.978$ ;  $p<0.001$ ), *Killip* класа  $\geq 2$  ( $OR=3.824$ ;  $p<0.001$ ), и потреба за кардиопулмоналном реанимацијом пре пПКИ ( $OR=2.282$ ;  $p=0.043$ ).

Табела 4.31. Клиничке варијабле као предиктори за развој НРФ

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
Индекс телесне масе	1.010	0.968-1.055	0.637
Срчана фреквенца	1.017	1.008-1.026	<0.001
Систолни притисак	0.985	0.978-0.993	<0.001
Дијастолни притисак	0.978	0.965-0.990	<0.001
<i>Killip</i> класа $\geq 2$	3.824	2.473-5.914	<0.001
<i>Killip</i> класа I (референтна група)	/	/	/
<i>Killip</i> класа II	2.983	1.691-5.265	0.001
<i>Killip</i> класа III	3.944	1.692-9.190	<0.001
<i>Killip</i> класа IV	6.510	2.956-14.295	<0.001
Кардиопулмонална реанимација пре пПКИ	2.282	1.026-5.072	0.043

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.7.3. Лабораторијско-биохемијски параметри као предиктори за развој НРФ

У Табели 4.32. су приказани лабораторијско-биохемијски параметри као предиктори за развој НРФ. Од ових параметара потенцијално значајних за развој НРФ су се издвојили следећи: број леукоцита, са чијим повећањем од једне јединице се повећавао ризик од појаве НРФ за 6,3% ( $OR=1.063$ ;  $p=0.004$ ); вредности хемоглобина, чији пад за једну јединицу је повећавао ризик од развоја НРФ за 2.6% ( $OR=0.984$ ;

$p=0.001$ ); клиренс креатинина израчунат преко формуле *MDRD*, чији пад за једну јединицу је повећавао ризик од појаве НРФ за 1.1% ( $OR=0.989$ ;  $p=0.003$ ); вредности мокраћне киселине, са чијим повећањем за једну јединицу се повећавао ризик од појаве НРФ за 3% ( $OR=1.003$ ;  $p=0.013$ ); и вредности калијума, чији пораст нивоа за једну јединицу је повећавао ризик од појаве НРФ за 41.1% ( $OR=1.411$ ;  $p=0.046$ ).

**Табела 4.32. Лабораторијско-биохемијски параметри као предиктори за развој НРФ**

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
С-реактивни протеин	1.004	0.998-1.010	0.201
Фибриноген	1.083	0.980-1.196	0.119
Леукоцити	1.063	1.020-1.107	0.004
Еритроцити	0.075	0.528-1.031	0.075
Хемоглобин	0.984	0.975-0.993	0.001
Тромбоцити	1.000	0.997-1.003	0.901
Гликемија	1.009	0.990-1.029	0.331
Укупни холестерол	0.459	0.827-1.090	0.949
<i>LDL</i> -холестерол	0.939	0.803-1.098	0.429
<i>HDL</i> -холестерол	0.979	0.887-1.080	0.668
Триглицериди	0.904	0.788-1.036	0.147
Уреа	1.017	0.992-1.042	0.181
Креатинин	1.003	0.999-1.007	0.098
Клиренс креатинина	0.989	0.982-0.996	0.003
Мокраћна киселина	1.003	1.001-1.005	0.013
Натријум	0.997	0.974-1.021	0.818
Калијум	1.411	1.006-1.980	0.046

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.7.4. Електрокардиографске варијабле као предиктори за развој НРФ

Електрокардиографске варијабле као предиктори за развој НРФ приказане су у Табели 4.33. Присуство атријалне фибрилације на пријемном ЕКГ-у је био значајан фактор ризика за настанак НРФ, јер је повећавао вероватноћу за преко три пута ( $OR=3.222$ ;  $p=0.001$ ). Присуство *QS* зубца на пријемном ЕКГ-у повећавао је ризик за појаву НРФ за 68,6% ( $OR=1.686$ ;  $p=0.008$ ). Повећање елевације *ST* сегмента за 1 *mm* повећавало је ризик за појаву НРФ за 31,6% ( $OR=1.316$ ;  $p<0.001$ ).

Антериорна локализација инфаркта повећавала је ризик за појаву НРФ за 58,3% ( $OR=1.583$ ;  $p=0.016$ ), док је инфаркт десне коморе скоро за два пута повећавао ризик од појаве НРФ ( $OR=1.981$ ;  $p=0.036$ ). Инфериорна локализација инфаркта није повећавала ризик од настанка НРФ ( $OR=0.632$ ;  $p=0.016$ ).

Табела 4.33. Електрокардиографске варијабле као предиктори за развој НРФ

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
Ритам			
Синусни (референтна група)	/	/	/
Атријална фибрилација	3.222	1.640-6.729	0.001
Нодални ритам	2.359	0.824-6.753	0.110
Атриовентрикуларни блок	2.044	0.935-4.469	0.073
Атрио-вентрикуларни блок			
Одсуство блока (референтна група)	/	/	/
Првог степена	0.504	0.158-1.610	0.248
Другог степена	0.393	0.060-2.554	0.328
Трећег степена	0.786	0.112-5.489	0.808
СВЕС	1.794	0.185-17.378	0.614
ВЕС	0.625	0.307-1.274	0.196
<i>QS</i> зубац	1.686	1.149-2.472	0.008
<i>ST</i> елевација	1.316	1.181-1.465	<0.001
Локализација инфаркта			
Антериорни	1.583	1.090-2.300	0.016
Инфериорни	0.632	0.435-0.918	0.016
Инфаркт десне коморе	1.981	1.045-3.755	0.036

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.7.5. Ангиографске варијабле као предиктори за развој НРФ

У Табели 4.34. приказани су резултати униваријантне логистичке регресионе анализе ангиографских варијабли у процени ризика за настанак НРФ.

*LAD* као инфарктна артерија повећавала је за 68,2% вероватноћу од настанка НРФ ( $OR=1.682$ ;  $p=0.006$ ). Сасвим супротно, локализација инфаркта на *Cx* ( $OR=0.420$ ;  $p=0.009$ ) за 58% и на *OM* ( $OR=0.455$ ;  $p=0.039$ ) за 54,5% умањују вероватноћу ризика од настанка НРФ.

Са повећањем броја коронарних артерија са значајним стенозама, био је и повећан ризик од појаве НРФ за 37% ( $OR=1.370$ ;  $p=0.004$ ).

Болесници са лезијом тип *C* имали су три пута већи ризик од настанка НРФ ( $OR=3.289$ ;  $p<0.001$ ).

Тромботско оптерећење високог степена (*G4* и *G5*), повећавало је ризик за настанак НРФ преко осам пута ( $OR=8.659$ ;  $p<0.001$ ).

Постојање анеуризми и ектазија на инфарктној артерији за 3,6 пута је повећавало ризик од настанка НРФ ( $OR=3.656$ ;  $p=0.047$ ).

Иницијални *TIMI* проток  $\leq 2$  је ризик од настанка НРФ повећавао за 10 пута ( $OR=10.443$ ;  $p=0.001$ ).

Табела 4.34. Ангиографске варијабле као предиктори за развој НРФ

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
Инфарктна артерија			
<i>LAD</i>	1.682	1.157-2.446	0.006
<i>DG</i>	0.711	0.161-3.145	0.653
<i>Cx</i>	0.420	0.220-0.802	0.009
<i>RCA</i>	0.907	0.622-1.321	0.610
<i>OM</i>	0.455	0.215-0.961	0.039
Сегмент коронарне артерије			
Остијални	1.852	0.883-3.887	0.103
Проксимални	1.118	0.769-1.626	0.558
Медијални	0.964	0.589-1.266	0.452
Дистални	0.770	0.416-1.423	0.404
Бифуркације	1.824	0.947-3.514	0.072
Вишесудовна коронарна болест	1.370	1.103-1.702	0.004
Доминантност коронарне циркулације	0.848	0.544-1.324	0.469
Комплексност лезија			
Тип <i>B2</i>	0.436	0.247-0.767	0.004
Тип <i>C</i>	3.289	1.877-5.765	<0.001
Тромботско оптерећење $\geq 4$	8.659	3.487-21.501	<0.001
Колатерална циркулација	0.902	0.449-1.811	0.771
Анеуризме и ектазије	3.656	1.017-13.138	0.047
Дијаметар инфарктне артерије	0.978	0.707-1.354	0.987
Иницијални <i>TIMI</i> проток $\leq 2$	10.443	2.453-42-889	0.001

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.7.6. Процедуралне варијабле као предиктори за развој НРФ

Процедуралне варијабле као могући преедиктори за настанак НРФ приказане су у Табели 4.35. Са повећањем укупног исхемијског времена за сваки минут повећавао се ризик од појаве НРФ за 0.3% ( $OR=1.003$ ;  $p<0.001$ ). Време од врата до балона је био значајан фактор ризика, јер се са повећањем времена за сваки минут ризик од појаве НРФ повећавао за 4.4% ( $OR=1.044$ ;  $p<0.001$ ). Болесници са успореним *TIMI* протоком  $\leq 2$  пре имплантације стента су били у чак 75 пута у већем ризику од настанка НРФ ( $OR=75.992$ ;  $p<0.001$ ). Директни стентинг је био протективни фактор у настанку НРФ, тако што је смањивао ризик за 63% од настанка НРФ ( $OR=0.470$ ;  $p<0.001$ ), док је предилатација за 2,4 пута повећавала ризик од настанка НРФ ( $OR=2.408$ ;  $p<0.001$ ). Са повећањем броја коришћених балона повећавао се и ризик од настанка НРФ за 57% ( $OR=1.572$ ;  $p<0.001$ ). Сваки додатни стент повећавао је ризик за 1.7 пута ( $OR=1.725$ ;  $p<0.001$ ), а са повећањем дужине стента повећавао се и ризик од НРФ за 2.2% ( $OR=1.022$ ;  $p<0.001$ ).

Болесници код којих је била потребна инсерција интрааортне балон пумпе имали су скоро 7 пута већи ризик од настанка НРФ ( $OR=6.837$ ;  $p<0.001$ ). Болесници код којих је била потребна инсерција привременог пејсмејкера имали су 3 пута већи ризик од настанка НРФ ( $OR=3.245$ ;  $p<0.001$ ). Болесници код којих је примењена кардиопулмонална реанимација током пПКИ имали су пет пута већи ризик од настанка НРФ ( $OR=5.085$ ;  $p<0.001$ ).



Табела 4.35. Процедуралне варијабле као предиктори за развој НРФ

	<i>OR</i>	95% <i>CI</i> за <i>OR</i>	<i>p</i>
Укупно исхемијско време	1.003	1.002-1.004	<0.001
Време од врата до балона	1.044	1.025-1.064	<0.001
<i>TIMI</i> проток пре имплантације стента $\leq 2$	75.922	23.922-240.951	<0.001
Мануелна тромбواسпирација	1.317	0.906-1.913	0.149
Техника директног стентирања	0.470	0.319-0.692	<0.001
Предилатација	2.408	1.639-3.537	<0.001
Постдилатација	1.364	0.924-2.014	0.118
Број коришћених балона	1.572	1.342-1.841	<0.001
Максимални дијаметар балона	1.017	0.982-1.052	0.351
Максимална инфлација балона	1.016	0.958-1.079	0.593
Број имплантираних стентова	1.725	1.320-2.253	<0.001
Дијаметар стента	1.035	0.720-1.489	0.852
Дужина стента	1.012	0.982-1.043	0.439
Инфлација стента	0.988	0.901-1.084	0.804
Укупна дужина стентираног сегмента	1.022	1.011-1.033	<0.001
Однос дијаметар артерије/стент	0.866	0.223-3.358	0.835
<i>GP IIb/IIIa</i>	7.294	4.886-10.888	<0.001
Аденозин	14.694	6.562-32.903	<0.001
Верапамил	15.812	6.460-38.705	<0.001
Натријум нитро-прурид	33.297	11.220-98.820	<0.001
Васкуларни приступ	1.228	0.800-1.885	0.348
Вазовагална реакција	0.935	0.410-2.135	0.935
ИАБП	6.837	3.250-14.384	<0.001
Привремени пејсмејкер	3.245	1.840-5.723	<0.001
Коронарне дисекције	1.585	0.886-2.836	0.120
Реанимација у току пПКИ	5.085	2.586-9.998	<0.001

*OR* - енг. *Odds Ratio*, унакрсни однос; *CI* – енг. *Confidence Interval*, интервал поверења

#### 4.8. Конструисање предиктивног модела за НРФ

##### 4.8.1. Логистичка регресиона анализа

Модел за предикцију ризика од настанка НРФ код болесника са СТЕМИ пре пПКИ приказан је у Табели 4.36. и садржи 16 варијабли које представљају комбинацију статистички значајних предиктора добијених униваријантном логистичком анализом: старост, пол, дијабетес мелитус, *Killip* класа  $\geq II$ , систолни притисак, дијастолни притисак, величина елевације *ST* сегмента, *LAD* као инфарктна артерија, укупно исхемијско време, тромботско оптерећење  $G \geq 4$ , присуство колатералне циркулације, присуство анеуризми и ектазија на инфарктној артерији, иницијални *TIMI* проток  $\leq 2$ , атријална фибрилација на пријемном ЕКГ-у, и коронарна лезија тип *C* на инфарктној артерији.

За следеће три варијабле су одређене граничне (енг. *cut off*) вредности преко *ROC* криве: за старост од 65 година, за срчану фреквенцу од 89 откуцаја у минути, и за укупно исхемијско време од 268 минута.



Табела 4.36. Логистичка регресиона анализа за предикцију НРФ

	<i>B</i>	<i>S.E.</i>	<i>OR</i>	<i>BCa 95% CI</i>		<i>p</i>
Старост >65 година	0.905	0.226	2.473	0.389	1.484	<0.001
Пол	-0.168	0.240	0.845	-0.657	0.244	0.482
Дијабетес мелитус	0.081	0.190	1.084	-0.350	0.518	0.672
Срчана фреквенца $\geq 89$ откуцаја у минути	0.484	0.238	1.622	0.024	0.945	0.043
<i>Killip</i> класа $\geq$ II	0.649	0.277	1.914	0.024	1.306	0.019
Систолни притисак	-0.011	0.293	0.990	-0.561	0.551	0.971
Дијастолни притисак	-0.190	0.297	0.827	-0.865	0.418	0.522
Максимална вредност елевације <i>ST</i> сегмента	0.383	0.219	1.466	-0.082	0.873	0.081
<i>LAD</i> као инфарктна артерија	0.380	0.232	1.462	-0.123	0.922	0.102
Укупно исхемијско време $\geq 268$ мин	0.975	0.216	2.652	0.493	1.565	<0.001
Тромботско оптерећење $G \geq 4$	2.122	0.614	8.351	0.344	15.901	0.001
Колатерална циркулација	-0.362	0.399	0.696	-1.410	0.427	0.363
Анеуризме и ектазије инфарктне артерије	1.331	0.753	3.786	-0.850	3.018	0.077
Иницијални <i>TIMI</i> проток $\leq 2$	0.820	0.839	2.271	-0.876	18.559	0.328
Атријална фибрилација на пријемном ЕКГ-у	0.570	0.447	1.768	-0.320	1.444	0.202
Коронарна лезија тип <i>C</i>	-0.331	0.398	0.718	-1.231	0.802	0.406
Константа	-6.000	0.868	0.002	-23.737	-4.931	<0.001

*Hosmer-Lemeshow* тест  $p=0.355$ , *B*- нестандардизовани коефицијент; *OR* – унакрсни однос, *S.E.* – стандардна грешка, *BCa95% CI* – Интервал поверења израчунат коришћењем *bootstrapping* технике

Развијени модел са свим предикторима је показао статистичку значајност  $\chi^2(16, n=840)=135.501$ ,  $p>0.001$ ), чиме се потврђује да разликује болеснике који су развили НРФ и болеснике који нису развили НРФ. Модел у целости објашњава 14.9-25.6% варијансе НРФ и тачно класификује 84.3% случајева, а такође показује и добру калибрациону способност (*Hosmer-Lemeshow* тест  $p=0.355$ ).

У моделу се издвојило пет варијабли које су дале значајан допринос: старост  $\geq 65$  година, срчана фреквенца  $\geq 89$ /мин, *Killip* класа  $\geq$  II, укупно исхемијско време  $\geq 268$  мин, и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ . Најјачи предиктор за настанак НРФ је био тромботско оптерећење, што значи да су болесници са тромботским оптерећењем  $G \geq 4$  имали осам пута већи ризик од настанка НРФ. Болесници који су били у *Killip* класи  $\geq$  II су имали скоро два пута већи ризик од развоја НРФ. Болесници старости  $\geq 65$  година су били у двоструко већем ризику од настанка НРФ. Вредности срчане фреквенце  $\geq 89$ /мин давале су 1.6 пута већи ризик од настанка НРФ.

