

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Dejan G. Milašinović

Vremensko praćenje funkcije koronarne  
mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim  
infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta  
lečenih angiografski uspešnom primarnom  
perkutanom koronarnom intervencijom

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Dejan G. Milašinović

Temporal assessment of microcirculatory function  
in ST-segment elevation myocardial infarction  
patients treated with angiographically successful  
primary percutaneous coronary intervention

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

**Mentor:**

Akademik profesor Goran Stanković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Članovi komisije:**

Profesor Milika Ašanin, katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Profesor Branislava Ivanović, katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Profesor Miloje Tomašević, katedra za internu medicinu, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Datum odbrane:

*Bez kontinuirane podrške svojih profesora, saradnika i porodice, izrada ove doktorske teze ne bi bila moguća.*

*Zahvaljujem se svom mentoru, akademiku profesoru Goranu Stankoviću na dugogodišnjoj profesionalnoj podršci i razumevanju. Njegovi saveti i razmena mišljenja o osnovnim principima i metodama naučnog rada, te strukturi moderne kliničke nauke u kontekstu međunarodne saradnje, predstavljaju neprocenjivo učenje koje nadilazi okvire ove doktorske teze.*

*Profesoru Miliki Ašaninu i kolegama iz Urgentnog centra Univerzitetskog kliničkog centra Srbije dugujem zahvalnost za podršku u sprovođenju doktorske teze na populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindrom, čije se akutno lečenje zasniva na saradnji interventnih i urgentnih kardiologa.*

*Profesorki Branislavi Ivanović sam zahvalan na dugoročnoj podršci i značajnim uvidima u kliničku kardiologiju, gde je svojim znanjem i iskustvom ukazivala na segmente lečenja kardioloških bolesnika u kontekstu širem od invazivnih procedura.*

*Zahvalnost dugujem profesoru Miloju Tomaševiću na dosadašnjoj saradnji, ukazanom poverenju i izdvojenom vremenu.*

*Zahvaljujem se profesorki Dragani Šobić-Šaranović i profesorki Ružici Maksimović, kao i asistentu doktorki Olgi Nedeljković na neizmernoj podršci u sprovođenju protokola doktorske teze iz domena nuklearne kardiologije i kardiomagnetne rezonance.*

*Svim članovima kolektiva Klinike za kardiologiju dugujem zahvalnost, a posebno lekarima i osoblju Sale za kateterizaciju srca i Kabineta za neinvazivnu funkcionalnu dijagnostiku, bez kojih ne bi bilo moguće sprovesti istraživanja opisana u ovoj doktorskoj disertaciji.*

*Bez dugogodišnje podrške porodice, roditelja Gorana i Ljiljane, i supruge Ane, nedostajao bi okvir u kome bi bilo moguće posvetiti se profesionalnom i naučnom usavršavanju.*

*Najveću zahvalnost dugujem mom sinu Vuku, koji svakodnevno jednostavnim pitanjima ukazuje na kontinuiranu potrebu za promišljanjem o čoveku i prirodi.*

*Dejan Milašinović*

**Naslov doktorske disertacije:** Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

**Sažetak:**

Uvod: Prethodna istraživanja pokazala su da nakon primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) dolazi do značajnog oporavka funkcije koronarne mikrocirkulacije. Cilj ovog rada bio je da ispita povezanost rezerve koronarnog protoka (CFR) i indeksa hiperemijske mikrovaskularne rezistencije (HMR), merenih odmah nakon primarne PCI i posle 3-7 dana, sa veličinom infarkta (IS).

Metode: Studija je obuhvatila 42 bolesnika, od kojih je 35 bolesnika imalo validna ponavljana invazivna merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije, odmah nakon PCI i posle medijane od 4 dana. Veličina infarkta procenjena je kardijalnom magnetnom rezonancom (CMR) kod 32 bolesnika nakon medijane od 7,5 meseci. Veliki infarkt definisan je prema najvišem kvartilu studijske populacije, što je iznosilo  $\geq 16\%$  mase leve komore (LK).

Rezultati: Srednja vrednost HMR na kraju primarne PCI iznosila je  $2.71 \pm 0.91$  mmHg/cm/s, a tokom prve nedelje zabeleženo je značajno smanjenje vrednosti na  $2.28 \pm 0.82$  mmHg/cm/s ( $p < 0.01$ ). Srednja vrednost CFR bila je  $1.67 \pm 0.37$  nakon PCI, i povećala se na  $2.04 \pm 0.54$  u istom periodu ( $p < 0.01$ ). HMR je uspešno klasifikovao bolesnike prema veličini infarkta, bez razlike u odnosu na vreme meranja ( $p = 0.32$  za poređenje ROC krivih). Optimalan prag za predikciju velikog infarkta bio je  $2.25$  mmHg/cm/s na kraju PCI i  $1.90$  mmHg/cm/s posle 4 dana. Vrednosti CFR su takođe bile povezane sa veličinom infarkta, bez obzira na vreme meranja, sa optimalnim pragom od  $1.45$  i  $1.85$ , na kraju PCI i posle 4 dana. U grupi bolesnika sa velikim infarktomiokarda nije zabeležen značajan oporavak funkcije koronarne mikrocirkulacije u prvim danima nakon primarne PCI za razliku od bolesnika sa manjom zonom infarkta, gde je došlo do značajnog oporavka mikrocirkulacije.

Zaključak: Nema značajne razlike u kapacitetu HMR i CFR da predvide veličinu infarkta, nezavisno od toga da li se mere na kraju PCI ili nakon 3-7 dana. Kod bolesnika sa velikim infarktomiokarda, oporavak funkcije mikrocirkulacije je usporen.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, primarna perkutana koronarna intervencija, koronarna mikrocirkulacija, veličina infarkta

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

UDK br:

**Title of doctoral dissertation:** Temporal assessment of microcirculatory function in ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with angiographically successful primary percutaneous coronary intervention

**Abstract:**

**Introduction:** Previous studies showed an improvement of microvascular function over time after primary percutaneous intervention (PCI) for ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Our aim was to study the relationship of coronary flow reserve (CFR) and hyperemic microvascular resistance (HMR), obtained at the end of primary PCI and on day 3-7, with infarct size.

**Methods:** The study included 42 patients with STEMI, of whom 35 had repeated invasive measurements of HMR and CFR, at the end of primary PCI and at a median of 4 days. CMR was performed in 32 patients at a median of 7.5 months to quantify infarct size. Large infarct size (IS) was defined as the highest quartile of IS in the studied population ( $\geq 16\%$  of the LV mass).

**Results:** Mean HMR at the end of primary PCI was  $2.71 \pm 0.91$  mmHg/cm/s and it decreased over time to  $2.28 \pm 0.82$  mmHg/cm/s ( $p < 0.01$ ), whereas mean post-PCI CFR value was  $1.67 \pm 0.37$ , and it increased to  $2.04 \pm 0.54$  by day 4 ( $p < 0.01$ ). HMR successfully classified patients according to the presence of large infarct size, without a difference in the time point of assessment, immediately after primary PCI versus at a median of 4 days ( $p = 0.32$  for comparison of ROC curves). Optimal HMR cut off values to predict large IS were 2.25 mmHg/cm/s (at the end of primary PCI) and 1.90 mmHg/cm/s (after 4 days). Similar results were obtained when CFR was used as a marker of microvascular function, with optimal cut offs of 1.45 and 1.85, respectively. In patients with large IS, microvascular function did not improve significantly over the first few days after primary PCI, in contrast to patients with a smaller IS, in whom microvascular resistance decreased significantly.

**Conclusion:** Invasive Doppler wire-derived CFR and HMR measured immediately following primary PCI and after a median of 4 days have similar ability to predict final infarct size. Improvement in microvascular function was diminished in patients with large infarct size.

**Key words:** acute myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention, coronary microcirculation, infarct size

**Scientific field:** Medicine

**Scientific subfield:** Cardiology

UDK No:

## SADRŽAJ

1. Uvod	1
1.1. Epidemiologija i savremeno lečenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda	1
1.2. Rezidualni rizik nakon primarne PCI kod bolesnika sa STEMI	3
1.2.1. Višesudovna koronarna bolest kod bolesnika sa STEMI	4
1.2.2. Povreda miokarda nakon reperfuzije	4
1.3. Mikrovaskularna povreda u sklopu infarkta miokarda	6
1.3.1. Morfologija i funkcija koronarne mikrocirkulacije	6
1.3.2. Patofiziologija mikrovaskularne povrede u sklopu infarkta miokarda	9
1.3.2.1. Distalna embolizacija	10
1.3.2.2. Ishemija miokarda i reperfuziona povreda	10
1.3.3. Učestalost mikrovaskularne povrede nakon infarkta miokarda	12
1.3.3.1. Angiografska procena koronarnog protoka nakon primarne PCI	12
1.3.3.2. Mikrovaskularna povreda na kardijalnoj magnetnoj rezonanci	12
1.4. Dijagnostika i klinički značaj disfunkcije koronarne mikrocirkulacije nakon primarne PCI	15
1.4.1. Pojam i klinički značaj disfunkcije koronarne mikrocirkulacije	15
1.4.2. Invazivna dijagnostika disfunkcije koronarne mikrocirkulacije	16
1.4.2.1. Koronarna rezerva protoka	16
1.4.2.2. Hiperemijska mikrovaskularna rezistencija dobijena Dopler metodom	18
1.4.2.3. Indeks mikrocirkulatorne rezistencije dobijen termodilucionom metodom	20
1.4.3. Neinvazivna ehokardiografska procena koronarne rezerve protoka	25
1.5. Dinamika promena u funkciji koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda	26
2. Ciljevi istraživanja	30
3. Metodologija	31
3.1. Dizajn studije i ispitivana populacija	31
3.2. Studijski protokol	31
3.3. Invazivna merenja parametara koronarne mikrocirkulacije	32
3.4. Ehokardiografija i neinvazivna procena koronarne rezerve protoka	33
3.5. Magnetna rezonanca srca	34

3.6. Scintigrafija miokarda	35
3.7. Statistika	35
4. Rezultati	36
4.1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije	36
4.2. Promene u vrednostima parametara mikrovaskularne funkcije	37
4.3. Uticaj promena u mikrovaskularnoj funkciji na veličinu infarkta	38
4.4. Uticaj promena u stanju mikrocirkulacije na funkciju leve komore i proces remodelovanja	48
4.5. Upporedna analiza prediktivnih vrednosti CFR i HMR	52
4.6. Scintigrafija miokarda	55
4.7. Neinvazivna procena koronarne rezerve protoka	56
4.7.1. Korelacija neinvazivne i invazivne procene koronarne rezerve protoka	56
4.7.2. Upporedna analiza prediktivne vrednosti neinvazivne i invazivne procene koronarne rezerve protoka	58
4.8. Kliničko praćenje	63
5. Diskusija	64
6. Zaključci	78
7. Literatura	79



## 1. UVOD

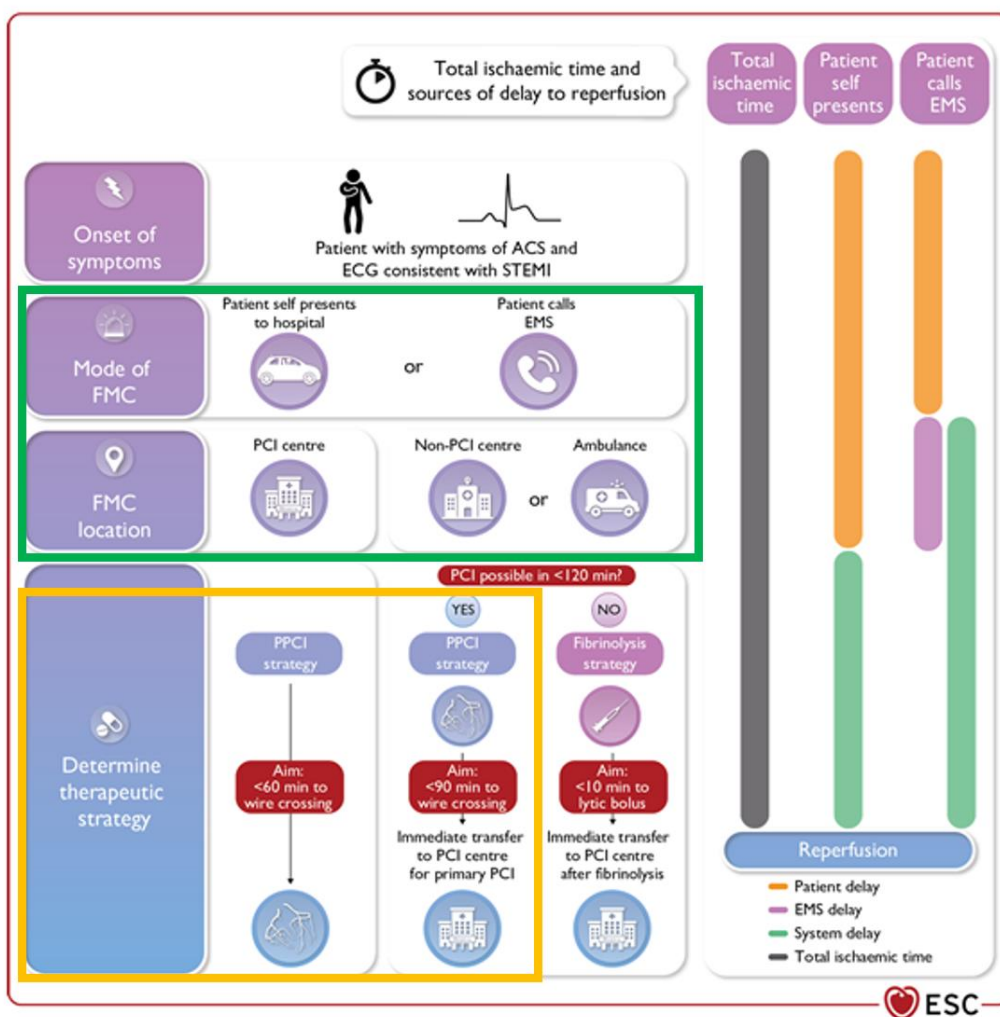
### 1. 1. EPIDEMIOLOGIJA I SAVREMENO LEČENJE BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

Kardiovaskularna (KV) oboljenja predstavljaju najčešći uzrok smrti u svetu i u Srbiji<sup>1-3</sup>. Akutni koronarni sindrom (AKS), koji podrazumeva akutnu pojavu ishemije miokarda, često je prva manifestacija oboljenja kardiovaskularnog sistema. Prema elektrokardiografskoj slici deli se na nestabilnu anginu pektoris (UAP) i akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta (STEMI ili NSTEMI). U 2019. godini, ishemijska bolest srca (IBS) dokumentovana je kod 5,8 miliona stanovnika zemalja članica Evropskog udruženja kardiologa<sup>2, 4</sup>. Dok je oko 2 miliona stanovnika preminulo od kardiovaskularnih oboljenja u ovom periodu, ishemijska bolest srca predstavljala je sa oko 40% udela najčešći uzrok<sup>2</sup>. Prema podacima Instituta za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut" za 2022. godinu, u Srbiji su kardiovaskularna oboljenja takođe najčešći uzročnici smrtnosti, sa udelom od 47% u ukupnom mortalitetu, od čega je skoro polovina sa AKS<sup>3</sup>. Broj novodijagnostikovanih osoba sa AKS u Srbiji za 2022. godinu iznosio je blizu 20 000, od toga oko 15 000 sa akutnim infarktom miokarda (AIM)<sup>3</sup>. Ovi podaci ukazuju i na populacionu i ekonomsku važnost savremenog lečenja bolesnika sa AIM kojim se postiže smanjenje mortaliteta i morbiditeta<sup>5</sup>.

Savremeno lečenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ili bez elevacije ST-segmenta na inicijalnom EKG zapisu, tj. pri prvom kontaktu sa zdravstvenim sistemom, podrazumeva pored primene medikamentne terapije i transport do najbliže ustanove u kojoj je moguće izvođenje invazivne koronarne angiografije sa posledičnom perkutanom revaskularizacijom u najvećem broju slučajeva, dok se manji broj bolesnika nakon koronarografije upućuje na bajpas operaciju<sup>4, 6-8</sup>. Lečenje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta razlikuje se od lečenja bolesnika bez elevacije ST-segmenta po tome što se kod STEMI bolesnika preporučuje hitna invazivna intervencija, sa rekanalizacijom okludirane infarktne arterije (IRA) najčešće perkutanom putem, dok se kod bolesnika sa NSTEMI preporučuje stratifikacija prema kliničkom profilu rizika, te perzistiranju anginoznih tegoba, hemodinamskoj ili aritmološkoj nestabilnosti, i u odnosu na ove faktore donošenje odluke o trenutku upućivanja u salu za kateterizaciju radi invazivne koronarografije i odluke o potrebi i načinu revaskularizacije miokarda<sup>4, 7, 9</sup>. Fokus savremenog lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda predstavlja dakle rana revaskularizacija miokarda, najčešće putem perkutane koronarne intervencije (PCI). Za razliku od NSTEMI gde je angiografski supstrat neretko kritično suženje epikardijalne koronarne arterije, sa očuvanim antegradnim protokom, ali i sekundarni uzroci ishemije miokarda (na pr. anemija, tahikardija itd.), kod bolesnika sa STEMI najčešće se radi o trombotičnoj okluziji koronarne arterije sa potpunim prekidom snabdevanja dela miokarda kiseonikom, u slivu okludirane arterije. Ovako nastali ishemijski milje predstavlja rizik za pojavu malignih poremećaja srčanog ritma, mehaničkih komplikacija i akutne srčane slabosti, time i naprasne srčane smrti, zbog čega je imperativ što brže ponovno uspostavljanje protoka kroz okludiranu koronarnu arteriju<sup>10</sup>. Evropsko udruženje kardiologa preporučuje kao primarni cilj revaskularizaciju, i to perkutanom putem. Primarna PCI predstavlja dakle osnovu savremenog lečenja bolesnika sa STEMI, pri čemu je cilj da ista bude sprovedena unutar 60 minuta od javljanja bolesnika u bolnicu sa mogućnošću izvođenja ove procedure (slika 1.1)<sup>4</sup>. Ukoliko se bolesnik javi u zdravstvenu ustanovu koja ne poseduje ovu mogućnost, cilj je transport bolesnika u najbližu bolnicu gde je moguće uraditi primarnu PCI unutar 90 minuta. Ukoliko je pak do najbliže ovakve bolnice potrebno više od 120 minuta, preporučuje se primena fibrinolitičke terapije radi ostvarivanja što brže reperfuzije miokarda<sup>4</sup>. Fokus na skraćivanje vremena od prve prezentacije bolesnika zdravstvenom sistemu do reperfuzije, idealno mehaničke uz pomoć primarne PCI, potiče iz analize Danskog registra primarnih PCI za period 2002-2008. godine. Ova analiza pokazala je da je vreme koje protekne od prvog kontakta sa

zdravstvenim sistemom do primarne PCI povezano sa stopom mortaliteta<sup>11</sup>. U grupi bolesnika sa vremenom do 60 minuta 3-godišnji mortalitet je bio najmanji (15.4%), od 60 do 120 minuta 23.3%, a od 120-180 minuta 28.1%, i u slučaju da je vreme do primarne PCI bilo duže od 180 minuta 30.8%<sup>11</sup>. Skorašnji rezultati panevropskog registra pokazali su heterogenost u postizanju pomenutih vremenskih odrednica za lečenje primarnom PCI bolesnika sa STEMI, ali i potvrdili efikasnost ove metode u redukciji mortaliteta, sa prosečno zabeleženim intrahospitalnim stopama od 5%<sup>5, 6</sup>. U registarskim populacijama, dugoročni mortalitet ovih bolesnika dostiže oko 11-12% nakon godinu dana i oko 23-28% nakon 5 godina, sa sličnim stopama kada se uporede raniji sa skorašnjim podacima iz velikih registara<sup>12, 13</sup>.

Postavlja se dakle pitanje da li plato zabeleženog mortaliteta kada se uporede raniji podaci sa poslednjim godinama, umesto dalje redukcije mortaliteta, ukazuje na limit iza koga više nije moguće popraviti prognozu bolesnika sa AIM u opštoj populaciji sa postojećim tehnologijama i uprkos dostizanju preporučenih vremenskih odrednica za primarnu PCI<sup>14, 15</sup>. Koji su dakle mogući uzroci rezidualnog rizika kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni u skladu sa aktuelnim preporukama, brzom i angiografaski uspešnom primarnom PCI sa ponovnim uspostavljanjem koronarnog protoka u kratkom vremenskom roku?

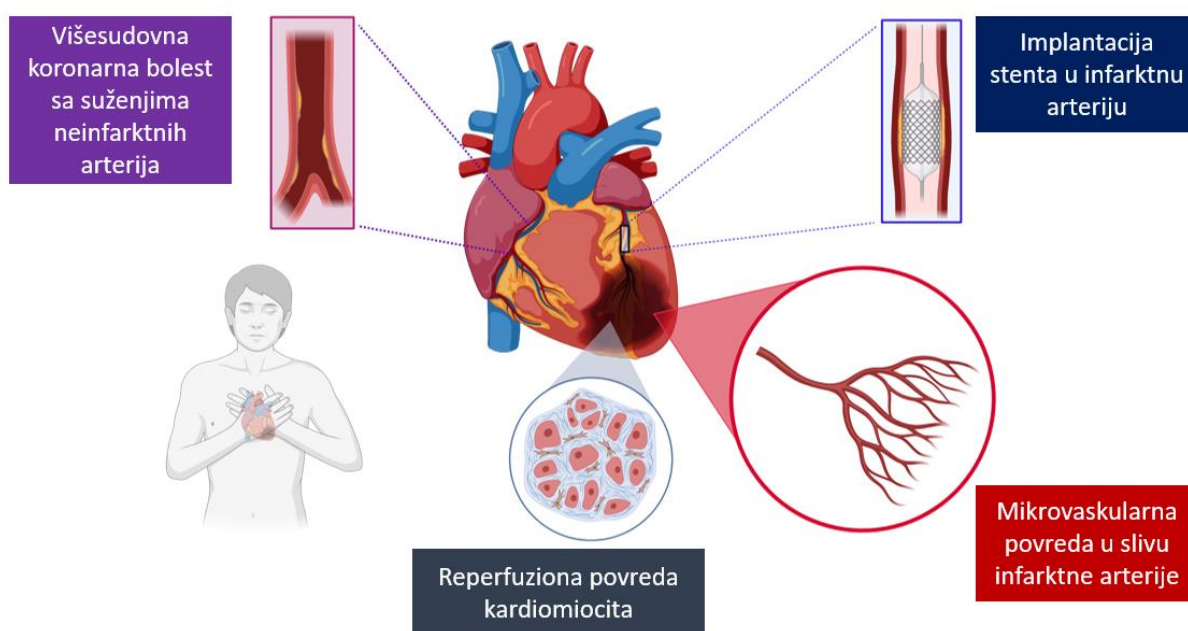


Slika 1.1. Preporučena strategija lečenja bolesnika sa STEMI od strane Evropskog udruženja kardiologa, sa fokusom na ranu reperfuzionu terapiju, putem primarne PCI kada god je to infrastrukturno moguće. Zelenim okvirom označena je putanja bolesnika u okviru doktorske teze, a narandžastim okvirom modalitet lečenja. U istraživanje su uključeni bolesnici sa simptomima akutnog infarkta miokarda, nezavisno od mesta i načina kontakta zdravstvenog sistema, koji su lečeni primarnom PCI. Bolesnici lečeni fibrinolitičkom terapijom nisu bili predmet ove doktorske teze. Adaptirano od: *Byrne et al. Eur Heart J 2023 Oct 12;44(38):3720-3826.*

## 1.2 REZIDUALNI RIZIK NAKON PRIMARNE PCI KOD BOLESNIKA SA STEMI

Mogući uzroci rezidualnog rizika od mortaliteta nakon uspešne primarne PCI kod bolesnika sa STEMI su sledeći: a) nekoronarni komorbiditeti koji utiču na životni vek bolesnika, b) neželjeni događaji tokom praćenja koji su vezani za implantaciju stenta u infarktenu arteriju tokom primarne PCI ili procedure na neinfarktne stenozama, c) rasprostranjenost ateroskleroze u celom koronarnom stablu, obuhvatajući kako lezije neinfarktne arterije, tako i rezidualne stenozе infarktne arterije nakon njene rekanalizacije, d) remodelovanje leve komore sa rizikom od nastanka disfunkcije leve komore, manifestne srčane slabosti (HF) i naprasne srčane smrti (SCD) (Slika 1.2).

Dok nekoronarni komorbiditeti predstavljaju heterogeni skup kardijalnih i nekardijalnih oboljenja koja utiču na životni vek, neželjeni događaji vezani za implantaciju stenta predstavljaju moguć cilj interventnog kardiologa radi unapređenja prognoze. Skorašnje desetogodišnje praćenje demonstriralo je međutim da događaji vezani sa PCI proceduru utiču na ukupnu prognozu prevashodno tokom prvih pet godina, dok je nakon toga odlučujuć ukupan klinički profil bolesnika<sup>16</sup>. Dugoročno, nakon 5-godina, dominira dakle rezidualni rizik koji se može podeliti prvo na postojanje višesudovne bolesti, koja predstavlja rizik za novi infarkt miokarda ili potrebu za dodatnom revaskularizacijom, i drugo na posledice infarkta na strukturu miokarda koje mogu da dovedu do srčane slabosti ili naprasne srčane smrti.



Slika 1.2. Izvori rezidualnog rizika kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Uprkos ranoj rekanalizaciji infarktne arterije primarnom PCI, kao osnove savremenog lečenja koje je dovelo do značajne redukcije mortaliteta, preostaje nekoliko faktora povezanih sa koronarnom bolešću i posledičnom ishemijom miokarda, a koji utiču na dugoročnu prognozu, i gde je moguće dalje poboljšanje lečenja. Prvo, reperfuziona povreda na nivou kardiomiocita. Poznato je da ponovno uspostavljanje protoka kroz okludiranu arteriju dovodi do dodatne povrede miokarda i proširenja infarktne zone. Drugo, višesudovna koronarna bolest. Neinfarktna suženja predstavljaju moguće uzroke novog infarkta ili ponovne revaskularizacije tokom praćenja. Treće, sama implantacija stenta u infarktne arterije podrazumeva rizik od neželjenih događaja vezanih za stent tokom praćenja, kao što su in-stent restenoza ili tromboza stenta. Četvrto, povreda koronarne mikrocirkulacije nakon rekanalizacije infarktne arterije povezana je sa veličinom infarkta, pojavom srčane slabosti i na kraju mortalitetom.

### 1.2.1 Višesudovna koronarna bolest kod bolesnika sa STEMI

Višesudovna koronarna bolest u fokusu je aktuelnih kliničkih istraživanja, jer predstavlja polje na kome je moguće sa postojećom tehnologijom efikasno smanjiti rezidualni rizik bolesnika sa STEMI nakon primarne PCI. Skorašnje velike randomizovane studije pokazale su da je kompletna revaskularizacija, dakle PCI i neinfarktne stenozе, a nakon rekanalizacije okludirane infarktne arterije, povezana sa boljom prognozom<sup>17, 18</sup>, što je prepoznato u akutelnim preporukama Evropskog udruženja kardiologa<sup>4</sup>. Otvorena pitanja tiču se procene kod kojih neinfarktne lezije je potrebno uraditi PCI i kada. Podaci vezani za način procene značajnosti neinfarktne lezije međusobno su suprotstavljeni, sa studijama koje pokazuju primat korišćenja koronarne fiziologije, pre svega frakcione rezerve protoka<sup>17, 19</sup>, u odnosu na samo angiografsku procenu suženja, ali i sa studijama koje nisu pokazale korist ovakvog pristupa<sup>20, 21</sup>. Za sada, preporuke se vode rezultatima najveće, COMPLETE studije, koja je odluku o revaskularizaciji neinfarktne stenozе bazirala na angiografskom nalazu. Predmet daljih istraživanja predstavlja disproporcija u nalazu hemodinamske značajnosti, tj. gradijenta pritiska preko koronarne stenozе, i činjenice da je kod bolesnika sa AIM zabeleženo prisustvo vulnerabilnog plaka kod 23% bolesnika u zidu neinfarktne arterije sa neznačajnom opstrukcijom lumena<sup>22</sup>. Ovo je posebno relevantno u svetlu PREVENT studije koja je pokazala da implantacija stenta u uslovima postojanja vulnerabilnog plaka, i bez hemodinamske značajnosti suženja, može da redukuje neželjene događaje (pre svega rizik od novog infarkta i nove revaskularizacije)<sup>23</sup>.