#### 4.8.2. *НАКТТ* скор у предикцији ризика од настанка НРФ

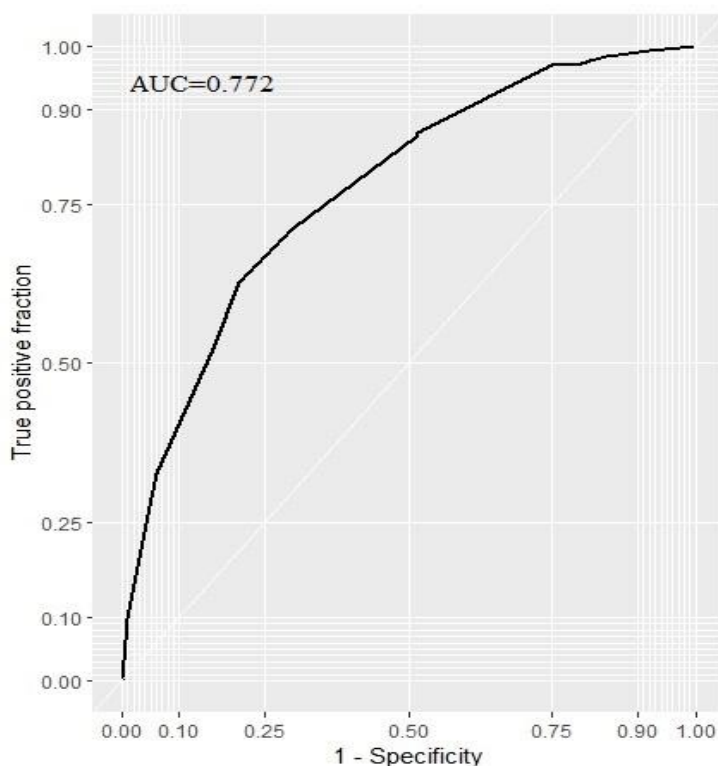
На основу вредности унакрсног односа (енг. *odds ratio*) за варијабле које су показале статистичку значајност и које су се издвојиле као независни предиктори НРФ у моделу логистичке регресионе анализе, конструисан је скор ризика. Скор ризика је конструисан од пет клиничких и ангиографских параметара: старост  $\geq 65$  година, срчана фреквенца  $\geq 89$ /мин, *Killip* класа  $\geq$  II, укупно исхемијско време  $\geq 268$  мин, и тромботско

оптерећење  $G \geq 4$ . Скор ризика је назван *НАКТТ*, као акроним почетних енглеских речи пет варијабли које га сачињавају (*Heart rate, Age, Killip class, Total ischemic time, Thrombus burden*). Свакој од пет компоненти *НАКТТ* скорa је придружен одређени број поена, и то на следећи начин: вредности унакрсног односа заокружене су на цели број тако да болесници старости  $\geq 65$  година добијају 2 поена, болесници са вредностима пулса  $\geq 89$ /мин добијају два поена, болесници са *Killip* класом  $\geq II$  добијају два поена, болесници са укупним исхемијским временом  $\geq 268$  мин добијају три поена, и коначно болесници са тромботским оптерећењем  $G \geq 4$  добијају осам поена (Табела 4.37.). Вредности *НАКТТ* скорa се према томе крећу од минималних 0 поена до максималних 17 поена, с тим што 16 поена није могуће добити из математичких разлога.

Табела 4.37. Компоненте *НАКТТ* скорa са припадајућим поенима

Предиктори	Поени
Старост $\geq 65$ година	Да +2; Не +0
Срчана фреквенца $\geq 89$ /мин	Да +2; Не +0
<i>Killip</i> класа $\geq II$	Да +2; Не +0
Укупно исхемијско време $\geq 268$ мин	Да +3; Не +0
Тромботско оптерећење $G \geq 4$	Да +8; Не +0

За процену дискриминаторне способности *НАКТТ* скорa конструисана је *ROC* крива (Графикон 4.4.). Утврђено је да је гранична (енг. *cut-off*) вредност скорa 11 поена. Површина испод криве (енг. *area under curve*) је статистички значајна [ $AUC=0.772$  са 95% интервалом поверења 0.729-0.815, сензитивношћу 71.21%, специфичношћу 70.34%, позитивном предиктивном вредношћу 30.92%, и негативном предиктивном вредношћу 92.91%,  $p < 0.001$ ].



Графикон 4.4. *ROC* крива за *НАКТТ* скор

У Табели 4.38. је приказана сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност за сваку појединачну вредност скора. Најбољи однос сензитивности и специфичности је за 11 поена. Учесталост НРФ расте са бројем поена. Више од половине болесника (68.4%) са максималним вредностима скора од 17 поена је имало НРФ.

**Табела 4.38. Сензитивност, специфичност, ППВ и НПВ за сваку тачку пресека *НАКТТ* скора**

Тачка пресека	<i>No</i> (%) <sup>a</sup>	Сензитивност	Специфичност	ППВ	НПВ
≤8	18 (5.0)	97.0	25.1	19.5	97.8
9	1(33.3)	86.4	48.4	23.8	95.0
10	19 (11.0)	85.6	48.7	23.7	94.8
11 <sup>b</sup>	11 (14.5)	71.2	70.3	30.9	92.9
12	14 (29.8)	62.9	79.5	36.4	92.0
13	26 (27.4)	52.3	84.2	38.1	90.4
14	5 (41.7)	32.6	93.9	50.0	88.2
15	25 (45.5)	28.8	94.9	51.4	87.7
16	-	-	-	-	-
17	13 (68.4)	9.8	99.2	68.4	85.5

<sup>a</sup>Инциденција НРФ за одређени број поена, с напоменом да 16 поена није могуће математички добити;  
<sup>b</sup>Оптимална гранична вредност скора; ППВ-позитивна предиктивна вредност; НПВ-негативна предиктивна вредност.

#### 4.8.3. *НАКТТ* скор у предикцији ризика од појаве клиничких компликација

Средње вредности скора у односу на појаву различитих клиничких компликација су приказане у Табели 4.39. Болесници са аритмијама у пост-интервентом току су имали значајно веће вредности *НАКТТ* скора ( $Z=5.565$ ;  $p<0.001$ ). Вредности *НАКТТ* скора су биле значајно веће код болесника који су у пост-интервентном току развили манифестну срчану инсуфицијенцију ( $Z=9.082$ ;  $p<0.001$ ). *НАКТТ* скор је био значајно већи и код болесника код којих је постојала пролонгирана потреба за привременим пејсмејкером у пост-интервентном току ( $Z=4.431$ ;  $p<0.001$ ). Болесници који су имали кардиопулмоналну реанимацију током пПКИ су такође имали значајно веће вредности скора ( $Z=2.320$ ;  $p=0.020$ ). Болесници који су били на механичкој инвазивној вентилацији у пост-интервентном току су такође имали значајно веће вредности *НАКТТ* скора ( $Z=7.773$ ;  $p<0.001$ ).

Табела 4.39. *НАКТТ* скор у предикцији ризика од настанка клиничких компликација

	<i>НАКТТ</i> скор $\bar{x}\pm SD$	<i>Z</i>	<i>p</i> <sup>1</sup>
<b>Кардио-пулмонална реанимација током пПКИ</b>			
Да	10.57±4.32	2.320	0.020
Не	8.92±4.21		
<b>Велико крвављење</b>			
Да	10.59±4.21	1.760	0.078
Не	8.95±4.22		
<b>Мождани удар</b>			
Да	10.43±4.20	0.453	0.650
Не	8.98±4.23		
<b>Аритмије</b>			
Да	11.75±4.21	5.565	<0.001
Не	8.79±4.22		
<b>Срчана инсуфицијенција</b>			
Да	11.65±3.22	9.082	<0.001
Не	8.18±3.94		
<b>Поновљена ПКИ</b>			
Да	7.28±6.14	0.476	0.634
Не	9.01±4.19		
<b>Тромбоза стента</b>			
Да	9.83±4.07	0.770	0.440
Не	8.98±4.23		
<b>Поновљени инфаркт миокарда</b>			
Да	7.89±5.55	0.160	0.873
Не	9.00±4.21		
<b>Пејсмејкер</b>			
Да	11.45±3.23	4.431	<0.001
Не	8.80±4.23		
<b>Механичка вентилација</b>			
Да	13.42±3.44	8.678	<0.001
Не	8.76±3.44		

<sup>1</sup>Mann-Whitney *U* тест

#### 4.8.4. *НАКТТ* скор у предикцији ризика од морталитета

Вредности *НАКТТ* скорa су значајно веће код преминулих болесника у свим испитиваним периодима: интрахоспитални морталитет ( $Z=7.508$ ;  $p<0.001$ ), 30-дневни морталитет ( $Z=7.31$ ;  $p<0.001$ ), 6-месечни морталитет ( $Z=8.263$ ;  $p<0.001$ ), једногодишњи морталитет ( $Z=8.300$ ;  $p<0.001$ ) и трогодишњи морталитет ( $Z=6.376$ ;  $p<0.001$ ) (Табела 4.40).

Табела 4.40. Просечне вредности *НАКТТ* скорa и морталитет

	Смртни исход (просечне вредности <i>НАКТТ</i> скорa)		<i>Z</i>	<i>p</i>
	Не	Да		
Интрахоспитални морталитет	8.79±4.15	14.3±2.00	7.508	<0.001
30-дневни морталитет	8.79±4.14	13.09±2.95	7.315	<0.001
6-месечни морталитет	8.70±4.13	13.57±2.94	8.263	<0.001
Једногодишњи морталитет	8.60±4.10	12.36±3.75	8.300	<0.001
Трогодишњи морталитет	8.52±4.11	10.82±4.15	6.376	<0.001

*Mann-Whitney U* тест

Број преминулих значајно расте са повећањем вредности *НАКТТ* скорa у свим испитиваним периодима: интрахоспитални морталитет ( $\chi^2=81.76$ ;  $p<0.001$ ), 30-дневни морталитет ( $\chi^2=80.334$ ;  $p<0.001$ ), 6-месечни морталитет ( $\chi^2=105.923$ ;  $p<0.001$ ), једногодишњи морталитет ( $\chi^2=92.530$ ;  $p<0.001$ ) и трогодишњи морталитет ( $\chi^2=54.777$ ;  $p<0.001$ ) (Табела 4.41).

Табела 4.41. Различите вредности *НАКТТ* скорa и морталитет

	Скор (поени)			$\chi^2$	<i>p</i>
	0-10	11-14	15 – 17		
Интрахоспитални морталитет	1(0.2)	14(6.1)	15(20.3)	81.976	<0.001
30-дневни морталитет	3(0.6)	14(6.1)	16(21.6)	80.334	<0.001
6-месечни морталитет	8(1.5)	18(7.8)	23(31.1)	105.923	<0.001
Једногодишњи морталитет	26(4.9)	31(13.5)	30(40.5)	92.530	<0.001
Трогодишњи морталитет	84(15.7)	50(21.7)	39(52.7)	54.777	<0.001

$\chi^2$ -тест

#### 4.9. Валидација предиктивног модела

##### 4.9.1. Испитивана популација – валидациони сет

Предиктивна способност *НАКТТ* скорa је интерно валидирана у групи од 414 болесника (валидациони сет), просечне старости 61.46±11.52 година (распон од 32 године до 92 године). Мушкарци су били статистички значајно млађи у односу на жене ( $p<0.001$ ).

Од укупног броја болесника 298/414 (72%) су били мушкарци.

Инциденција НРФ у испитиваној групи болесника у деривационом сету је била 65/414 (15.7%).

##### 4.9.2. Демографске карактеристике болесника у валидационом сету

Демографске карактеристике болесника у валидационом сету су приказане у Табели 4.42. Болесници са НРФ су били значајно старији ( $t=2.601$ ;  $p=0.010$ ). Такође, болесници старији од 65 година су чешће имали НРФ ( $\chi^2=5.868$ ;  $p=0.015$ ). Пушачи су значајно чешће имали НРФ ( $\chi^2=6.361$ ;  $p=0.042$ ), као и болесници са позитивним хередитетом ( $\chi^2=4.893$ ;  $p=0.027$ ). Према осталим испитиваним параметрима групе су биле хомогене.

Табела 4.42. Демографске карактеристике болесника у валидационом сету

	Са НРФ (n=65)	Без НРФ (n=349)	$t/\chi^2$	$p$
Старост $\bar{x}\pm SD$	64.85±11.28	60.83±11.47	2.621	0.009 <sup>1</sup>
Старост $\geq 65$ година $n$ (%)	32(49.2)	117 (33.5)	5.868	0.015 <sup>2</sup>
Мушкарци $n$ (%)	41(63.1)	257(73.6)	3.031	0.082 <sup>2</sup>
Артеријска хипертензија $n$ (%)	51(78.5)	257(73.3)	0.669	0.413 <sup>2</sup>
Дијабетес мелитус $n$ (%)	21(32.3)	79(22.6)	2.798	0.094 <sup>2</sup>
Хиперлипотеинемична $n$ (%)	23(35.4)	145(41.5)	0.863	0.353 <sup>2</sup>
Пушење $n$ (%)	24(36.9)	183(52.4)	6.361	0.042 <sup>2</sup>
Претходни мождани удар $n$ (%)	1(1.5)	14(4.0)	0.960	0.327 <sup>2</sup>
Хронична бубрежна инсуфицијенција $n$ (%)	1(1.5)	5(1.4)	0.004	0.948 <sup>2</sup>
Претходни инфаркт миокарда $n$ (%)	5(7.7)	16(4.6)	1.099	0.294 <sup>2</sup>
Периферна васкуларна болест $n$ (%)	1(1.5)	11(3.2)	0.507	0.477 <sup>2</sup>
Хередитет $n$ (%)	17(10.7)	142(89.3)	4.893	0.027 <sup>2</sup>
Атријална фибрилација $n$ (%)	4(6.2)	22(6.3)	0.002	0.963 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student-ов  $t$ -тест, <sup>2</sup> $\chi^2$ -тест

#### 4.9.3. Клиничке карактеристике болесника у валидационом сету

Клиничке карактеристике болесника у валидационом сету приказане су у Табели 4.43. Систолни крвни притисак ( $Z=2.254$ ;  $p=0.024$ ) и дијастолни крвни притисак ( $Z=2.144$ ;  $p=0.032$ ) су били значајно нижи код болесника са НРФ. *Killip* класа се значајно разликовала међу болесницима у испитиваним групама ( $\chi^2=33.276$ ;  $p<0.001$ ), тако да су *Killip* класе III и IV биле значајно заступљеније код болесника са НРФ.

Табела 4.43. Клиничке карактеристике болесника у валидационом сету

	Са НРФ (n=65)	Без НРФ (n=349)	$Z$	$p$
Индекс телесне масе ( $kg/m^2$ ) $\bar{x}\pm SD$	26.74±4.38 <sup>1</sup>	25.95±4.18	1.594	0.111 <sup>1</sup>
Срчана фреквенца $\bar{x}\pm SD$	79.40±23.51	78.92±18.75 <sup>1</sup>	0.363	0.716 <sup>1</sup>
Систолни притисак ( $mmHg$ ) $\bar{x}\pm SD$	125.23±30.10	134.00±24.69 <sup>1</sup>	2.254	0.024 <sup>1</sup>
Дијастолни притисак ( $mmHg$ ) $\bar{x}\pm SD$	75.15±19.74	81.09±14.02 <sup>1</sup>	2.144	0.032 <sup>1</sup>
<i>Killip</i> класа $n$ (%)				
Класа I	41(63.1)	311(89.1)		
Класа II	12(18.5)	26(7.4)		
Класа III	4(6.2)	5(1.4)		
Класа IV	8(12.3)	7(2.0)	33.378	<0.001 <sub>2</sub>
Кардиопулноманална реанимација пре пПКИ $n$ (%)	5(7.5)	14(4.0)	1.695	0.193 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>- $Z$ -Mann Whitney  $U$  тест, <sup>2</sup> $\chi^2$ -тест

#### 4.9.4. Електрокардиографске карактеристике болесника у валидационом сету

Електрокардиографске карактеристике болесника у валидационом сету су приказане у Табели 4.44. Од свих испитиваних електрокардиографских параметара, једино је величина елевације *ST* сегмента била значајно већа код болесника са НРФ ( $Z=4.410$ ;  $p<0.001$ ), док су по осталим параметрима обе испитиване групе биле хомогене.

Табела 4.44. Електрокардиографске карактеристике болесника у валидационом сету

	Са НРФ ( $n=65$ )	Без НРФ ( $n=349$ )	$\chi^2/Z$	$p$
Локализација инфаркта $n$ (%)				
Антериорни	32(49.2)	145(41.5)		
Инфериорни	33(50.8)	204(58.5)	1.322	0.250 <sup>1</sup>
Ритам $n$ (%)				
Синусни ритам	56(86.2)	311(89.1)		
Атријална фибрилација	4(6.2)	22(6.3)		
Нодални ритам	1(1.5)	2(0.6)		
Атриовентрикуларни блок	4(1.5)	14(4.0)	1.339	0.720 <sup>1</sup>
<i>ST</i> елевација ( $mm$ )	3.48±1.57	2.61±1.47	23.985	<0.001 <sup>2</sup>
<i>QS</i> зубац $n$ (%)	20(30.8)	93(26.6)	0.469	0.493 <sup>1</sup>
Вентрикуларне екстрасистоле	14(4.0)	2(4.6)	0.584	0.747 <sup>1</sup>
Суправентрикуларне екстрасистоле	2(3.1)	2(2.6)	3.590	0.058 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест <sup>2</sup>- $Z$ - *Mann Whitney U* тест

#### 4.9.5. Ангиографске карактеристике болесника у валидационом сету

Ангиографске карактеристике болесника у валидационом сету су приказане у Табели 4.45. Тросудовна коронарна болест је била заступљенија код болесника са НРФ ( $\chi^2=8.338$ ;  $p=0.003$ ). Утврђена је висока значајност у дистрибуцији иницијалног *TIMI* протока ( $\chi^2=18.860$ ;  $p<0.001$ ), као и по типу лезије ( $\chi^2=11.802$ ;  $p<0.005$ ), при чему је тип лезије *C* био значајно заступљенији код болесника са НРФ. Значајна разлика постојала је и у тромботском оптерећењу између испитиваних група ( $\chi^2=16.668$ ;  $p=0.005$ ), при чему је највеће тромботско оптерећење *G5* било најзаступљеније код болесника са НРФ. Феморални приступ је био значајно чешће заступљен код болесника са НРФ ( $\chi^2=4.031$ ;  $p=0.045$ ).

Табела 4.45. Ангиографске карактеристике болесника у валидационом сету

	Са НРФ ( <i>n</i> =65)	Без НРФ ( <i>n</i> =349)	$\chi^2/Z$	<i>p</i>
Инфарктна артерија				
<i>LM</i>	0(0.0)	2(0.6)		0.269 <sup>2</sup>
<i>LAD</i>	31(47.7)	129(37.0)	2.660	0.103 <sup>1</sup>
<i>DG</i>	2(3.1)	13(3.7)		0.369 <sup>2</sup>
<i>Cx</i>	6(9.2)	58(16.6)	2.289	0.130 <sup>1</sup>
<i>RCA</i>	26(40.0)	147(42.1)	0.101	0.750 <sup>1</sup>
Број коронарних артерија са стенозама				
1-судовна болест	25(38.5)	169(48.4)	2.184	0.179 <sup>1</sup>
2-судовна болест	18(27.7)	110(31.5)	0.379	0.539 <sup>1</sup>
3-судовна болест	22(33.8)	70(20.1)	8.338	0.003 <sup>1</sup>
Иницијални <i>TIMI</i> проток				
0	59(90.8)	246(70.5)		
1	5(7.7)	15(4.3)		
2	1(1.5)	25(7.2)		
3	0(0.0)	63(18.1)	18.860	<0.001 <sup>1</sup>
Тип лезије				
<i>A</i>	0(0.0)	1(0.3)		
<i>B1</i>	0(0.0)	22(6.3)		
<i>B2</i>	6(9.2)	78(22.3)		
<i>C</i>	59(90.8)	248(71.1)	11.802	0.008 <sup>1</sup>
Тромботско оптерећење				
<i>G0</i>	0(0.0)	18(5.2)		
<i>G1</i>	1(1.5)	24(6.9)		
<i>G2</i>	1(1.5)	22(6.3)		
<i>G3</i>	4(6.2)	15(4.3)		
<i>G4</i>	4(6.2)	15(4.3)		
<i>G5</i>	59(90.8)	244(69.9)	16.688	0.005 <sup>1</sup>
Присуство колатералне циркулације	2(3.1)	28(8.0)	1.994	0.158 <sup>1</sup>
Присуство анеуризми и ектазија	2(3.1)	5(1.4)	0.891	0.345 <sup>1</sup>
Дијаметар инфарктне артерије	3.25±0.59	3.20±0.49		0.754 <sup>3</sup>
Васкуларни приступ				
Феморални	57(87.7)	267(76.5)		
Радијални	8(12.3)	82(23.5)	4.031	0.045 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> $\chi^2$ -тест, <sup>2</sup>Fisher-ов test, <sup>3</sup>Mann Whitney U тест

#### 4.9.6. Процедуралне карактеристике болесника у валидационом сету

Процедуралне карактеристике болесника у валидационом сету приказане су у Табели 4.46. Тромбоаспирација је била чешће примењена код болесника са НРФ ( $\chi^2=7.491$ ;  $p=0.006$ ), док је техника директног стентирања чешће била примењена код болесника без НРФ ( $\chi^2=5.876$ ;  $p=0.015$ ). Број имплантираних стентова се разликовао значајно по испитиваним групама тако да су болесници са НРФ имали и већи број имплантираних стентова у односу на болеснике без НРФ ( $\chi^2=15.533$ ;  $p=0.001$ ). Максимални притисак инсуфлације стента је био нижи код болесника без НРФ ( $Z=3.707$ ;  $p<0.001$ ). Приврмени пејсмејкер је значајно чешће имплантиран код болесника са НРФ ( $\chi^2=22.584$ ;  $p<0.001$ ). Болесници са НРФ су чешће имали и кардиопулмоналну реанимацију у току пПКИ ( $\chi^2=6.584$ ;  $p=0.943$ ).



Табела 4.46. Процедуралне карактеристике болесника у валидационом сету

	Са НРФ (n=65)	Без НРФ (n=349)	X <sup>2</sup> /Z	p
Тромбоаспирација	42(64.6)	161(46.1)	7.491	0.006 <sup>2</sup>
Директно стентирање	24(36.9)	186(53.3)	5.876	0.015 <sup>2</sup>
Коронарне дисекције	5(7.7)	22(6.3)	2.313	0.315 <sup>2</sup>
Постдилатација	21(32.3)	107(30.7)	0.070	0.792 <sup>2</sup>
Број имплантираних стентова				
1	35(53.8)	264(75.6)		
2	20(30.8)	66(18.9)		
≥3	10(15.4)	19(5.4)	15.043	0.001 <sup>2</sup>
Дијаметар стента (mm)	3.25±0.59	3.21±0.49	0.313	0.754 <sup>1</sup>
Укупна дужина стентираниог сегмента (mm)	23.42±6.52	22.80±6.11	0.965	0.334 <sup>1</sup>
Максимални притисак инфлације стента (Atm)	13.72±2.22	14.74±1.94	3.707	<0.001
Интрааортна балон пумпа	4(6.2)	8(2.3)	2.903	0.088 <sup>2</sup>
Привремени пејсмејкер	10(15.4)	8(2.3)	22.584	<0.001 <sup>2</sup>
Кардиопулмонална реанимација у току пПКИ	6(9.2)	9(2.6)	6.943	0.008 <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mann Whitney U тест, <sup>2</sup>χ<sup>2</sup>-тест

#### 4.9.7. Ишемијска времена болесника у валидационом сету

Ишемијска времена болесника у валидационом сету су приказана у Табели 4.47. Болесници са НРФ су имали значајно дуже укупно ишемијско време ( $Z=2.7744$ ;  $p=0.006$ ), као и време од врата до балона. ( $Z=2.554$ ;  $p=0.011$ ) у односу на болеснике без НРФ.

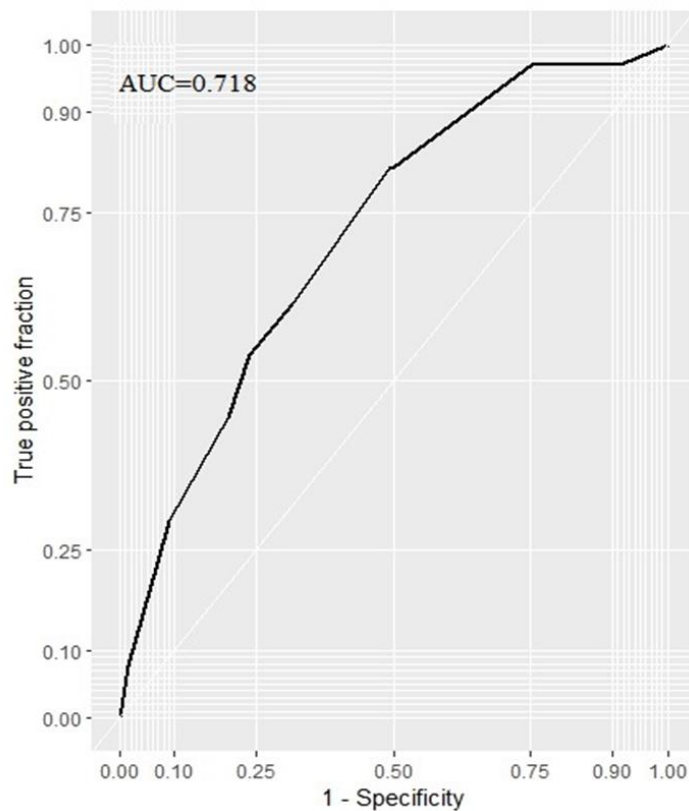
Табела 4.47. Ишемијска времена болесника у валидационом сету

	Са НРФ (n=65)	Без НРФ (n=349)	Z	p
Време од врата до балона (мин)	45.14±9.56	42.05±9.40	2.554	0.011
Укупно ишемијско време (мин)	331.83±217.55	249.04±163.16	2.774	0.006

Mann Whitney U тест

#### 4.9.8. Валидација НАКТТ скорa

За процену дискриминаторне способности НАКТТ скорa у валидационом сету конструисана је ROC крива (Графикон 4.5.). Гранична (енг. *cut-off*) вредност скорa у валидационом сету је 11 поена. Површина испод криве је статистички значајна и износи  $AUC=0.718$  са 95% интервалом поверења 0.654-0.783, сензитивношћу 60.00%, специфичношћу 69.05%, позитивном предиктивном вредношћу 26.53%, и негативном предиктивном вредношћу 90.26%,  $p<0.001$ .



Графикон 4.5. ROC крива за *НАКТТ* скор у валидационом сету

У Табели 4.48. приказана је сензитивност, специфичност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност за сваку појединачну вредност *НАКТТ* скорa. Најбољи однос сензитивности и специфичности је за 11 поена. Учесталост НРФ расте са бројем поена. Више од половине болесника (55.6%) са максималним вредностима *НАКТТ* скорa од 17 поена је имало НРФ.

Табела 4.48. Сензитивност, специфичност, ППВ и НПВ у валидационом сету

Број поена	No (%) <sup>a</sup>	Сензитивност	Специфичност	ППВ	НПВ
≤8	13 (6.7)	96.92	25.21	19.44	97.78
9	0 (0.0)	80.00	51.86	23.64	93.30
10	13 (18.3)	80.00	52.44	23.85	93.37
11 <sup>b</sup>	7 (18.4)	60.00	69.05	26.53	90.26
12	5 (27.8)	49.23	77.94	29.36	89.18
13	9 (20.5)	41.54	81.66	29.67	88.24
14	4 (36.4)	27.69	91.69	38.30	87.19
15	9 (33.3)	21.54	93.70	38.89	86.51
16	-	-	-	-	-
17	5 (55.6)	7.69	98.85	55.56	85.19

<sup>a</sup>Инциденција НРФ за одређени број поена, с напоменом да 16 поена није могуће математички добити; <sup>b</sup>Оптимална гранична вредност скова; ППВ-позитивна предиктивна вредност; НПВ-негативна предиктивна вредност.

## 5. ДИСКУСИЈА

У овој клиничкој, рандомизованој, ретроспективној, опсервационој, неинтервентној студији о *no-reflow* феномену код болесника са СТЕМИ лечених примарном ПКИ, главни циљ је био стварање једноставног и клинички употребљивог модела за предикцију ризика од настанка НРФ. Истраживање је било спроведено у два нивоа. У првом делу су дефинисани независни предиктори ризика за настанак НРФ на основу резултата мултиваријантне регресионе анализе, и на основу њих затим је конструисан скор за предикцију ризика од настанка НРФ. У другом делу истраживања учињена је анализа предиктивних перформански скорa и интерна валидација. На основу резултата овог истраживања конструисан је **НАКТТ** скор ризика базиран на пет варијабли које су потврђене као независни предиктори за настанак НРФ у мултиваријантној регресионој анализи. Сам назив скорa је одређен као акроним од почетних слова енглеских назива пет компоненти скорa; срчана фреквенција (*Heart rate*), старост (*Age*), *Killip* класа, укупно исхемијско време (*Total ischemic time*), и тромботско оптерећење (*Thrombus burden*). Интерном валидацијом **НАКТТ** скорa у валидационом сету показане су добре перформансе овог скорa у предикцији ризика од настанка НРФ.

И поред до сада већ вишедеценијског истраживања, НРФ је остао и даље актуелан и нерешен проблем у интервентној кардиологији, и као такав један од најзначајнијих фокуса истраживања СТЕМИ и пПКИ. НРФ представља поред перфорације коронарне артерије, најтежу компликацију пПКИ која има значајне клиничке реперкусије на морбидитет и морталитет СТЕМИ болесника. Тако је већ дужи низ година позната чињеница да је НРФ удружен са вишеструко повишеним ризиком од клиничких компликација у пост-интервентном току, као и значајно повишеним ризиком од морталитета у периоду од 30 дана након интервенције који се одржава и до 5 година [122,125,231]. Лошија прогноза болесника са НРФ је последица проширења величине инфаркта, ремоделовања леве коморе и редукције систолне функције [182].

С обзиром да су терапијске процедуре и фармаколошки агенси који се тренутно примењују у лечењу НРФ, у бројним клиничким студијама показале ипак контраверзне резултате у погледу ефикасности, превенција НРФ остаје и даље примарна стратегија интервентне процедуре. У том смислу постоји јасна и ургентна потреба за проналаском једноставног и клинички употребљивог алата, односно скорa ризика којим би се могла вршити стратификација ризика болесника од настанка НРФ непосредно пре саме пПКИ. И заиста, ова потреба је препозната и последњих година трају интензивна истраживања на том пољу, те је до сада предложено и публикувано неколико скоринг система за предикцију ризика од настанка НРФ [140-147]. Међутим, код већине предложених скорова ризика, предиктори су осим клиничких и ангиографских, били и биохемијски, имунолошки и ехокардиографски параметри који захтевају одређено време за одређивање, чиме се продужује укупно исхемијско време што је за болеснике са СТЕМИ неприхватљиво, јер пПКИ и реперфузија инфарктне артерије треба да буду учињени без икаквог додатног и непотребног одлагања. И имајући управо све наведено у виду, у овом истраживању смо се циљано определили да конструишемо нови скоринг систем који би био базиран ексклузивно на једноставним, рутинским и лако доступним клиничким и ангиографским параметрима пре сваке пПКИ, а који би био клинички једноставан, ефикасан и лако употребљив. На основу оваквих циљева, конструисан је **НАКТТ** скор, са вредностима од минималних 0 поена до максималних 17 поена. За граничне вредности **НАКТТ** скорa одређена је вредност  $\geq 11$  поена, која је у анализи

показала најбољи однос сензитивности и специфичности. Позитивна предиктивна вредност *НАКТТ* скорa је била 30.92%, док је негативна предиктивна вредност *НАКТТ* скорa била 92.91%. То значи да ниске вредности *НАКТТ* скорa (< 11 поена) означавају и низак ризик, те се са великом вероватноћом може претпоставити да код ових болесника неће доћи до настанка НРФ. Са масималним вредностима од 17 поена 68.4% болесника у нашој студији је имало НРФ. Интерном валидацијом скорa добијене су сличне вредности, позитивна предиктивна вредност од 26.53% и негативна предиктивна вредност од 90.26%. Ове валидационе вредности првенствено потврђују изузетно високу негативну предиктивну вредност *НАКТТ* скорa.

Прегледом литературе може се уочити да је до сада предложено само три скорa ризика за настанак НРФ код болесника са СТЕМИ сличним нашем *НАКТТ* скору који су конструисани искључиво на бази клиничких и ангиографских предиктора [143-145]. Заједничке варијабле за *НАКТТ* скор и остала три скорa су старије животно доба, исхемијско време и тромботско оптерећење. Упоредном анализом се може закључити да је *PIANO* скор најсличнији нашем *НАКТТ* скору, како у погледу величине узорка и предиктора, тако и по позитивној и негативној предиктивној вредности [145]. У односу на *НАКТТ* скор, граничне вредности у *PIANO* скору су биле старост  $\geq 70$  година, укупно исхемијско време  $\geq 240$  минута и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ . Вредности *PIANO* скорa су од 0 - 14 поена, и вредности  $\geq 8$  поена означавају повишен ризик од настанка НРФ са вероватноћом од 38.7%. Други сличан предиктивни систем су предложили *Yang* и сар. [144], номограм за предикцију ризика од настанка НРФ искључиво за болеснике  $\geq 65$  година. Скор су конструисали од пет параметара: иницијални *TIMI* проток, дијаметар циљне артерије, степен колатералне циркулације, пулсни притисак и број ЕКГ одвода са елевацијом *ST* сегмента. Добијене вредности овог номограма за површину испод криве (*AUC*) од 0.71% показују добру калибрацију и дискриминацију. Номограм је тестиран и у валидационој групи и показао је тачност у предикцији ризика од НРФ. И најзад, последњи од ова три скоринг система је и најједноставнији, *NORM PPCI* скор [143], конструисан на основу веома малог узорка од само 173 болесника и на бази само 4 варијабле (комплексност инфарктне лезије, систолни притисак на пријему, телесна маса  $\leq 78$  kg и претходна хипертензија). Вредности *NORM PPCI* скорa < 3 поена означавају низак ризик од НРФ, док вредности  $\geq 5$  означавају висок ризик од НРФ (сензитивност 50.0%, специфичност 94.1%). Мана *NORM PPCI* скорa је осим малог узорка и одсуство интерне валидације.