### 1.2.2 Povreda miokarda nakon reperfuzije

Što se tiče procesa remodelovanja leve komore nakon infarkta miokarda, postulirano je nekoliko patofizioloških osa kako bi se objasnila rezidualna povreda u strukturi miokarda uprkos brzom rekanalizaciji infarktne arterije. Reperfuziona povreda označava koncept po kome ponovno uspostavljanje koronarnog protoka nakon perioda okluzije arterije i posledične ishemije, dovodi do smrti kardiomiocita i time do dodatnog povećanja veličine infarkta<sup>24</sup>. Sa druge strane, fenomen nedovoljnog protoka („*no-reflow phenomenon*“) označava nedovoljnu reperfuziju na nivou koronarne mikrocirkulacije, a u slivu rekanalizirane infarktne arterije<sup>25</sup>. Ovo je dakle klinički entitet gde postoji dobar angiografski rezultat nakon otvaranja epikardijalne infarktne arterije, ali gde u određenim delovima miokarda, u slivu infarktne arterije, ne dolazi do obnove protoka na nivou mikrocirkulacije.

Rani dokazi za postojanje *no-reflow* fenomena kod ljudi prezentovani su 1985. godine, gde je pokazano da oko 50% bolesnika nakon intrakoronarne trombolize nema protok na nivou

mikrocirkulacije<sup>26</sup>. Dilema koju je ovaj pionirski rad pokušao da reši bila je da li nakon reperfuzije dolazi prvo do destrukcije ćelija miokarda ili prestanka protoka na nivou mikrocirkulacije. Dilema je nastala na temelju ranijih eksperimentalnih modela na psima gde su Kloner et al. pokazali da se nedostatak perfuzije na nivou mikrocirkulacije javljao samo u uslovima destrukcije kapilara i ćelijske smrti kardiomiocita<sup>27</sup>. Obrnuto, do destrukcije kardiomiocita dolazilo je i bez strukturne povrede mikrocirkulacije. Patološkom analizom utvđeno da je povreda kardiomiocita u nivou subendokarda nastajala već posle 20-40 minuta ishemije, dok je do strukturne povrede mikrocirkulacije dolazilo na 60-90 minuta<sup>27</sup>. Metodološka postavka rada od strane Schofer et al. iz 1985. godine podrazumevala je intrakoronarno ubrizgavanje tehnećijuma-99m i talijuma-201 kod ljudi, kao markera ćelijske smrti (odsustvo preuzimanja talijuma) ili nedovoljnog protoka na nivou mikrocirkulacije (odsustvo preuzimanja tehnećijuma)<sup>26</sup>. Samo kod jednog pacijenta (od 11) primećeni su znaci ćelijske disfunkcije na nivou kardiomiocita uprkos očuvanom protoku na nivou mikrocirkulacije odmah posle trombolize, dok su markeri mikrovaskularnog protoka i ćelijske smrti bili sinhroni kod ostalih bolesnika<sup>26</sup>. I kod ovog jednog bolesnika je nakon 3 nedelje došlo do preuzimanja talijuma u regionima gde je inicijalno pokazano samo prisustvo tehnećijuma, potvrđujući odsustvo ćelijske smrti i kod ovog bolesnika kod koga je bila očuvan mikrovaskularni protok<sup>26</sup>. Međutim, zaključak autora bio je da i dalje postoje dokazi u prilog tezi da izostanak mikrovaskularne perfuzije (*no-reflow*) ne rezultira nužno i ćelijskom smrću, uzevši u obzir ograničenja primene talijuma da detektuje ćelijsku smrt odmah nakon reperfuzije, gde je pokazano da preuzimanje talijuma rano nakon trombolize više reflektuje protok nego ćelijsku smrt<sup>28</sup>, kao i autopsijske studije nakon intrakoronarne fibrinolize u kojima je pokazano da do intramiokardne hemoragije kao poslednjeg stadijuma mikrovaskularne disfunkcije dolazi samo u onim regionima miokrada gde postoji ćelijska smrt, tj. nekroza miokarda<sup>29</sup>. Ukupno gledavši, dokazi iz 80-ih godina, bazirani na dominantno eksperimentalnim studijama na animalnim modelima, nagovestili su da 1) veliki broj bolesnika, i preko 50%, nema adekvatan mikrovaskularni protok uprkos rekanalizaciji infarktne arterije, i da 2) ćelijska smrt, tj. nekroza, koreliše najpre sa poslednjim stadijumom mikrovaskularne povrede, dakle totalnom destrukcijom malih krvnih sudova i posledičnom intramiokardnom hemoragijom.

1992. godine Ito et al. potvrdili su, koristeći kontrastnu ehokardiografiju, prisustvo *no-reflow* fenomena kod četvrtine bolesnika uprkos uspešnoj rekanalizaciji epikardijalne arterije<sup>30</sup>. Ovo istraživanje bilo je i prvo koje je pokazalo da je prisustvo *no-reflow* fenomena povezano sa lošijim oporavkom srčane funkcije nakon infarkta miokarda<sup>30</sup>. Zajedno, istraživanja sprovedena u 80-im i 90-im godinama, pre ere moderne primarne PCI, jasno su upućivala na 2 zaključka, čija je klinička relevantnost ostala do danas. Prvo, ponovno uspostavljanje protoka kroz okludiranu infarktenu arteriju dovodi do dodatne povrede miokarda u odnosu na trajanje ishemije, i time utiče na veličinu infarkta i oporavak srčane funkcije. Drugo, funkcionalna i strukturna povreda mikrocirkulacije, koja se javlja nezavisno od uspešne rekanalizacije epikardijalne arterije, takođe utiče na stepen oporavka srčane funkcije nakon infarkta. Pitanje međusobne povezanosti ova dva procesa i dalje je predmet istraživanja, uključujući metode precizne dijagnostike oba entiteta, tj. reperfuzione<sup>31</sup> i mikrovaskularne<sup>32</sup> povrede, i razvijanje ciljanih terapijskih pristupa.

Termin kardioprotekcija, ondosi se na terapijske napore za zaštitu miokarda u uslovima ishemije i reperfuzije, kao što je slučaj kod bolesnika sa infarktom miokarda<sup>33</sup>. Različiti terapijski pristupi, za koje je postojala patofiziološka osnova da mogu da deluju kardioprotektivno, uključujući primenu beta-blokatora, intervenskih statina ili analoga glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), nisu našli svoju potvrdu u velikim kliničkim studijama<sup>33-36</sup>.

Najviše istražen pristup kardioprotekciji jeste ishemijsko kondicioniranje miokarda, kroz indukciju kratkih perioda ishemije pre definitivne reperfuzije. Konceptualno, kondicioniranje se naslanja na ideju da se izlaganjem kratkim intervalima ishemije i reperfuzije pokreću urođeni molekularni mehanizmi odbrane miokarda, koji pomažu u smanjenju ukupne povrede miokarda. Nekoliko različitih pristupa ispitano je u uslovima AIM, pre svega a) post-kondicioniranje sa

kratkim periodima ponavljane okluzije infarktne arterije nakon prvobitnog uspostavljanja protoka i b) udaljeno kondicioniranje, izazivanjem kratkih intervala ishemije skeletne miškulature kroz naduvavanje manžetne za merenje pritiska na nadlaktici bolesnika sa AIM. Uprkos dokazima da udaljeno kondicioniranje smanjuje veličinu infarkta i poboljšava oporavak srčane funkcije<sup>37, 38</sup>, velika randomizovana CONDI 2 studija nije pokazala da udaljeno kondicioniranje, kao mera kardioprotekcije, utiče na mortalitet ili pojavu srčane slabosti kod bolesnika sa AIM lečenih savremenom primarnom PCI<sup>39</sup>. Neuspešna su takođe bila istraživanja koja su ciljala pojedinačne molekularne mehanizme koji se pokreću ishemijskim kondicioniranjem, uključujući primenu deklasetiba u prevenciji ćelijske smrti<sup>40</sup>, terapijske hipotermije<sup>41</sup>, nitrita<sup>42</sup>, modulacije metabolizma mitohondrija<sup>43</sup>, te infuzije ciklosporina A<sup>44</sup> ili metoprolola<sup>45</sup>.

Ukupno gledano, koncept kardioprotekcije, nakon opisanog neuspeha pojedinačnih terapija čiji je zajednički imenitelj bilo dejstvo na nivou kardiomiocita<sup>31</sup>, proširen je na druge domene u sklopu povrede miokarda, pre svega na promene na nivou koronarne mikrocirkulacije<sup>46</sup>, ali i na moguće kardioprotektivne intervencije na nivou fibroblasta, trombocita i inervacije miokarda<sup>47</sup>.

I dok su terapijske intervencije koje ciljaju fibroblaste ili inervaciju miokarda u povoju, koronarna mikrocirkulacija predstavlja polje interesovanja i istraživanja od 1990-ih godina i samog početka reperfuzione terapije u lečenju AIM, a zbog spoznaje da rekanalizacija epikardijalne arterije ne podrazumeva nužno i obnavljanje perfuzije na nivou malih krvnih sudova<sup>30</sup>. Dakle, promena fokusa kardioprotekcije, sa terapija koje imaju za cilj modifikaciju odgovora kardiomiocita na ishemiju, kako bi se sprečila nekontrolisana ćelijska smrt, na terapije koje imaju za cilj zaštitu strukturnog i funkcionalnog integriteta koronarne mikrocirkulacije, zahteva pre svega razumevanje patofizioloških mehanizama mikrovaskularne povrede tokom akutnog infarkta miokarda.

### 1.3. MIKROVASKULARNA POVREDA U SKLOPU INFARKTA MIOKARDA

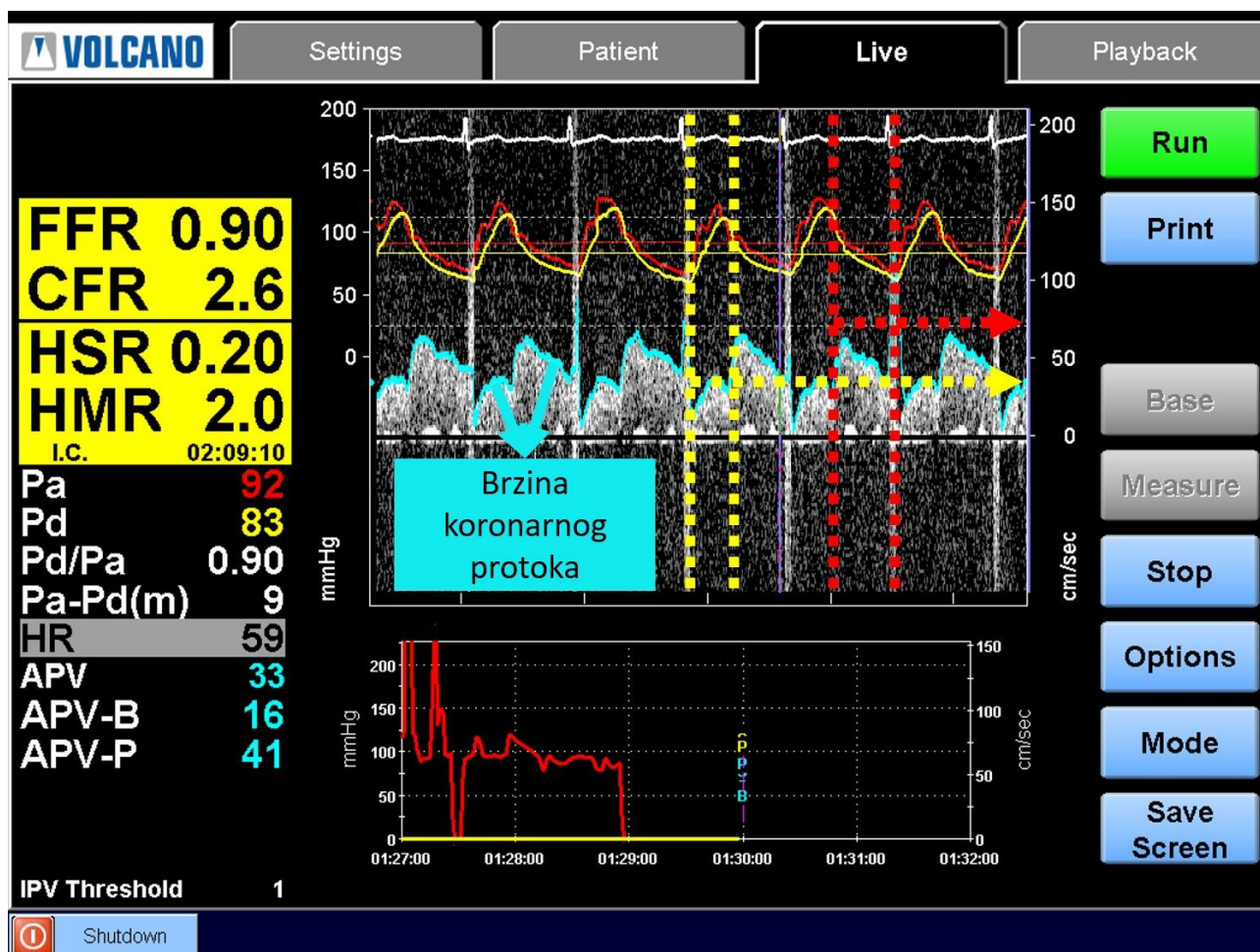
#### 1.3.1 Morfologija i funkcija koronarne mikrocirkulacije

Koronarne arterije dele se u funkcionalnom i strukturnom smislu na tri segmenta, proksimalni, srednji i distalni. Koncept autoregulacije koronarnog protoka podrazumeva da u uslovima povrećane ili smanjenje potrebe za kiseonikom koronarna mikrocirkulacija kontroliše brzinu koronarnog protoka menjajući stepen vaskularne rezistencije, tj. otpor protoku krvi. Najveći deo kontrolnih mehanizama dešava se u distalnim delovima koronarnog arterijskog stabla, na nivou malih koronarnih krvnih sudova. Proksimalni segment čine velike, angiografski vidljive, epikardijalne arterije. U odsustvu stenoza ili epikardijalnog spazma, ove arterije ne pružaju otpor protoku krvi i njihovom dužinom ne postoji značajan gradijent pritiska. Epikardijalne arterije predstavljaju mesta povećanja volumena krvi u sistoli, i do 25%, oslanjajući se na elastičnost arterijskog zida<sup>48</sup>. Povećavanjem volumena krvi unutar lumena epikardijalnih arterija dolazi do rastezanja elastičnih zidova arterije i akumuliranja elastične energije koja onda u obliku kinetičke energije utiče na protok krvi iz epikardijalnih ka intramiokardnim segmentima koronarne cirkulacije na početku dijastole, u trenutku kada prestaje ekstravaskularni pritisak kontrahovanog miokarda na mikrocirkulaciju<sup>48</sup>. Iako je različita funkcija ono što koronarnu cirkulaciju deli u različite segmente, većina autora se slaže sa strukturnom odrednicom od <500 µm dijametra kao graničnom vrednošću za razlikovanje koronarne mikrocirkulacije od većih, epikardijalnih arterija<sup>48, 49</sup>. Srednji segment koronarnih arterija čine pre-arteriole, koje su, prema različitim autorima, dijametra 100 – 500µm<sup>48, 50</sup>. Tonus ovih malih krvnih sudova nije pod kontrolom metabolita, već se upravlja prema promenama u brzini protoka (proksimalne pre-arteriole) ili pritisku (distalne pre-arteriole)<sup>48</sup>. Grčanjem ili opuštanjem pre-arteriola, pod uticajem promena u brzini protoka ili pritiska menja se i ukupna mikrovaskularna rezistencija, sa kranjim ciljem održavanja perfuzionog pritiska unutar uskih okvira na ušću arteriola, koje predstavljaju osnovno mesto regulacije koronarnog protoka<sup>48</sup>. Distalne segmente koronarnog arterijskog stabla čine dakle arteriole, koje su dijametra <100-200

µm, imaju intramiokardni tok, i koje u odnosu na potrebe miokarda za kiseonikom, povećavaju ili značajno smanjuju mikrovaskularnu rezistenciju, tako regulišući koronarni protok. Grčenje i opuštanje arteriola pod kontrolom je metabolita koji se oslobađaju u miokardu u odnosu na stepen potrebe za kiseonikom, tj. manjim ili većim protokom krvi do kardiomiocita. Arteriole održavaju konstantan pritisak od oko 45mmHg na ušću kapilara<sup>51</sup>. Koronarna mikrocirkulacija obuhvata i mrežu kapilara koji se nastavljaju na arteriole i venula koje su u produžetku kapilara<sup>50</sup>. Morfometrijske studije pokazale su da oko 2200 kapilara po kvadratnom milimetru, i ukupno oko 8 miliona kapilara u odraslom ljudskom srcu, predstavljaju polja zadržavanja oko jedne trećine krvi (oko 45ml) koja protiče kroz miokard, prosečnom brzinom od 1 mm/sekundi, u bazalnim uslovima, sa hidrostatskim pritiskom od oko 30 mmHg<sup>51-55</sup>.

Vaskularna rezistencija, tj. otpor protoku krvi razlikuje se u različitim delovima srčanog ciklusa. Tokom sistole dolazi do kompresije delova pre-arteriola, arteriola i kapilara, koji imaju intramiokardni tok, tako da se veći deo koronarnog protoka ostvaruje tokom dijastole (Slika 1.3). U dijastoli, gradijent između distalnog pritiska u koronarnim arterijama i pritiska u desnoj pretkomori određuje pravac protoka krvi. Ukoliko je dakle perfuzioni pritisak, tj. pritisak u distalnom delu koronarnog stabla, smanjen do nivoa od 40-50mmHg, dolazi do prestanka protoka krvi i u dijastoli, te se ovaj pritisak naziva i „pritisak kada nema protoka“ (PzF, engl. *pressure at zero flow*)<sup>48</sup>. Vrednosti PzF određene su najvećim delom ekstravaskularnim faktorima, tj. kompresijom na intramiokardne krvne sudove uslovljene patološkim stanjima miokarda i/ili kod povećanog dijastolnog pritiska leve komore. Razumevanje ekstravaskularnih faktora koji pored konstrikcije arteriola predstavljaju osnovne činioce disfunkcije koronarne mikrocirkulacije, važno je sa aspekta praćenja evolucije mikrovaskularne povrede nakon infarkta miokarda, gde je opisana ekspanzija intramiokardnog edema i pojava hemoragije nakon nekoliko dana od rekanalizacije infarktne arterije<sup>56, 57</sup>. Ovi intramiokardni procesi mogu da utiču na povećanje ekstravaskularne kompresije i posledično povećanje mikrovaskularne rezistencije nakon primarne PCI.





Slika 1.3. Zapis direktnog merenja brzine koronarnog protoka prema Dopler metodi, upotrebom ComboWire intrakoronarne žice. Plavom bojom prikazana je brzina koronarnog protoka na skali od 0 do 200 cm/s. Žutom isprekidanom linijom prikazana je sistola, a žutom isprekidanom strelicom brzina protoka u sistoli, koja je manja u odnosu na brzinu protoka prikazanu crvenom isprekidanom strelicom unutar intervala označenog sa dve isprekidane crvene linije, koji označava dijastolu.

S obzirom primat funkcionalne podele od proksimalnih ka distalnim segmentima koronarnih arterija, a u okviru sistema autoregulacije koronarnog protoka, anatomija koronarne cirkulacije može se najbolje objasniti udelom pojedinih segmenata u ukupnoj regulaciji protoka. Kada se gleda gradijent srednjeg pritiska od aorte, tj. ušća koronarnih arterija do koronarnog sinusa, 10% pada vrednosti pritiska beleži se unutar proksimalnog, epikardijalnog segmenta, 30% u nivou pre-arteriola, 40% u nivou arteriola i 20% na potezu od kapilara do većih vena, što označava različite nivoe rezistencije od proksimalnog ka distalnom segmentu koronarne cirkulacije<sup>48, 58, 59</sup>. Zadatak koronarne cirkulacije jeste u tome da modulira protok krvi kroz koronarne arterije u odnosu na potrebu kardiomiocita za kiseonikom. Modulacija koronarnog protoka ostvaruje se u više nivoa, prema opisanim maksimalno ostvarivim stepenima rezistencije u različitim segmentima koronarnog stabla<sup>48, 60</sup>. Na ovaj način, u slučaju disfunkcije na jednom od nivoa, i dalje postoje kompenzatorni mehanizmi na preostalim nivoima koronarnog stabla, koji utiču na regulaciju protoka krvi.

U normalnim uslovima, sledstveno opisanoj funkcionalnoj podeli koronarne cirkulacije, adekvatan koronarni protok moguć je ukoliko postoji: 1) dovoljno visok perfuzioni pritisak, dakle u odsustvu značajne epikardijalne stenozе, aortne stenozе koja smanjuje ukupni minutni volumen, ali i ukoliko su očuvani mehanizmi autoregulacije na nivou mikrocirkulacije, 2) dovoljno dugačak period dijastole, kada se ostvaruje najveći deo koronarnog protoka, i 3) dovoljna elastičnost

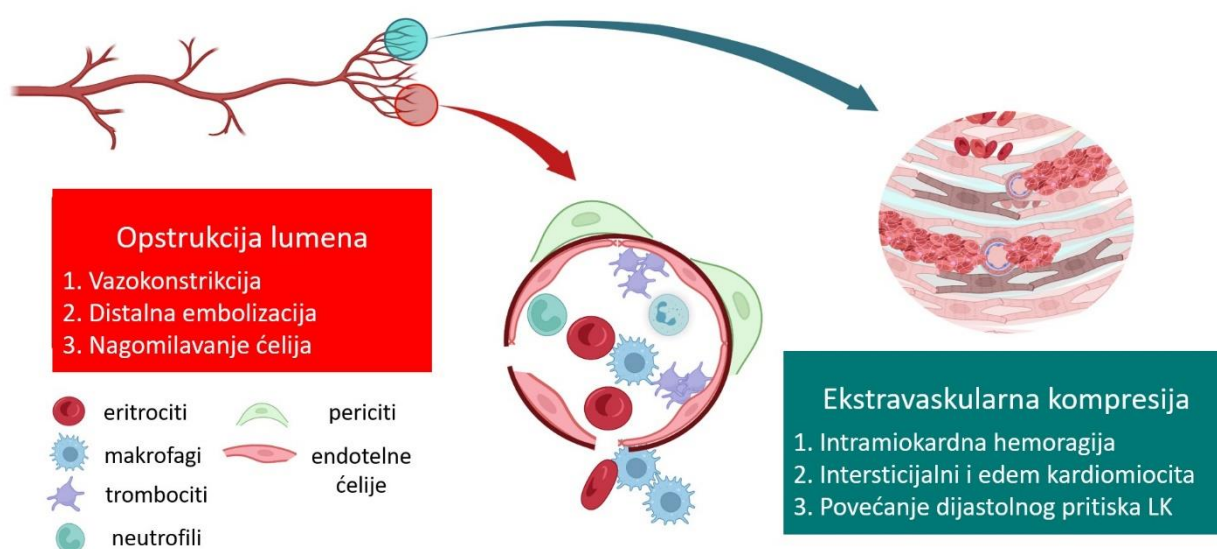


epikardijalnih arterija gde se u sistolni ostvaruje povećanje volumena krvi koja se onda u dijastoli transportuje ka kardiomiocitima<sup>48</sup>.

U uslovima ishemije kod bolesnika sa AIM dolazi do funkcionalne i strukturne povrede koronarne mikrocirkulacije. U nivou arteriola, protrahovana konstrikcija može da dovede do *in situ* tromboze, što se smatra jednim od mehanizama mikrovaskularne opstrukcije i posledično *no-reflow* fenomena<sup>51</sup>. U nivou kapilara, takođe dolazi do konstrikcije i opstrukcije lumena, te ekstravaskularne kompresije. Ukupno gledano, smanjuje se broj otvorenih kapilara kroz koje je moguć protok krvi i posledično snabdevanje kardiomiocita kiseonikom. Kapilari predstavljaju dakle centralno mesto mikrovaskularne povrede u AIM. Venule, koje se nastavljaju na kapilare, ne učestvuju u većoj meri u regulaciji protoka, zbog slabije izraženog mišićnog zida, te u njihovom nivou vazokonstrikcija nije najverovatniji mehanizam povrede, već je to nagomilavanje inflamatornih ćelija i trombocita<sup>51, 61</sup>. Ukupno gledano, poremećaji u strukturi i funkciji koronarne mikrocirkulacije usko su povezani sa povredom miokarda koji nastaje kao posledica okluzije infarktne arterije.

### 1.3.2 Patofiziologija mikrovaskularne povrede u sklopu infarkta miokarda

U prethodnom odeljku opisana je odlučujuća uloga koronarne mikrocirkulacije u regulaciji koronarnog protoka. U slučaju funkcionalne i strukturne povrede mikrocirkulacije, kao što je slučaj kod bolesnika sa AIM, za očekivati je da regulacija koronarnog protoka bude oštećena, uprkos rekanalizaciji epikardijalne arterije. Nekoliko mehanizama mikrovaskularne povrede je do sada opisano, uključujući vazokonstrikciju, oštećenje i rupturu endotelnih ćelija, opstrukciju lumena malih krvnih sudova usled distalne embolizacije, agregacije trombocita ili nagomilavanja inflamatornih ćelija, te ekstravaskularnu kompresiju usled nastanka edema miokarda i/ili intramiokardne hemoragije (IMH, engl. *intramyocardial hemorrhage*) (Slika 1.4)<sup>62</sup>.



Slika 1.4. Osnovna podela mehanizama mikrovaskularne povrede kod bolesnika sa infarktomiokarda na opstrukciju lumena malih krvnih sudova i na ekstravaskularnu kompresiju. Adaptirano od: Milasinovic et al. *J. Clin. Med.* 2023, 12(4), 1602; <https://doi.org/10.3390/jcm12041602>.<sup>62</sup>

U skorašnjem radu<sup>51</sup> koji opširno predstavlja do sada opisane patofiziološke mehanizme mikrovaskularne povrede nakon infarkta miokarda, razlikuju se dva osnovna uzroka, slično opisana u odeljcima 1.3.2.1 i 1.3.2.2 ove teze, 1) distalna embolizacija trombotskog materijala sa mesta nastanka tromba na mestu aterosklerotske lezije epikardijalne arterije ka mikrocirkulaciji, koja rezultuje opstrukcijom lumena malih krvnih sudova, i 2) strukturna povreda mikrocirkulacije kao posledica produžene ishemije miokarda dok traje okluzija infarktne arterije, gde nakon rekanalizacije okludirane infarktne arterije dolazi do dodatnog oštećenja mikrocirkulacije (reperfuziona povreda).