У овом истраживању велико тромботско оптерећење је било најснажније повезано са појавом НРФ. Као компонента *НАКТТ* скорa, високо тромботско оптерећење  $G \geq 4$ , носи 8 поена, јер је у нашем истраживању за 8 пута повећавао ризик од настанка НРФ. Ово је у складу са налазима других истраживања, у којима је велико тромботско оптерећење  $G \geq 4$  потврђено као независан предиктор НРФ, али и као независан предиктор морталитета болесника са СТЕМИ [19,232]. Стратегија редукције ризика од настанка НРФ код болесника са високим тромботским оптерећењем је дуго проучавана и примена мануелне тромбоаспирације се показала као корисна у *TAPAS* студији [183], као и у неким другим мањим студијама. Међутим, *TASTE* студија [185] није потврдила бенефит рутинске примене мануелне тромбоаспирације код свих болесника. Безбедносна питања су покренута у великој *TOTAL* студији [184] где је примећено да је рутинска примена мануелне тромбоаспирације код болесника са тромботским оптерећењем  $G \geq 3$  била повезана са мањим кардиоваскуларним морталитетом али и повећаним бројем можданих удара и транзиторних исхемијских напада. Алтернативна техника са одложеним стентирањем у *DEFER-STEMI* студији [189] је показала у почетку обећавајуће резултате у погледу редукције појаве НРФ код високо ризичних СТЕМИ болесника, али каснија велика *DANAMI 3-DEFER* студија

[190] није потврдила корисне ефекте одложеног стентирања до 48 сати од индексне пПКИ. Познато је да су тромботско оптерећење и *TIMI* проток међусобно зависни [233], тако што се са повећањем тромботског оптерећења смањује *TIMI* проток, и обрнуто. У бројним ранијим студијама је показано да је велико тромботско оптерећење заједно са ендотелијалним ћелијама и липидним матриksom одговорно за дисталну атеротромботску емболизацију нисходно од *culprit* лезије, доводећи до микроваскуларне опструкције и даљег оштећења коронарне микроциркулације [234]. Познато је да примена *GPIIb/IIIa* инхибитора поправља коронарни проток [130]. Међутим, рутинска неселективна администрација код свих болесника је повезана са повећаним ризиком од крвављења. Због тога, актуелне *ESC* препоруке за лечење СТЕМИ болесника не подржавају рутинску примену мануелне тромбواسпирације, одложеног стентирања и *GPIIb/IIIa* инхибитора [130]. Ови модалитети лечења би могли бити корисни код селекционисаних високо ризичних болесника, посебно оних са ангиографски доказаним великим тромботским оптерећењем, као *bail out* стратегија.

Укупно исхемијско време, као независан предиктор за настанак НРФ је друга по значају компонентна *НАКТТ* скорa. У нашем истраживању, укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута је за 2.5 пута повећавало ризик од настанка НРФ, због чега је ова компонента у *НАКТТ* скору добила 3 поена. И бројне претходне студије су такође идентификовале исхемијско време као важан фактор ризика за настанак НРФ, али са великом варијабилношћу у погледу граничних (*cut-off*) вредности у свакој студији [115]. Резултат добијен у овом истраживању је у складу са налазом *Bayramoglu* и сар. [142] који су известили да је време од бола до балона  $\geq 4$  сата било независан предиктор настанка НРФ у њиховој студији. На послетку, и најновија мета-анализа [235] публикована 2023. године, у којој су анализирани резултати 8 студија укључујући и нашу, са узорком од 7060 болесника, је показала да је исхемијско време  $\geq 4 - 6$  сати независан предиктор настанка НРФ. Пролонгирана исхемија миокарда узрокује едем дисталног капиларног корита, накупљање неутрофила, поремећај интегритета капилара и оштећење микроциркулације [236]. Осим тога, дуже време исхемије доводи до акумулације еритроцита, што повећава ригидност тромба и повећава склоност ка дисталној емболизацији [236]. Последишно, све ове промене доводе до екстензије зоне инфаркта и развоја НРФ. На овај начин, продужење укупног исхемијског времена доводи до тежег оштећења микроциркулације и повећаног ризика од настанка НРФ. Због свега тога, актуелне *ESC* препоруке за лечење СТЕМИ болесника наглашавају круцијалну важност редукције времена исхемије, организовања локалних СТЕМИ мрежа како би се време од првог медицинског контакта до реперфузије максимално скратило на препоручених  $\leq 120$  минута [130].

Старије животно доба  $\geq 65$  година, у овој студији је био трећи по значају независни предиктор НРФ, који је за 2.5 пута повећавао ризик од настанка НРФ. Просечна старост болесника у нашој студији је била  $61.16 \pm 11.77$  година. Болесници са НРФ су били статистички значајно старији у односу на болеснике без НРФ ( $66.81 \pm 11.39$  vs.  $58.90 \pm 11.18$ ). То је у складу са налазима бројних ранијих студија, између осталог и студије *Yang*-а и сар. [144] који су такође известили да је старост болесника  $\geq 65$  година независни предиктор НРФ. Супротно овоме, студија *Wang*-а и сар. [140] је показала да је и млађе животно доба болесника, већ  $\geq 55$  година било предиктор за настанак НРФ. У раније поменутој великој мета-анализи која је укључила и нашу студију, публикованој ове године, *Kennedy* и сар. [235] су показали да је животно доба болесника  $\geq 60$  година независан предиктор НРФ. Разлике у добијеним граничним вредностима за животно доба болесника као предиктора НРФ, могле би бити повезане и са популационим и етничким разликама као и животним стилем и навикама у различитим земљама и културама. Уосталом, старије животно доба је већ одавно

препознато као фактор ризика за коронарну болест и кардиоваскуларне болести уопште [237]. Повезаност старијег животног доба и настанка НРФ могло би се објаснити пре свега пре-егзистентном микроваскуларном дисфункцијом [233]. Старије животно доба је удружено са ендотелном дисфункцијом и задебљањем великих еластичних артерија [238]. Шта више, ендотелна дисфункција смањује коронарну резерву протока и може повећати осетљивост миокарда на исхемијску и реперфузиону повреду [193]. Коронарна микроваскуларна дисфункција иначе означава читав спектар скруктурних и функционалних абнормалности у коронарној микроциркулацији, доводећи до оштећења коронарног протока, исхемије миокарда и ангине пекторис [239]. Осим у опструктивном инфаркту миокарда (СТЕМИ), коронарна микроваскуларна дисфункција је повезана и са неопструктивним инфарктом миокарда (НСТЕМИ), срчаном инсуфицијенцијом са очуваном ејекционом фракцијом и *Takotsubo* кардиомиопатијом [240]. Атеросклероза оштећује ендотелијалну и вазомоторну активност у проксималној и дисталној коронарној циркулацији, хроничним ослобађањем вазоактивних и атерогених молекула [239]. Студије су такође показале, да је микроваскуларна дисфункција код болесника након СТЕМИ, која се процењује инвазивним мерењем коронарне резерве протока, индекса микроваскуларне резистенције или хиперемичке микроваскуларне резистенције, удружена са лошијим клиничким исходом, ремоделовањем леве коморе и повишеним морталитетом [240]. Недавна мета-анализа код болесника са СТЕМИ је открила да су вредности  $IMR > 40$  праћене 3.4 пута повишеним ризиком од нежељених кардиоваскуларних догађаја [241]. Осим микроваскуларне дисфункције, и остали фактори ризика, хипертензија, дијабетес мелитус, атријална фибрилација, хронична бубрежна инсуфицијенција, дифузна атеросклероза, тешке калцификације и микроваскуларна болест се чешће јављају код старијих болесника, и сва ова обољења појединачно или удружено могу повећати ризик за настанак НРФ [242].

*Killip* класа  $\geq II$  је била четврти независни предиктор НРФ у овом истраживању и за 1.9 пута је повећавала ризик од настанка НРФ. Ово је такође у складу са претходним студијама, у којима су *Killip* класа  $\geq II$  и  $\geq III$  биле независни предиктори НРФ [127]. У *НАКТТ* скору ризика *Killip* класа  $\geq II$  носи 2 поена. Претходне студије су конзистентно показале да што је виша *Killip* класа болесника са СТЕМИ, то је лошији исход [133]. Систолна дисфункција код СТЕМИ болесника је повезана са повишеном микроциркулаторном резистенцијом, што условљава слабију миокардну перфузију и повећање величине инфаркта. Осим тога, ослабљен коронарни проток поспешује адхезију, агрегацију и накупљање леукоцита у капиларима што све доприноси погоршању коронарне микроциркулације и тежине НРФ [243].

Срчана фреквенција  $\geq 89$  откуцаја у минути болесника са СТЕМИ при пријему је била пети независни предиктор НРФ у овом истраживању, која је за 1.6 пута повећавала ризик од НРФ. У *НАКТТ* скору ризика срчана фреквенција  $\geq 89$  откуцаја у минути носи 2 поена. Да је повећана срчана фреквенција повезана са НРФ показано је и у мета-анализи *Fajar*-а и сар. [127] који су утврдили да је убрзана срчана фреквенција независни предиктор НРФ. Међутим, до сада није публикована ниједна студија која би директно могла објаснити повезаност НРФ и убрзане срчане фреквенције. Спекулативно, повезаност убрзане срчане фреквенције и појаве НРФ би се могла објаснити посредно преко конкомитантне срчане инсуфицијенције. У вези с тим је и податак да је срчана фреквенција изнад 70 откуцаја у минути, већ дуго година познат независан фактор ризика за развој срчане инсуфицијенције [244]. Добро је познато да акутну срчану инсуфицијенцију прати најчешће и убрзани пулс. У складу са тим, смањење срчане фреквенције делује позитивно на клинички исход и боље преживљавање болесника са срчаном инсуфицијенцијом али и са СТЕМИ [130,245].

Резултати нашег истраживања су показали да се *НАКТТ* скор осим у предикцији ризика од настанка НРФ за који је примарно и конструисан, може користити и као добар предиктор појаве перипроцедуралних компликација (током пПКИ и у даљем пост-интервентном току), као и предиктор морталитета болесника са СТЕМИ подвргнутих пПКИ. У овој студији је утврђено да су болесници са вредностима *НАКТТ* скорa  $\geq 11$  поена значајно чешће имали и кардиопулмоналну реанимацију током пПКИ, а затим у пост-интервентном току и значајно чешће манифестну срчану инсуфицијенцију, аритмије и пролонгирану потребу за привременим пејсмејкером и механичком инвазивном вентилацијом. Супротно томе, наши резултати нису показали да повишене вредности *НАКТТ* скорa имају значајан предиктиван значај на појаву великог крвављења, можданог удара, тромбозе стента, реинфаркта миокарда, као и поновљене ПКИ. У предикцији ризика од морталитета, вредности *НАКТТ* скорa  $\geq 11$  поена су биле удружене за високо значајним повећањем ризика од интрахоспиталног, једномесечног, шестомесечног и једногодишњег морталитета у односу на болеснике који су имали вредности *НАКТТ* скорa  $< 11$  поена. Посебно је била уочљива висока повезаност раног интрахоспиталног и једномесечног морталитета са вредностима *НАКТТ* скорa  $\geq 11$  поена. Имајући у виду резултате нашег истраживања може се закључити да *НАКТТ* скор представља одличан клинички алат код СТЕМИ болесника за предикцију настанка НРФ пре пПКИ, као и предикцију ризика од настанка интрапроцедуралних и пост-интервентних клиничких компликација, као и морталитета у периоду до годину дана од пПКИ. Такође, наш нови *НАКТТ* скор је показао добру сензитивност и специфичност и одличну негативну предиктивну вредност, што може бити корисно за интервентне кардиологе у планирању пПКИ. Посебно имајући у виду високу негативну предиктивну вредност, *НАКТТ* скор се може поуздано користити у предикцији одсуства НРФ, и у вези с тим може бити користан у планирању интервентне процедуре и интервентног тима.

Осим претходно наведених пет независних предиктора за настанак НРФ на бази којих је и конструисан *НАКТТ* скор, који су били и најзначајније асоцирани са настанком НРФ као независно предиктивни, резултати нашег истраживања су открили да и бројни други фактори ризика могу бити повезани са појавом НРФ, али без независног предиктивног капацитета у мултиваријантној регресионој анализи. Тако смо пажљивим испитивањем других потенцијалних фактора ризика открили да су хронична бубрежна инсуфицијенција, перманентна атријална фибрилација, као и ниже вредности систолног и дијастолног крвног притиска били значајно учесталији у групи болесника са НРФ у поређењу са групом болесника без НРФ. Ниже вредности систолног и дијастолног притиска код болесника са СТЕМИ који су имали НРФ су били последица срчане инсуфицијенције односно више *Killip* класе. Описани налази су у складу са налазима других студија [130], у којима су се ови фактори наводили као предиспонирајући за НРФ, највероватније механизмом индивидуалне осетљивости иза које стоји пре-егзистентна микроваскуларна дисфункција коју ови болесници имају изражену у мањој или већој мери. Такође, болесници са НРФ су у периоду пре пПКИ имали значајно дуже време од врата до балона као и чешћу кардиопулмоналну реанимацију у односу на болеснике без НРФ. Продужење времена од врата до балона за болеснике са НРФ се може објаснити тежим клиничким стањем ових болесника при пријему, што води до последичног продужења времена неопходног за дијагностику и припрему болесника за интервенцију.

Електрокардиографски параметри су били такође предмет у овом истраживању као потенцијални фактори ризика за настанак НРФ, јер су једноставни и лако доступни. Тако смо у овој студији следеће електрокардиографске параметре идентификовали као факторе ризика за НРФ: антериорну локализацију СТЕМИ, присуство атријалне



фибрилације на пријемном ЕКГ (новонастале или перзистентне/перманентне), присуство *QS* зупца као и значајно веће вредности елевације *ST* сегмента. Ипак, мултиваријантном регресионом анализом ниједан од ових електрокардиографских параметара није потврђен као независно предиктиван. Ово је такође у складу са налазима из већине досадашњих студија у којима електрокардиографски параметри углавном нису потврђени као значајни независни предиктори те се и не појављују у до сада предложеним скоровима ризика. Интересантно је напоменути да у нашој студији болесници са НРФ у преинтервентном периоду нису имали значајно чешћу појаву атриовентрикуларних блокова, као и венртикуларних и суправентрикуларних аритмија.

У погледу лабораторијских параметара, у нашој студији болесници са НРФ су имали значајно повишене вредности леукоцита, фибриногена, гликемије, уреје, креатинина и мокраћне киселине у односу на болеснике без НРФ. Вредности хемоглобина су пак биле значајно ниже код болесника са НРФ у поређењу са болесницима без НРФ. Наведени налази добијени у нашем истраживању су у складу са раније публикованим у другим студијама. Ипак, у односу на податке из литературе где су повишене вредности *C*-реактивног протеина често биле повезане са појавом НРФ, такве податке нисмо добили у нашој студији.

*LAD* као инфракт-одговорна артерија, тросудовна коронарна болест, иницијални проток *TIMI 0* пре пПКИ, комплексност инфарктне лезије тип *C* и присуство коронарних анеуризми и ектазија је било значајно чешће у групи болесника са НРФ, али опет, мултиваријантна регресиона анализа није потврдила да су они независни предиктори у нашем истраживању. Старије животно доба болесника које је у нашој студији потврђено као независни предиктор, може се сматрати сурогатним маркером већине ових параметара јер је њихова учесталост значајно већа код старијим болесника. Наведени налази су конкордантни са резултатима осталих студија у којима су се ови ангиографски параметри понављано наводили као фактори ризика за НРФ. У студији *Kumar*-а и сар. [147] који су предложили нови *RK-SF/NR* скор за предикцију ризика од настанка НРФ, *LAD* као инфракт-одговорна артерија и иницијални проток *TIMI 0* пре пПКИ су описани као независни предиктори за настанак НРФ. И нови *PIANO* скор кинеских аутора *Dai* и сар. [145] као компоненте скорa између осталих садржи и *LAD* као инфракт-одговорну артерију и иницијални проток *TIMI 0* пре пПКИ. Иницијални *TIMI* проток се како независни предиктор наводи и у предиктивном номограму коју су предложили *Yang* и сар. [128]. Иницијални проток *TIMI 0* пре пПКИ и тромботско оптерећење су међусобно високо зависно повезани, јер високо тромботско оптерећење са једне стране доводи до опструкције протока на нивоу инфарктне лезије а са друге стране и до дисталне атеротромботске емболизације и на тај начин оба параметра утичу на настанак НРФ. Управо због тога је у нашем предиктивном скору тромботско оптерећење и добило највише поена. Интересантно је напоменути, да у нашој студији код болесника са НРФ и без НРФ није било значајних разлика у величини дијаметра инфарктне артерије, присуства колатералне циркулације, бифуркационих лезија и сегмената коронарне артерије на којој се налазила инфарктна лезија.

Одавно је већ познато да и неки процедурални параметри, односно примењене интервентне технике и процедуре током пПКИ могу допринети настанку НРФ. Тако је и у нашем истраживању показано да примена вишеструких балон предилатација и постдилатација као и имплантација више стентова због веће дужине инфарктне лезије повећава ризик за настанак НРФ. У нашој студији, код болесника без НРФ директна имплантација стента је учињена код 53.2% болесника, док је у групи болесника са НРФ то био случај код само 34.8% болесника, што је била високо статистички значајна разлика. Управо због тога и раније студије, као и актуелне *ESC* препоруке за лечење СТЕМИ болесника, препоручују примену технике директне имплантације стента (енг.

*direct stenting technique*) када је год то могуће [130]. Примена мануелне тромбоаспирације у нашој студији није значајно утицала на ризик од настанка НРФ, јер је примењивана селективно и по избору интервентног кардиолога, што је и у складу са важећим *ESC* смерницама које не препоручују рутинску употребу код свих болесника са СТЕМИ [130]. Тако је у нашој студији у групи болесника без НРФ мануелна тромбоаспирација примењена код 48.4% а у групи болесника са НРФ код 55.3%. У нашој студији свим болесницима је у индексној пПКИ имплантиран најмање један стент односно није примењивана техника одложеног стентирања, што је такође било у складу са важећим *ESC* смерницама [130]. Интересантно је напоменути да је појава коронарних дисекција у овом истраживању била изузетно ретка (6.1% у групи болесника без НРФ; 9.8% у групи болесника са НРФ), тако да оне и нису могле значајније утицати на појаву НРФ. Наши резултати су такође очекивано показали да ни избор васкуларног приступа (радијални vs. феморални) није био повезан са појавом НРФ. Радијални приступ као савремени, коришћен је код приближно 1/5 болесника у обе групе. Инсерција привременог пејсмејкера и интраортне балон пумпе била је високо статистички значајно чешћа примењивана у групи болесника са НРФ, што је и клинички разумљиво и очекивано, али и у складу са резултатима других студија. У погледу примене *GPIIb/IIIa* инхибитора, они су доста либерално примењивани у овој студији, код 63.6% болесника са НРФ и код 19.4% болесника без НРФ. Ако посматрамо примену коронарних вазодилататора у групи болесника са НРФ, можемо уочити да је на првом месту био примењиван аденозин, затим натријум-нитропрусид и најмање верапамил. Ово је такође било у складу са другим студијама и важећим препорукама али и савременом праксом у другим ПКИ центрима, где је аденозин најчешће коришћен коронарни вазодилататор у терапији НРФ [130]. Важно је напоменути, да у периоду који је био обухваћен овом студијом (2012. година - 2017. година), адреналин није био примењиван у терапији НРФ.

Већ у дугом временском периоду је познато да је код болесника са СТЕМИ, најважнији циљ постизање реперфузије инфарктне артерије у најкраћем временском периоду, уз успостављање оптималног протока крви [130]. Примарна перкутана коронарна интервенција је у последњој декади постала приоритетни реперфузиони метод лечења болесника са СТЕМИ у развијеним земљама, са процедуралним успехом од приближно 95% у отварању оклудираних инфарктних артерија [130]. У односу на тромболитичку терапију, пПКИ је значајно ефикаснија и има мањи морталитет [246]. Међутим, код значајног броја СТЕМИ болесника, упркос брзом отварању инфарктне артерије не долази и до успостављања оптималног коронарног протока, што води ка развоју НРФ и миокардне хипоперфузије. Већ дуго времена је познато да НРФ није ни спорадичан ни бениган феномен, и његова инциденција која се наводи у литератури се креће најчешће до 25% [115]. У овом истраживању које је обухватило релативно велики узорак од 1254 болесника, инциденција НРФ је била 15.7% што је у складу са налазима и других истраживача у којима је НРФ био дефинисан на сличан начин на бази ангиографских критеријума (финални пост-пПКИ *TIMI* проток  $\leq 2$ ). У студији *Pantea-Roşan* и сар. [246] са мањим узорком од нашег (656 болесника), инциденција НРФ је била 14.6%, док је у студији *Kurtul*-а и сар. [229] са узорком нешто мање величине од нашег (1206 болесника) инциденција била 16.1%.

Познато је да је НРФ повезан са појавом клиничких компликација, лошом краткорочном и дугорочном прогнозом и повишеним морталитетом. У овом истраживању просечна дужина хоспитализације болесника са НРФ била је значајно већа у односу на болеснике без НРФ ( $8.54 \pm 3.72$  дана vs.  $6.20 \pm 2.81$  дана). Болесници са НРФ имали су значајно чешће и клиничке компликације у пост-интервентном току у односу на болеснике без НРФ. Од клиничких компликација најчешћа је била појава

манифестне срчане инсуфицијенције (40.9% код болесника са НРФ), затим аритмија (22.7% код болесника са НРФ), као и бубрежне инсуфицијенције (12.9% болесника са НРФ). Очекивано, и потреба за пролонгираном применом интрааортне балон пумпе и механичком инвазивном вентилацијом још током пПКИ, и настављена у пост-интервентном току (18.2% болесника са НРФ је имало потребу за применом интрааортне балон пумпе и механичке инвазивне вентилације). Кардиоспецифични ензими, односно њихове вршне вредности (*СК*, *СК-МВ*, *TnI*), су биле очекивано значајно више код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ, што говори у прилог већој зони инфаркта код болесника са НРФ. Од ехокардиографских параметара запажено је да је дијаметар леве преткоморе значајно већи код болесника са НРФ у поређењу са болесницима без НРФ ( $39.15 \pm 4.86 \text{ mm}$  vs.  $37.89 \pm 11.91 \text{ mm}$ ), ејекциона фракција леве коморе била је значајно нижа код болесника са НРФ у односу на болеснике без НРФ ( $36.41 \pm 10.27\%$  vs.  $41.61 \pm 9.78\%$ ), а степени дијастолне дисфункције су били израженији код болесника са НРФ. У погледу валвуларних мана једино је тешка аортна стеноза била значајно чешћа у групи болесника са НРФ, што одговара раније публикованим литературним подацима у којима се она чак означава и као фактор ризика за настанак НРФ [247]. Као што је већ више пута наглашено, болесници са НРФ имају повишен морталитет који се одржава у периоду до 5 година након индексне пПКИ [122]. У нашој студији интрахоспитални морталитет болесника са НРФ је био високо статистички значајан (17.%) у односу на болеснике без НРФ (1.0%). Ова разлика у величини инфаркта се одржавала све време у периоду праћења до 3 године, али је била ипак најизраженија у првих годину дана. Кумулативни трогодишњи морталитет болесника са НРФ је био изузетно висок (41.6%) у односу на болеснике без НРФ (16.7%), што сугерише да је појава НРФ током пПКИ и снажан предиктор морталитета болесника са СТЕМИ. Наведено одговара налазима других студија које су потврдиле да је НРФ независан предиктор морталитета болесника са СТЕМИ. Тако је у студији *Ndrepepa* и сар. [248] процењени једногодишњи ризик од морталитета болесника са НРФ био 16.7%, док је у нашој студији једногодишњи морталитет био 36.4%. Ова значајна разлика би се могла објаснити пре свега старијом популацијом болесника у нашој студији, која је била удружена са тежином коронарне болести и комплексношћу инфарктне лезије.

Коронарографија као ангиографска метода дијагностиковања НРФ је данас широко доступна у свим развијеним земљама, највише коришћена и најпрактичнија у рутинској клиничкој пракси за постављање дијагнозе НРФ. На основу ангиографских критеријума, и у комбинацији са клиничким, код болесника са СТЕМИ се може најраније, чак и пре интервенције, као што смо показали у овом истраживању на основу вредности *НАКТТ* скорa извршити процена ризика од настанка НРФ. Међутим, иако су друге *imaging* методе, на првом месту кардиомагнетна резонанција а затим и миокардна контрастна ехокардиографија сензитивније за дијагностиковање НРФ од коронарографије, оне још увек нису широко доступне и могу се примењивати у периоду тек након пПКИ и стабилизације клиничког стања. Другим речима, коронарографија је једина *imaging* метода која се може користити за рану предикцију ризика од настанка НРФ пре интервенције, док се остале методе могу користити тек у каснијем пост-интервентном току, код стабилних болесника, иза стратификацију касног ризика и процену прогнозе болесника пре отпуста са хоспиталног лечења.

На крају, потребно је навести и извесна ограничења која су пратила ово истраживање. Пре свега, ово је била уницентрична студија спроведена у једном ПКИ центру са великим волуменом болесника и великим волуменом интервенција као и са релативно великим узорком и студијском популацијом коју су сачињавали болесници искључиво беле расе, што релевантност налаза студије може ограничити на друге

етничке популације и расе. Друго, истраживање је носило инхерентна ограничења везана за сам ретроспективни дизајн студије, мада су обрада података и статистичка анализа били урађени од стране независних истраживача. Треће, комплетни подаци о фармаколошком лечењу болесника у претходном периоду пре настанка СТЕМИ нису били доступни, што је такође могло да утиче на финални пост-пПКИ коронарни проток, тако да претходна фармаколошка терапија као један од могућих фактора ризика за настанак НРФ није била тестирана у овој студији. И на крају, валидација скоринг система је извршена на истој популацији у којој је предиктивни модел и конструисан (интерна валидација). Због свега наведеног, потребна су даља проспективна истраживања како би се одредиле предиктивне перформансе новог *НАКТТ* скорa у процени ризика од настанка НРФ у реалним клиничким условима.

## 6. ЗАКЉУЧАК

1. Инциденција НРФ код болесника са СТЕМИ лечених пПКИ је била 15.7%.
2. Старије животно доба, дијабетес мелитус, атријална фибрилација, хронична бубрежна инсуфицијенција, систолни и дијастолни крвни притисак, срчана фреквенција, *Killip* класа, укупно исхемијско време, време од врата до балона и прехоспитална кардиопулмонална реанимација су били демографски и клинички фактори ризика за настанак НРФ.
3. Антериорна локализација инфаркта, инфаркт десне коморе, велична елевације *ST* сегмента и присутност *QS* зубца су биле значајно чешће код болесника са НРФ. Није детектована повезаност атриовентрикуларних блокова, суправентрикуларних и вентрикуларних аритмија са појавом НРФ.
4. *LAD* као инфаркт-одговорна артерија, лезије типа *C*, тромботско оптерећење  $\geq G4$ , иницијални *TIMI* проток 0-1 и проток *TIMI* 1-2 пре имплантације стента су били значајно повезани са појавом НРФ.
5. Код болесника са развијеним НРФ, пПКИ је била компликованија и значајно чешће праћена имплантацијом интраортне балон пумпе, као и са вишеструким балон дилатацијама и имплантирањем више стентова.
6. Болесници са НРФ имали су значајно више вредности гликемије, леукоцита, фибриногена, урее, креатинина и мокраћне киселине, као и ниже вредности хемоглобина, у односу на болеснике без НРФ.
7. Болесници са НРФ су имали значајно више компликација у пост-интервентном току: појаву аритмија, срчану инсуфицијенцију, хипотензију, бубрежну инсуфицијенцију, потребу за пролонгираном применом интраортне балон пумпе и механичке инвазивне вентилације, као и дужу хоспитализацију. Максималне вредности кардиоспецифичних ензима *CK*, *CK-MB*, *TnI* биле су значајно више код болесника са НРФ. Ејекциона фракција леве коморе била је значајно нижа код болесника са НРФ. Болесници са НРФ имали су значајно тежу дијастолну дисфункцију и тешку аортну стенозу.
8. Морталитет болесника са НРФ је био значајно већи у свим испитиваним временским интервалима (интрахоспитални, након 30 дана, након 6 месеци, након 1 године и након 3 године).
9. *НАКТТ* скор је конструисан на бази пет независних предиктора за настанак НРФ дефинисаних мултиваријантном регресионом анализом: старост  $\geq 65$  година, срчана фреквенција  $\geq 89$  откуцаја у минути, *Killip* класа  $\geq II$ , укупно исхемијско време  $\geq 268$  минута, и тромботско оптерећење  $G \geq 4$ .
10. *НАКТТ* скор је ефикасан и користан клинички алат у предикцији ризика од настанка НРФ пре пПКИ, као и у процени ризика од настанка перипроцедуралних и интрахоспиталних компликација, краткорочног и дугорочног морталитета болесника са НРФ.

---

## 7. ЛІТЕРАТУРА

1. Krug A, Mesnil de Rochemont D, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res* 1966; 19: 57-62.
2. Ames A, Wright RL, Kowada M, Thurston JM, Majno G. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol* 1968; 52: 437-53.
3. Summers WK, Jamison RL. The no-reflow phenomenon in renal ischemia. *Lab Invest* 1971; 25: 635-43.
4. Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A. The role of cell swelling in ischemic renal damage and the protective effect of hypertonic solute. *J Clin Invest* 1972; 51: 118-26.
5. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The 'no-reflow' phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-508.
6. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the 'no-reflow' phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 593-8.
7. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the 'no-reflow' phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1986; 57: 177-8.
8. Feld H, Lichstein E, Schachter J, Shani J. Early and late angiographic findings of the 'no-reflow' phenomenon following direct angioplasty as primary treatment for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123: 782-4.
9. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2021; 22: 729-39.
10. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 281-92.
11. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-54.
12. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570-80.
13. Muller O, Windecker S, Cuisset T, Fajadet J, Mason M, Zuffi A, Doganov A, Eeckhout E. Management of two mayor complications in the cardiac catheterization laboratory: the no-reflow phenomenon and coronary perforations. *Eurointervention* 2008; 4: 181-3.
14. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-35.
15. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest* 2013; 123: 92-100.

16. Wong DTL, Puri R, Richardson JD, Worthley MI, Worthley SG. Myocardial 'no-reflow' – Diagnosis, pathophysiology and treatment, *Int J Cardiol* 2013; 167: 1798-806.
17. Soeda T, Higuma T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, Ong DS, Vergallo R, Minami Y, Lee H, Okumura K, Jang IK. Morphological predictors for no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction caused by plaque rupture. *Eur Heart J* 2017; 18: 103-10.
18. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 373–82.
19. Yip HK, Chen MC, Chang HW, Hang CL, Hsieh YK, Fang CY, Wu CJ. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon. *Chest*. 2002; 122: 1322-32.
20. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2008 7; 358: 557-67.
21. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Kløvgaard L, Kalltoft A, Engstrøm T, Bøtker HE, Saunamäki K, Krusell LR, Jørgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Køber L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 899-905.
22. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuffi AG, De Vita M, Garramone B, Giannico F, Niccoli G, Biondi-Zoccai GG, Schiavoni G, Mongiardo R, Crea F. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 371-6.
23. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RJ, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Research* 2020; 116: 787-805.
24. Petronio AS, De Carlo M, Ciabatti N, Amoroso G, Limbruno U, Palagi C, Di Bello V, Romano MF, Mariani M. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty in patients treated with abciximab or intracoronary adenosine. *Am Heart J*. 2005; 150: 1015.
25. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, Stepień E, Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2258–65.

26. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, Duncker DJ, Eringa EC, Koller A, Tousoulis D, Trifunovic D, Vavlukis M, de Wit C, Badimon L. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovascular Research* 2020; 116: 741-55.
27. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.
28. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol* 2003; 92: 824-6.
29. Baldea I, Teacoe I, Olteanu DE, Vaida-Voievod C, Clichici A, Sirbu A, Filip GA, Clichici S. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures—time course study. *Mech Ageing Dev* 2018; 172: 45-50.
30. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Experimental biology 1998 symposium on molecular approaches to understanding cellular responses to stress. Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74-84.
31. Viehman GE, Ma XL, Lefter DJ, Lefter AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol Circ Physiol* 1991; 261: H874-81.
32. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, Ikushima M, Tanaka K, Kitakaze M, Hori M, Higashino Y, Fujii K. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 472-7.
33. Uyarel H, Cam N, Okmen E, Kasikcioglu H, Tartan Z, Akgul O, Simsek D, Cetin M, Bozbeyoglu E, Buturak A, Uzunlar B. Level of Selvester QRS score is predictive of ST-segment resolution and 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am Heart J*. 2006; 151: 1239.e1-7.
34. Francone M, Bucciarelli-Ducci C, Carbone I, Canali E, Scardala R, Calabrese FA, Sardella G, Mancone M, Catalano C, Fedele F, Passariello R, Bogaert J, Agati L. Impact of primary coronary angioplasty delay on myocardial salvage, infarct size, and microvascular damage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: insight from cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2145-53.
35. Zhao J, Yang Y, You S, Cui C, Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int J Cardiol* 2007; 115: 334-41.
36. Zhao JL, Yang YJ, You SJ, Jing ZC, Wu YJ, Cheng JL, Gao RL. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis*. 2006; 17: 463-9.