### 1.3.2.1 Distalna embolizacija

Distalna embolizacija označava pomeranje trombotskog materijala, usled proceduralne instrumentacije koronarnim žicama, balonima i na kraju implantacijom stenta, od mesta nastanka tromba u zoni rupturiranog aterosklerotskog plaka, do distalnih segmenata koronarnog arterijskog stabla, tj. mikrocirkulacije. Angiografski vidljivo pomeranje tromba od proksimalnih ka distalnim segmentima koronarnog stabla, zabeleženo je u oko 15% primarnih PCI<sup>63-65</sup>. Diseminacija mikrotrombotskog materijala, koji nije angiografski vidljiv, dešava se u dosta većem procentu, i zabeležena je u oko tri četvrtine pacijenata u studiji koja je koristila sisteme za kolekciju tromba u distalnom segmentu infarktne arterije, a nakon primarne PCI<sup>66</sup>. Histopatološka analiza embolizovanog materijala pokazala je da se sastoji od trombocita, eritrocita, fibrina, inflamatornih ćelija i kristala holesterola<sup>67, 68</sup>. Pokazano je da distalna embolizacija, pored povećanja veličine infarkta, doprinosi i disfunkciji leve komore i da je povezana sa povišenim rizikom od neželjenih kliničkih ishoda<sup>51, 69, 70</sup>. Na eksperimentalnom modelu, pokazano je da je put embolizovanih mikrotromba najčešće usmeren ka graničnim zonama infarkta, a ne ka centralnoj zoni nekroze<sup>71</sup>. Ovo znači da distalna embolizacija doprinosi povećanju veličine infarkta, tako što dovodi do opstrukcije malih krvnih sudova u delu miokarda, koji nije direktno pogođen procesom nekroze, već se nalazi na njegovim granicama

Važno je napomenuti da distalna embolizacija ne predstavlja samo mehanički uzrok mikrovaskularne povrede kroz opstrukciju lumena malih krvnih sudova, što može da objasni neuspeh manuelne tromboaspiracije da poboljša ishode lečenja primarnom PCI<sup>72</sup>. Unutar trombotsko-aterosklerotskog materijala koji se embolizuje u pravcu koronarne mikrocirkulacije pronađeni su faktori koji takođe utiču na konstrikciju arteriola, te na stvaranje protrombotskog miljea sa in-situ trombozama i pojačanog inflamatornog odgovora u nivou koronarne mikrocirkulacije<sup>51, 73-75</sup>. Embolizovane strukture trombocita, inflamatornih ćelija i fibrina otporne su najčešće na antitrombocitnu i fibrinolitičku terapiju, te je proces njihove razgradnje protrahovan i sinhron sa procesima koji nekortično infarktno tkivo zamenjuju fibrozom<sup>51</sup>.

### 1.3.2.2 Ishemija miokarda i reperfuziona povreda

Eksperimentalne studije pokazale su da u uslovima ishemije, zbog nedovoljnog prisustva kiseonika, ćelijska smrt kardiomiocita nastupa pre smrti endotelnih ćelija<sup>76, 77</sup>. Kartko trajanje ishemije, do 1 časa, rezultuje edemom, ali bez jasnih znakova za dezintegraciju zida mikro krvnih sudova<sup>78, 79</sup>. Jedna od prvih promena u strukturi miokarda usled ishemije jeste pojava intersticijalnog i ćelijskog edema. Intramiokardni edem dovodi povećanog ekstravaskularnog pritiska, time povećavajući rezistenciju u nivou koronarne mikrocirkulacije<sup>80</sup>. Eksperimentalne studije na svinjama, čiji su rezultati potvrđeni i kod ljudi, pokazale su da edem nastaje odmah nakon reperfuzije, da bi se značajno smanjio nakon 24 časa<sup>81</sup>. Ponovno javljanje edema zabeleženo je oko 4-og dana i trajalo je do 7-og dana, nakon čega bi edem postepeno nestajao<sup>81</sup>. Povećana permeabilnost kapilara tokom nekoliko dana objašnjava se privlačenjem inflamatornih ćelija u ovom periodu i efektom zarastanja tkiva pod infarktom. U uslovima obnavljanja protoka krvi, tj.

reperfuzije, dolazi do povećanog prisustva kalcijuma unutar endotelnih ćelija, što dovodi do modifikacije izgleda ovih ćelija sa formiranjem međuprostora koji utiču na povećanu permeabilnost<sup>82</sup>. U slučajevima dužeg trajanja ishemije, od 2 do 6 časova, nakon reperfuzije se registruje poremećaj u strukturi malih krvnih sudova, kao posledica destrukcije endotelnih ćelija, sa sledstvenom hemoragijom, pre svega u zoni nekroze miokarda<sup>78</sup>. Intramiokardna hemoragija nastaje u uslovima reperfuzije nakon produženog trajanja ishemije i predstavlja krajnju manifestaciju mikrovaskularne povrede, gde dolazi do destrukcije koronarne mikrocirkulacije sa posledičnim prelaskom eritrocita u intramiokardni prostor<sup>83, 84</sup>. Studije sa vremenskim praćenjem evolucije infarkta miokarda, pokazale su najveći stepen hemoragije nakon 3 dana od reperfuzije<sup>56</sup>. Iz ovih podataka proističe da je mikrovaskularna disfunkcija nakon infarkta miokarda dinamičan proces gde u slučajevima izražene povrede može da dođe do pojave intramiokardnog edema i hemoragije u danima nakon primarne PCI, najčešće unutar 7-10 dana.

U eksperimentalnim modelima, hemoragija se javljala samo u slučaju rekanalizacije IRA, dok u slučaju da je IRA ostala okludirana, dakle u odsustvu reperfuzije, nije bilo intramiokardne hemoragije<sup>85</sup>. Intramiokardna hemoragija javlja se češće u slučaju produžene ishemije, gde se stvaraju uslovi za nekrozu endotelnih ćelija i destrukciju bazalne membrane<sup>86</sup>. Dok je, na kardiomagnetnoj rezonanci, mikrovaskularna opstrukcija (MVO) pristuna kod svih bolesnika sa IMH, samo jedan deo bolesnika sa MVO ima i IMH<sup>87</sup>. Postojanje IMH povezano je sa većom veličinom infarkta, nepovoljnim remodelovanjem leve komore, sa nižom ejectionom frakcijom i većim volumenima<sup>88, 89</sup>. IMH je takođe povezana sa nepovoljnim kliničkim ishodiima, i to nevezano od veličine infarkta i znakova MVO<sup>90, 91</sup>.

Pored strukturnih promena bazalne membrane i endotelnih ćelija malih krvnih sudova, koje mogu da dovedu do pojave edema i hemoragije miokarda, u uslovima ishemije i reperfuzije dolazi do uspostavljanja vazokonstriktornih signala i proesa, kao i do pojačane agregacije trombocita, koji zajedno utiču na smanjenje koronarnog mikrovaskularnog protoka. Nekoliko vazokonstriktornih mehanizama u uslovima ishemije i reperfuzije je do sada opisano, uključujući naglašenu simpatičku stimulaciju preko alfa adrenergičkih receptora, povišene vrednosti angiotenzina II i faktora tumorske nekroze (TNF, engl. tumor necrosis factor), te sekreciju vazokonstriktornih supstanci kao što su tromboksan A2, endotelin i serotonin<sup>51, 92-95</sup>. Eksperimentalni podaci ukazuju na smanjen efekat acetilholina i bradikinina, koji u uslovima ishemije i ponovne reperfuzije nisu doveli do očekivane dilatacije arteriola<sup>96, 97</sup>, upućujući na poremećaj endotel-zavisnog mehanizma vazodilatacije. Dodatno, oksidativni stres i smanjena dostupnost azot monoksida (NO) takođe utiču na vazokonstrikciju malih krvnih sudova<sup>98, 99</sup>. Kontrakcija pericita, koji se nalaze na površini arteriola i venula, takođe utiče na vazokonstrikciju, i verovatno je simpatički regulisana<sup>100</sup>. Nekoliko studija pokazalo je da se periciti kontrahuju u uslovima ishemije miokarda, i da ishemijsko pre-kondicioniranje, ali i upotreba adenzina smanjuje stepen kontrakcije pericita, i time može da poboljša mikrovaskularnu funkciju<sup>101, 102</sup>.

Agregacija trombocita koji su aktivirani ishemijskim signalima, te nakupljanje eritrocita i neutrofila u kapilarima dovode do opstrukcije lumena na nivou koronarne mikrocirkulacije. Prisustvo agregata neutrofila i trombocita, i monocita i trombocita dokazano je unutar lumena malih koronarnih krvnih sudova, čime se objašnjava slika mikrovaskularne opstrukcije uprkos normalizaciji protoka kroz IRA<sup>103</sup>. Pored opstrukcije lumena zbog agregacije, aktivirani trombociti oslobađaju vazokonstriktorne supstance, čime se pojačava efekat na mikrovaskularnu disfunkciju.

### 1.3.3 Učestalost mikrovaskularne povrede nakon infarkta miokarda

Studije iz 1990-ih, kada je shvaćeno da uprkos reperfuziji u nivou epikardijalne arterije, postoje zone miokarda koje su i dalje neprokrvljene, upućivale su na stopu mikrovaskularne povrede od oko 25-50% prema nalazu kontrastne ehokardiografije<sup>25, 30</sup>, dok su kasniji rezultati pokazivali veliku heterogenost, od 10% do 90% u zavisnosti od dijagnostičkih metoda *no-reflow* fenomena<sup>51</sup>. Razlike u učestalosti zabeležene su zbog različitih metoda dijagnostike, ali i različitog vremenskog intervala nakon infarkta u kome je evaluirana mikrovaskularna povreda. Ndrpepa et al. u svom skorašnjem pregledu<sup>104</sup> navode detaljan opis različitih učestalosti *no-reflow* fenomena prema različitim dijagnostičkim metodama, kako je navedeno u naredna dva odeljka (1.3.3.1 i 1.3.3.2).

#### 1.3.3.1 Angiografska procena koronarnog protoka nakon primarne PCI

Nekoliko angiografskih metoda razvijeno je u prošlosti kako bi se na osnovu angiografske progresije kontrastnog sredstva kvantifikovao koronarni protok, i tako, u odsustvu epikardijalne stenozе, ocenio stepen mikrovaskularne rezistencije. TIMI (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) klasifikacija koronarnog protoka, na skali od 0 do 3, gde je 0 odsustvo protoka, a 3 normalan protok, pokazala je da i do jedne trećine bolesnika sa STEMI imaju TIMI protok <3, i da je usporen angiografski protok na kraju intervencije povezan sa nepovoljnom prognozom<sup>104, 105</sup>. Iako kvantifikacija protoka prema TIMI klasifikaciji na kraju primarne PCI, uključujući i precizno merenje broja sekvenci angiografskog snimka potrebnih da kontrastno sredstvo dođe do distalnih segmenata koronarne arterije (engl. *TIMI frame count*), jeste povezana sa kliničkim ishodima i oporavkom funkcije leve komore, ove metode nisu korelisale sa invazivnim indeksima mikrovaskularne rezistencije baziranih na direktnom merenju brzine koronarnog protoka<sup>106-108</sup>. Kod trećine bolesnika sa TIMI protokom 3, indetifikovan je nedovoljan protok na nivou koronarne mikrocirkulacije, dodatnim angiografaskim metodama koje kvantifikuju miokardnu perfuziju (engl. *myocardial perfusion grade*)<sup>109</sup>. Slično kao procena brzine protoka TIMI klasifikacijom, stepen prokrvljenosti miokarda (engl. *myocardial blush grade*), koji se takođe računa na skali od 0 do 3, i bazira se na angiografskoj proceni brzine ispiranja kontrasta nakon intrakoronarnog ubrizgavanja, nije pokazao povezanost sa drugim metodama za detekciju mikrovaskularne povrede, kao što je MVO na kardijalnoj magnetnoj rezonanci<sup>110</sup>. Korišćenje denzitometrije kako bi se bolje kvantifikovala brzina opacifikacije koronarnog stabla i ispiranja kontrastnog sredstva, kroz definisanje TIMI perfuzionog skora (engl. *TIMI myocardial perfusion grade*), pokazalo je da ovaj skor koreliše sa veličinom infarkta<sup>111</sup>. S obzirom na povezanost sa dugoročnom kliničkom prognozom, koja je kako za TIMI protok<sup>106, 108</sup>, pokazana i za *myocardial blush grade*<sup>112</sup>, i istovremeno disproporciju ovih angiografskih nalaza sa nalazom mikrovaskularne povrede na magnetnoj rezonanci i sa invazivnim indeksima mikrovaskularne rezistencije, jedan od zaključaka jeste da ove različite metode dijagnostikuju difunkcionalnost različitih komponenti koronarne cirkulacije. Kada govorimo o uticaju na post-infarktno remodelovanje i oporavak funkcije leve komore, za razliku od mikrovaskularne opstrukcije na magnetnoj rezonanci, ni TIMI protok ni *myocardial blush grade* nisu korelisali sa funkcionalnim parametrima leve komore nakon AIM<sup>113</sup>, čime se nameće zaključak da učestalost poremećenog protoka nakon primarne PCI, dijagnostikovanog opisanim angiografaskim metodama, ne možemo poistovetiti sa dijagnozom mikrovaskularne povrede putem CMR.

#### 1.3.3.2 Mikrovaskularna povreda na kardijalnoj magnetnoj rezonanci

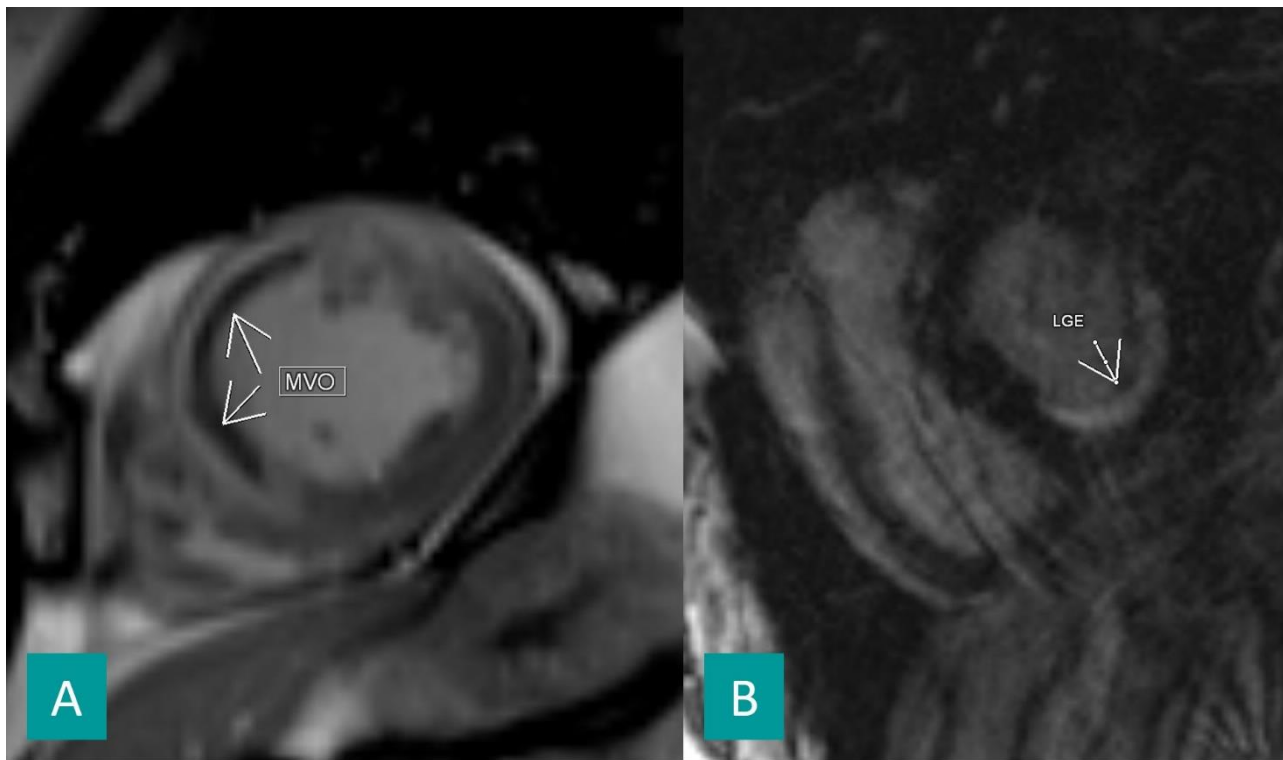
Kardijalna magnetna rezonanca (CMR, engl. *cardiac magnetic resonance*) njasesentivniji je metod detekcije mikrovaskularne opstrukcije (MVO, engl. *microvascular obstruction*), koji omogućava njenu preciznu kvantifikaciju i lokalizaciju unutar infarktne zone<sup>51, 56, 114</sup> (Slika 1.5). Upotrebom kardijalne magnetne rezonance, moguće je dakle istovremeno odrediti veličinu infarkta i postojanje MVO, što je u prognostičkom smislu važno jer su i MVO i veličina infarkta povezani

sa rizikom od smrti i pojave srčane slabosti u opservacionim analizama<sup>115</sup>, ali i u objedinjenoj analizi randomizovanih studija<sup>116</sup>. MVO se na CMR slikama prepoznaje kao tamna zona unutar hiperehogenog infarktne polja, i nastaje zbog nemogućnosti ulaska kontrastnog sredstva, gadolinijuma, u delove mikrocirkulacije. MVO dakle može da se evaluira neposredno po ubrizgavanju kontrastnog sredstva (*first pass*), nakon 2-3 minuta (engl. *early gadolinium enhancement*) ili nakon 10-15 minuta (LGE, engl. *late gadolinium enhancement*). Učestalost MVO veća je ukoliko se analizira nakon 2-3 minuta od ubrizgavanja kontrasta, jer tokom narednih 10-15 minuta kontrast difuzijom sporije dopire do zona gde postoji manji stepen opstrukcije<sup>117</sup>. U poređenju analizom pokazano je da LGE, dakle određivanje MVO nakon 10-15 minuta od ubrizgavanja kontrasta, bolje koreliše sa remodelovanjem leve komore i sa kliničkim događajima, od MVO koja dijagnostikuje već nakon 2-3 minuta od ubrizgavanja kontrasta<sup>51, 118, 119</sup>. Učestalost MVO kada se procenjuje metodom LGE iznosila je oko 50-60% u eri primarne PCI, što je u saglasju sa ranijim podacima iz ere fibrinolitičke terapije dobijenim na osnovu nalaza kontrastne ehokardiografije. Dalja transformacija iz MVO u strukturnu povredu mikrocirkulacije sa destrukcijom endotela i posledičnim prelivanjem eritrocita u miokard, prepoznaje se putem magnetne rezonance kao intrakranijalna hemoragija (IMH, engl. *intramyocardial hemorrhage*), i zabeležena je u 30-40% bolesnika sa STEMI nakaon rekanalizacije infarktne arterije<sup>56</sup>.

Mikrovaskularna povreda (MVI, engl. *microvascular injury*) je dakle krovni naziv koji obuhvata MVO i IMH. I dok se opstrukcija koronarne mikrocirkulacije uzrokovana distalnom embolizacijom, vazokonstrikcijom, agregacijom trombocita i migracijom leukocita smanjuje sa vremenom proteklom od primarne PCI, intramiokardna hemoragija predstavlja znak ireverzibilne destrukcije strukture malih krvnih sudova. Iako stepen zahvaćenosti leve komore sa MVO (u odnosu na ukupnu masu leve komore) proporcionalno povećava rizik od smrti i srčane slabosti, detekcija bilo kakve razmere MVO nakon AIM takođe jeste nezavisni prediktor smrti i srčane slabosti tokom 5 godina praćenja<sup>120</sup>. S obzirom na dokazanu korelaciju između postojanja MVO i veličine infarkta, u prognostičkom i terapijskom smislu značajne su studije koje su pokazale da je MVO prediktor nepovoljnih kliničkih ishoda, nezavisno od veličine infarkta<sup>121, 122</sup>, što MVO čini nezavisnim terapijskim ciljem, koji je odvojen od napora da se smanji ukupna veličina infarkta. Ovo je važno u kontekstu razmatranja predstavljenih u odeljku 1.2.2, gde je opisan neuspeh dosadašnjih kardioprotektivnih terapija, koje za cilj imale sprečavanje destrukcije kardiomiocita usled povrede izazvane ishemijskom i reperfuzijom, i pomeranje fokusa na koronarnu mikrocirkulaciju kao cilj kardioprotektivnih terapija<sup>46</sup>. IMH, kao krajnja faza mikrovaskularne povrede, poseduje prognostički potencijal nezavisno od MVO<sup>90, 123</sup>. Iako oba entiteta, MVO i IMH, utiču jedan na drugi, moguća je detekcija MVO bez dalje progresije ka IMH, dok se IMH javlja samo kod onih pacijenta gde postoji i MVO<sup>114</sup>. Nastankom IMH dolazi do ekstravaskularne kompresije na delove strukturno intaktne koronarne mikrocirkulacije, što povećava ukupnu mikrovaskularnu rezistenciju, dalje pogoršavajući MVO.

Vremensko praćenje razvoja mikrovaskularne povrede nakon infarkta miokarda pokazalo je evoluciju MVO i IMH tokom prvih nekoliko dana od primarne PCI. Najviši stepen MVO zabeležen je u prvih 4-12 časova nakon reperfuzije, s tim što se ovo stanje održavalo u naredna 2 dana, da bi se nakon toga smanjivalo do 10-og dana<sup>90</sup>. Kod onih bolesnika kod kojih je MVO perzistirala do 7-og dana, zabeleženo je nepovoljno remodelovanje leve komore u odnosu na bolesnike kod kojih MVO nije zabeležena posle 2-og dana<sup>124</sup>. Vrhunac IMH zabeležen je trećeg dana posle primarne PCI, sa tendencijom da se hemoragija posle smanjuje do 10-og dana nakon primarne PCI<sup>90</sup>. Prisustvo rezidualnog gvožđa, koje zaostaje u miokardu nakon raspadanjem eritrocita, povezano je sa protrahovanom inflamaciom i nepovoljnim remodelovanjem leve komore<sup>125, 126</sup>. Na eksperimentalnom modelu infarkta miokarda, pokazano je da je količina zaostalog gvožđa u miokardu povezana sa markerima inflamacije i nepovoljnim remodelovanjem leve komore<sup>125</sup>. U studiji koja je uključivala 203 bolesnika sa STEMI, urađeno je CMR ispitivanje nakon 2 dana i nakon 6 meseci. IMH je detektovana kod 36% bolesnika nakon 2 dana, a od ovih bolesnika, 59%

imalo je zaostalo intramiokardno gvožđe nakon 6 meseci<sup>127</sup>. Detekcija gvožđa u miokardu nakon 6 meseci od infarkta, povećavalo je 4 puta rizik od smrti ili srčane slabosti<sup>127</sup>.



Slika 1.5. Kardijalna magnetna rezonanca nakon infarkta miokarda sa (A) ili bez (B) mikrovaskularne opstrukcije (MVO). Panel A pokazuje sliku MVO, kao tamnu zonu unutar infarktne polja. Panel B pokazuje zonu infarkta, kao hiperehogeni segment nakon 10-15 minuta od ubrizgavanja gadolinijuma (LGE, engl. *late gadolinium enhancement*), i bez tamnih zona unutar infarktne polja, koje bi upućivale na MVO.

Značaj MVO potvrđen je u komparativnim studijama, u kojima je pokazano da je uticaj MVO na rizik od smrti ili srčane slabosti nezavisan od uticaja veličine infarkta na iste ishode<sup>120-122</sup>. Ovo je značilo da i kod manjih infarkta miokarda, prisustvo MVO može da ukazuje na lošu prognozu. Međutim, relevantnost ovih podataka za svakodnevnu praksu, u smislu stratifikacije bolesnika i razvoja ciljanih terapije, ostaje pod znakom pitanja. Za ovakav zaključak postoje dva razloga. Prvi se odnosi na vreme kada se CMR sprovodi nakon AIM. Naime, u velikoj većini studija, CMR je urađen u vremenskom prozoru između 2 i 7 dana nakon primarne PCI<sup>56</sup>. Nasuprot ovoj činjenici stoje podaci o evoluciji mikrovaskularne povrede tokom prvih 2-7 dana, uključujući i vrhunac intramiokardne hemoragije oko trećeg dana nakon STEMI<sup>56, 57</sup>. Dakle, podaci dobijeni na osnovu jednog CMR snimanja ne oslikavaju dinamiku promena u funkciji koronarne mikrocirkulacije, što može da smanji potencijal CMR ispitivanja za stratifikaciju bolesnika prema riziku od razvoja različitih stepena mikrovaskularne povrede. Drugo, klinička realnost često zahteva brzo terapijsko delovanje, koje se podstiče upotrebom binarnih graničnih vrednosti. Dosadašnje studije nisu definisale jasne granične vrednosti MVO, koje bi bile povezane sa kliničkim ishodima i koje bi sledstveno mogle da predstavljaju prag za uvođenje ciljanih terapija. Opisane granične vrednosti variraju od bilo koje veličine do MVO koja zauzima  $\geq 2.6\%$  leve komore<sup>120</sup>. U svrhu efikasnije upotrebe CMR u stratifikaciji bolesnika prema riziku od smrti ili srčane slabosti, potrebno je dakle standardizovati optimalno vreme nakon infarkta miokarda i odgovarajuće granične vrednosti koje su povezane sa kliničkim ishodima.

U uslovima infrastrukturnih ograničenja, stratifikacija bolesnika na osnovu nalaza CMR može da bude zamenjena invazivnim dijagnostičkim metodama, koje sa jedne strane korelišu sa nalazom magnetne rezonance, a sa druge strane pružaju mogućnost stratifikacije bolesnika odmah po rekanalizaciji infarktne arterije u sali za kateterizaciju<sup>128</sup>.

## 1.4. DIJAGNOSTIKA I KLINIČKI ZNAČAJ DISFUNKCIJE KORONARNE MIKROCIRKULACIJE NAKON PRIMARNE PCI

### 1.4.1 Pojam i klinički značaj disfunkcije koronarne mikrocirkulacije

Pojam mikrovaskularne opstrukcije predstavlja iskorak u odnosu na pojam *no-reflow* fenomena, u kontekstu razumevanja patofiziologije nedovoljne perfuzije miokarda uprkos rekanalizaciji epikardijalne arterije. Dok je *no-reflow* angiografski definisan i time nedovoljno senzitivna za evaluaciju stanja mikrocirkulacije (kako je opisano u odeljku 1.3.3.1), pojam MVO nastao je pre svega na osnovu CMR slika neprokrvljenih zona unutar irigacionog polja rekanalisane infarktne arterije. Nedovoljna progresija kontrasta unutar ovih MVO zona posledica je najverovatnije teškog stepena povrede miokarda sa istovremenom obliteracijom mikrocirkulacije, tako da kontrast ne dopire do miokarda, što jeste slučaj u ostatku infarktne zone, gde kontrastno sredstvo prolazi kroz membranu destruisanih kardiomiocita i kreira sliku hiperehogenosti na magnetnoj rezonanci<sup>32</sup>. MVO ne podrazumeva dakle nužno samo koncept zapušanih mikro-krvnih sudova, kroz distalnu embolizaciju ili in-situ trombozu (kako je opisano u odeljcima 1.3.2.1 i 1.3.2.2), već i prekid kontinuiteta endotelne ćelije, destrukciju kapilara i posledično intramiokardnu hemoragiju (IMH), što su komponente ukupne povrede miokarda nastale usled produženog perioda ishemije i reperfuzije. Zbog ovoga, mikrovaskularna povreda (MVI, engl. *microvascular injury*) predstavlja širi pojam, koji obuhvata ove različite procese, kako opstrukciju lumena malih krvnih sudova zbog vazokonstrukcije, distalne embolizacije, in-situ tromboze ili nagomilavanja inflamatornih ćelija, tako i strukturnu dezintegraciju endotelne ćelije i same mikrocirkulacije<sup>32</sup>. Na kraju, pojam disfunkcije koronarne mikrocirkulacije (CMD, engl. *coronary microvascular dysfunction*) predstavlja najširi aspekt koji obuhvata zajedno *no-reflow*, MVO, IMH i MVI, i označava ukupnu funkcionalnost koronarne mikrocirkulacije, koja može da bude smanjena iz razloga opstrukcije lumena (MVO), ekstravaskularne kompresije (IMH) ili drugih mehanizama povrede miokarda usled ishemije i reperfuzije (MVI)<sup>32</sup>.