37. Heusch G. The coronary circulation as a target of cardioprotection. *Circ Res* 2016; 118: 1643–58.
38. Fernandez-Jimenez R, Garcia-Prieto J, Sanchez-Gonzalez J, Agüero J, Lopez-Martin GJ, Galn-Arriola C, Molina-Iracheta A, Doohan R, Fuster V, Ibanez B. Pathophysiology underlying the bimodal edema phenomenon after myocardial ischemia/reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 816–28.
39. Foltz WD, Yang Y, Graham JJ, Detsky JS, Wright GA, Dick AJ. MRI relaxation fluctuations in acute reperfused hemorrhagic infarction. *Magn Reson Med* 2006; 56: 1311–19.
40. Alkhalil M, Borlotti A, Maria GL, De Gaughran L, Langrish J, Lucking A, Ferreira V, Kharbada RK, Banning AP, Channon KM, Armellina ED, Choudhury RP. Dynamic changes in injured myocardium, very early after acute myocardial infarction, quantified using T1 mapping cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20: 1–10.
41. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945–52.
42. Reffelmann T, Kloner RA. Microvascular reperfusion injury: rapid expansion of anatomic no-reflow during reperfusion in the rabbit. *Am J Physiol Circ Physiol* 2002; 283: H1099–107.
43. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, Yuba K, Suzuki N, Hosokawa S, Kishi K, Ohtani R. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 35-40.
44. Matsumoto H, Inoue N, Takaoka H, Hata K, Shinke T, Yoshikawa R, Masai H, Watanabe S, Ozawa T, Yokoyama M. Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2004; 27: 466-70.
45. Niccoli G, Lanza GA, Shaw S, Romagnoli E, Gioia D, Burzotta F, Trani C, Mazzari MA, Mongiardo R, De Vita M, Rebuzzi AG, Lüscher TF, Crea F. Endothelin-1 and acute myocardial infarction: a no-reflow mediator after successful percutaneous myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1793-8.
46. Galiuto L, DeMaria AN, del Balzo U, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL, Kirchengast M, Iliceto S. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2000; 102: 3111-6.
47. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning. *Herz* 2008; 33: 88–100.

48. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczka F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, André-Fouët X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 359: 473-81.
49. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sørensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375: 727-34.
50. Cheung PY, Sawicki G, Wozniak M, Wang W, Radomski MW, Schulz R. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart. *Circulation* 2000; 101: 1833-39.
51. Romanic AM, Harrison SM, Bao W, Burns-Kurtis CL, Pickering S, Gu J, Grau E, Mao J, Sathé GM, Ohlstein EH, Yue TL. Myocardial protection from ischemia/reperfusion injury by targeted deletion of matrix metalloproteinase-9. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 549-58.
52. Dijk CGM, Van Nieuweboer FE, Pei JY, Xu YJ, Burgisser P, Mulligen E, Van Azzouzi H, El Duncker DJ, Verhaar MC, Cheng C. The complex mural cell: pericyte function in health and disease. *Int J Cardiol* 2015; 190: 75-89.
53. Avolio E, Madeddu P. Discovering cardiac pericyte biology: from physiopathological mechanisms to potential therapeutic applications in ischemic heart disease. *Vascul Pharmacol* 2016; 86: 53-63.
54. O'Farrell FM, Atwell D. A role for pericytes in coronary no-reflow. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 427-32.
55. Yetgin T, Uitterdijk A, Lintel Hekkert M, Merkus D, Te Krabbendam-Peters I, Beusekom HMM, Falotico R, van Serruys PW, Manintveld OC, Geuns R-J, van Zijlstra F, Duncker DJ. Limitation of infarct size and no-reflow by intracoronary adenosine depends critically on dose and duration. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1990-9.
56. Hollander MR, Waard GD, Konijnenberg LSF, Meijer-van Putten RME, Brom CVD, Paauw N, Vries HD, Ven PVD, Aman J, Nieuw-Amerongen GV, Hordijk PL, Niessen HWM, Horrevoets AJG, Royen NV. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction. *PLoS One* 2016; 11: e0157233.
57. McNamara JJ, Lacro RV, Yee M, Smith GT. Hemorrhagic infarction and coronary reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 498-501.
58. Lotan CS, Pohost GM, Bishop SP, Bouchard A, Cranney GB. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation* 1992; 86: 1018-25.

- 
59. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuva AN, Treibel TA, Fontana M, Ramlall M, Hamarneh A, Sirker A, Herrey AS, Manisty C, Yellon DM, Kellman P, Moon JC, Hausenloy DJ. Residual myocardial iron following intramyocardial hemorrhage during the convalescent phase of reperfused ST-segment elevation myocardial infarction and adverse left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004940
  60. Carrick D, Haig C, Ahmed N, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay MM, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Rauhalammi S, Sattar N, Welsh P, Radjenovic A, Ford I, Oldroyd KG, Berry C. Myocardial hemorrhage after acute reperfused ST-segment elevation myocardial infarction: relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e004148.
  61. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, Sattar N, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407–18.
  62. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, Dorbala S, Blankstein R, Di Carli MF. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012; 126: 1858–68.
  63. Liu Z. Insulin at physiological concentrations increases microvascular perfusion in human myocardium. *Am J Physiol Metab* 2007; 293: E1250–5.
  64. Jensen CJ, Eberle HC, Nassenstein K, Schlosser T, Farazandeh M, Naber CK, Sabin GV, Bruder O. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast-enhanced MRI. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 649–59.
  65. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, Hughes TM, Craft S, Freedman BI, Bowden DW, Vinik AI, Casellini CM. Diabetic microvascular disease: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 4343–410.
  66. Calvert JW, Gundewar S, Jha S, Greer JJM, Bestermann WH, Tian R, Lefer DJ. Acute metformin therapy confers cardioprotection against myocardial infarction via AMPK-eNOS-mediated signaling. *Diabetes* 2008; 57: 696–705.
  67. Techiryany G, Weil BR, Palka BA, Canty JM. Effect of intracoronary metformin on myocardial infarct size in Swine. *Circ Res* 2018; 123: 986–95.
  68. Diaz R, Goyal A, Mehta S, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose-insulin-potassium therapy myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2399–405.
  69. Scholte M, Timmers L, Bernink FJ, Denham RN, Beek AM, Kamp O, Diamant M, Horrevoets AJ, Niessen HW, Chen WJ, van Rossum AC, van Royen N, Doevendans PA, Appelman Y. Effect of additional treatment with EXenatide in patients with an Acute Myocardial Infarction (EXAMI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011; 12:240.
-

70. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N, May VTY, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Ford I, Radjenovic A, Welsh P, Sattar N, Wetherall K, Oldroyd KG, Berry C. Hypertension, microvascular pathology, and prognosis after an acute myocardial infarction. *Hypertension* 2018; 72: 720–30.
71. Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Husain S, Panza JA, Cannon RO. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation* 1997; 95: 104–10.
72. Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation* 1987; 75: 292–8.
73. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz HJ, Theurl M, Basic D, Eigler C, Holzknicht M, Mair J, Mayr A, Klug G, Metzler B. Relation of low-density lipoprotein cholesterol with microvascular injury and clinical outcome in revascularized ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: 1–8.
74. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, Inoue K, Fujii K. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 534–9.
75. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, Webb DJ. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1411–5.
76. Symons R, Masci PG, Francone M, Claus P, Barison A, Carbone I, Agati L, Galea N, Janssens S, Bogaert J. Impact of active smoking on myocardial infarction severity in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction patients: the smoker's paradox revisited. *Eur Heart J* 2016; 37: 2756–64.
77. Reinstadler SJ, Eitel C, Fuernau G, de Waha S, Desch S, Mende M, Metzler B, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Association of smoking with myocardial injury and clinical outcome in patients undergoing mechanical reperfusion for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 39–45.
78. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Ahmed N, Teng Yue May V, Ford I, Radjenovic A, Welsh P, Sattar N, Oldroyd KG, Berry C. Current smoking and prognosis after acute ST-segment elevation myocardial infarction: new pathophysiological insights. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 993–1003.
79. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932–6.

80. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, Grines CL. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention, *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1739-46.
81. Caixeta A, Lansky AJ, Mehran R, Brener SJ, Claessen B, Genereux P, Palmerini T, Witzenbichler B, Guagliumi G, Brodie BR, Dudek D, Fahy M, Dangas GD, Stone GW. Predictors of suboptimal TIMI flow after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from HORIZONS-AMI trial. *Eurointervention* 2013; 9:220-7.
82. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MBM, Umans V, Algra PR, Twisk IVR, van Rossum AC. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 181-9.
83. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1909-13.
84. van T Hof AW, Liern A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, de Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction – myocardial blush grade. *Circulation* 1998; 97: 2302-06.
85. Marra MP, Corbetti F, Cacciavallani L, Tarantini G, Ramondo AB, Napodano M, Basso C, Lacognata C, Marzari A, Maddalena F, Iliceto S. Relationship between myocardial blush grades, staining and severe microvascular damage after primary percutaneous coronary intervention: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance in a large consecutive series of patients. *Am Heart J* 2010; 159:1124-32.
86. Volelzang M, Vlaar PJ, Svilaas T, Amo D, Nijsten MWN, Zijlstra F. Computer-assisted myocardial blush quantification after percutaneous coronary angioplasty for acute myocardial infarction: a substudy from TAPAS trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 594-9.
87. Biersbroek PS, Roos ST, Hout MV, Gragt JVD, Teunissen PFA, Waard GD, Knaapen P, Kamp O, Royen NV. Fluoroscopy assisted scoring of myocardial hypoperfusion (FLASH) ratio as a novel predictor of mortality after primary PCI in STEMI patients. *Int J Cardiol* 2016; 202: 639-45.
88. Evaraars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, Van de Ven PM, Raijmakers PG, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P, van Royen N. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11:2044-54.
89. Carrick D, Haig C, Carberry J, May VTY, McCartney P, Welsh P, Ahmed N, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Mahrous A, Rauhalammi SMO, Mordi I, Ford I, Radjenovic A, Sattar N, Oldroyd KG, Berry C.

- Microvascular resistance of the culprit coronary artery in acute ST-elevation myocardial infarction. *JCI Insight* 2016; 1: 1-18.
90. Belluck H, Foin N, Tan JW, Low AF, Sezer M, Hausenloy DJ. Invasive assessment of the coronary microcirculation in reperfused ST-segment –elevation myocardial infarction patients: where do we stand? *Circ Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1-11.
  91. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Carberry J, Yue may VT, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Ford I, Radjenovic A, Oldroyd KG, Bery C. Comparative prognostic utility of indexes of microvascular function alone or in combination in patients with an acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2016; 134: 1833-47.
  92. Jin XJ, Yoon MH, Seo KW, Tahk SJ, Lim HS, Yang HM, Shoi BJ, Shoi SY, Hwang GS, Shin JH, Park JS. Usefulness oh hyperemic microvascular resistance index as a predictor of clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Korean Circ J* 2015; 45: 194-201.
  93. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, Sood A, McGeoch R, Maclsaac A, Whitbourn R, Wilson A, Oldroyd K, Berry C. Vasodilatory capacity of the coronary microcirculation is preserved in selected patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 231-6.
  94. Shimada K, Sakanoue Y, Kobayashi Y, Ehara S, Hirose M, Nakamura Y, Fukuda D, Yamagishi H, Yoshiyama M, mtakeuchi K, Yoshikawa J. Assessment of myocardial viability using coronary pressure and flow after acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 71-6.
  95. Teunissen PFA, Waard GD, Hollander MR, Robbers L, Danad I, Bierbroek PS, Amier RP, Echavaria-Pinto M, Quiros A, Broyd C, Heymans MW, Nijveldt R, Lammertsma AA, Rajmakers PG, Allart CP, Lemkes JS, Appelman YE, Marques KM, Bronzwaer JGF, Horrevoets AJG, Rossum AV, Escaned J, Beek Am, Knaapen P, Royen NV. Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after angiographically successful primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1-11.
  96. Herck PV, Carlier SG, Claeys MJ, Haine SE, Gorissen P, Miljoen H, Bosnians JM, Vrints CJ. Coronary microvascular dysfunction after myocardial nfarction: increased zero flow pressure both in the infarcted and in the remote myocardium is mainly related to left ventricular filling pressure. *Heart* 2007; 93: 1231-7.
  97. Patel N, Petraco R, Dall'Armellina E, Kassimis G, Maria GD, Dawkins S, Lee R, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Channon KM, Davies J, Banning AP, Kharbanda RK. Zero-flow pressure measured immediately after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction provides the best invasive index for predicting the extent of myocardial infarction at 6 moths: an OxAMI study (Oxford Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 1410-21.

98. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, Antoniucci D. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109: 1121-6.
99. Buller CE, Fu Y, Mahaffey KW, Todaro TG, Adams P, Westerhout CM, White HD, van 't Hof AW, Van de Werf FJ, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW. ST-segment recovery and outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Circulation*. 2008; 118: 1335-46.
100. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, Asfour A, Borzak S, Gourlay SG, Barron HV, Gibbons RJ, Gibson CM. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation*. 2002; 105: 282-5.
101. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, Cafiero F, De Servi S. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: Real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation*. 2002; 106: 313-8.
102. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992; 85: 1699-705
103. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93: 1993-9.
104. Greaves K, Dixon SR, Fejka M, O'Neill WW, Redwood SR, Marber MS, Senior R. Myocardial contrast echocardiography is superior to other known modalities for assessing myocardial reperfusion after acute myocardial infarction. *Heart*. 2003; 89: 139-44.
105. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no-reflow phenomenon using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 898-903.
106. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
107. Gerber BL, Belge B, Legros GJ, Lim P, Poncelet A, Pasquet A, Gisellu G, Coche E, Vanoverschelde JL. Characterization of acute and chronic myocardial infarcts by

- multidetector computed tomography: comparison with contrast-enhanced magnetic resonance. *Circulation* 2006; 113: 823-33.
108. Lautamaki R, Schuleri KH, Sasano T, Javadi MS, Youssef A, Merrill J, Nekolla SG, Abraham MR, Lardo AC, Bengel FM. Integration of infarct size, tissue perfusion, and metabolism by hybrid cardiac positron emission tomography/computed tomography: evaluation in a porcine model of myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 299-305.
  109. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, Finn JP, Judd RM. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001; 218: 215-23.
  110. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, Lima JA. Quantification and time course of microvascular obstruction by contrast-enhanced echocardiography and magnetic resonance imaging following acute myocardial infarction and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1756-64.
  111. Lund GK, Stork A, Saeed M, Bansmann MP, Gerken JH, Müller V, Mester J, Higgins CB, Adam G, Meinertz T. Acute myocardial infarction: evaluation with first-pass enhancement and delayed enhancement MR imaging compared with 201Tl SPECT imaging. *Radiology*. 2004; 232: 49-57.
  112. Mather AN, Fairbairn TA, Artis NJ, Greenwood JP, Plein S. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling. *Radiology* 2011; 261: 116-26.
  113. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, Rebuffi AG, Crea F, La Torre G, Funaro S, Madonna M, Fedele F, Agati L; AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 552-9.
  114. Chan W, Stub D, Clark DJ, Ajani AE, Andrianopoulos N, Brennan AL, New G, Black A, Shaw JA, Reid CM, Dart AM, Duffy SJ; Melbourne Interventional Group Investigators. Usefulness of transient and persistent no reflow to predict adverse clinical outcomes following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012; 109: 478-85.
  115. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY; American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 178-84.
  116. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2008; 117: 3152-6.



117. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van 't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1413-9.
118. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011; 124: 40-7.
119. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the 'no reflow' phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation.* 1996; 93: 223-8.
120. Ooi E, Tavella R, Arstall M, Chew D, Worthley M, Beltrame J, Zeitz C. Incidence and outcomes of the no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention: Insights from the CADOSA registry. *Heart, Lung and Circulation.* 2015; 24; S279.
121. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, Clark DJ, Reid CM, Freeman M, Sebastian M, Selkrig L, Yudi MB, Noaman SQ, Chan W. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention.* 2018;14: 185-93.
122. Choo EH, Kim PJ, Chang K, Ahn Y, Jeon DS, Lee JM, Kim DB, Her SH, Park CS, Kim HY, Yoo KD, Jeong MH, Seung KB. The impact of no-reflow phenomena after primary percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of mortality. *Coron Artery Dis.* 2014; 25: 392-8.
123. Ashraf T, Khan MN, Afaq SM, Aamir KF, Kumar M, Saghir T, Rasool SI, Rizvi SNH, Sial JA, Nadeem A, Khan AA, Karim M. Clinical and procedural predictors and short-term survival of the patients with no reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2019; 294: 27-31.
124. Namazi M, Mahmoudi E, Safi M, Jenab Y, Vakili H, Saadat H, Alipour Parsa S, Khareshi I, Talasaz AH, Hosseini SH, Tabary M, Poorhosseini H. The No-reflow Phenomenon: Is it Predictable by Demographic factors and Routine Laboratory Data? *Acta Biomed.* 2021; 92 :e2021297.
125. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation.* 1997; 95: 252-64.
126. Karimianpour A, Maran A. Advances in Coronary No-Reflow Phenomenon-a Contemporary Review. *Curr Atheroscler Rep.* 2018; 20: 44.
127. Fajar JK, Heriansyah T, Rohman MS. The predictors of no reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction: A meta-analysis. *Indian Heart J.* 2018; 70 Suppl 3: S406-S418.
128. Yang L, Cong H, Lu Y, Chen X, Liu Y. Prediction of no-reflow phenomenon in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e20152.

129. Kaya A, Keskin M, Tatlısu MA, Uzman O, Borklu E, Cinier G, Yildirim E, Kayapınar O. Atrial Fibrillation: A Novel Risk Factor for No-Reflow Following Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. 2020; 71: 175-82.
130. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39: 119-77.
131. Mazhar J, Mashicharan M, Farshid A. Predictors and outcome of no-reflow post primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015; 10: 8-12.
132. Yu Y, Wu Y, Wu X, Wang J, Wang C. Risk Factors for No-Reflow in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention: A Case-Control Study. *Cardiol Res Pract*. 2022; 2022: 3482518.
133. Duman H, Çetin M, Durakoğlugil ME, Değirmenci H, Hamur H, Bostan M, Karadağ Z, Çiçek Y. Relation of Angiographic Thrombus Burden with Severity of Coronary Artery Disease in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3540-6.
134. Lim SY. No-Reflow Phenomenon by Intracoronary Thrombus in Acute Myocardial Infarction. *Chonnam Med J*. 2016; 52: 38-44.
135. Schram HCF, Hemradj VV, Hermanides RS, Kedhi E, Ottervanger JP; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Coronary artery ectasia, an independent predictor of no-reflow after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2018; 265: 12-7.
136. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000; 343: 915-22.
137. Khan KA, Kumar R, Shah JA, Farooq F, Shaikh Q, Kumar D, Sial JA, Saghir T, Achakzai AS, Karim M. Comparison of angiographic results and clinical outcomes of no-reflow after stenting in left anterior descending (LAD) versus non-LAD culprit STEMI. *SAGE Open Med*. 2022; 10: 20503121221088106.
138. Sabin P, Koshy AG, Gupta PN, Sanjai PV, Sivaprasad K, Velappan P, Vellikat Velayudhan R. Predictors of no-reflow during primary angioplasty for acute myocardial infarction, from Medical College Hospital, Trivandrum. *Indian Heart J*. 2017; 69 Suppl 1: S34-S45.

139. Antonucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, Santoro GM. Direct infarct artery stenting without predilation and no-reflow in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001; 142: 684-90.
140. Wang JW, Zhou ZQ, Chen YD, Wang CH, Zhu XL. A risk score for no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2015; 38: 208-15.
141. Dogan NB, Ozpelit E, Akdeniz S, Bilgin M, Baris N. Simple clinical risk score for no-reflow prediction in patients undergoing primary Percutaneous Coronary Intervention with acute STEMI. *Pak J Med Sci.* 2015; 31: 576-81.
142. Bayramoğlu A, Taşolar H, Kaya A, Tanboğa İH, Yaman M, Bektaş O, Günaydın ZY, Oduncu V. Prediction of no-reflow and major adverse cardiovascular events with a new scoring system in STEMI patients. *J Interv Cardiol.* 2018; 31: 144-9.
143. Rossington JA, Sol E, Masoura K, Aznaouridis K, Chelliah R, Cunnington M, Davison B, John J, Oliver R, Hoye A. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart.* 2020; 7: e001215.
144. Yang L, Cong H, Lu Y, Chen X, Liu Y. A nomogram for predicting the risk of no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Transl Med.* 2021; 9: 126.
145. Dai C, Liu M, Zhou Y, Lu D, Li C, Chang S, Chen Z, Qian J, Ge J. A score system to predict no-reflow in primary percutaneous coronary intervention: The PIANO Score. *Eur J Clin Invest.* 2022; 52: e13686.
146. Liu Y, Ye T, Chen K, Wu G, Xia Y, Wang X, Zong G. A nomogram risk prediction model for no reflow after primary percutaneous coronary intervention based on rapidly accessible patient data among patients with ST-segment elevation myocardial infarction and its relationship with prognosis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 966299.
147. Kumar R, Ammar A, Saghir T, Sial JA, Khan KA, Shah JA, Shaikh AH, Rizvi SNH, Qamar N, Karim M. Development and Validation of a Novel Risk Stratification Model for Slow-Flow/No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention (the RK-SF/NR Score). *Am J Cardiol.* 2022; 171: 32-9.
148. Boyraz B, Peker T. Comparison of SYNTAX and Gensini Scores in the Decision of Surgery or Percutaneous Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. *Cureus.* 2022; 14: e22482.
149. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, Salarifar M, Poorhosseini H, Nematipour E. The SYNTAX Score Can Predict Major Adverse Cardiac Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Views.* 2014; 15: 99-105.
150. Magro M, Nauta ST, Simsek C, Boersma E, van der Heide E, Regar E, van Domburg RT, Zijlstra F, Serruys PW, van Geuns RJ. Usefulness of the SYNTAX score to predict

- "no reflow" in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 601-6.
151. Yesin M, Çağdaş M, Kalçık M, Uluganyan M, Efe SÇ, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, Gürsoy MO, Karakoyun S. Comparison of syntax score and syntax score II to predict "no reflow phenomenon" in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017; 33:1883-9.
  152. Matos LCV, Carvalho LS, Modolo R, Santos S, Silva JCQ, Almeida OLR, Sposito AC. Gensini Score and Thrombus Burden Add Predictive Value to the SYNTAX Score in Detecting No-Reflow after Myocardial Infarction. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021; 116 :466-72.
  153. Gažová A, Leddy JJ, Rexová M, Hlivák P, Hatala R, Kyselovič J. Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant). *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e16560.
  154. Ipek G, Onuk T, Karatas MB, Gungor B, Osken A, Keskin M, Oz A, Tanik O, Hayiroglu MI, Yaka HY, Ozturk R, Bolca O. CHA2DS2-VASc Score is a Predictor of No-Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Intervention. *Angiology.* 2016; 67: 840-5.
  155. Zhang Q, Ma SM, Sun JY. New CHA2DS2-VASc-HSF score predicts the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20: 346.
  156. Rashed MI, Saleh MA, Elfekky EM, Elmahmoudy AM. CHA2DS2 VASc score and brachial artery flow-mediated dilation as predictors for no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Egypt Heart J.* 2022 ;74: 13.
  157. Zhang XT, Lin ZR, Zhang L, Zhao ZW, Chen LL. MELD-XI score predict no-reflow phenomenon and short-term mortality in patient with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22: 113.
  158. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007; 13: 30-7.
  159. Çelik O, Çiftci O, Müderrisoğlu İH. Prognostic value of MELD-XI score in patients referring to the emergency department with acute ST elevation myocardial infarction. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine.* 2021; 28: 361-6.
  160. He SJ, Weng JX, Chen HJ, Li HQ, Guo WQ, Cao Q, Xu S, Yan HB, Peng CN. The prognostic value of MELD-XI in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21: 53.
  161. Derntl M, Weidinger F. Managing no-reflow during percutaneous coronary intervention. *Interv. Cardiol.* 2012; 4: 461–72.

- 
162. Granger CB, Bates ER, Jollis JG, Antman EM, Nichol G, O'Connor RE, Gregory T, Roettig ML, Peng SA, Ellrodt G, Henry TD, French WJ, Jacobs AK. Improving Care of STEMI in the United States 2008 to 2012. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e008096.
  163. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS, Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med.* 2013; 369: 901-9.
  164. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29: 106-15.
  165. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sørensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2010; 375: 727-34.
  166. Okubo S, Tanabe Y, Takeda K, Kitayama M, Kanemitsu S, Kukreja RC, Takekoshi N. Ischemic preconditioning and morphine attenuate myocardial apoptosis and infarction after ischemia-reperfusion in rabbits: role of delta-opioid receptor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287: H1786-91.
  167. Shimizu M, Saxena P, Konstantinov IE, Cherepanov V, Cheung MM, Wearden P, Zhangdong H, Schmidt M, Downey GP, Redington AN. Remote ischemic preconditioning decreases adhesion and selectively modifies functional responses of human neutrophils. *J Surg Res.* 2010; 158: 155-61.
  168. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, Pizarro G, Fernández-Friera L, Mateos A, Fernández-Ortiz A, García-Ruiz JM, García-Álvarez A, Iñiguez A, Jiménez-Borreguero J, López-Romero P, Fernández-Jiménez R, Goicolea J, Ruiz-Mateos B, Bastante T, Arias M, Iglesias-Vázquez JA, Rodríguez MD, Escalera N, Acebal C, Cabrera JA, Valenciano J, Pérez de Prado A, Fernández-Campos MJ, Casado I, García-Rubira JC, García-Prieto J, Sanz-Rosa D, Cuellas C, Hernández-Antolín R, Albarrán A, Fernández-Vázquez F, de la Torre-Hernández JM, Pocock S, Sanz G, Fuster V. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation.* 2013; 128: 1495-503.
  169. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. “No-Reflow” Phenomenon: A Contemporary Review. *J Clin Med* 2022, 11, 2233.
  170. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 2154-9.
-

171. Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, Kampinga MA, de Smet BJ, Jessurun GA, Anthonio RL, van den Heuvel AF, Tan ES, Zijlstra F. Effect of high-dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 323-9.
172. Sadeghian M, Mousavi SH, Aamarae Z, Shafiee A. Administration of intracoronary adenosine before stenting for the prevention of no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J.* 2022; 56: 23-7.
173. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW; AMISTAD-II Investigators. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1775-80.
174. Chen Z, Chen X, Li S, Huo X, Fu X, Dong X. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow. *Coron Artery Dis.* 2015; 26: 114-20.
175. Ezhilan J, Juneja MS, Thomas G, Ramkumar Sr, Viswanathan V, Badrinath Ak, Kalyani S, Pandurangi UM, Latchumanadhas K, Mulasari AS. Prevention of no flow/slow reflow phenomenon in primary PCI by Nicorandil. *Indian Heart J.* 2007; 59: 246-9.
176. Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, Milasinovic D, Nedeljkovic M, Stojkovic S, Stepanovic J, Tesic M, Trifunovic Z, Zamaklar-Tifunovic D, Radosavljevic-Radovanovic M, Ostojic M, Beleslin B. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:26.
177. Geng N, Ren L, Xu L, Zou D, Pang W. Clinical outcomes of nicorandil administration in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21: 488.
178. Taniyama Y, Ito H, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Nishikawa N, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1193-9.
179. Berg R, Buhari C. Treating and preventing no reflow in the cardiac catheterization laboratory. *Curr Cardiol Rev.* 2012; 8: 209-14.
180. Amit G, Cafri C, Yaroslavtsev S, Fuchs S, Paltiel O, Abu-Ful A, Weinstein JM, Wolak A, Ilija R, Zahger D. Intracoronary nitroprusside for the prevention of the no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am Heart J.* 2006; 152: 887.e9-14.

- 
181. Zhao YJ, Fu XH, Ma XX, Wang DY, Dong QL, Wang YB, Li W, Xing K, Gu XS, Jiang YF. Intracoronary fixed dose of nitroprusside via thrombus aspiration catheter for the prevention of the no-reflow phenomenon following primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2013; 6: 479-4.
  182. Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, Ekmejian A, Banning AP, Bhindi R, De Maria GL. No-reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol.* 2021; 17: 383-97.
  183. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008; 371: 1915-20.
  184. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, Kedev S, Thabane L, Stankovic G, Moreno R, Gershlick A, Chowdhary S, Lavi S, Niemelä K, Steg PG, Bernat I, Xu Y, Cantor WJ, Overgaard CB, Naber CK, Cheema AN, Welsh RC, Bertrand OF, Avezum A, Bhindi R, Pancholy S, Rao SV, Natarajan MK, ten Berg JM, Shestakovska O, Gao P, Widimsky P, Džavík V; TOTAL Investigators. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1389-98.
  185. Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, Aasa M, Angerås O, Calais F, Danielewicz M, Erlinge D, Hellsten L, Jensen U, Johansson AC, Kåregren A, Nilsson J, Robertson L, Sandhall L, Sjögren I, Ostlund O, Harnek J, James SK; TASTE Trial. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1587-97.
  186. Jolly SS, James S, Džavík V, Cairns JA, Mahmoud KD, Zijlstra F, Yusuf S, Olivecrona GK, Renlund H, Gao P, Lagerqvist B, Alazzoni A, Kedev S, Stankovic G, Meeks B, Frøbert O. Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation.* 2017; 135: 143-52.
  187. Baim DS, Wahr D, George B, Leon MB, Greenberg J, Cutlip DE, Kaya U, Popma JJ, Ho KK, Kuntz RE; Saphenous vein graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation.* 2002; 105: 1285-90.
  188. Pradhan A, Bhandari M, Vishwakarma P, Sethi R. Deferred Stenting for Heavy Thrombus Burden During Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation MI. *Eur Cardiol.* 2021; 16:e08.
  189. Carrick D, Oldroyd KG, McEntegart M, Haig C, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Owens C, Watkins S, Layland J, Lindsay M, Peat E, Rae A, Behan M, Sood A, Hillis WS, Mordi I, Mahrous A, Ahmed N, Wilson R, Lasalle L, Généreux P, Ford I, Berry C. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no- or slow-

- reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI). *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2088-98.
190. Kelbæk H, Høfsten DE, Køber L, Helqvist S, Kløvgaard L, Holmvang L, Jørgensen E, Pedersen F, Saunamäki K, De Backer O, Bang LE, Kofoed KF, Lønborg J, Ahtarovski K, Vejstrup N, Bøtker HE, Terkelsen CJ, Christiansen EH, Ravkilde J, Tilsted HH, Villadsen AB, Aarøe J, Jensen SE, Raungaard B, Jensen LO, Clemmensen P, Grande P, Madsen JK, Torp-Pedersen C, Engstrøm T. Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (DANAMI 3-DEFER): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 2199-206.
191. Cassese S, Belle L, Ndrepepa G, Bosson JL, Fusaro M, Lønborg J, Ahtarovski KA, Kelbæk H, Fusaro M. Deferred vs Immediate Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials With Cardiac Magnetic Resonance Imaging Data. *Can J Cardiol.* 2018; 34: 1573-80.
192. Kim JS, Lee HJ, Woong Yu C, Kim YM, Hong SJ, Park JH, Choi RK, Choi YJ, Park JS, Kim TH, Jang HJ, Joo HJ, Cho SA, Ro YM, Lim DS. INNOVATION Study (Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circ Cardiovasc Interv.* 2016; 9: e004101.
193. Gupta S, Gupta MM. No reflow phenomenon in percutaneous coronary interventions in ST-segment elevation myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2016; 68: 539-51.
194. Sabatier R, Hamon M, Zhao QM, Burzotta F, Lecluse E, Valette B, Grollier G. Could direct stenting reduce no-reflow in acute coronary syndromes? A randomized pilot study. *Am Heart J.* 2002; 143: 1027-32.
195. Dudek D, Mielecki W, Burzotta F, Gasior M, Witkowski A, Horvath IG, Legutko J, Ochala A, Rubartelli P, Wojdyla RM, Siudak Z, Buchta P, Pregowski J, Aradi D, Machnik A, Hawranek M, Rakowski T, Dziewierz A, Zmudka K. Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian RANdomized ThrombEctomy Trial (PIHRATE Trial). *Am Heart J.* 2010; 160: 966-72.
196. Singh HS, Dangas GD, Guagliumi G, Yu J, Witzembichler B, Kornowski R, Grines C, Gersh B, Dudek D, Mehran R, Stone GW. Comparison of abciximab versus eptifibatide during percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2012; 110: 940-7.
197. Desch S, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Pauschinger M, Kerber S, Kleinertz K, de Waha S, Eitel I, Schuler G, Thiele H. Intracoronary versus intravenous abciximab bolus in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of the randomized AIDA STEMI trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 1214-5.
198. Park K, Cho YR, Park JS, Park TH, Kim MH, Kim YD. Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute



- Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12: e008105.
199. Dai W, Ye Z, Li L, Su Q. Effect of preoperative loading dose ticagrelor and clopidogrel on no-reflow phenomenon during intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 2039-49.
200. Alyamani M, Campbell S, Navarese E, Welsh RC, Bainey KR. Safety and Efficacy of Intracoronary Thrombolysis as Adjunctive Therapy to Primary PCI in STEMI: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2021; 37:339-46.
201. McCartney PJ, Eteiba H, Maznyczka AM, McEntegart M, Greenwood JP, Muir DF, Chowdhary S, Gershlick AH, Appleby C, Cotton JM, Wragg A, Curzen N, Oldroyd KG, Lindsay M, Rocchiccioli JP, Shaukat A, Good R, Watkins S, Robertson K, Malkin C, Martin L, Gillespie L, Ford TJ, Petrie MC, Macfarlane PW, Tait RC, Welsh P, Sattar N, Weir RA, Fox KA, Ford I, McConnachie A, Berry C; T-TIME Group. Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019; 321: 56-68.
202. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 57-65.
203. Iwakura K. Modulation of individual susceptibility to the no-reflow phenomenon after acute myocardial infarction. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 4519-28.
204. Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning and myocardial hypothermia in rabbits with prolonged coronary artery occlusion. *Am J Physiol.* 1999; 276: H2029-34.
205. Kang IS, Fumiaki I, Pyun WB. Therapeutic Hypothermia for Cardioprotection in Acute Myocardial Infarction. *Yonsei Med J.* 2016; 57: 291-7.
206. Erlinge D, Götberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, Jensen U, Metzler B, James S, Bötter HE, Omerovic E, Engblom H, Carlsson M, Arheden H, Ostlund O, Wallentin L, Harnek J, Olivecrona GK. Rapid endovascular catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. The CHILL-MI trial: a randomized controlled study of the use of central venous catheter core cooling combined with cold saline as an adjunct to percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 1857-65.
207. Nichol G, Strickland W, Shavelle D, Maehara A, Ben-Yehuda O, Genereux P, Dressler O, Parvataneni R, Nichols M, McPherson J, Barbeau G, Laddu A, Elrod JA, Tully GW, Ivanhoe R, Stone GW; VELOCITY Investigators. Prospective, multicenter, randomized, controlled pilot trial of peritoneal hypothermia in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8: e001965.

- 
208. Keeble TR, Karamasis GV, Noc M, Sredniawa B, Aradi D, Neskovic AN, Arheden H, Erlinge D, Holzer M. Effect of Intravascular Cooling on Microvascular Obstruction (MVO) in Conscious Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary PCI: Results from the COOL AMI EU Pilot Study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019; 20: 799-804.
209. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, Bartorelli AL, Trabattoni D, Oemrawsingh PV, Atsma DE, Chang M, Marquardt W, Oh JK, Krucoff MW, Gibbons RJ, Spears JR; AMIHOT Investigators. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 397-405.
210. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ, Margheri M, Bramucci E, Blankenship JC, Metzger DC, Gibbons RJ, Lindsay BS, Weiner BH, Lansky AJ, Krucoff MW, Fahy M, Boscardin WJ; AMIHOT-II Trial Investigators. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009; 2: 366-75.
211. Chen S, David SW, Khan ZA, Metzger DC, Wasserman HS, Lotfi AS, Hanson ID, Dixon SR, LaLonde TA, Généreux P, Ozan MO, Maehara A, Stone GW. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97: 1120-6.
212. Atar D, Petzelbauer P, Schwitter J, Huber K, Rensing B, Kasprzak JD, Butter C, Grip L, Hansen PR, Süselbeck T, Clemmensen PM, Marin-Galiano M, Geudelin B, Buser PT; F.I.R.E. Investigators. Effect of intravenous FX06 as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction results of the F.I.R.E. (Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 720-9.
213. Chen Y, Liu C, Zhou P, Li J, Zhao X, Wang Y, Chen R, Song L, Zhao H, Yan H. Liraglutide reduces coronary endothelial cells no-reflow damage through activating MAPK/ERK signaling pathway. *J Recept Signal Transduct Res.* 2021; 41: 553-7.
214. Nusca A, Piccirillo F, Bernardini F, De Filippis A, Coletti F, Mangiacapra F, Ricottini E, Melfi R, Gallo P, Cammalleri V, et al. Glycaemic Control in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: What Is the Role for the Novel Antidiabetic Agents? A Comprehensive Review of Basic Science and Clinical Data. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23:7261.
215. Niccoli G, Andreotti F, Marzo F, Cecchetti S, Santucci E, D'Amario D, Pafundi T, Cosentino N, Crea F. Endogenous serum erythropoietin and no-reflow in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 1210-9.
216. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2449-55.
217. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10: 215-23.
-

- 
218. Kumar D, Ahmed I, Bardooli F, Saghir T, Sial JA, Khan KA, Farooq F, Chachar TS, Karim M, Kumar H, Bai R, Qamar N. Techniques to Treat Slow-Flow/No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovasc Revasc Med.* 2023; 47: 1-4.
219. Sinha SK, Kumar P, Sharma AK, Razi M, Pandey U, Sachan M, Shukla P, Aggarwal P, Jha MJ, Thakur R, Krishna V. Perforated balloon technique mediated intracoronary delivery of nicorandil to treat coronary no-reflow phenomenon: a novel pharmacological solution to precarious situation. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021; 11: 544-54.
220. Xu L, Wang L, Li K, Zhang Z, Sun H, Yang X. Nicorandil prior to primary percutaneous coronary intervention improves clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther.* 2019; 13: 1389-1400.
221. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, Caiazzo G, Cennamo AM, Cortese B, Piva T, Muçaj A, Tumscitz C, Paparoni F, Larosa C, Bisceglia T, Menozzi M, Gurbel PA, Kubica J. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97: 602-11.
222. Darwish A, Frere AF, Abdelsamie M, Awady WE, Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann Saudi Med.* 2022; 42: 75-82.
223. Grancini L, Diana D, Centola A, Monizzi G, Mastrangelo A, Olivares P, Montorsi P, Alushi B, Bartorelli AL, Galassi AR. The SALINE Technique for the Treatment of the No-Reflow Phenomenon during Percutaneous Coronary Intervention in STEMI. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12: 2405.
224. Nazir SA, Khan JN, Mahmoud IZ, Greenwood JP, Blackman DJ, Kunadian V, Been M, Abrams KR, Wilcox R, Adgey AAJ, McCann GP, Gershlick AH. The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 Dec. PMID: 27929619.
225. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 6B-14B.
226. Elis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1193-202.
-

- 
227. Huber MS, Mooney JF, Madison J, Mooney MR. Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 467-71.
228. Killip 3rd T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
229. Kurtul A, Acikgoz SA. Usefulness of Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Angiographic No-Reflow and Short-Term Prognosis After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 534-51.
230. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G Power 3. A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007; 39: 175-91.
231. Ndrepepa G, Tiroch K, Fusaro M, Keta D, Seyfarth M, Byrne RA, Pache J, Alger P, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2383-9.
232. Tatlisu MA, Kaya A, Keskin M, Uzman O, Borklu EB, Cinier G, Hayiroglu MI, Eren M. The association of the coronary thrombus burden with all-cause mortality and major cardiac events in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with tirofiban. *Coron Artery Dis* 2016; 27: 543-50.
233. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016; 37: 1024-33.
234. Guarini G, Huqi A, Morrone D, Capozza P, Todiere G, Marzilli M. Pharmacological approaches to coronary microvascular dysfunction. *Pharmacol Ther* 2014; 144: 283-302.
235. Kennedy SR, Kim Y, Martin S, Rose SJ. Total ischemic time and age as predictors of PCI failure in STEMIs: A systematic review. *Am J Med Sci*. 2023; S0002-9629(23)01227-2.
236. Kaul S. The “no reflow” phenomenon following acute myocardial infarction: mechanisms and treatment options. *J Cardiol* 2014; 64: 77-85.
237. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto K, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and woman in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165-1172.
238. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, et al. Coronary microvascular dysfunction across the spectrum of cardiovascular diseases: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1352-71.
239. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III27-32.

- 
240. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, Cottin Y, Atar D, Buser P, Wu E, Lee D, Bodi V, Klug G, Metzler B, Delewi R, Bernhardt P, Rottbauer W, Boersma E, Zijlstra F, van Geuns RJ. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7: 930-9.
  241. Canu M, Khouri C, Marliere S, Vautrin E, Piliero N, Ormezzano O, Bertrand B, Bouvaist H, Riou L, Djaileb L, Charlon C, Vanzetto G, Roustit M, Barone-Rochette G. Prognostic significance of severe coronary microvascular dysfunction post-PCI in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 16; 17: e0268330.
  242. Del Turco S, Basta G, De Caterina AR, Sbrana S, Paradossi U, Taddei A, Trianni G, Ravani M, Palmieri C, Berti S, Mazzone A. Different inflammatory profile in young and elderly STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI): its influence on no-reflow and mortality. *Int J Cardiol* 2019; 290: 34-9.
  243. Bouleti C, Mewton N, Germain S. The no-reflow phenomenon: state of the art. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 661-74.
  244. Hasenfuss G. Benefit of heart rate reduction in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7: 156-8.
  245. Goff SL, Mazor KM, Ting HH, Kleppel R, Rothberg MB. How cardiologists present the benefits of percutaneous coronary interventions to patients with stable angina: a qualitative analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1614-21.
  246. Pantea-Roşan LR, Pantea VA, Bungau S, Tit DM, Behl T, Vesa CM, Bustea C, Moleriu RD, Rus M, Popescu MI, Turi V, Diaconu CC. No-Reflow after PPCI-A Predictor of Short-Term Outcomes in STEMI Patients. *J Clin Med*. 2020; 9: 2956.
  247. Korkmaz L, Erkan H, Ağaç MT, Pelit E, Bektas H, Acar Z, Gurbak I, Kara F, Çelik Ş. Link between aortic valve sclerosis and myocardial no-reflow in ST-segment elevation myocardial infarction. *Herz*. 2015; 40: 502-6.
  248. Ndrepepa G, Tiroch K, Keta D, Fusaro M, Seyfarth M, Pache J, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. Predictive factors and impact of no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010; 3: 27-33.

## СКРАЋЕНИЦЕ

НРФ	No-reflow феномен
СТЕМИ	Акутни инфаркт миокарда са елевацијом СТ сегмента
НСТЕМИ	Акутни инфаркт миокарда без елевације СТ сегмента
пПКИ	Примарна перкутана коронарна интервенција
pH	Potential of hydrogen
ГПШ/Ша	Гликопротеин Шв/Ша
ST	ST сегмент на електрокардиограму
NOS	Nitric oxid sintetase
ET-1	Ендотелин-1
TTH	Трифенил тетразолиум хлорид
m-TPP	Mitochondrial permeability transition pore
MMP-2	Матрикс металопроотеаза-2
MMP-9	Матрикс металопроотеаза-9
ИМН	Интрамиокардна хеморагија
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
IMR	Index of microcirculatory resistance
RRR	Resistive reserve ratio
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
CT	Computerized Tomography
PET	Positron Emission Tomography
ЕКГ	Електрокардиограм
MBG	Myocardial blush grade
cTFC	Corrected TIMI frame count
CFR	Coronary flow reserve
HMR	Hyperemic microvascular resistance
IDVPS	Instantaneous hyperemic diastolic flow-velocity pressure slope
CMR	Cardiac Magnetic Resonance
PfZ	Coronary zero-flow pressure
QuBE	Quantitative blush evaluator
FLASH	Флуороскопски асистирани скоринг миокардне хиперперфузије
МКЕ	Миокардна контрастна ехокардиографија
MBO	Микроваскуларна опструкција
CRP	C-reaktivni protein
MPV	Mean platelet volume
AMISTAD-II	Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine-II
АТФ	Аденозин трифосфат
HbA1c	Гликозилирани хемоглобин
СК	Креатин киназа
СК-МВ	Креатин киназа МВ фракција
TnI	Тропонин И
LBBB	Left bundle branch block
BMI	Body mass index
ТО	Тромботско оптерећење
LDL	Low-density lipoprotein
HDL	High-density lipoprotein
ESC	European Society of Cardiology
ACC	American College of Cardiology
АНА	American Heart Assotiation
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
DtB	Door-to-balloon time
QCA	Quantative coronary angiography
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
ROC	Receiver operating curve
ВЕС	Вентрикуларне екстрасистоле
СВЕС	Суправентрикуларне екстрасистоле
QS	QS зубац на електрокардиограму
LAD	Left anterior descending
DG	Diagonal

Cx	Cicumflex
OM	Obtuse marginal
RCA	Right coronary artery
RCA-PL	Right coronary artery - posterolateral
RCA-PD	Right coronary artery - posterodescending
LM	Left main
ИАБП	Интрааортна балон пумпа
MDRD	Modification of diet in renal disease
КПР	Кардиопулмонална реанимација
НАКТТ	Heart rate, Age, Killip class, Thrombotic burden, Total ischemic time
AUC	Area under curve
ППВ	Позитивна предиктивна вредност
НПВ	Негативна предиктивна вредност
OASIS-6	Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes-6
CREATE-ECLA	Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Mortality in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
SYNTAX	Ангиографски скор за процену комплексности коронарних лезија
TAPAS	Thrombus Aspiration During Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction
TASTE	Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia
AIDA STEMI	Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction
ACE	Angiotenzin konvertujući enzimi
NORM PPCI	No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study
PIANO	A score system to predict no-reflow in primary percutaneous coronary intervention
RK-SF/NR	Development and Validation of a Novel Risk Stratification Model for Slow-Flow/No-Reflow During Primary Percutaneous Coronary Intervention
DEFER-STEMI	A Randomized Trial of Deferred Stenting Versus Immediate Stenting to Prevent No- or Slow-Reflow in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
DANAMI 3-DEFER	Deferred versus conventional stent implantation in patients with ST segment elevation myocardial infarction
PIHRATE	Thrombus aspiration followed by direct stenting: a novel strategy of primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Results of the Polish-Italian-Hungarian RAndomized ThrombEctomy Trial
P2Y12	Purinergic receptor P2Y G protein-coupled 12
DIGAMI	Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction
ACT	Activated Clotting Time
kg	Kilogram
TT	Телесна тежина
RESTRORE	Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI
AMIHOT	Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy
FIRE	Efficacy of FX06 in the Prevention of Myocardial Reperfusion Injury
REFLO-STEMI	REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction
SALINE	A super-selective intracoronary injection of saline solution through a thrombus aspiration catheter
DEDICATION	Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution
INNOVATION	Impact of Immediate Stent Implantation Versus Deferred Stent Implantation on Infarct Size and Microvascular Perfusion in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction and distal protection in ST-elevation myocardial infarction
PLEO	Comparison of the Effects of Ticagrelor and Clopidogrel on Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Coronary Syndrome Using Invasive Physiologic Indices
T-TIME	Effect of Low-Dose Intracoronary Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention on Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial.

## Биографија

Зоран Стајић је рођен 03.12.1971. године у Сенти где је похађао основну и средњу школу.

Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1990. године, и дипломирао 1996. године са просечном оценом 9,89.

Специјалистички испит из интерне медицине је положио 2004. године на Војномедицинској академији у Београду са одличним успехом.

Докторске академске студије из кардиологије уписао је 2010. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Стручни назив примаријуса стекао је 2013. године.

Запослен је у Клиници за интерну медицину, Клиничко-болничког центра Земун у Београду, у Одељењу за интервентну кардиологију.

Аутор је и коаутор више радова публикованих у страним и домаћим часописима, презентованих на иностраним и домаћим конгресима.

Члан је Удружења кардиолога Србије, Националне радне групе за интервентну кардиологију, Ехокардиографског удружења Србије, Европског удружења кардиолога и Европског удружења за перкутане кардиоваскуларне интервенције.



**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

**СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ NO-REFLOW ФЕНОМЕНА КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СА ЕЛЕВАЦИЈОМ ST СЕГМЕНТА ЛЕЧЕНИХ ПРИМАРНОМ ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ ИНТЕРВЕНЦИЈОМ**

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

*Овом Изјавом такође потврђујем:*

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 18.07.2023. године,

  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ NO-REFLOW ФЕНОМЕНА КОД  
БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СА ЕЛЕВАЦИЈОМ  
ST СЕГМЕНТА ЛЕЧЕНИХ ПРИМАРНОМ ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ  
ИНТЕРВЕНЦИЈОМ**

истоветне.

У Крагујевцу, 18.07.2023. године,

  
ПОТПИС АУТОРА

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Зоран Стајић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

**СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА ЗА ПОЈАВУ NO-REFLOW ФЕНОМЕНА КОД БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СА ЕЛЕВАЦИЈОМ ST СЕГМЕНТА ЛЕЧЕНИХ ПРИМАРНОМ ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ ИНТЕРВЕНЦИЈОМ**

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, 18.07.2023. године,

  
ПОТПИС АУТОРА

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>