Pojam disfunkcije koronarne mikrocirkulacije objedinjuje dakle strukturne i funkcionalne promene na nivou malih krvnih sudova srca koje za rezultat imaju poremećaj koronarnog protoka i posledično su povezane sa pojavom ishemije miokarda<sup>129, 130</sup>. CMD se smatra odgovornim za pojavu ishemije miokarda kod bolesnika bez značajnih suženja epikardijalnih koronarnih arterija (INOCA, engl. *ischemia with non-obstructive coronary arteries*), ali i u sklopu drugih kardiovaskularnih oboljenja, uključujući valvularna oboljenja, kardiomiopatije i srčanu slabost, posebno srčanu slabost sa očuvanom ejakcionom frakcijom (HFpEF, engl. *heart failure with preserved ejection fraction*)<sup>131, 132</sup>. Zajednički imenitelj ovim stanjima u većini dosadašnjih ispitivanja jeste bila smanjena koronarna rezerva protoka (CFR, engl. *coronary flow reserve*), kao pokazatelj CMD. Kod bolesnika sa INOCA, CFR < 2 bio je povezan sa neželjenim kardiovaskularnim događajima tokom praćenja<sup>133, 134</sup>. Kod bolesnika u akutnoj fazi Takocubo kardiomiopatije zabeležen je smanjen CFR<sup>135, 136</sup>, dok je angiografski usporen protok, kao surogat mikrovaskularne disfunkcije, bio povezan sa lošijim kliničkim ishodima<sup>137</sup>. U skorašnjoj analizi 202 bolesnika sa HFpEF, 75% je imalo smanjenu koronarnu rezervu, definisanu kao CFR < 2,5 na transtoraknoj dopler ehokardiografiji, koja je bila povezana sa povišenim rizikom od smrti i pogoršanja srčane slabosti<sup>138, 139</sup>. Funkcija koronarne mikrocirkulacije poremećena je u različitim stepenima kod bolesnika sa aortnom stenozom, i smanjena koronarna rezerva (CFR < 2,1) povezana je sa višom stopom neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom 9-godišnjeg praćenja ovih bolesnika<sup>140, 141</sup>. Smanjena rezerva protoka krvi u miokard povezana je sa nepovoljnom prognozom

bolesnika sa hipertrofičnom kardiomiopatijom (HCM, engl. *hypertrophic cardiomyopathy*)<sup>142</sup> i kod bolesnika sa dilatativnom kardiomiopatijom bez epikardijalne koronarne bolesti<sup>143</sup>.

CMD kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda povezana je sa nepovoljnim kliničkim ishodom, i to tokom kratkoročnog i dugoročnog praćenja, nezavisno od indeksa za procenu stanja koronarne mikrocirkulacije<sup>144-147</sup>. Iako su mehanizmi ove povezanosti nedovoljno istraženi, dosadašnje studije upućuju na vezu između CMD i veličine infarkta<sup>124, 148</sup>, dok je veličina infarkta sa druge strane povezana sa povišenim rizikom od razvoja srčane slabosti i na kraju mortaliteta<sup>116</sup>.

Koncept rane stratifikacije bolesnika prema postojanju CMD u sali za kateterizaciju, uprkos angiografski uspešnoj rekanalizaciji infarktne arterije, zasnovan je na mogućnosti invazivne dijagnostike CMD odmah po završetku primarne PCI<sup>128</sup>. Za razliku od detekcije MVO putem CMR, gde je zbog infrastrukturne i vremenske ograničenosti dijagnoza disfunkcije koronarne mikrocirkulacije odložena i limitirana resursima magnetne rezonance, invazivna dijagnostika, najčešće putem intrakoronarne žice sa procenom brzine koronarnog protoka odmah nakon implantacije stenta, otvara vrata rane dijagnoze CMD i mogućeg planiranja ciljane terapije.

#### 1.4.2 Invazivna dijagnostika disfunkcije koronarne mikrocirkulacije

Invazivna procena brzine protoka krvi vrši se putem specijalno dizajniranih intrakoronarnih žica, Dopler ili termodilucionom metodom. U oba slučaja žice istovremeno sa procenom brzine protoka mere i pritisak u koronarnoj arteriji. Dopler metodom se vrši direktno merenje srednje vršne brzine protoka krvi (APV, engl. *average peak velocity*) u distalnom delu rekanalisane infarktne arterije. Termodilucionna metoda počiva na merenju srednjeg vremena (Tmn, engl. *mean transit time*) koje protekne do promene u temperaturi krvi, a koja nastaje kao posledica intrakoronarnog ubrizgavanja 3 mililitra fiziološkog rastvora. Kombinacijom podataka koji se dobijaju istovremenim merenjem distalnog koronarnog pritiska i procene brzine protoka, izračunavaju se različiti indeksi funkcije koronarne mikrocirkulacije, uključujući koronarnu rezervu protoka (CFR, engl. *coronary flow reserve*), indeks mikrocirkulatorne rezistencije (IMR, engl. *index of microcirculatory resistance*) i hiperemijsku mikrovaskularnu rezistenciju (HMR, engl. *hyperemic microvascular resistance*) (Slika 1.6). Skorašnji pregledni rad, Milašinović et al.<sup>62</sup>, koji je objedinio podatke o potencijalu različitih indeksa za procenu funkcije koronarne mikrocirkulacije da stratifikuju bolesnike prema riziku od nepovoljnih ishoda nakon infarkta miokarda, pokazao je da je u ranijim studijama korišćen pre svega CFR i HMR, dobijeni Dopler metodom, dok se većina skorijih istraživanja fokusirala na IMR, dobijen termodilucionim metodom<sup>62, 128</sup>. U narednim odeljcima, 1.4.2.1, 1.4.2.2 i 1.4.2.3, predstavljeni su podaci za CFR, HMR i IMR iz preglednog rada Milašinović et al.<sup>62</sup>.

##### 1.4.2.1 Koronarna rezerva protoka

Pojam CFR podrazumeva kvantifikaciju porasta koronarnog protoka u uslovima povećane potražnje za kiseonikom, što je posledica povećanog stresa na miokard ili farmakološki indukovane hiperemije. Invazivno merenje CFR predstavlja odnos srednje vršne brzine protoka (APV, engl. *average peak velocity*), merene intrakoronarnom žicom sa Dopler signalom, u bazalnim i hiperemijskim uslovima<sup>149</sup>. Drugi način invazivnog merenja CFR jeste putem intrakoronarne žice koja uz pomoć proksimalnog i distalnog senzora detektuje razliku u temperaturi nakon ubrizgavanja 3 mililitra fiziološkog rastvora u koronarnu arteriju, računajući srednje vreme koje protekne do promene u temperaturi (Tmn, engl. *mean transit time*)<sup>150</sup>. Kraće vreme prolaska predstavlja surogat veće brzine protoka, te se CFR izračunava poređenjem vremena prolaska (Tmn) u bazalnim vs. hiperemijskim uslovima. Promene u vrednostima CFR oslikavaju ukupnu sposobnost koronarnog stabla da omogući nesmetan protok krvi. CFR time uzima u obzir kako epikardijalna suženja tako i otpor na nivou mikrocirkulacije. Uporedna analiza vrednosti CFR dobijenih Dopler ili termodilucionom metodom pokazala je: 1) veći uspeh merenja sa termodilucionom metodom, gde



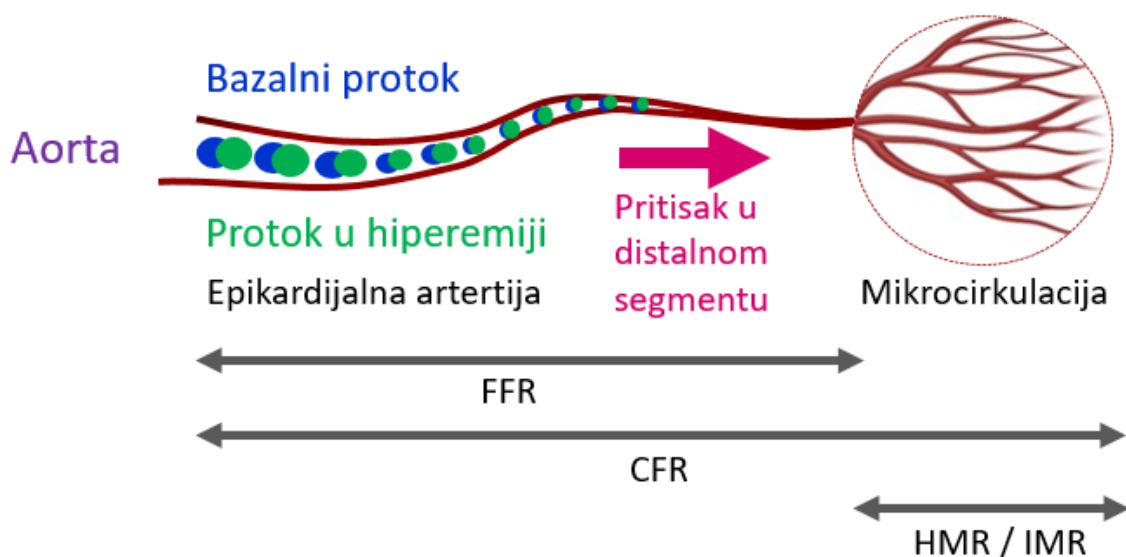
je uspešnost merenja iznosila do 95%, dok je uspešnost merenja Dopler metodom bila od oko polovine do dve trećine slučajeva, te 2) veći raspon vrednosti CFR dobijenih termodilucionom (0.9 – 7.1) od vrednosti dobijenih Dopler metodom (1.1 – 4.3)<sup>150-152</sup>.

$$\frac{\text{Pritisak u distalnom segmentu koronarne arterije (Pd)}}{\text{Pritisak u aorti (Pa)}} = \text{FFR}$$

$$\frac{\text{Pd}}{\text{Protok u hiperemiji}} = \frac{\text{Pd}}{\text{APV u hiperemiji}} = \text{HMR}$$

$$\frac{\text{Pd}}{\text{Protok u hiperemiji}} = \text{Pd} \times \text{vreme prolaska (Tmn)} = \text{IMR}$$

$$\frac{\text{Protok u hiperemiji}}{\text{Bazalni protok}} = \frac{\text{Tmn}}{\text{Tmn}} = \frac{\text{APV u hiperemiji}}{\text{APV bazalno}} = \text{CFR}$$



Slika 1.6. Razlike u načinu određivanja koronarne rezerve protoka (CFR, engl. *coronary flow reserve*) i indeksa mikrovaskularne rezistencije (IMR, engl. *index of microcirculatory resistance* ili HMR, engl. *hyperemic microvascular resistance*). Frakciona rezerva protoka (FFR, engl. *fractional flow reserve*) predstavlja gradijent pritiska između aorte i distalne koronarne arterije u uslovima hiperemije, i time kvantifikuje opstrukciju protoka u nivou epikardijalne arterije. CFR označava ukupnu sposobnost koronarnog stabla da poveća protok, uzimajući u obzir opstrukciju na nivou epikardijalne arterije i otpor na nivou mikrocirkulacije. Formule za računanje HMR i IMR omogućavaju evaluaciju funkcije mikrocirkulacije, odvojeno od stanja epikardijalne arterije, s obzirom da kombinuju maksimalnu brzinu protoka u hiperemiji sa izmerenim pritiskom u distalnom segmentu koronarne arterije.

Skorašnja, do sada najveća uporedna analiza, koja je uključivala 154 bolesnika, sa merenjem CFR Dopler i termodilucionom metodom u ukupno 250 koronarnih arterija, pokazala je značajnu, ali slabu korelaciju vrednosti dobijenih sa ova dva različita metoda ( $r = 0.36$ ;  $P < 0.0001$ )<sup>153</sup>. Termodiluciona metoda je pokazivala više vrednosti CFR u odnosu na Dopler metodu, kod istih bolesnika, u proseku za  $0,59 \pm 1,24$ , s tim da je diskrepanca bila veća kod viših vrednosti CFR<sup>153</sup>. Zaključak ove studije bio je da trenutni prag termodilucionog CFR od 2.0 nije dovoljno senzitivna za detekciju mikrovaskularne bolesti, te da bi trebalo da se izjednači sa pragom Doplerom dobijenog CFR od 2.5<sup>153</sup>. Ovi rezultati predstavljaju potvrdu ranijih istraživanja, koji su poredili dva metoda za merenje CFR u odnosu na prihvaćeni zlatni standard, a to je procena protoka krvi PET (engl. *positron emission tomography*) skenerom. Naime, korelacija vrednosti CFR dobijenih Dopler metodom sa rezervom protoka na PET skeneru bila je jača ( $r=0,82$ ) u odnosu na korelaciju sa vrednostima CFR dobijenim termodilucionom metodom ( $r=0,55$ ), takođe sa tendencijom termodilucionog metoda da precenjuje povišene vrednosti CFR<sup>152</sup>.

Studije iz ranih 2000-ih pokazale su da niže vrednosti CFR, izmerene u infarktnoj arteriji nakon njene rekanalizacije, korelišu sa remodelovanjem leve komore i da je CFR bliže povezana sa stepenom oparavka srčane funkcije nakon infarkta miokarda od angiografskih parametara kao što je TIMI protok<sup>154-156</sup>. Niske vrednosti CFR ( $\leq 1.3$ ) u infarktnoj arteriji na kraju primarne PCI takođe su povezane sa rizikom od nastanka srčane slabosti tokom indeksne hospitalizacije, ali i tokom praćenja<sup>157</sup>. U drugoj studiji, tokom 10-godišnjeg praćenja, kod bolesnika sa vrednostima CFR  $< 1,5$  u infarktnoj arteriji postojao je numerički trend ka povišenoj stopi mortaliteta, dok je statistička značajnost pokazana za vrednosti CFR  $< 2.1$  u referentnim, neinfarktним arterijama<sup>158</sup>. I dok je opisana veza između CFR i kliničkih ishoda bazirana na ranijim studijama sa Dopler metodom, skorašnja istraživanja pokazala su da CFR  $< 2$  u infarktnoj arteriji, dobijen termodilucionom metodom, ima senzitivnost od 79%, i veoma nisku specifičnost od 34%, da predvidi mikrovaskularnu opstrukciju na magnetnoj rezonanci<sup>147</sup>.

Ukupno gledano, činjenica da CFR oslikava ne samo stanje koronarne mikrocirkulacije, nego i rezidualnu opstrukciju infarktne epikardijalne arterije nakon primarne PCI (slika 1.6), dovela je do razvoja preciznijih indeksa mikrovaskularne funkcije, koji bi bolje korelisali sa nalazom strukturnih promena na magnetnoj rezonanci.

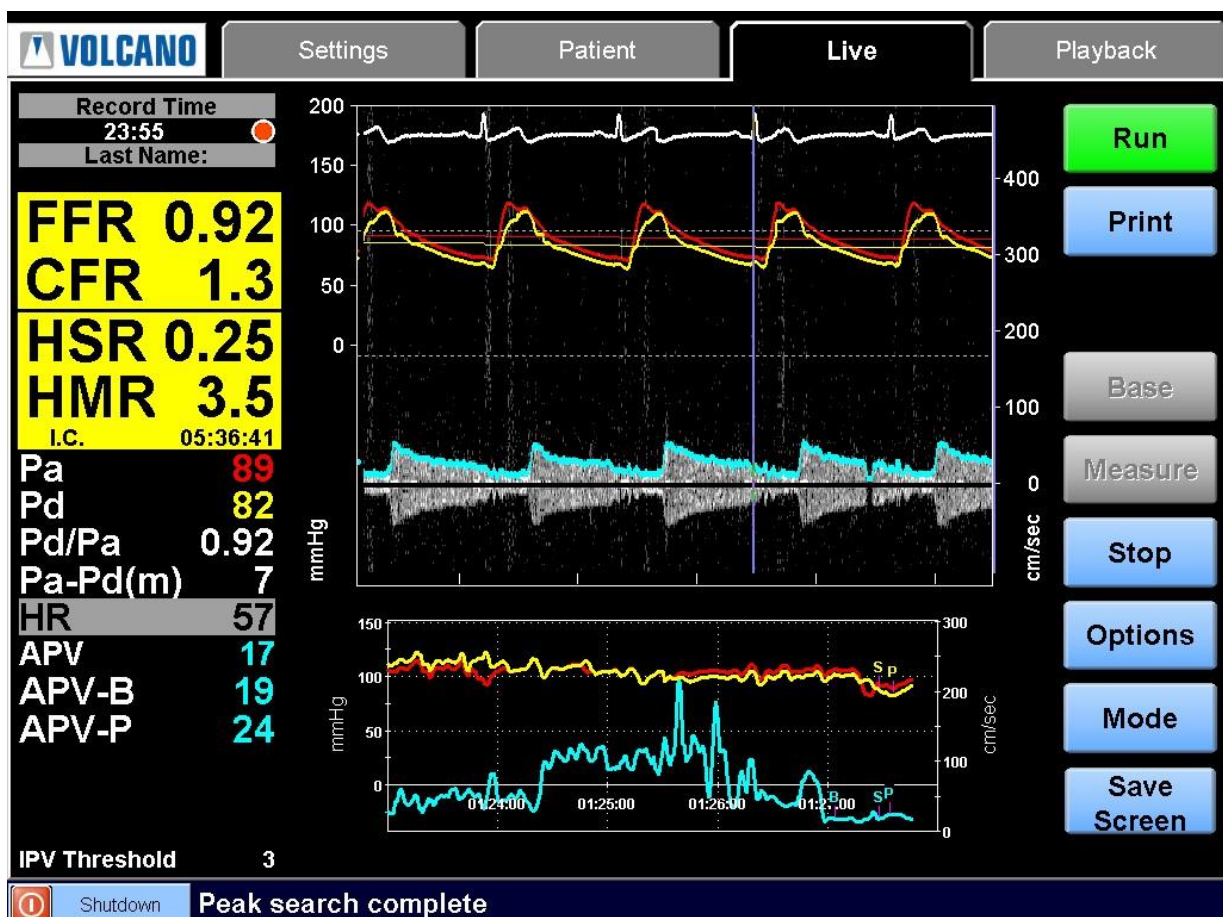
#### 1.4.2.2 Hiperemijska mikrovaskularna rezistencija dobijena Dopler metodom

Za razliku od CFR, HMR je koncipiran kao mera samo mikrovaskularne funkcije bez uticaja epikardijalnog segmenta koronarnog stabla na dobijene vrednosti, i računa se kao odnos pritiska u distalnom segmentu koronarne arterije i srednje vršne brzine protoka u uslovima hiperemije (Slika 1.6 i 1.7). Uporedna analiza pokazala je bolju povezanost HMR ( $> 3$  mmHg/cm/s) sa sa kliničkim ishodima nakon AIM od CFR ( $< 1.5$ )<sup>159</sup>.

Kod bolesnika sa STEMI, visoke vrednosti HMR, izmerene odmah nakon primarne PCI, u rekanalisanjoj infarktnoj arteriji, povezane su sa pojavom MVO na magnetnoj rezonanci, a optimalan prag za predviđanje MVO bile su vrednosti HMR  $\geq 2.5$  mmHg/cm/s<sup>160</sup>. U ranijim istraživanjima, dokumentovana je povezanost HMR i veličine infarkta<sup>148</sup>, a HMR vrednosti  $> 2.82$  su takođe povezane sa povišenim rizikom od smrti i srčane slabosti tokom 8-godišnjeg praćenja<sup>161</sup>.

Istovremenim merenjem distalnog pritiska u koronarnoj arteriji i srednje brzine vršnog protoka Dopler metodom, moguće je izračunati dodatne indekse mikrovaskularne rezistencije, kao što su dijastolna kriva brzine protoka i pritiska (IHDVPS, engl. *instantaneous hyperaemic diastolic flow velocity-pressure slope*) i pritisak pri nultom protoku (PzF, engl. *pressure at zero flow*). Ova dva indikatora funkcije koronarne mikrocirkulacije se konceptualno oslanjaju na linearnost veze između protoka i pritiska u srednjem i kasnom delu dijastole. Histopatološka studija uzoraka biopsije miokarda, kod bolesnika kod kojih su prethodno određene vrednosti IHDVPS i PzF,

pokazala je vezu između ova dva parametra i strukturnih promena koronarne mikrocirkulacije, izraženih kroz smanjenu mrežu kapilara i obliteraciju arteriola<sup>162</sup>. Međutim, iako je pokazano da vrednosti IHDVPS i PzF korelišu kod bolesnika sa STEMI<sup>160</sup>, samo je PzF korelisao sa veličinom infarkta i postojanjem MVO na magnetnoj rezonanci<sup>148, 160, 163</sup>. U poređenju sa CFR, PzF bolje stratifikuje bolesnike nakon AIM prema stepenu oporavka funkcije leve komore<sup>163</sup>. Takođe, u poređenju sa drugim indeksima mikrovaskularne rezistencije, PzF je pokazao prednost u predviđanju velike zone infarkta ( $\geq 24\%$  od ukupne mase leve komore), sa AUC=0.94 u skorašnjoj studiji, prema AUC=0.74 za HMR AUC=0.54 za IMR<sup>164</sup>. Važnost ove studije ogleda se u činjenici da je predviđena velika zona infarkta ( $\geq 24\%$  od ukupne mase leve komore) ranije povezana sa povišenim rizikom od mortaliteta<sup>165</sup>, a prag PzF koji je optimalno predviđao ovu veliku, klinički relevantnu zonu infarkta, bio je  $>42\text{mmHg}$ <sup>164</sup>. Za razumevanje opisanog uspeha PzF, da bolje od HMR i IMR predvidi veliki infarkt, važno je razumevanje formule ovog indeksa, koji konceptualno predstavlja tačku u regresionoj analizi vrednosti APV i distalnog koronarnog pritiska, gde je APV nula (Slika 1.8). Dakle, PzF je vrednost pritiska u distalnom segmentu koronarne arterije, u trenutku kada bi protok kroz tu arteriju prestao, i time predstavlja skup faktora koji bi doveli do zatvaranja malih, intramiokardno pozicioniranih, krvnih sudova, uključujući ektravaskularne faktore, kao što su miokardni edem i hemoragija, ali i povišen enddiastolni pritisak. U prilog ovome idu istraživanja koja su pokazala jaku korelaciju između PzF i povišenog pritiska punjenja leve komore, kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda<sup>166</sup>.



Slika 1.7. Prikaz zapisa intrakoronarnog merenja srednje vršne brzine protoka (APV, *engl. average peak velocity*) Dopler metodom (plava kriva koja oivičava Dopler signal). Crvena (aorta) i žuta (distalni deo koronarne arterije) kriva predstavljaju simultano merenje pritiska, čije vrednosti, zajedno sa vrednostima APV služe da se izračuna FFR, CFR i HMR (žuto polje u gornjem levom uglu slike).

#### 1.4.2.3 Indeks mikrocirkulatorne rezistencije dobijen termodilucionom metodom

Kao i HMR, IMR predstavlja meru funkcije koronarne mikrocirkulacije, nezavisno od epikardijalnih suženja, i dobija se deljenjem distalnog koronarnog pritiska sa brzinom protoka u hiperemiji. Za razliku od HMR, koji je rezultat direktnog merenja brzine koronarnog protoka Dopler metodom, IMR se dobija termodilucionom metodom, gde je brzina protoka inverzno proporcionalna vremenu do promene u temperaturi između prokismalnog i distalnog senzora na intrakoronarnoj žici (Slika 1.8). IMR je za razliku od CFR, nezavisan od srčane frekvence i bazalnog protoka<sup>167</sup>, a u prisustvu epikardijalnih suženja, vrši se korekcija nalaza u zavisnosti od stepena suženja i protoka iz kolaterala<sup>168, 169</sup>, ali je ovde važno napomenuti da kada se radi o upotrebi IMR kod bolesnika sa AIM, najčešće se radi o proceni funkcije koronarne mikrocirkulacije nakon uspšene procedure na IRA, bez rezidualnih značajnih suženja. IMR i HMR vrednosti imaju umerenu korelaciju ( $r=0.41$ ) u skorašnjoj studiji koja je uključivala kako bolesnike sa AIM tako i one sa prezentacijom stabilne koronarne bolesti<sup>170</sup>.

U poređenju sa CFR, slično kao što je prethodno pokazano za HMR, IMR je bolji prediktor neželjnih događaja, pre svega smrti i srčane slabosti<sup>171</sup>. Razlog za ovu diskrepancu može da leži u činjenici da IMR koreliše sa veličinom ukupne mase vijabilnog miokarda u teritoriji arterije u kojoj se meri, za razliku od CFR<sup>172</sup>, koji deluje da pre svega oslikava funkcionalnost onog dela vaskularnog stabla koji je očuvan, nezavisno od veličine. Uzevši u obzir različite patofiziološke osnove, kombinacija ova dva parametra (CFR i IMR) merenjem na kraju primarne PCI pokazala je veliki kapacitet da predvidi MVO na magnetnoj rezonanci ( $AUC=0.941$ )<sup>173</sup>. Uzevši u obzir vrednosti praga za IMR i CFR definisanih u ovoj studiji, svi bolesnici sa  $IMR>36$  i dodatno  $CFR\leq 1.7$  su imali MVO, dok u slučaju da su merenja pokazala  $IMR\leq 36$  i  $CFR>1.7$  nije bilo MVO ni u jednom slučaju<sup>173</sup>. U jednoj od uprednih analiza ova dva parametra, IMR je bio povezan sa MVO, intramiokardnom hemoragijom i veličinom infarkta, nevezano od efekta smanjenog CFR<sup>171</sup>.

Vrednosti IMR same po sebi dakle jesu prediktor pojave MVO na CMR-u<sup>173, 174</sup>. Objedinjena analiza 6 studija, koje su obuhvatile ukupno 288 bolesnika, povezala je  $IMR>41$  na kraju primarne PCI sa velikom verovatnoćom razvoja MVO na CMR nakon nekoliko dana<sup>175</sup>. Potvrda o značaju određivanja IMR odmah na kraju primarne PCI, stigla je i iz studije koja je pokazala da su više vrednosti IMR povezane sa većim stepenom MVO u odnosu na ukupnu masu LK<sup>176</sup>. IMR je pored MVO povezan i sa veličinom infarkta<sup>171, 177</sup>, te remodelovanjem leve komore i stepenom njenog funkcionalnog oporavka<sup>178, 179</sup>. Pored predviđanja promena u strukturi i funkciji leve komore IMR je takođe povezan sa kliničkim događajima, kako sa ranim komplikacijama AIM, kao što su kardiogeni šok, plućni edem, ruptura miokarda i maligne aritmije<sup>180</sup>, tako i sa dugoročnim rizikom od nastanka srčane slabosti<sup>181</sup>. Važno je napomenuti da je  $IMR>40$  bio prediktor kliničkih ishoda, smrti i srčane slabosti, nezavisno od povezanosti sa veličinom infarkta<sup>147</sup>. Ovaj podatak ide u prilog razmatranjima da IMR može da bude poseban terapijski cilj, oslikavajući disfunkciju koronarne mikrocirkulacije kao samostalnog faktora u prognozi bolesnika nakon STEMI.

Iz do sada opisanog sledi da određivanje IMR na kraju primarne PCI može da stratifikuje bolesnike, najčešće na osnovu praga  $IMR>40$ , na one sa visokim ili niskim rizikom od MVO, što objašnjava i povezanost IMR sa veličinom infarkta, remodelovanjem i funkcionalnim oporavkom leve komore, te kliničkim događajima<sup>147, 180-182</sup>. Međutim, zbog prikazane multifaktorijalnosti mikrovaskularne povrede u odeljku 1.3.2, moguće je razumeti da različite dijagnostičke metode stavljaju akcenat na različite mehanizme mikrovaskularne povrede. Skorašnja analiza je tako pokazala neslaganje između IMR (sa pragom od 40) i postojanja MVO na magnetnoj rezonanci, a čak polovina bolesnika sa dokazanom MVO imala je  $IMR<40$ <sup>183</sup>. Važno je međutim napomenuti da su u istoj studiji bolesnici za MVO i  $IMR>40$  imali čak 11 puta veći rizik od razvoja velikog infarkta miokarda ( $\geq 25\%$  mase LK), što je priznati prediktor mortaliteta nakon AIM<sup>165</sup>, od onih bolesnika bez MVO i sa  $IMR<40$ , još jednom potvrđujući sinergistički efekat različitih indeksa na

kliničku prognozu. Interesantan podatak je takođe da bez obzira na pojavu MVO, IMR <40 na kraju primarne PCI bio je povezan sa većim smanjenjem veličine infarkta nakon 6 meseci u odnosu na akutno merenje<sup>183</sup>.

Pored IMR nekoliko drugih indeksa funkcije koronarne mikrocirkulacije dobijaju se analizom termodilucionih kriva (Slika 1.9). Rezerva mirkovaskularne rezistencije (RRR, engl. *resistive reserve ratio*), procenjuje funkcionalni kapacitet mikrocirkulacije da smanji rezistenciju u uslovima hiperemije u odnosu na bazalne, i izračunava se kao odnos bazalne rezistencije ( $Pd \times T_{mn}$  u bazalnim uslovima) i IMR ( $Pd \times T_{mn}$  u uslovima hiperemije). U prilog validnosti ovog koncepta, pokazano je da je RRR niži kod bolesnika sa STEMI u poređenju sa stabilnom formom koronarne bolesti<sup>184</sup>, što se slaže sa osnovnim opažanjem, na kome se baziraju sva do sada navedena relevantna istraživanja uključujući CFR, HMR i IMR, a to je smanjen kapacitet dilatacije mikrocirkulacije u uslovima infarkta miokarda. RRR je u nekoliko studija, kao i IMR, povezan sa pojavom MVO, IMH i veličinom infarkta, a takođe je označen i kao prediktor razvoja i/ili pogoršanja srčane slabosti nakon AIM<sup>171, 177</sup>.

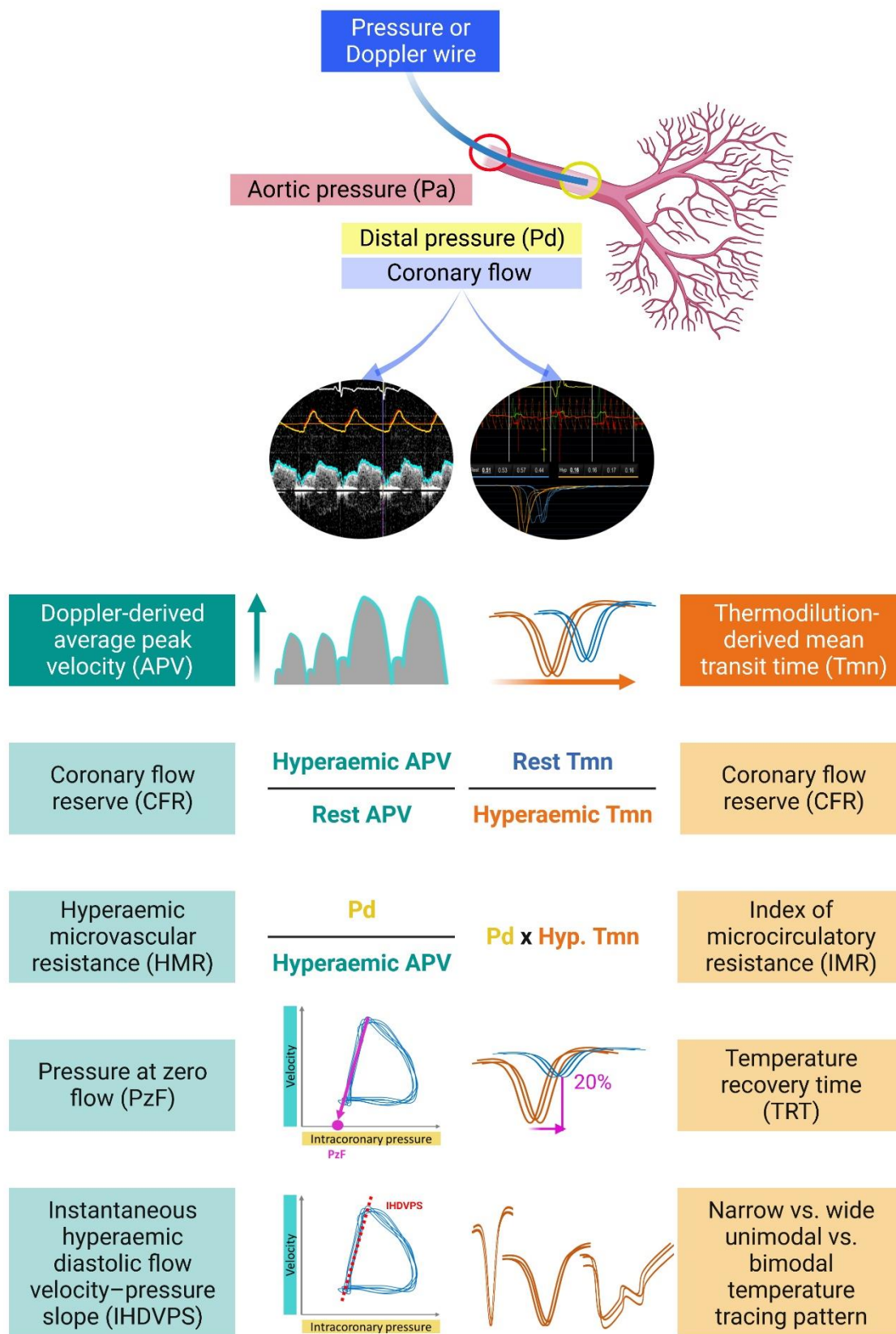
Detaljnijom analizom trajanja i oblika termodilucionih kriva dobijaju se dodatni indeksi koji su ispitani kod bolesnika sa STEMI, sa istim ciljem ranog predviđanja MVO, veličine infarkta, remodelovanja i funkcionalnosti LK i na kraju kliničkih ishoda. Termodiluciono vreme oporavka (TRT, engl. *temperature recovery time*) se izračunava kao vremenska razlika između trenutka minimalne izmerene temperature u hiperemiji i trenutka na 20% od temperature koje se meri u bazalnim uslovima. TRT je bio povezan sa MVO nezavisno od CFR i IMR, i bio je prediktor smrti i srčane slabosti tokom petogodišnjeg praćenja u istoj studiji<sup>185</sup>. Vizuelna analiza oblika termodilucione krive i podela na uzak unimodalni, širok unimodalni i bimodalni (Slika 1.9), pokazala je da su vrednosti IMR povišene kod bolesnika sa širokim unimodalnim i bimodalnim krivama<sup>174</sup>. Ista studija pokazala je da bimodalnost termodilucione krive koreliše sa pojavom MVO. Tokom petogodišnjeg praćenja, bimodalnost termodilucione krive povezana je sa višim rizikom od smrti i srčane slabosti, nezavisno od koegzistencije sa IMR>40<sup>186</sup>. Prezentovani podaci koji pokazuju nezavisnost TRT i oblika termodilucione krive od istovremeno izračunatih vrednosti IMR, idu u prilog činjenici da različiti indeksi u različitoj meri odgovaraju različitim mehanizmima mikrovaskularne povrede.

Ukupno gledano, opisani dokazi u odeljcima 1.4.2.1, 1.4.2.2 i 1.4.2.3 upućuju na činjenicu da invazivna dijagnostika mikrovaskularne disfunkcije, sa Dopler ili termodilucionom metodom (slika 1.9), odmah nakon uspešne rekanalizacije infarktne arterije primarnom PCI, koreliše sa slikom MVO na magnetnoj rezonanci, te da stratifikuje bolesnike prema riziku od razvoja velikog infarkta miokarda, snižene funkcije leve komore, i nepovoljnih kliničkih ishoda. Tabela 1 prikazuje rezultate studija koje su ispitivale mogućnost CFR, HMR, IMR i njihovih derivata da stratifikuju bolesnike prema riziku od nepovoljnih kliničkih ishoda, pre svega smrti i razvoja srčane slabosti, a Slika 1.9 osnovne indekse mikrovaskularne rezistencije i njihove glavne derivate.



Slika 1.8. Prikaz zapisa intrakoronarne evaluacije brzine protoka indirektnom, termodilucionom metodom, sa procenom vremena koje protekne do promene temperature između proksimalnog i distalnog senzora (Tmn, engl. *mean transit time*). Plava kriva u donjem polju slike označava pad temperature na mestu distalnog senzora (y-osa) nakon ubrigavanja 3 mililitra fiziološkog rastvora u bazalnim uslovima, dok narandžasta kriva označava promenu u temperaturi tokom hiperemije. X-osa predstavlja vreme proteklo do pada temperature, a kraće vreme (Tmn) u hiperemiji, u kontekstu inverzne proporcionalnosti sa brzinom protoka, označava veću brzinu koronarnog protka u hiperemiji. Crvena (aorta) i zelena (distalni deo koronarne aterije) kriva u gornjem polju slike, predstavljaju simultano merenje pritiska, čije vrednosti, zajedno sa vrednostima Tmn služe da se izračuna FFR, CFR i HMR (vrednosti su prikazane u desnom gornjem uglu slike).





Slika 1.9. Pregled ispitivanih invazivnih indeksa mikrovasularne rezistencije dobijenih koristeći Dopler (zelena polja levo) ili termodilucionu (narandžasta polja desno) metodu. Preuzeto od: Milasinovic et al. *J. Clin. Med.* 2023, 12(4), 1602; <https://doi.org/10.3390/jcm12041602>.<sup>62</sup>

Tabela 1.1. Prikaz rezultata studija koje su ispitivale povezanost različitih indeksa mikrovaskularne funkcije sa kliničkim događajima. Adaptirano od: *Milasinovic et al. J. Clin. Med. 2023, 12(4), 1602; <https://doi.org/10.3390/jcm12041602>*.<sup>62</sup>

Studija	God.	N	Indeks mikrovask. disfunkcije (CMD)	Primarni ishod	Stopa ishoda sa vs. bez CMD	HR (95%CI)	F-up
Takahashi et al <sup>157</sup>	2007	118	CFR $\leq$ 1.3	Kardijalna smrt, srčana slabost ili AIM	40% vs 4%	-	62 meseca
Fearon et al <sup>181</sup>	2013	253	IMR $>$ 40	Smrt ili srčana slabost	20.0% vs 11.0%	2.2 (1.1-4.5)	33 meseca
Van de Hoef et al <sup>158</sup>	2013	100	CFR $<$ 1.5	Kardijalna smrt	20.0% vs. 9.0%	1.6 (0.5-5.0)	120 meseci
Fukunaga et al <sup>174</sup>	2014	88	Bimodalnost termodilucione krive	Kardijalna smrt, srčana slabost i AIM	73.3% vs 7.3%	27.8 (2.4–320.5)	6 meseci
Jin et al <sup>161</sup>	2015	145	HMR $>$ 2.8	Kardijalna smrt i srčana slabost	ukupno 17.2%	1.7 (1.3-2.3)	85 meseci
Carrick et al <sup>147</sup>	2016	283	IMR $>$ 40	Smrt i srčana slabost	ukupno 3.5%	4.4 (1.9–10.1) <sup>†</sup>	28 meseci
Fahrni et al <sup>180</sup>	2017	261	IMR $>$ 40	Velike akutne komplikacije AIM*	16.7% vs. 0%	-	1 mesec
De Waard et al <sup>159</sup>	2018	176	HMR $\geq$ 3.0 CFR $<$ 1.5	Smrt ili srčana slabost	20.3% vs. 3.6% 14.9% vs 4.5%	7.0 (1.5-33.7) 3.5 (1.1-10.8)	38 meseci
Yew et al <sup>186</sup>	2018	278	Bimodalnost termodilucione krive	Smrt ili srčana slabost	ukupno 14.4%	2.3 (0.9-6.1)	48 meseci
Maznyczka et al <sup>171</sup>	2020	144	IMR $>$ 140 RRR $\leq$ 1.7	Kardijalna smrt, srčana slabost i AIM	28.1% vs 8.0% 20.8% vs 10.4%	4.4 (1.7-11.7) <sup>◇</sup> 2.2 (0.8-5.8) <sup>◇</sup>	12 meseci



<b>Scarsini et al</b> <sup>187</sup>	2021	198	IMR>40	Smrt, srčana slabost, srčani zastoj, maligne aritmije ili potreba za ICD-om u primarnoj prevenciji	25.5%* vs 5.7% 22.2%° vs 5.7%	4.6 (1.4–16.1)* 6.8 (1.8–25.2) °	40 meseci
<b>Maznyczka et al</b> <sup>185</sup>	2021	271 <sup>‡</sup> 144 <sup>¶</sup>	TRT>0.5	Smrt ili srčana slabost	ukupno 19.2% ukupno 15.0%	5.4 (2.0–14.4) 5.8 (1.4–23.9)	60 meseci 12 meseci
<b>Yoon et al</b> <sup>182</sup>	2021	326	IMR>29	Smrt ili srčana slabost	10.3% vs 2.1%	4.0 (1.2–12.9)	65 meseci
<b>Choi et al</b> <sup>188</sup>	2021	309	Angio-IMR>40	Smrt ili srčana slabost	46.7% vs 16.6%	2.2 (1.2–4.1)	120 meseci

\*IMR>40 zajedno sa MVO na magnetnoj rezonanci. ° Samo IMR>40 bez MVO. ◇ HR iz univarijabilne regresione analize. † Bazirano na modelu koji je za ishodu varijablu uključivao i smrt i srčanu slabost tokom indeksne hospitalizacije zbog AIM. ¶ Derivaciona kohorta za TRT. ‡ Validaciona kohorta za TRT. \*kardijalna smrt, kardiogeni šok, plućni edem, maligna ventrikularna tahikardija, maligna bradiaritmija, ruptura miokarda i tromb u komori.

#### 1.4.3 Neinvazivna ehokardiografska procena koronarne rezerve protoka

Uzevši u obzir moguće komplikacije povezane sa invazivnom procenom funkcije koronarne mikrocirkulacije, paralelno sa razvijanjem invazivnih indeksa, opisanih detaljno u prethodnim odeljcima, razvijane su i neinvazivne metode. Transtoraksna Dopler ehokardiografija (TTDE, engl. *transthoracic Doppler echocardiography*) predstavlja neinvazivni metod, koji je za razliku od CM-a i PET-a široko dostupan, za procenu CFR, pre svega u LAD arteriji<sup>189</sup>. Konceptualno, slično invazivnom merenju Dopler metodom, pomoću TTDE meri se vršni protok u dijastoli u bazalnim uslovima i tokom hiperemije<sup>190</sup>. CFR dobijena pomoću TTDE merenja u teritoriji LAD arterije korelirala je sa rezervom miokardnog protoka izmerenoj na PET skeneru<sup>191</sup>. Nekoliko studija potvrdilo je povezanost CFR izmerenog putem TTDE sa glavnim neželjenim kardiovaskularnim događajima (MACE, engl. *major adverse cardiovascular events*), kod bolesnika sa hroničnim koronarnim sindromom (CCS, engl. *chronic coronary syndrome*)<sup>192-194</sup>, ili u evaluaciji neinfarktne suženja kod bolesnika sa AIM nakon revaskularizacije infarktne arterije<sup>195</sup>.

Kod bolesnika sa STEMI, nekoliko studija demonstriralo je mogućnost indeksa dobijenih putem TTDE u infarktnoj arteriji, nakon njene rekanalizacije, uključujući CFR, reverzni sistolni protok i dijastolno deceleraciono vreme (DDT, engl. *diastolic deceleration time*), da predvide nepovoljno remodelovanje LK i veličinu perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda<sup>196-198</sup>.

TTDE je atraktivna metoda za određivanje CFR i time procenu stanja koronarne mikrocirkulacije, pre svega zbog svoje dostupnosti i neinvazivnog karaktera. Međutim, nedovoljno je ispitana u kontekstu predviđanja ishoda nakon STEMI u eri moderne primarne PCI, i sa mogućnostima detaljne evaluacije veličine infarkta, remodelovanja i funkcije leve komore. Posebno je u ovom kontekstu važno skorašnje istraživanje koje je dovelo u pitanje korelaciju između vrednosti CFR dobijenih TTDE metodom i onih koje su dobijene invazivnom dijagnostikom, termodilucionim metodom<sup>199</sup>. Konkretno, u ovoj studiji objavljenoj 2024. godine, uključeno je 174 bolesnika sa planiranom PCI LAD na terenu hroničnog koronarnog sindroma i dokumentovanim vrednostima FFR  $\leq 0.80$ . TTDE i termodilucioni CFR su imali umerenu, ali statistički značajnu korelaciju ( $r=0.383$ ,  $P<0.001$ ), kada su izmereni pre PCI. Međutim, nakon PCI nije bilo značajne korelacije između ova dva metoda za procenu CFR ( $r=0.054$ ,  $P=0.482$ )<sup>199</sup>, što oslikava uslove merenja CFR u rekanalisanjoj infarktnoj arteriji, nakon primarne PCI, gde CFR dakle odražava prevashodno stanje mikrocirkulacije nezavisno od epikardijalnih suženja. Tri sledeće limitacije ove studije označavaju potrebu za dodatnim istraživanjima na polju korelacije neinvazivnog, ehokardiografskog i invazivnog merenja CFR u svrhu stratifikacije bolesnika nakon AIM, a što je jedan od ciljeva ove teze, kako je navedeno u poglavju o ciljevima teze: 1) konceptualna razlika između Dopler i termodilucione metode za procenu brzine protoka, 2) razlika u vremenskom trenutku merenja nakon PCI, gde je invazivno merenje CFR urađeno odmah nakon PCI, a ehokardiografsko nakon 3 dana i 3) ispitivani bolesnici su lečeni od hronične forme koronarne bolesti sa značajnim epikardijalnim suženjima, gde se ne očekuje a priori stepen disfunkcije koronarne mikrocirkulacije kao kod bolesnika sa AIM<sup>199</sup>.

## **1.5 DINAMIKA PROMENA U FUNKCIJI KORONARNE MIKROCIRKULACIJE KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA**

Podaci iz, u prethodnim odeljcima opisanih, istraživanja na polju mikrovaskularne povrede kod bolesnika sa AIM, kao jednog od izvora rezidualnog rizika nakon uspešne primarne PCI, upućuju na sledeće zaključke. Prvo, magnetna rezonanca predstavlja zlatni standard u detekciji mikrovaskularne opstrukcije i intramiokardne hemoragije, kao najvažnijih manifestacija mikrovaskularne povrede. Međutim iz infrastrukturnih i proceduralnih razloga rutinsko sprovođenje CMR nije deo standardnog protokola lečenja bolesnika sa AIM, i onda kada je CMR korišćen u ovoj indikaciji, to je bilo najčešće nekoliko dana nakon primarne PCI. Drugo, invazivna dijagnostika mikrovaskularne disfunkcije, konceptualno nadomešćuje ove dve limitacije CMR. Intrakoronarnom procenom brzine protoka odmah nakon uspešne primarne PCI, i računanjem iz nje izvedenih indeksa mikrovaskularne funkcije, moguća je rana stratifikacija bolesnika prema riziku od mikrovaskularne povrede, te veličini infarkta, remodelovanju i funkciji leve komore, i na kraju, riziku od nepovoljnih kliničkih ishoda. Međutim, potencijalni problem sa konceptom rane stratifikacije bolesnika na osnovu invazivne dijagnostike mikrovaskularne disfunkcije, a koji je u poslednjim godinama u fokusu napora da se poboljšaju ishodi lečenja bolesnika sa AIM, predstavlja činjenica da stepen mikrovaskularne povrede podleže individualnoj dinamici u prvih nekoliko dana nakon reperfuzije miokarda, i da ova individualna dinamika takođe utiče na ishode lečenja.

U prilog ovoj tezi idu rezultati istraživanja koja svoje korene imaju u 1990-im godinama, kada je prvi put i aktualizovana tema nedovoljne perfuzije miokarda uprkos uspešnoj rekanalizaciji infarktne arterije<sup>200</sup>. Naime, kontinuirani invazivni monitoring srednjih vrednosti vršne brzine protoka (APV, engl. *average peak velocity*) intrakoronarnom žicom sa Dopler senzorom, nakon uspešne primarne PCI, pokazao je da se brzina koronarnog protoka spontano smanjuje u prvim satima nakon rekanalizacije koronarne arterije, da bi se kod nekih bolesnika opet povećavala unutar naredna 24h, a kod drugih nastavila da se smanjuje<sup>201, 202</sup>. Grupa bolesnika kod kojih se protok

oporavljao, pokazala je bolju funkciju LK od onih bolesnika kod kojih je došlo do progresivnog pada brzine protoka unutar 24h od momenta završetka primarne PCI<sup>202</sup>. Vremensko praćenje vrednosti CFR u infarktnoj arteriji nakon uspešne primarne PCI, pokazalo je da su inicijalne vrednosti, odmah nakon reperfuzije snižene, u opsegu 1.3-1.5, uprkos izostanku epikardijalnih suženja, što dakle reflektuje akutnu mikrovaskularnu disfunkciju, nakon čega dolazi do oporavka vrednosti CFR, gde se vrednosti  $\geq 2$  dokumentuju nakon 1-2 nedelje sa daljim porastom u periodu do 6 meseci<sup>203, 204</sup>. U ovom ranim studijama iz 1990-ih godina, vrednosti CFR u različitim vremenskim intervalima unutar prvih nedelja nakon primarne PCI nisu korelirale sa regionalnom kontraktilnošću leve komore ili stepenom perfuzionog defekta<sup>203, 204</sup>. U studiji iz 2006. godine, koja je koristila invazivnu Dopler metodu radi vremenskog praćenja funkcije mikrocirkulacije nakon STEMI, pokazan je sličan trend<sup>205</sup>. Srednje zabeležene vrednosti CFR u infarktnoj arteriji bile su 1,6 po završetku primarnog PCI, 1.9 nakon 7 dana i 3.0 nakon 6 meseci, dok su vrednosti HMR u istim periodima bile 3.2 mmHg/cm/s, 2.0 mmHg/cm/s i 1.8 mmHg/cm/s<sup>205</sup>. Iako je i u neinfarktnoj arteriji zabeležena dinamika u brzini protoka, sa tendencijom ka poboljšanju rezultata zabeleženog neposredno po primarnom PCI, razlika u vrednostima CFR i HMR u infarktnoj arteriji u odnosu na neinfarktnu arteriju bila je najveća na kraju primarne PCI, da bi se postepeno smanjivala do 6 meseci<sup>205</sup>. Skorašnja studija iz 2019. godine potvrdila je značajnu promenu u vrednostima CFR i HMR u neinfarktnoj arteriji, u kontekstu oporavka funkcije koronarne mikrocirkulacije unutar mesec dana od primarne PCI, što je u patofiziološkom smislu povezano sa smanjenim odgovorom na hiperemijsku stimulaciju mikrovaskulature i u neinfarktne teritorijama u uslovima akutnog infarkta miokarda<sup>206</sup>. Objedinjeno, ovi podaci upućuju na dva zaključka. Prvo, iako postoji globalni poremećaj funkcije koronarne mikrocirkulacije koji zahvata celo koronarno stablo, dakle i neinfarktne teritorije, stepen mikrovaskularne povrede daleko je izraženiji u slivu infarktne arterije. Drugo, postoji jasan trend oporavka funkcije koronarne mikrocirkulacije tokom prvih dana i nedelja nakon akutog događaja, sa očekivnom normalizacijom vrednosti indeksa mikrovaskularne funkcije nakon 6 meseci.

U eri moderne primarne PCI, tri studije su ispitivale uticaj promena u funkciji koronarne mikrocirkulacije na veličinu infarkta i stepen oporavka funkcije leve komore. Studija iz 2014. godine uključila je 44 bolesnika sa STEMI, kod kojih je invazivnom termodilucionom metodom procenjena brzina koronarnog protoka i izračunat CFR i IMR neposredno po završenoj PCI proceduri i nakon 24 časa<sup>207</sup>. Rezultati su pokazali da je brži oporavak vrednosti CFR unutar prva 24 časa od primarne PCI bio povezan sa oporavkom funkciji leve komore. Za razliku od trenutka nakon implantacije stenta gde nije bilo razlike u vrednostima CFR kod bolesnika sa očuvanom ili redukovanom LKEF, nakon 24 časa CFR u grupi sa očuvanom LKEF bio je značajno viši [2.6 (2.1-3.3) vs. 2.0(1.5-2.3),  $p = 0.008$ ]. Prethodno je studija iz 2010. godine uključivši 35 bolesnika sa STEMI, pokazala da je dinamika promena u mikrovaskularnoj funkciji, procenjenih na osnovu promene u vrednostima CFR i IMR od 2-og dana nakon primarne PCI do 5-og meseca, povezana sa stepenom smanjenja veličine infarkta u istom periodu<sup>208</sup>. U ovoj studiji zabeležena je i povezanost CFR i IMR, izmerenih nakon 2 dana od primarne PCI, sa veličinom infarkta nakon 5 meseci<sup>208</sup>. Konačno, studija iz 2020. godine koristila je invazivnu Dopler metodu, da bi kod 64 bolesnika sa STEMI kod kojih su urađena ponavljana invazivna merenja APV, na kraju primarne PCI, nakon nedelju dana i nakon 6 meseci, dokumentovala sličan trend ka oporavku mikrovaskularne funkcije tokom prvih nedelju dana, koji se nastavio i do 6 meseci<sup>209</sup>. Novina ove studije sastojala se u indeksu kojim je procenjena mikrovaskularna funkcija, a to je bio kapacitet koronarnog protoka (CFC, engl. *coronary flow capacity*), koji se dobija kombinacijom vrednosti CFR i APV u hiperemiji. Normalan CFC je bio definisan kao  $CFR \geq 2.8$  i  $APV \geq 49$  cm/s u hiperemiji, dok je kao težak poremećaj definisano stanje gde su zabeležene vrednosti  $CFR \leq 1.7$  i  $APV \leq 26$  cm/s u hiperemiji<sup>209-211</sup>. Procenat bolesnika klasifikovanih sa normalnim CFC u infarktnoj teritoriji povećavao se sa vremenskom udaljenošću od primarne PCI (10% na kraju PCI, 28% nakon nedelju dana i 69% nakon 6 meseci), dok se procenat bolesnika klasifikovanih kao težak poremećaj CFC smanjivao (42% vs. 9% vs. 5%)<sup>209</sup>. Podaci iz ove studije ukazuju na to da se najveći deo dinamike

oporavka od teškog poremećaja u funkcionisanju koronarne mikrocirkulacije dešava unutar prvih 7 dana od primarne PCI.

Opisana dinamika u funkciji koronarne mikrocirkulacije koja je dijagnostikovana upotrebom invazivnih metoda, slaže se sa dinamikom u strukturnim promenama miokarda koje su zabeležene tokom prvih 7-10 dana od AIM na magnetnoj rezonanci. Kod bolesnika sa MVO, zabeležene su niže vrednosti CFR, i tendencija ka višim vrednostima IMR, nakon 24 časa, upućujući na sporiji oporavak mikrovaskularne funkcije<sup>212</sup>. U studiji iz 2016. godine, serijskim praćenjem putem magnetne rezonance pokazano je da je vrhunac u ekstenziji MVO nakon 12 časova i da ostaje na tom nivou sledeća 2 dana, da bi se smanjivao do desetog dana<sup>90</sup>. U ranijoj studiji, iz 1998. godine, takođe je pokazano prisustvo MVO u najvećoj meri 2-og dana od reperfuzije, ali bez značajne promene do 9-og dana<sup>213</sup>. Razlika u opisu dinamike MVO u ove dve studije moguće da je proistekla zbog različite srednje veličine infarkta. Dok je u studiji iz 2016. godine, koja je pokazala značajnu dinamiku MVO u periodu od 2. do 10. dana, veličina infarkta bila 19% mase LK, u studiji iz 1998. godine, gde nije bilo značajne promene u ekstenziji MVO od 2. do 9. dana, veličina infarkta bila je 25%. Moguće je dakle da je sporija rezolucija MVO povezana sa većim infarktom i time lošijim ishodom. U prilog ovog razmišljanja idu i rezultati studije koja je pokazala da je prisustvo MVO do 7-og dana nakon primarne PCI bilo povezano sa nepovoljnim remodelovanjem LK<sup>124</sup>.

Intramiokardna hemoragija kao kranji rezultat mikrovaskularne povrede i destrukcije malih krvnih sudova srca javlja se u najvećem obimu oko trećeg dana nakon reperfuzije, da bi se smanjivala do 10-og, i predstavlja nezavisni prediktor nepovoljnih ishoda, dok MVO i IMH u najvećem broju bolesnika više nisu detektibilni nakon 6 meseci.<sup>57, 90</sup>

Uzevši u obzir ukupne dokaze iz studija predstavljenih u ovom odeljku, a koje su serijski ispitivale status koronarne mikrocirkulacije nakon reperfuzije kod bolesnika sa STEMI, moguće je izvesti sledeća tri zaključka. Prvo, nakon uspešne primarne PCI postoji težak poremećaj u funkciji koronarne mikrocirkulacije sa jasnim trendom oporavku u narednih nekoliko dana. Drugo, najveća promena u mikrovaskularnoj strukturi i funkciji deluje da se dešava unutar prvih 7 do 10 dana od reperfuzije. Treće, bolesnici se razlikuju u dinamici promena na nivou mikrocirkulacije, što može da ima uticaja na veličinu infarkta, remodelovanje i funkciju leve komore.

Glavno istraživačko pitanje ove doktorske teze dakle glasi: da li je promena u parametrima funkcije koronarne mikrocirkulacije unutar prvih 7 dana od uspešne primarne PCI povezana sa veličinom infarkta? Ovo pitanje sadrži dve istraživačke komponente: a) procena stepena oporavka mikrovaskularne funkcije u prvih nekoliko dana od primarne PCI, i b) uporedna analiza povezanosti parametara mikrovaskularne disfunkcije u različitim vremenskim tačkama tokom ovog perioda sa veličinom infarkta.

Sled dokaza iz postojeće literature koji je doveo do ovog istraživačkog pitanja opisan je u uvodnim odeljcima. U odeljku 1.1 označena je primarna PCI ka osnova modernog lečenja prema važećim kliničkim preporukama za zbrinjavanje bolesnika sa AIM. U odeljku 1.2 navedeni su izvori rezidualnog rizika kod bolesnika koji su lečeni uspešnom primarnom PCI, među kojima je i oštećenje miokarda koje nastaje u uslovima produžene ishemije i zatim reperfuzije. U sklopu pokušaja da se smanji oštećenje miokarda kod bolesnika sa AIM dugo su u fokusu bila istraživanja kardioprotetivnih mehanizama koji se baziraju na odgovoru kardiomiocita na ishemiju/reperfuziju i prevenciju ćelijske smrti, kako je opisano u odeljku 1.2.2. U novije vreme fokus se pomerio ka oštećenju koronarne mikrocirkulacije kao mogućem cilju dijagnostičkih i terapijskih napora da se smanji ukupna povreda miokarda kod bolesnika sa AIM. Odeljak 1.3 opisuje morfologiju koronarne mikrocirkulacije, te patofiziološke osnove i učestalost mikrovaskularne povrede prema načinu dijanogstike. Mikrovaskularna opstrukcija i druge manifestacije mikrovaskularne povrede na magnetnoj rezonanci opisani su u odeljku 1.3.3.2. Odeljak 1.4 pojašnjava koncept rane stratifikacije bolesnika, invazivnom dijagnostikom mikrovaskularne disfunkcije, odmah nakon primarne PCI,

koji predstavlja i najveći fokus istraživanja na polju mikrovaskularne povrede u poslednjih nekoliko godina. U odeljku 1.5 se ovaj pristup rane stratifikacije problematizuje iz ugla dokaza za postojanje značajne dinamike u funkciji koronarne mikrocirkulacije tokom prvih dana nakon reperfuzije, čime se dovodi u pitanje sposobnost da jednim merenjem na kraju primarne PCI pravilno sagledamo ceo proces mikrovaskularne povrede. Time dolazimo do osnovnog istraživačkog pitanja ove disertacije, da li su i na koji način promene u funkciji mikrocirkulacije u teritoriji infarktne arterije relevantne u kontekstu predviđanja ukupnog oštećenja miokarda, izraženog kao veličina infarkta.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

### Pirarni cilj

Sledstveno glavnom istraživačkom pitanju, primarni cilj rada bio je da se odredi da li se invazivno merenje funkcije koronarne mikrocirkulacije Dopler metodom nakon 3-7 dana od akutnog infarkta miokarda značajno razlikuje od istog merenja odmah po završetku uspešne primarne PCI i da li postoji razlika između ova dva merenja u prediktivnoj vrednosti za veličinu infarkta nakon 3-12 meseci.

### Sekundarni ciljevi

Sekundarni ciljevi bili su sledeći:

- utvrđivanje da li postoji značajna razlika između merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije invazivnom Dopler metodom nakon 3-7 dana od akutnog infarkta miokarda i odmah nakon primarne PCI u prediktivnoj vrednosti za redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore nakon 3-12 meseci;
- uporedna analiza vrednosti različitih indeksa mikrovaskularne funkcije dobijenih invazivnom Dopler metodom da predvide veličinu infarkta, redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore nakon 3-12 meseci;
- određivanje stepena korelacije između vrednosti koronarne rezerve protoka dobijene invazivnom Doper metodom sa vrednostima dobijenim neinvazivnim merenjem rezerve koronarnog protoka transtoraksnom Dopler ehokardiografijom;
- određivanje prediktivne vrednosti ehokardiografski izmerene koronarne rezerve nakon 3-7 dana za veličinu infarkta, redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore nakon 3-12 meseci;
- uporedna analiza prediktivne vrednosti invazivnog i neinvazivnog merenja koronarne rezerve protoka za veličinu infarkta, redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore nakon 3-12 meseci.
- kliničko praćenje učestalosti stope kardiovaskularne smrti, manifestne srčane slabosti, novog infarkta i neplanirane revaskularizacije, unutar 3-12 meseci od primarne PCI.

### 3. METODOLOGIJA

#### 3.1 DIZAJN STUDIJE I ISPITIVANA POPULACIJA

Ovo je bila prospektivna, opservaciona, dijagnostička studija, sa nezavisnom ("slepom") procenom ishoda koja je sprovedena u Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2020. do februara 2024. godine. Studija je inicijalno uključila 42 bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI, od kojih kod 5 nije bilo moguće uraditi tehnički adekvatno merenje protoka, a kod jednog bolesnika dobijeni zapis nije bio validan, te je analizirana populacija od 36 bolesnika. Za 35 bolesnika bila su dostupna uparena ponavljana invazivna merenja.

Kriterijumi za uključivanje:

- STEMI unutar 6-12 časova od početka simptoma;
- TIMI 0-1 u infarktnoj arteriji na početku intervencije;
- postojanje angiografski jasne lezije u infarktnoj arteriji koju je moguće uspešno lečiti implantacijom stenta;
- uspešna primarna PCI, definisana kao prisustvo TIMI 3 koronarnog protoka na kraju procedure, sa rezidualnom stenozom na mestu implantacije stenta manjom od 30%.
- intermedijerna stenozu u neinfarktnoj arteriji, definisana kao 40-70% vizuelnom procenom.

Kriterijumi za isključivanje:

- prethodno poznata koronarna bolest ili srčana slabost;
- prethodna perkutana ili hirurška revaskularizacija miokarda;
- kritično suženje neinfarktne arterije;
- izraženi tortuoziteti ili kalcifikati ili mali dijametar infarktne arterije koji onemogućavaju uspešno plasiranje koronarne žice za merenje pritiska i protoka;
- hemodinamska nestabilnost;
- maligni poremećaj ritma;
- akutna srčana slabost, definisana kao Killip klasa  $\geq 2$  na prijemu;
- nemogućnost uzimanja dvojne antiagregacione terapije 12 meseci;
- nemogućnost sprovođenja protokola magnetne rezonance i/ili scintigrafije miokarda;
- alergija na jodno kontrastno sredstvo;
- trudnoća;
- aktivno krvarenje.

#### 3.2 STUDIJSKI PROTOKOL

Svim uključenim bolesnicima je pre perkutane procedure ordinirana udarna doza antitrombocitnih lekova, 300mg aspirina i 180mg tikagrelora ili 600mg klopidozrela. Svim bolesnicima je pre primarne PCI učinjen elektrokardiogram (EKG) kako bi se procenio stepen elevacije ST-segmenta. Primarna PCI procedura sprovedena je prema aktuelnim preporukama<sup>4</sup>, transradijalnim pristupom, sa periproceduralnom aplikacijom heparina, 100 internacionalnih jedinica na 10 kilograma telesne težine, i implantacijom stenta sa oslobađanjem leka (DES, engl. *drug eluting stent*) na mestu lezije za koju je procenjeno da je odgovorna za akutni infarkt miokarda. Koronarna arterija u kojoj je ova lezija detektovana obeležena je kao infarktna arterija

(IRA, engl. *infarct-related artery*). Nakon uspešne rekanalizacije IRA, sa implantacijom stenta, bolesnicima su objašnjene studijske procedure i dobijen je prvo verbalni, a zatim po završetku procedure i izlasku iz sale za kateterizaciju i potpisani pristanak za učestvovanje u studiji. Uspešna primarna PCI podrazumevala je TIMI 3 koronarni protok. TIMI (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*) klasifikacija poredstavlja ocenu angiografske slike koronarnog protoka<sup>214</sup>. TIMI 0 označava izostanak antegradnog protoka. TIMI 1 podrazumeva neispunjavanje distalnih segmenata koronarne arterije kontrastnim sredstvom. TIMI 2 ukazuje na usporeno ispunjavanje distalnih segmenata kontrastnim sredstvom. TIMI 3 označava normalan koronarni protok. Odmah po završetku primarne PCI učinjena su intrakoronarna merenja brzine protoka i pritiska u infarktnoj arteriji. Nakon 90 minuta od primarne PCI učinjen je kontrolni elektrokardiogram kako bi se ustanovila stopa inkompletne rezolucije ST-segmenta, koja je definisana kao <70% u odnosu na zapis EKG-a pre reperfuzije.

Nakon 3-7 dana od primarne PCI učinjena je ponovljena invazivna dijagnostika funkcije koronarne mikrocirkulacije. Na dan ponovljene invazivne dijagnostike, učinjena je i transtoraksna Dopler ehokardiografija, radi neinvazivne procene koronarne rezerve protoka. Tokom hospitalizacije, 7-10 dana od primarne PCI, kao i u periodu od 3 do 12 meseci nakon primarne PCI, dostupnim bolesnicima urađena je kardijalna magnetna rezonanca u Centru za radiologiju i magnetnu rezonancu, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, radi procene veličine infarkta i funkcije leve komore. Scintigrafija miokarda je urađena kod dostupnih bolesnika, u Centru za nuklearnu medicinu sa pozitronskom emisijom tomografijom, takođe 3-12 meseci nakon primarne PCI. Istraživači koji su procenjivali ishode transtoraksne Dopler ehokardiografije, magnetne rezonance i scintigrafije miokarda nisu imali uvid u rezultate invazivne dijagnostike mikrovaskularne funkcije. Dvojna antitrombotična terapija nastavljena je u narednih 12 meseci, a bolesnici su praćeni 3-12 meseci u zavisnosti od momenta uključivanja u studiju. Studijski protokol odobren je od strane etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a ispitivanje je sprovedeno u skladu sa principima iz Helsinške deklaracije.

### 3.3 INVAZIVNA MERENJA PARAMETARA KORONARNE MIKROCIRKULACIJE

Invazivna merenja brzine protoka i pritiska učinjena su u bazalnim uslovima i nakon intrakoronarnog ubrizgavanja najmanje 100 mikrograma adenozina u desnu koronarnu arteriju i najmanje 200 mikrograma u levu koronarnu arteriju. Merenja su vršena putem ComboWire koronarne žice (Philips Volcano, San Dijego, Kalifornija), debljine 0,014 inča, sa dualnim senzorom na vrhu za merenje brzine protoka Dopler metodom i pritiska u koronarnoj arteriji. ComboMap sistem (Philips Volcano, San Dijego, Kalifornija) na koji se povezuje ComboWire žica, integriše kontinuirano ove podatke sa elektrokardiografskim zapisom i pritiskom u aorti (Pa), izmerenim na vrhu katetera vodiča [Slika 1.7 prikazuje signale brzine protoka (APV), pritiska u aorti (Pa) i u distalnom segmentu koronarne arterije (Pd)]. Pre pozicioniranja ComboWire žice distalno od implantiranog stenta tokom primarne PCI aplicirano je nitroglicerina intrakoronarno, i urađeno je izjednačavanje pritiska na vrhu katetera vodiča sa pritiskom na senzoru ComboWire žice. Nakon toga je ComboWire žica plasirana distalno od implantiranog stenta, te je pažljivom rotacijom ostvarenja pozicija u sredini lumena, kako bi se dobio optimalan Dopler signal (slika 1.7 pokazuje primer optimalnog Dopler signala).

Invazivno su dakle direktno mereni sledeći parametri, odmah po uspešnoj implantaciji stenta u infarktne arterije i nakon 3-7 dana, i to u bazalnim uslovima i u hiperemiji:

- Pritisak u aorti (Pa)
- Pritisak u distalnom segmentu koronarne arterije (Pd)
- Srednja brzina vršnog protoka (APV, engl. *average peak velocity*)



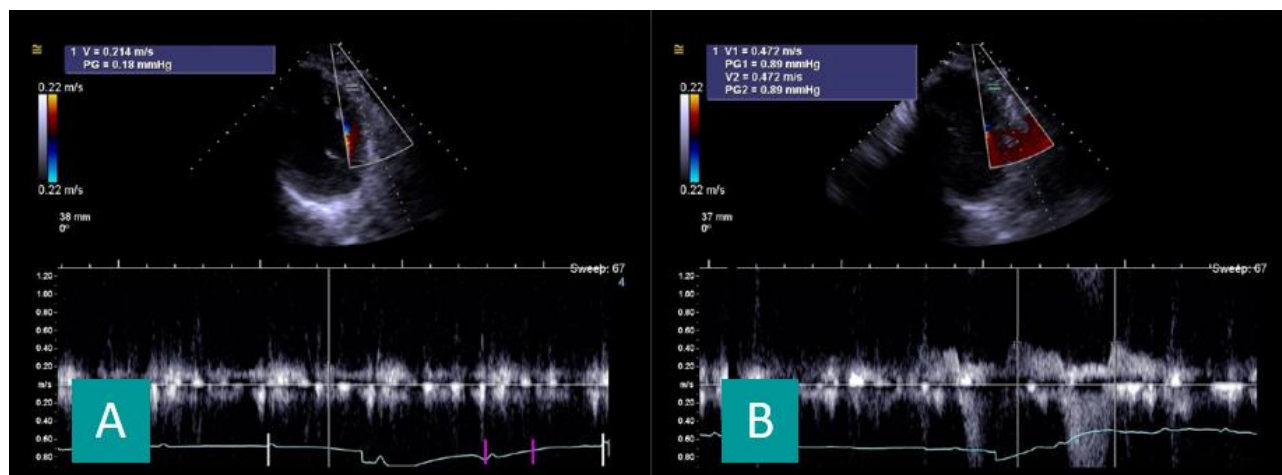
Na osnovu ovih direktno izmerenih podataka, izvedeni su sledeći indeski za procenu epikardijalne i funkcije koronarne mikrocirkulacije (Slika 1.6 prikazuje formule na osnovu kojih su ovi indeksi izračunavani):

- Frakciona rezerva protoka (FFR, engl. *fractional flow reserve*)
- Koronarna rezerva protoka (CFR, engl. *coronary flow reserve*)
- Hiperemijska mikrovaskularna rezistencija (HMR, engl. *hyperemic microvascular resistance*)

### 3.4 EHOKARDIOGRAFIJA I NEINVAZIVNA PROCENA KORONARNE REZERVE PROTOKA

Standardni transtoraksni ehokardiografski pregled urađen je tokom prvih nekoliko dana nakon primarne PCI u sklopu lečenja u Urgentnom centru Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Zabeleženi su sledeći parametri: ejection frakcija leve komore (LVEF, engl. *left ventricular ejection fraction*), end-dijastolni dijametar leve komore (LVEED, engl. *left ventricular end-diastolic diameter*) i end-sistolni dijametar leve komore (LVESD, engl. *left ventricular end-systolic diameter*).

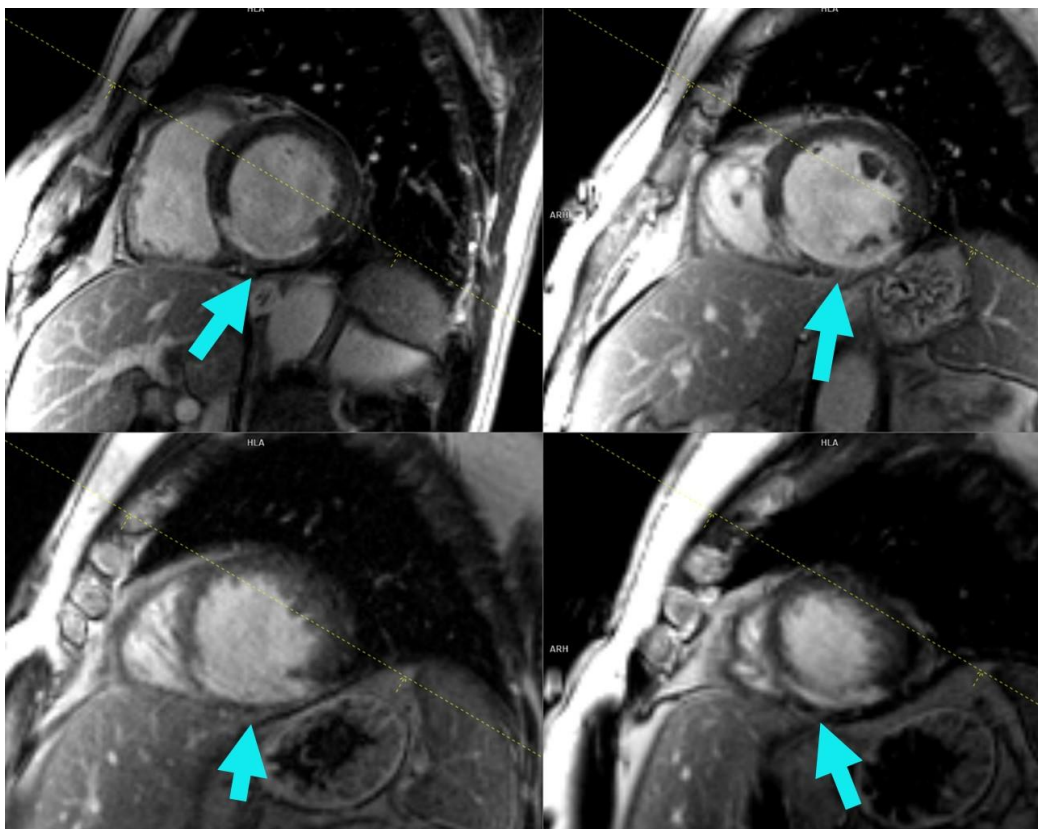
Transtoraksna Dopler ehokardiografija urađena je istog dana u Kabinetu za neinvazivnu funkcionalnu dijagnostiku Klinike za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, i to unutar 6 sati od ponovljenog merenja invazivnih parametara funkcije koronarne mikrocirkulacije, 3-7 dana od infarkta miokarda. Istraživač koji je sprovodio invazivnu dijagnostiku nije bio obavešten o rezultatima neinvazivne dijagnostike, i suprotno. Dopler signal dobijen je u modifikovanom apikalnom preseku 3 šupljine za LAD arteriju, i u standardnom apikalnom preseku dve šupljine za RCA-PD arteriju. Nakon dobijanja Dopler signala sa karakterističnim izgledom krive protoka, zabeležena je maksimalna brzina protoka u dijastoli (Slika 3.1), nakon čega je usledilo ponovljeno merenje u uslovima hiperemije. Hiperemija je izazvana intravenskom infuzijom adenozina, 140 mikrograma /kilogramu /minuti. CFR je izračunavana kao količnik prosečnih vrednosti maksimalne brzine prtoka iz tri srčana ciklusa u hiperemiji i bazalnim uslovima. Prethodni podaci iz Kabineta za neinvazivnu funkcionalnu dijagnostiku upućuju na visok stepen inter-opservacione saglasnosti kada je u pitanju procena CFR neinvazivnom metodom transtoraksne Dopler ehokardiografije<sup>193</sup>.



Slika 3.1. Prikaz zapisa transtoraksne Dopler ehokardiografije sa slikom Dopler signala kojim je procenjena brzina protoka krvi u koronarnoj arteriji, u bazalni uslovima (A) i tokom hiperemije (B).

### 3.5 KARDIJALNA MAGNETNA REZONANCA

Kardijalna magnetna rezonanca (CMR, engl. *cardiac magnetic resonance*) urađena je kod dostupnih bolesnika tokom indeksne hospitalizacije i nakon 3-12 meseci, na aparatu od 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Simens, Erlangen, Nemačka), u skladu sa važećim preporukama<sup>56</sup>. Za procenu veličine infarkta korišćena je tehnika kasnog prebojavanja miokarda, 10-15 minuta nakon ubrizgavanja kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma (LGE, engl. *late gadolinium enhancement*). Infarktno područje demarkirano je na osnovu hiperehogenog svojstva, koje je definisano kao više od 2 standardne devijacije jači intenzitet signala u odnosu na sliku miokarda u neinfarktnom području (Slika 2.2). Velika površina infarkta, nakon 3-12 meseci, definisana je kao gronji kvartil populacije, što je u našoj studiji iznosilo  $\geq 16\%$  mase leve komore. Pored veličine infarkta magnetnom rezonancom određeni su i end-dijastolni volumen leve komore (LVEDV, engl. *left ventricular end diastolic volume*) i end-sistolni volumen leve komore (LVESV, engl. *left ventricular end systolic volume*), kao i njihove indeksirane vrednosti, dobijene na osnovu standardizacije prema težini i visini bolesnika. Remodelovanje leve komore definisano je kao porast u LVEDV od 12% između dva merenja, tokom indeksne hospitalizacije i nakon 3-12 meseci<sup>215</sup>. Primarna analiza podataka urađena je sa parametrima dobijenim na magnetnoj rezonanci srca.



Slika 3.2. Slika infarktne zone na različitim poprečnim preseccima magnetne rezonance srca. Hiperehogenost miokarda (plave strelice) na donjem zidu leve komore, označava infarktne zone fibroze, u odnosu na manje ehogen miokard u neinfarktne zone području.

### 3.6 SCINTIGRAFIJA MIOKARDA

Scintigrafija miokarda (SPECT, engl. *single-photon emission computed tomography*) urađena je kod dostupnih bolesnika 3-12 meseci nakon primarne PCI. Intravensko ubrizgavanje radiofarmaka ( $740 \text{ MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ ) vršeno je nakon 10-15 minuta od aplikacije nitroglicerina sublingvalno, i zatim nakon 45-60 minuta učinjeno je snimanje gama kamerom u 64 projekcije u rasponu od 180 stepeni (od 45 stepeni u desnom prednjem kosom, do 45 stepeni u levom zadnjem kosom položaju). Perfuzija miokarda određena je semikvantitativno, prema stepenu preuzimanja radiofarmaka na osnovu rekonstrukcije slike 4D-MSPECT softverom, koristeći 17-segmentni model, prema međunarodnim vodičima<sup>216</sup>. Skor preuzimanja (SRS, engl. *summed rest score*), predstavljao je sumarni pregled preuzimanja u svim segmentima u miru. Fiksni defekat u perfuziji miokarda odgovarao je zoni infarkta. Automatizovanim algoritmom određeni su LVEF i volumeni leve komore u sistoli i dijasoli.

### 3.7 STATISTIKA

Procena normalnosti distribucije kontinuiranih varijabli rađena je Shapiro-Wilk testom. Varijable sa normalnom distribucijom predstavljane su kao proseci ( $\pm$  standardna devijacija) i poređene su studentovim T testom ukoliko je postojalo dve grupe ili ANOVA testom u slučaju da je bilo više od dve grupe, i u tom slučaju je za poređenje između pojedinačnih grupa korišćena Bonferoni korekcija. Za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju predstavljena je medijana ( $\pm$  interkvartilni raspon). Značajnost razlike u ovim grupama testirana je Mann-Whitney U testom ili Kruskal Wallis testom u slučaju da je bilo više od dve grupe. Kategorijske varijable su izražene kao stope, i poređene su Hi kvadrat testom, ili Fišerovim testom ukoliko je po kategoriji bio mali broj. Korelacija između kontinuiranih varijabli ispitana je računanjem Pearson ( $r$ ), ili ukoliko je bilo potrebno, Spearman ( $\rho$ ) koeficijenta. ROC (engl. *receiver-operating characteristic*) krive su konstruisane kako bi se odredila sposobnost vrednosti HMR i CFR, izmerenih na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana, da predvide veliki infarkt ( $\geq 16\%$  leve komore), redukovanu LVEF ( $\leq 40\%$ ) i nepovoljno remodelovanje LK ( $> 12\%$  povećanje LVEDV). ROC krive su poređene Delong metodom. Youden indeks je korišćen u svrhu definisanja optimalnog praga HMR i CFR za predviđanje velikog infarkta, redukovane LVEF i nepovoljnog remodelovanja leve komore. Modeli univarijabilne i multivarijabilne linearne regresije korišćeni su radi procene stepena povezanosti HMR i CFR, u različitim vremenskim intervalima, sa veličinom infarkta. Analiza konkordanse između invazivnog i neinvazivnog CFR učinjena je putem analize Blant-Altmanovog grafikona. P-vrednost  $< 0.05$  označavala je statističku značajnost.

U analizi i predstavljanju podataka korišćeni su statistički softveri SPSS 22.0 (IBM, Čikago, Illinois, SAD), GraphPad Prism (La Jola, Kalifornija, SAD) i MedCalc (Ostende, Belgija).

## 4. REZULTATI

### 4.1 OSNOVNE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

Uključeni bolesnici imali su u proseku 56 godina, 83% su bili muškarci. Od 42 bolesnika, zadovoljavajuć intrakoronarni Dopler signal (primer slika 1.7) odmah nakon primarne PCI dobijen je kod 36 (85.7%). Takođe 36 bolesnika imalo je validno merenje brzine protoka invazivnom Dopler metodom nakon 3-7 dana, od čega je bilo ukupno 35 parova bolesnika sa uspešnim invazivnim Dopler merenjima na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana. Medijana vremena proteklog od primarne PCI do ponavljanog merenja bila je 4 dana (IQR 3-6). Magnetna rezonanca je urađena kod ukupno 34 bolesnika, a kod 31 najmanje 3 meseca od validnih invazivnih merenja, od toga kod 30 bolesnika sa uparenim ponavljanim merenjima (medijana 7,5 meseci, IQR 6-8). Tokom indeksne hospitalizacije učinjena je kod 29 bolesnika sa validnim invazivnim merenjima. Tabela 1 prikazuje osnovne kliničke, demografske i angiografske podatke uključenih bolesnika, zajedno sa rezultatima standardnog ehokardiografskog pregleda tokom indeksne hospitalizacije i stopu rezolucije ST-segmenta na elektrokardiogramu nakon 90 minuta od primarne PCI.

Tabela 4.1. Osnovne karakteristike bolesnika.

<b>Demografske karakteristike</b>	Godine starosti, prosek ( $\pm$ SD)	56.6 (7.6)
	Muškarci, %	83.3
	Dijabetes melitus, %	20.5
	Hiperlipidemija, %	79.5
	Hipertenzija, %	61.5
	Pušenje, %	59.0
	BMI	28.5 (4.2)
<b>Klinička prezentacija</b>	Sistolni krvni pritisak na prijemu, mmHg, prosek ( $\pm$ SD)	127.9 (15.8)
	Srčana frekvencija na prijemu, /min, prosek ( $\pm$ SD)	74 (70-86)
	Vreme od pojave simptoma do reperfuzije, minuti, medijana, (IQR)	175 (120-270)
<b>Angiografske i proceduralne karakteristike</b>	Infarkt na arteriji LAD	71.8
	TIMI 0 pre primarne PCI	87.2
	Transradijalni pristup	100
	Manualna aspiraciona trombektomija	12.8
	Upotreba glikoprotein IIb/IIIa inhibitora	10.3
<b>Ehokardiografija tokom indeksne hospitalizacije</b>	Ukupna dužina implantiranih stentova u infarktnoj arteriji, mm, medijana (IQR)	26 (22-46)
	Ejekciona frakcija leve komore, %, prosek ( $\pm$ SD)	45.5 (11.0)
	End-sistolni dijametar, mm, prosek ( $\pm$ SD)	38.3 (5.6)
	End-dijastolni dijametar, mm, prosek ( $\pm$ SD)	54.4 (4.9)
	Inkompletna rezolucija ST-segmenta	48.7

SD – standardna devijacija, IQR – interkvartilni raspon

## 4.2 PROMENE U VREDNOSTIMA PARAMETARA MIKROVASKULARNE FUNKCIJE

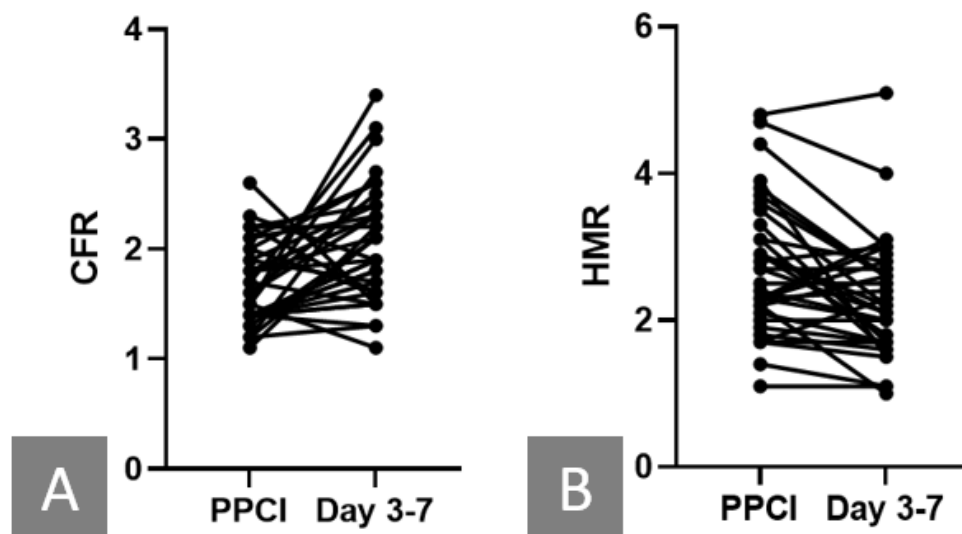
Tokom prve nedelje nakon infarkta miokarda zabeležen je značajan oporavak funkcije koronarne mikrocirkulacije (Slika 2.1). Prosečna vrednost CFR na kraju primarne PCI iznosila je  $1.67 \pm 0.37$ , da bi se tokom medijane od 4 dana povećala na  $2.04 \pm 0.54$  ( $p < 0.01$ ). To je predstavljalo poboljšanje od 19%, sa srednjom vrednošću promene  $\Delta$ CFR od  $-0.36 \pm 0.64$ . Prosečna vrednost HMR nakon primarne PCI iznosila je  $2.71 \pm 0.91$  mmHg/cm/s, da bi se tokom naredna 4 dana smanjila na  $2.28 \pm 0.82$  mmHg/cm/s ( $p < 0.01$ ). To je predstavljalo poboljšanje od 17%, što je bilo slično iznosu poboljšanja CFR, sa prosečnom vrednošću promene  $\Delta$ HMR od  $0.42 \pm 0.74$  mmHg/cm/s.

Opisane promene u vrednostima CFR i HMR, koje impliciraju da postoji dinamika ka oporavku mikrocirkulacije tokom prve nedelje nakon AIM, najviše su nastale zbog značajne razlike u hiperemijskim vrednostima APV između dve tačke merenja. Na kraju primarne PCI izmerena je prosečna vrednost APV od  $35.03 \pm 13.28$  cm/s u hiperemiji, a nakon medijane od 4 dana  $40.89 \pm 11.85$  ( $p < 0.01$ ). Važno je napomenuti da za to vreme nije bilo značajne promene u bazalnim vrednostima APV,  $20.97 \pm 6.08$  cm/s na kraju primarne PCI vs.  $20.80 \pm 6.77$  cm/s nakon 4 dana ( $p = 0.88$ ) (tabela 4.2).

Tabela 4.2. Parametri dobijeni invazivnim merenjem pritisaka i brzine protoka u infarktnoj arteriji, odmah po završetku primarne PCI i nakon 3-7 dana.

	Odmah nakon primarne PCI	3-7 dana nakon primarne PCI	p-vrednost
APV u bazalnim uslovima, cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	$20.97 \pm 6.08$	$20.80 \pm 6.77$	0.88
APV u hiperemijskim uslovima, cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	$35.03 \pm 13.28$	$40.89 \pm 11.85$	<0.01
Pa, u bazalnim uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	$93.46 \pm 11.62$	$90.31 \pm 10.56$	0.18
Pd, u bazalnim uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	$89.40 \pm 12.27$	$85.86 \pm 12.42$	0.16
Pa, u hiperemijskih uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	$89.49 \pm 12.52$	$89.71 \pm 15.81$	0.94
Pd, u hiperemijskih uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	$82.54 \pm 11.58$	$82.60 \pm 17.62$	0.97
CFR, prosek, ( $\pm$ SD)	$1.67 \pm 0.37$	$2.04 \pm 0.54$	<0.01
HMR, mmHg/cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	$2.71 \pm 0.91$	$2.28 \pm 0.82$	<0.01
FFR, prosek, ( $\pm$ SD)	$0.92 \pm 0.42$	$0.91 \pm 0.48$	0.88

APV – srednja vrednost vršne brzine protoka, Pa – pritisak u aorti, Pd – pritisak u distalnom segmentu koronarne arterije, CFR – koronarna rezerva protoka, HMR – hiperemijska mikrovaskularna rezistencija, FFR – frakciona rezerva protoka.



Slika 4.1. Promene u vrednostima CFR (A) i HMR (B) tokom vremenskom intervala od kraja primarne PCI do ponovnog merenja nakon 3-7 dana.

#### 4.3 UTICAJ PROMENA U MIKROVASKULARNOJ FUNKCIJI NA VELIČINU INFARKTA

Medijana veličine infarkta bila je 11,5% (IQR 6,75-16,00). U tabeli 4.3 prikazane su vrednosti invazivnih parametara mikrovaskularne funkcije prema veličini infarkta nakon 3-12 meseci. Kako se može videti iz podataka u tabeli, oporavak mikrovaskularne funkcije unutar 3-7 dana od primarne PCI dokumentovan je u grupi bolesnika sa manjim infarktoma, dok je izostao kod bolesnika sa velikim infarktoma. Vrednosti HMR bile su  $3.05 \pm 0.84$  nakon primarne PCI i  $2.70 \pm 0.69$  nakon 3-7 dana ( $p=0.31$ ) u grupi bolesnika sa velikim infarktoma, dakle bez značajne razlike. Nasuprot ovom rezultatu, u grupi bolesnika sa manjim infarktoma, HMR po završetku primarne PCI iznosio je  $2.58 \pm 0.84$ , da bi se smanjio na vrednost  $2.03 \pm 0.58$  nakon 3-7 dana ( $p<0.01$ ), što je predstavljalo značajnu razliku. Slično je zabeleženo i sa vrednostima CFR, gde je došlo do značajnog porasta samo u grupi bolesnika sa manjom veličinom infarkta. Iz ovoga se zaključuje da je kod bolesnika sa velikim infarktoma miokarda, proces oporavka funkcije mikrocirkulacije usporen. Uzrok ovakve razlike u dinamici bio je povezan sa slabijim odgovorom mikrocirkulacije na hiperemijsku stimulaciju kod bolesnika sa velikim infarktoma. Vrednosti hiperemijske APV bile su slične između dva vremenska intervala ( $29.22 \pm 6.59$  vs.  $31.88 \pm 9.06$ ,  $p=0.33$ ), kod bolesnika sa velikim infarktoma. Sa druge strane, kod bolesnika sa manjim infarktoma, došlo je do značajnog porasta vrednosti APV u hiperemiji, sa  $36.77 \pm 13.73$  nakon primarne PCI na  $45.57 \pm 10.24$  posle 3-7 dana ( $p<0.01$ ).

Tabela 4.3. Invazivni parametri mikrovaskularne funkcije prema veličini infarkta.

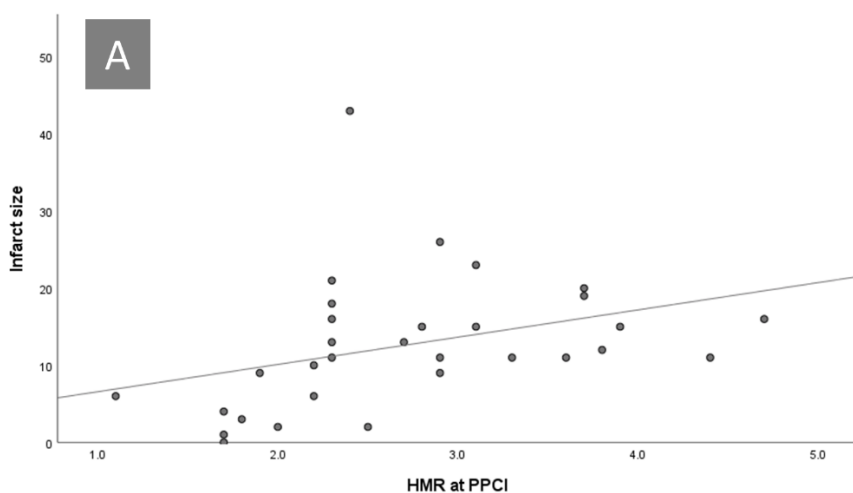
	Veliki infarkt miokarda (u najvišem kvartilu*)			Manji infarkt miokarda (u prva tri kvartila)		
	Odmah nakon primarne PCI	3-7 dana nakon primarne PCI	p- vrednost	Odmah nakon primarne PCI	3-7 dana nakon primarne PCI	p- vrednost
APV u bazalnim uslovima, cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	19.67 $\pm$ 3.15	19.38 $\pm$ 8.20	1.00	21.55 $\pm$ 6.89	22.00 $\pm$ 6.69	0.89
APV u hiperemijskim uslovima, cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	29.22 $\pm$ 6.59	31.88 $\pm$ 9.06	0.33	36.77 $\pm$ 13.73	45.57 $\pm$ 10.24	<0.01
Pa, u bazalnim uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	93.89 $\pm$ 13.73	87.38 $\pm$ 6.92	0.29	93.32 $\pm$ 11.14	91.71 $\pm$ 11.34	0.74
Pd, u bazalnim uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	88.11 $\pm$ 13.94	80.13 $\pm$ 8.42	0.20	90.00 $\pm$ 11.86	88.67 $\pm$ 12.72	0.81
Pa, u hiperemijskih uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	89.00 $\pm$ 14.64	84.38 $\pm$ 7.73	0.51	88.59 $\pm$ 11.93	93.52 $\pm$ 17.69	0.23
Pd, u hiperemijskih uslovima, mmHg, prosek, ( $\pm$ SD)	82.56 $\pm$ 12.04	77.00 $\pm$ 11.30	0.33	81.64 $\pm$ 11.75	86.57 $\pm$ 19.21	0.20

CFR, prosek, ( $\pm$ SD)	1.48 $\pm$ 0.25	1.72 $\pm$ 0.44	0.08	1.73 $\pm$ 0.38	2.17 $\pm$ 0.58	0.01
HMR, mmHg/cm/s, prosek, ( $\pm$ SD)	3.05 $\pm$ 0.84	2.70 $\pm$ 0.69	0.31	2.58 $\pm$ 0.84	2.03 $\pm$ 0.58	<0.01
FFR, prosek, ( $\pm$ SD)	0.91 $\pm$ 0.29	0.89 $\pm$ 0.03	0.48	0.92 $\pm$ 0.07	0.93 $\pm$ 0.48	0.15

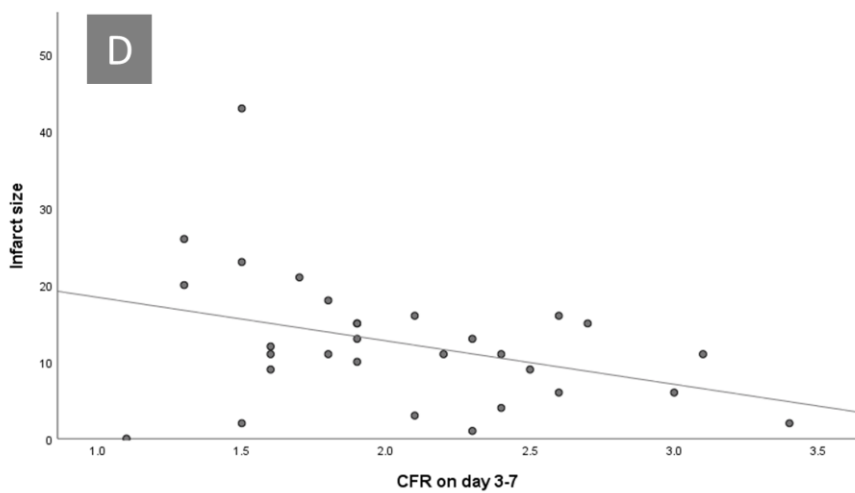
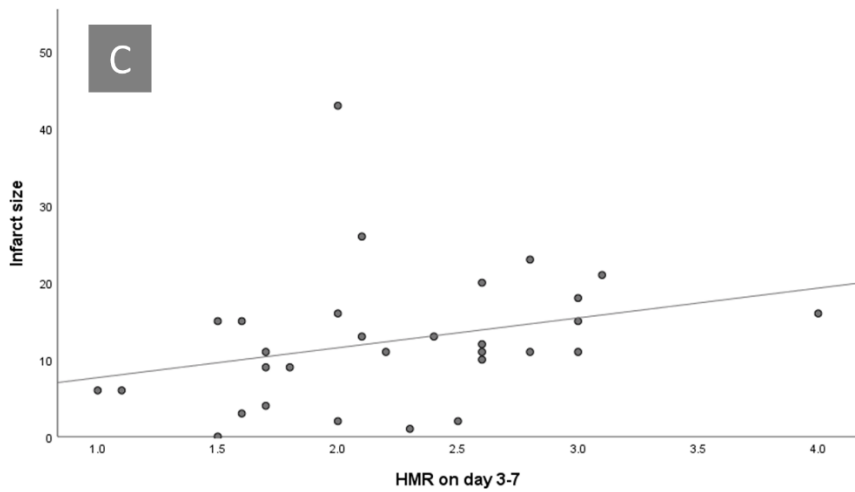
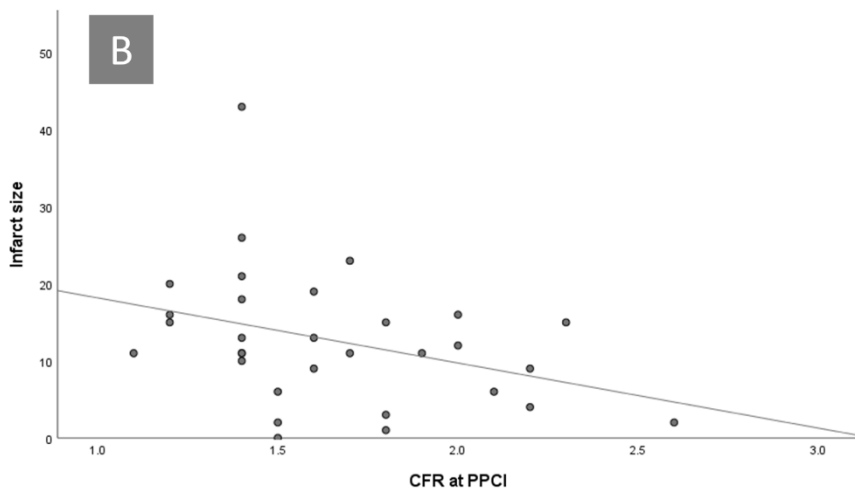
\*  $\geq 16\%$  mase leve komore.

APV – srednja vrednost vršne brzine protoka, Pa – pritisak u aorti, Pd – pritisak u distalnom segmentu koronarne arterije, CFR – koronarna rezerva protoka, HMR – hiperemijska mikrovaskularna rezistencija, FFR – frakciona rezerva protoka.

Zabeležena je značajna korelacija između oba parametra mikrovaskularne funkcije, u obe vremenske tačke, sa veličinom infarkta miokarda nakon 3-12 meseci (slika 4.2, paneli A-D). Najveći koeficijent korelacije zabeležen je za HMR na kraju primarne PCI ( $\rho=0.569$ ,  $p<0.01$ ) (panel A), dok je za CFR iznosio  $-0.391$  ( $p=0.03$ ) u istom periodu (panel B). Za parametre izmerene posle 3-7 dana, zabeleženi su nešto niži koeficijenti korelacije, ali i dalje statistički značajni,  $\rho=0.446$  ( $p=0.01$ ) (panel C) za HMR i  $\rho=-0.332$  ( $p=0.07$ ) za CFR (panel D).

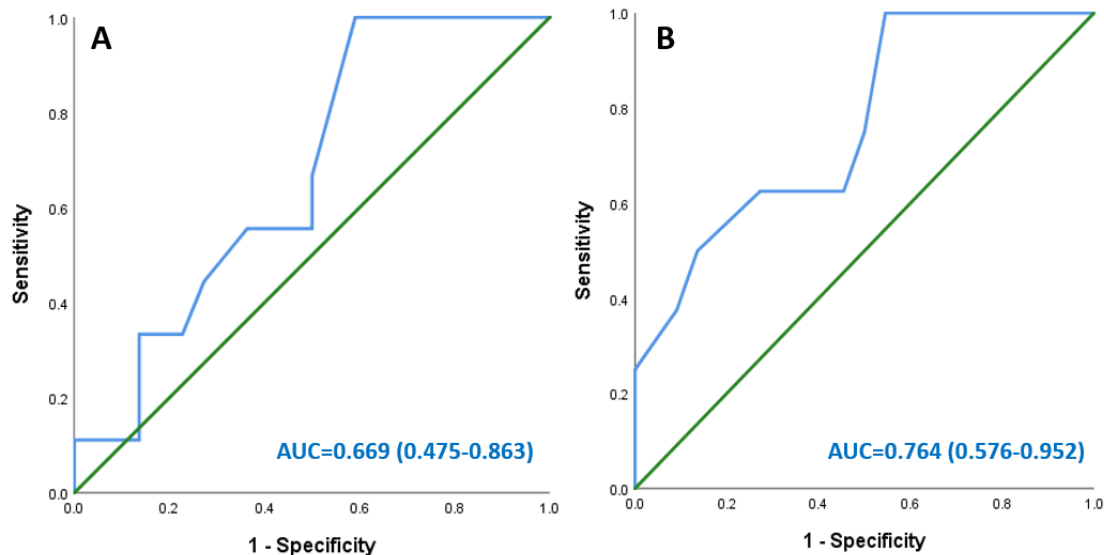




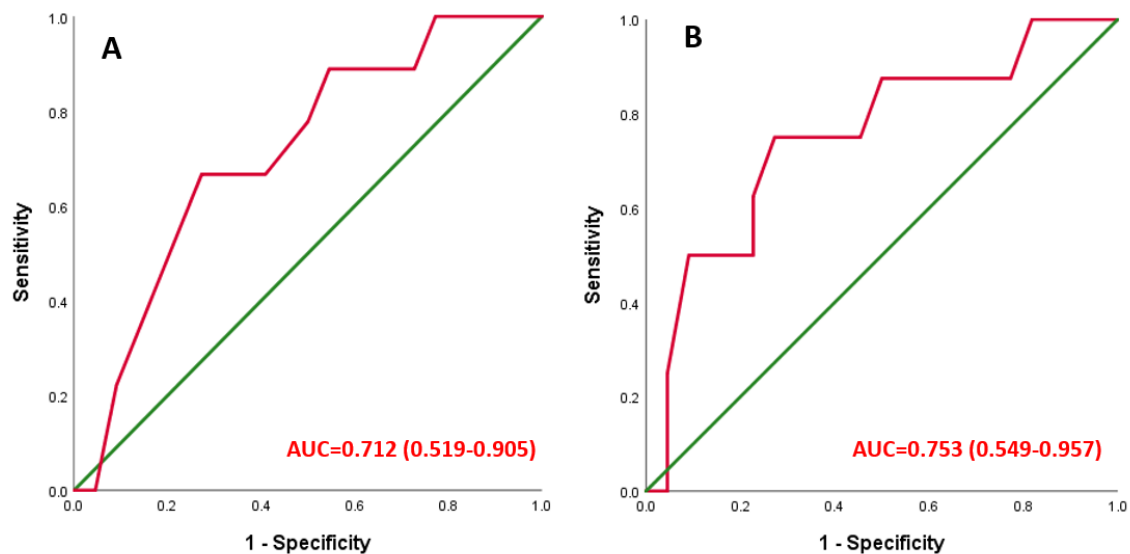


Slika 4.2. Korelacija između veličine infarkta i vrednosti HMR (panel A) i CFR (panel B) po završetku primarne PCI, kao i vrednosti HMR (panel C) i CFR (panel D) nakon 3-7 dana.

Analiza ROC (engl. *receiver operator curve*) krive radi procene sposobnosti HMR da predvidi veličinu infarkta  $\geq 16\%$  mase leve komore, pokazala je vrednosti površine ispod krive (AUC, engl. *area under curve*) od 0.669 (95%CI 0.475-0.863) ukoliko je HMR izmeren odmah nakon primarne PCI, dok je za vrednosti HMR izmerene nakon 3-7 dana AUC iznosio 0.764 (95%CI 0.576-0.952) (slika 4.3). Analiza ROC krive za sposobnost CFR za predvidi veličinu infarkta  $\geq 16\%$  pokazala je vrednosti AUC od 0.712 (95%CI 0.519-0.905) po završetku primarne PCI i 0.753 (95%CI 0.549-0.957) posle 3-7 dana (slika 4.4).

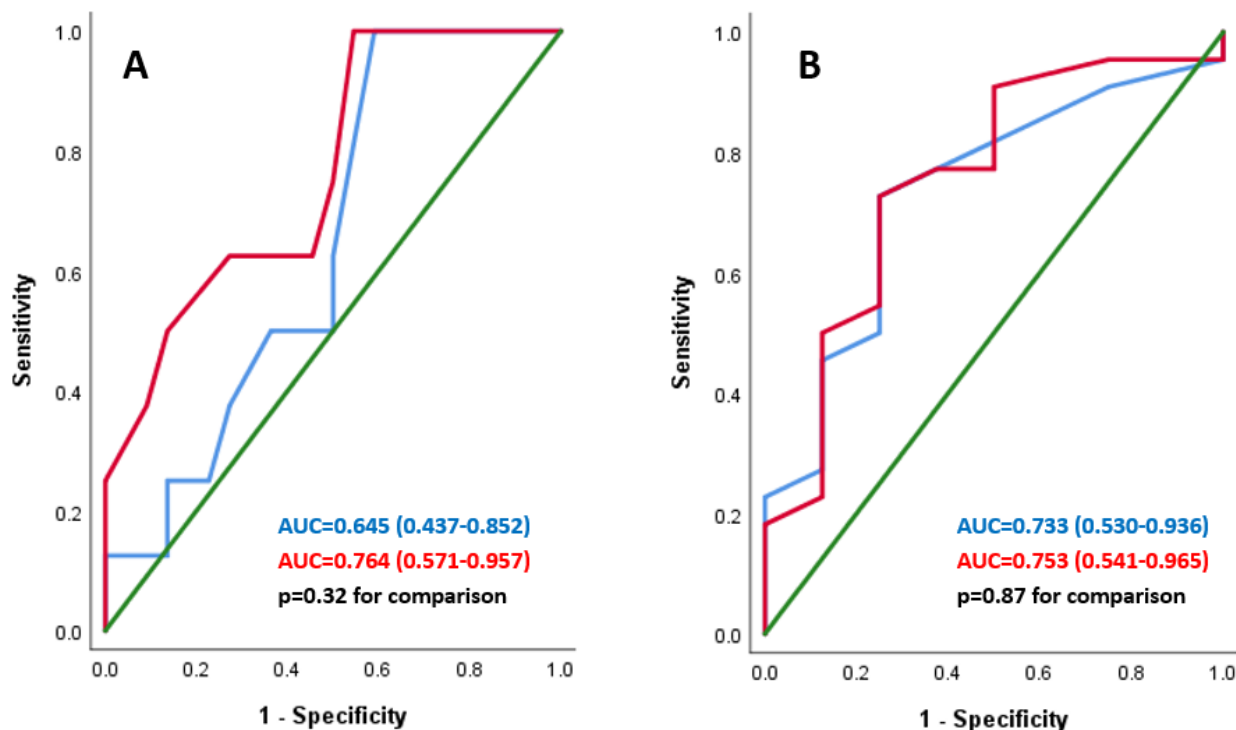


Slika 4.3. ROC krive koje pokazuju povezanost vrednosti HMR na kraju primarne PCI (panel A) i posle 3-7 dana (panel B) sa veličinom infarkta  $\geq 16\%$  mase leve komore.



Slika 4.4. ROC krive koje pokazuju povezanost vrednosti CFR na kraju primarne PCI (panel A) i posle 3-7 dana (panel B) sa veličinom infarkta  $\geq 16\%$  mase leve komore.

Formalnim testom koji je poredio ROC krive za HMR u ispitana dva vremenska intervala nije pronađena značajna razlika (razlika u AUC iznosila je 0.119,  $p=0.32$ ). Slični rezultati pokazani su i za CFR, gde nije bilo razlike u prediktivnoj vrednosti za veliki infarkt, bez obzira da li je CFR izmeren odmah po završetku primarne PCI (razlika u AUC bila je 0.20,  $p=0.87$ ).

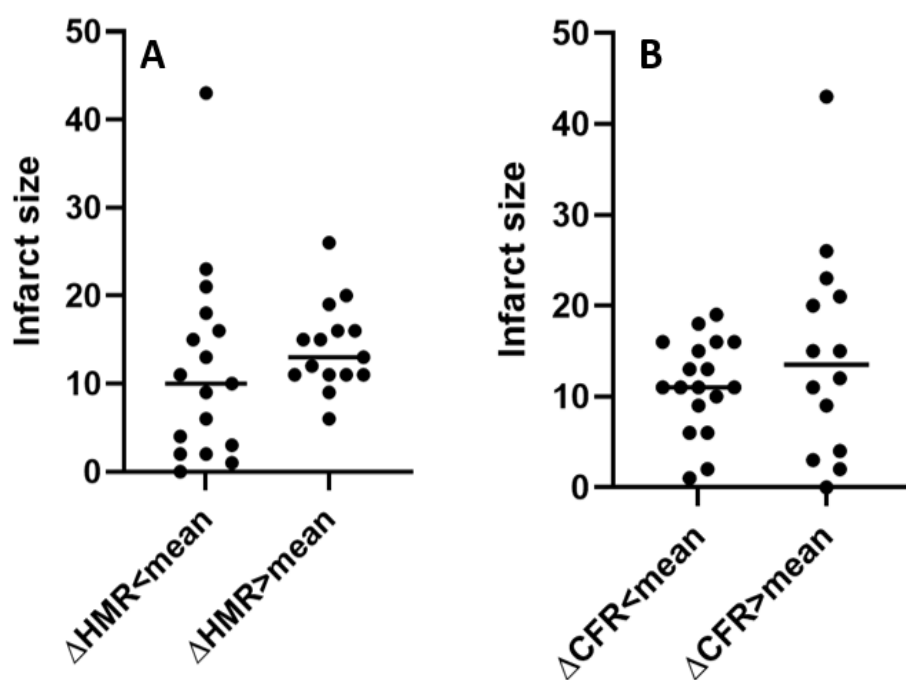


Slika 4.5. Upporedna analiza ROC krivi za HMR (panel A) i CFR (panel B) u kontekstu njihovih mogućnosti da predvide veliki infarkt. Za oba parametra pokazano je da nema razlike kada su mereni odmah nakon primarne PCI (plava kriva) ili posle 3-7 dana (crvena kriva).

*Napomena: minorna odstupanja u iznosu AUC na slikama 4.3 i 4.4 koje predstavljaju pojedinačne ROC krive, u odnosu na sliku 4.5 koja prikazuje poređenje dve ROC krive, nastaju usled različitog broja ispitanika u dve analize. Dok je u pojedinačnoj analizi broj bolesnika sa podacima veličinu infarkta na CMR i za HMR i CFR na kraju PCI 31, taj broj je 30 kada se analiziraju HMR i CFR iz ponovnog merenja nakon 3-7 dana. Upporedna analiza iz slike 4.5 bazirana je na dostupnim podacima za 30 bolesnika.*

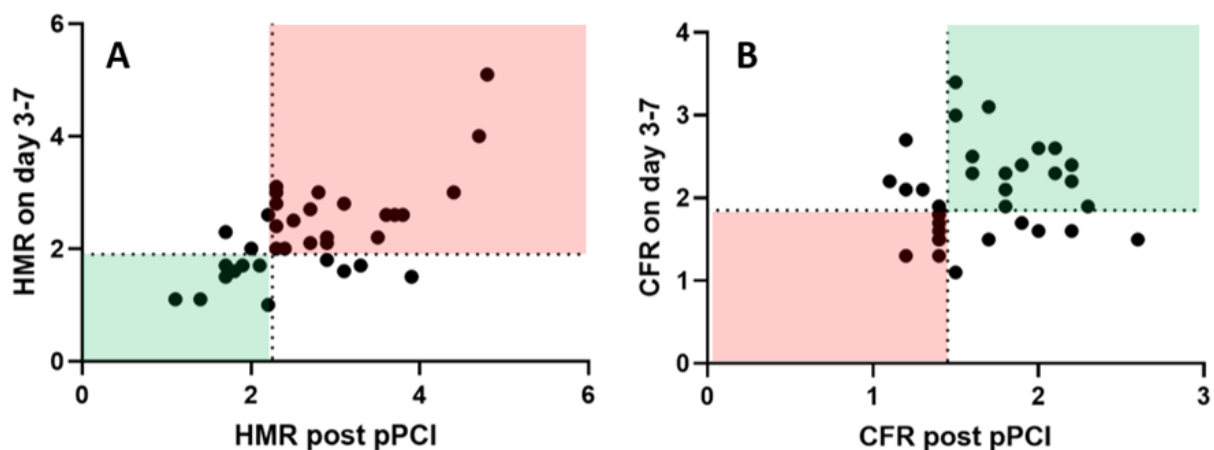
Izračunato putem Youden indeksa na osnovu pojedinačnih ROC krivi, optimalne granične vrednosti HMR za predviđanje velikog infarkta bile su 2.25 mmHg/cm/s (na kraju primarne PCI) i 1.90 mmHg/cm/s (posle medijane od 4 dana). Za CFR, optimalne granične vrednosti bile su 1.45 i 1.85.

Iako je prethodno u tabeli 4.2 pokazano da je oporavak mikrocirkulacije usporen kod bolesnika sa velikim infarkt, jedinica promene (delta) u parametrima funkcije mikrocirkulacije između dva merenja nije korelirala sa veličinom infarkta nakon 3-12 meseci. Za  $\Delta$ HMR koeficijent korelacije rho iznosio je 0,178 ( $p=0,34$ ), dok je za  $\Delta$ CFR rho bio 0,105 ( $p=0.58$ ). Dakle, bolesnici kod kojih su vrednosti HMR stagnirale, ili se čak povećavale, od kraja PCI do ponovnog merenja nakon nekoliko dana, nisu imali veći infarkt od onih kod kojih je došlo do natprosečnog smanjenja HMR (10% vs. 12%,  $p=0,25$ ). Sličan obrazac je zabeležen i za CFR (slika 4.4).



Slika 4.6. Srednja vrednost veličine infarkta nije se razlikovala između grupa bolesnika sa promenom u vrednostima HMR (A) i CFR (B) ispod i iznad proseka, između dva merenja, na kraju primarne PCI i posle 3-7 dana.

Kada se uzmu u obzir granične vrednosti dobijene na osnovu analiza ROC krivi, većina bolesnika je konkordantno stratifikovana prema HMR (75%) i CFR (67%) u oba vremenska intervala (slika 4.7). Konkordantnost je podrazumevala  $\text{HMR} \geq 2.25$  mmHg/cm/s na kraju PCI i  $\text{HMR} \geq 1.9$  mmHg/cm/s nakon 3-7 dana, ili  $\text{CFR} \leq 1.45$  i  $\leq 1.85$ . Bolesnici sa  $\text{HMR} \geq 2.25$  mmHg/cm/s i  $\geq 1.90$  mmHg/cm/s, imali su značajno veći infarkt, u poređenju sa bolesnicima sa  $\text{HMR} < 2.25$  i  $< 1.90$  mmHg/cm/s (16.6% vs. 4.7%,  $p=0.01$ ). Sličan obrazac dokumentovan je za CFR. Vrednosti CFR ispod graničnih vrednosti iz analize ROC krivi na kraju PCI i tokom nekoliko sledećih dana, bile su povezane sa većim infarktomb (21.4% vs. 9.4% u grupi bolesnika sa vrednostima ispod graničnih na kraju PCI i nakon nekoliko dana,  $p=0.01$ ).



Slika 4.7. Raspodela bolesnika prema graničnim vrednostima za HMR (A) i CFR (B) na kraju primarne PCI i nakon nekoliko dana. Polja sa konkordantno visokim vrednostima HMR ili niskim vrednostima CFR obeležena su crvenom bojom, dok su konkordantno niske vrednosti HMR i visoke CFR obeležene zelenom bojom.

Pregled funkcionalnih parametara leve komore i veličine infarkta nakon 3-12 meseci od AIM, a prema graničnim vrednostima HMR i CFR identifikovanim iz ROC analize u našoj studiji, prikazan je u tabeli 4.4. Bolesnici koji su imali konstantno povišene vrednosti HMR uprkos uspešnoj primarnoj PCI na kraju procedure ( $\geq 2.25$  mmHg/cm/s) i tokom ponavljanog merenja posle 3-7 dana ( $\geq 1.90$  mmHg/cm/s), pored većeg infaktnog područja, imali su i značajno nižu ejekcionu frakciju ( $45.00 \pm 10.90$ ) u odnosu na bolesnike sa vrednostima  $< 2.25$  mmHg/cm/s i  $< 1.9$  mmHg/cm/s ( $59.00 \pm 2.83$ ). Slična mogućnost stratifikacije pokazana je i za konkordantne vrednosti CFR. Bolesnici sa konstantno niskim vrednostima CFR, nakon implantacije stenta ( $\leq 1.45$ ) i posle 3-7 dana ( $\leq 1.85$ ) imali su značajno nižu ejekcionu frakciju ( $39.00 \pm 12.19$ ) od grupe bolesnika sa vrednostima CFR konstantno višim od graničnih ( $54.07 \pm 6.65$ ). Zabeleženo je takođe da je u grupi bolesnika sa povišenim HMR ( $\geq 2.25$  mmHg/cm/s) na kraju procedure ejekciona frakcija bila snižena bez obzira na vrednosti HMR prilikom ponavljanog merenja. Sličan rezultat zabeležen je i za CFR, čime se potvrđuje validnost rane procene stanja mikrocirkulacije, odmah po reperfuziji. Trend ka višim vrednostima end-sistolnih i end-dijastolnih volumena leve komore takođe je zabeležen kod bolesnika sa konstantno povišenim vrednostima HMR i CFR u oba vremenska intervala, a prema opisanim pragovima u našoj studiji.

Univarijabilna regresiona analiza pokazala je da su granične vrednosti HMR i CFR u oba vremenska intervala značajni prediktori veličine infarkta nakon 3-12 meseci (tabela 4.5). Kada su u regresioni model uključeni i drugi mogući prediktori veličine infarkta, uobičajno poznati u trenutku i ubrzo nakon primarne PCI,  $HMR \geq 2.25$  mmHg/cm/s na kraju procedure ostao je nezavisni prediktor veličine infarkta, dok je CFR u oba vremenska intervala pozao snažan trend (tabela 4.5).

Tabela 4.4. Veličina infarkta i funkcionalni parametri leve komore prema ganičnim vrednostima HMR i CFR na kraju primarne PCI i posle 3-7 dana.

	Vrednosti HMR na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana				p
	$\geq 2.25$ i $\geq 1.90$	$\geq 2.25$ i $< 1.90$	$< 2.25$ i $\geq 1.90$	$< 2.25$ i $< 1.90$	
Veličina infarkta, % prosek, ( $\pm$ SD)	16.59 $\pm$ 8.83	13.50 $\pm$ 4.43	4.33 $\pm$ 4.93	3.80 $\pm$ 2.49	<0.01
LVEF, % prosek, ( $\pm$ SD)	45.00 $\pm$ 10.90	50.50 $\pm$ 5.69	61.67 $\pm$ 7.57	59.00 $\pm$ 2.83	0.01
LVEDV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	188.06 $\pm$ 61.44	175.25 $\pm$ 30.35	130.00 $\pm$ 19.29	139.00 $\pm$ 20.76	0.11
LVEDV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	93.76 $\pm$ 31.40	86.75 $\pm$ 13.70	64.00 $\pm$ 7.94	65.80 $\pm$ 7.46	0.11
LVESV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	110.12 $\pm$ 55.86	87.75 $\pm$ 22.47	49.67 $\pm$ 13.58	61.20 $\pm$ 14.65	0.07
LVESV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	53.94 $\pm$ 29.26	43.25 $\pm$ 10.44	24.00 $\pm$ 3.00	27.00 $\pm$ 4.18	0.08
	Vrednosti CFR na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana				p
	$\leq 1.45$ i $\leq 1.85$	$\leq 1.45$ i $> 1.85$	$> 1.45$ i $\leq 1.85$	$> 1.45$ i $> 1.85$	
Veličina infarkta, % prosek, ( $\pm$ SD)	21.43 $\pm$ 10.94	12.50 $\pm$ 2.65	9.25 $\pm$ 10.58	9.36 $\pm$ 5.77	0.01
LVEF, % prosek, ( $\pm$ SD)	39.00 $\pm$ 12.19	46.75 $\pm$ 8.96	57.50 $\pm$ 10.47	54.07 $\pm$ 6.65	<0.01

LVEDV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	222.57 $\pm$ 69.63	177.00 $\pm$ 30.69	128.00 $\pm$ 17.21	157.50 $\pm$ 38.53	<0.01
LVEDV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	109.43 $\pm$ 39.17	87.25 $\pm$ 19.62	64.75 $\pm$ 5.91	77.71 $\pm$ 17.81	0.02
LVESV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	142.43 $\pm$ 71.41	95.25 $\pm$ 29.04	62.50 $\pm$ 23.40	75.00 $\pm$ 25.21	<0.01
LVESV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	70.14 $\pm$ 38.39	47.00 $\pm$ 15.64	28.00 $\pm$ 9.56	36.14 $\pm$ 12.04	<0.01

LVEF – ejekciona frakcija leve komore, LVEDV – end-dijastolni volumen leve komore, LVESV – end-sistolni volumen leve komore, HMR – hiperemijska mikrovaskularna rezistencija, CFR – koronarna rezerva protoka.

Tabela 4.5. Regresiona analiza prediktora veličine infarkta.

	Invazivna procena statusa koronarne mikrocirkulacije nakon primarne PCI				Invazivna procena statusa koronarne mikrocirkulacije nakon 3-7 dana			
	Univarijabilna analiza		Multivarijabilna analiza		Univarijabilna analiza		Multivarijabilna analiza	
	Beta (95% CI)	P	Beta (95% CI)	P	Beta (95% CI)	P	Beta (95% CI)	P
Dijabetes	-6.446 (-13.663-0.771)	0.08	-3.360 (-10.700-3.980)	0.35	-6.446 (-13.663-0.771)	0.08	-5.330 (-13.460-2.801)	0.19
Nekompletna rezolucija ST-segmenta	5.500 (-0.445-11.445)	0.07	1.061 (-4.762-6.885)	0.71	5.500 (-0.445-11.445)	0.07	3.326 (-2.778-9.430)	0.27

HMR*	11.399 (5.706- 17-092)	<0.01	7.918 (1.422- 14.413)	0.02	6.950 (0.412- 13.488)	0.04	3.962 (-2.579- 10.504)	0.22
CFR**	-8.601 (-14.411- -2.791)	<0.01	-5.319 (-11.430- 0.793)	0.08	-6.500 (-12.820 - -0.180)	0.04	-5.932 (-11.948- 0.085)	0.05

\*Dihotomna varijabla. HMR  $\geq 2.25$  nakon primarne PCI, i HMR  $\geq 1.90$  nakon 3-7 dana.

\*\* Dihotomna varijabla. CFR  $\leq 1.45$  nakon primarne PCI, i CFR  $\leq 1.85$  nakon 3-7 dana.

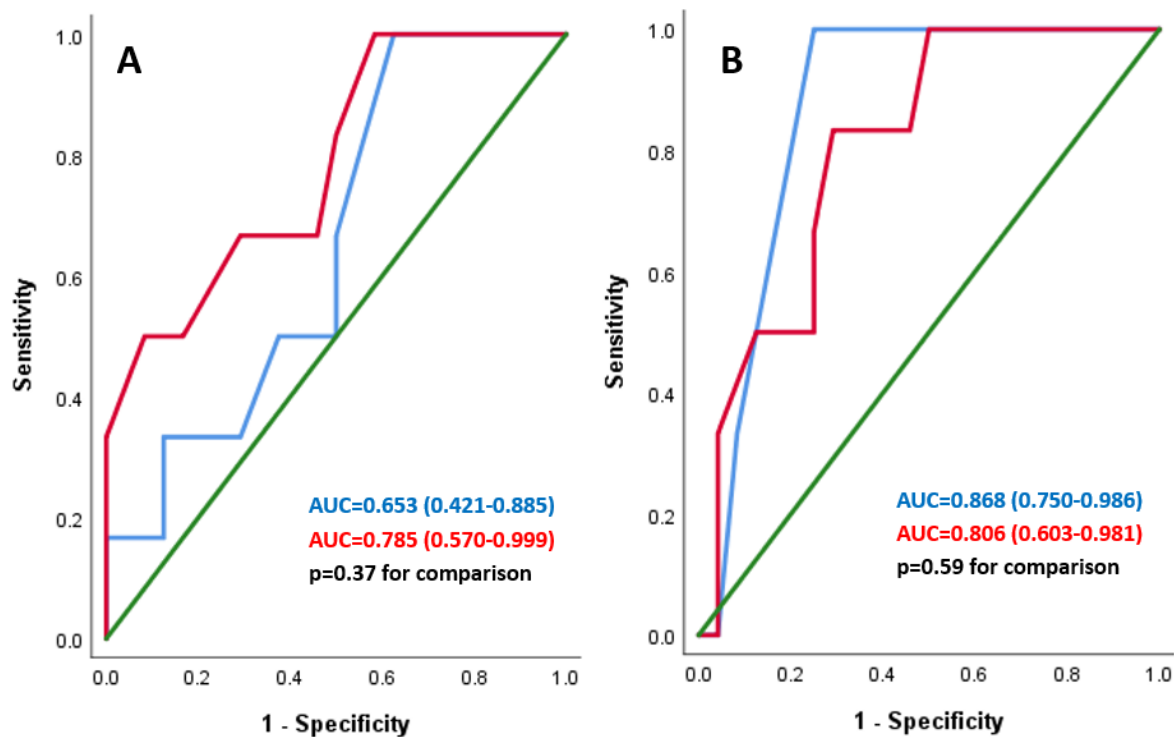
#### 4.4 UTICAJ PROMENA U STANJU MIKROCIRKULACIJE NA FUNKCIJU LEVE KOMORE I PROCES REMODELOVANJA

Analiza ROC krivih pokazala je da je stanje mikrocirkulacije pored veličine infarkta takođe prediktor i redukovane LVEF nakon 3-12 meseci. HMR je uspešno klasifikovao bolesnike prema riziku od razvoja LVEF  $\leq 40\%$  tokom praćenja, onda kada je izmeren na kraju primarne PCI (AUC=0.653, 95%CI 0.421-0.885), ali i onda kada je meren nakon nekoliko dana (AUC=0.785, 95%CI 0.570-0.999). Formalnim testom nije ustanovljena značajna razlika između dve ROC krive (razlika u AUC 0.132, p=0.37), implicirajući sličnu sposobnost za HMR nezavisno od momenta merenja da klasifikuje bolesnike prema riziku od redukovane LVEF (slika 4.8, panel A). CFR nakon primarne PCI bio je takođe prediktor redukcije LVEF tokom praćenja (AUC=0.868, 95%CI 0.750-0.986), kao i CFR izmeren posle 3-7 dana od primarne PCI (AUC=0.806, 95%CI 0.603-0.981). Kao i kod HMR, nije bilo razlike u prediktivnoj sposobnosti CFR bez obzira na trenutak merenja (razlika u AUC 0.063, p=0.59) (slika 4.8).

Za 28 bolesnika bili su dostupni CMR podaci iz indeksne hospitalizacije (medijana 5 dana) i nakon 3-12 meseci (medijana 7,5 meseci) (tabela 4.6). U ovom periodu došlo je do značajnog porasta LVEF sa prosečno 44.75% ( $\pm 10,53$ ) na 48.54% ( $\pm 11.36$ ) (p=0.001), kao i do značajnog smanjenja veličine infarkta sa prosečnih vrednosti od 16.26% mase leve komore ( $\pm 9.50$ ) na 13.09% ( $\pm 8.52$ ) (p=0.005). Za to vreme nije bilo značajne razlike u vrednostima end-dijastolnih i end-sistolnih volumena leve komore (tabela 4.6).

Međutim, kada su bolesnici svrstani prema stanju mikrocirkulacije, zabeležen je značajan porast end-dijastolnog volumena leve komore u grupi bolesnika sa HMR  $\geq 2.25$  mmHg/cm/s na kraju PCI i HMR  $\geq 1.9$  mmHg/cm/s nakon 3-7 dana. Slična dinamika uočena je za bolesnike sa konstantno smanjenim vrednostima CFR, dakle  $\leq 1.45$  na kraju PCI i  $\leq 1.85$  na ponavaljanom merenju posle nekoliko dana (tabela 4.7). Ovi rezultati upućuju na činjenicu da je disfunkcija koronarne mikrocirkulacije povezana sa nepovoljnim remodelovanjem, posebno ukoliko su parametri disfunkcije konstantno povišeni tokom prve nedelje od primarne PCI.





Slika 4.8. Usporedna analiza sposobnosti HMR (panel A) i CFR (panel) kada su izmereni odmah nakon primarne PCI (plava linija) ili posle 3-7 dana (crvena linija) da predvide LVEF $\leq$ 40%.

Tabela 4.6. Promene u strukturi i funkciji leve komore između dva pregleda magnetnom rezonancom, tokom indeksne hospitalizacije i nakon 3-12 meseci.

	<b>Tokom indeksne hospitalizacije</b>	<b>3-12 meseci nakon AIM</b>	<b>p-vrednost</b>
Veličina infarkta, % prosek, ( $\pm$ SD)	16.26 $\pm$ 9.50	13.09 $\pm$ 8.52	<0.01
LVEF, % prosek, ( $\pm$ SD)	44.75 $\pm$ 10.52	48.54 $\pm$ 11.36	<0.01
LVEDV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	167.07 $\pm$ 40.08	173.64 $\pm$ 53.86	0.37
LVEDV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	82.41 $\pm$ 21.59	86.89 $\pm$ 28.08	0.22

LVESV, ml prosek, ( $\pm$ SD)	94.93 $\pm$ 38.92	95.61 $\pm$ 49.59	0.91
LVESV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	46.67 $\pm$ 19.12	46.96 $\pm$ 26.09	0.92

LVEF – ejectiona frakcija leve komore, LVEDV – end-dijastolni volumen leve komore, LVESV – end-sistolni volumen leve komore, CMR – magnetna rezonanca srca.

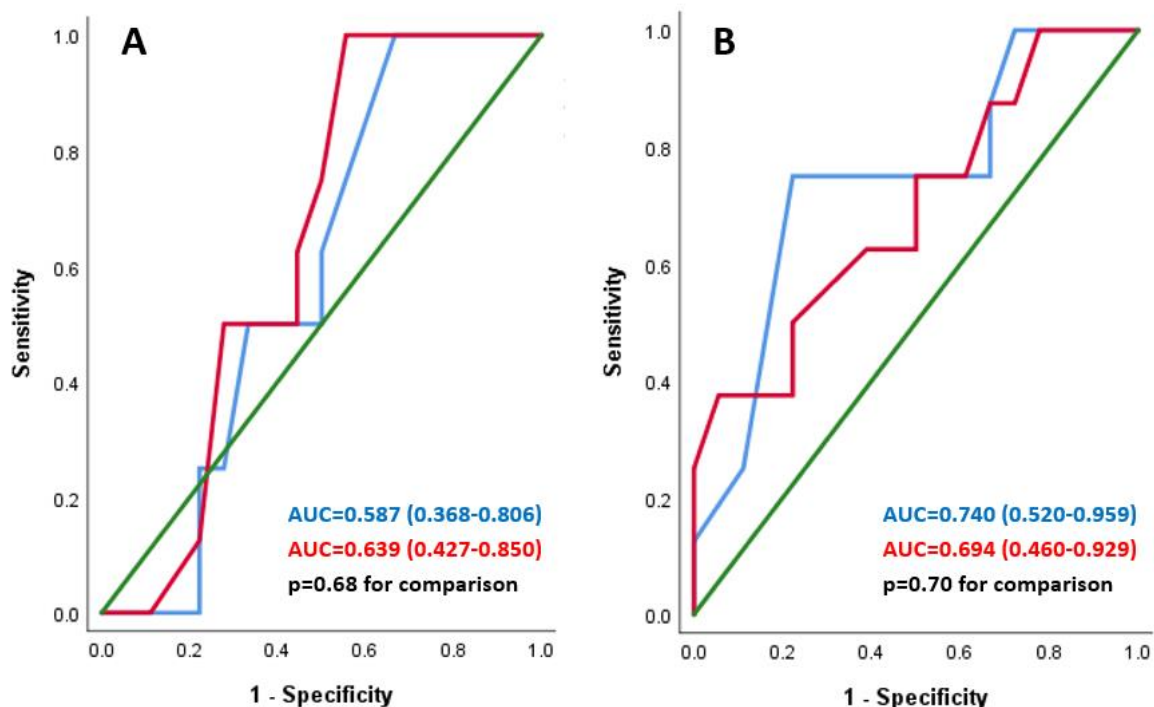
Tabela 4.7. Promene u veličini infarkta, ejectionoj frakciji i volumenima leve komore tokom praćenja magnetnom rezonancijom, a u zavisnosti od stanja mikrocirkulacije.

	Vrednosti HMR na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana			
	$\geq 2.25$ i $\geq 1.90$	$\geq 2.25$ i $< 1.90$	$< 2.25$ i $\geq 1.90$	$< 2.25$ i $< 1.90$
Promena u veličini infarkta, % prosek, ( $\pm$ SD)	-3.14 $\pm$ 5.98 p=0.07	-4.33 $\pm$ 2.08 p=0.07	-5.50 $\pm$ 4.95 p=0.36	-1.25 $\pm$ 1.50 p=0.19
Promena u LVEF, % prosek, ( $\pm$ SD)	2.53 $\pm$ 6.18 p=0.13	6.25 $\pm$ 4.42 p=0.07	4.67 $\pm$ 5.69 p=0.29	4.40 $\pm$ 2.97 p=0.03
Promena u LVEDV, ml, prosek, ( $\pm$ SD)	24.93 $\pm$ 34.61 p=0.01	-9.00 $\pm$ 24.99 p=0.52	5.00 $\pm$ 21.17 p=0.72	-14.80 $\pm$ 20.51 p=0.18
Promena u LVEDV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	11.80 $\pm$ 17.52 p=0.02	2.25 $\pm$ 5.34 p=0.46	3.67 $\pm$ 8.39 p=0.53	-7.75 $\pm$ 12.01 p=0.29
Promena u LVESV, ml, prosek, ( $\pm$ SD)	15.33 $\pm$ 27.61 p=0.05	-18.00 $\pm$ 15.93 p=0.11	-3.67 $\pm$ 4.51 p=0.29	-8.80 $\pm$ 15.40 p=0.27
Promena u LVESV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	6.33 $\pm$ 15.10 p=0.12	-4.75 $\pm$ 4.35 p=0.11	-1.00 $\pm$ 2.00 p=0.48	-6.50 $\pm$ 4.43 p=0.06

	Vrednosti CFR na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana			
	$\leq 1.45$ i $\leq 1.85$	$\leq 1.45$ i $> 1.85$	$> 1.45$ i $\leq 1.85$	$> 1.45$ i $> 1.85$
Promena u veličini infarkta, % prosek, ( $\pm$ SD)	-5.00 $\pm$ 10.10 p=0.40	-3.80 $\pm$ 3.83 p=0.09	-4.50 $\pm$ 2.12 p=0.21	-2.08 $\pm$ 3.48 p=?0.06
Promena u LVEF, % prosek, ( $\pm$ SD)	-1.60 $\pm$ 7.92 p=0.67	5.40 $\pm$ 5.22 p=0.08	6.67 $\pm$ 7.64 p=0.27	4.29 $\pm$ 2.52 <0.01
Promena u LVEDV, ml, prosek, ( $\pm$ SD)	52.80 $\pm$ 26.38 p=0.01	12.00 $\pm$ 18.00 p=0.21	-11.00 $\pm$ 8.54 p=0.16	-0.86 $\pm$ 31.36 p=0.92
Promena u LVEDV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	24.00 $\pm$ 17.22 p=0.04	7.80 $\pm$ 4.21 p=0.01	1.00 $\pm$ 9.00 p=0.91	0.36 $\pm$ 14.68 p=0.93
Promena u LVESV, ml, prosek, ( $\pm$ SD)	41.80 $\pm$ 29.56 p=0.03	-2.80 $\pm$ 17.14 p=0.73	-2.00 $\pm$ 10.39 p=0.77	-6.14 $\pm$ 16.35 p=0.18
Promena u LVESV indeksirano, ml/m <sup>2</sup> prosek, ( $\pm$ SD)	19.80 $\pm$ 18.31 p=0.07	0.20 $\pm$ 5.81 p=0.93	-4.00 $\pm$ 1.41 p=0.16	-3.21 $\pm$ 6.69 p=0.09

LVEF – e젝ciona frakcija leve komore, LVEDV – end-dijastolni volumen leve komore, LVESV – end-sistolni volumen leve komore, HMR – hiperemijska mikrovaskularna rezistencija, CFR – koronarna rezerva protoka.

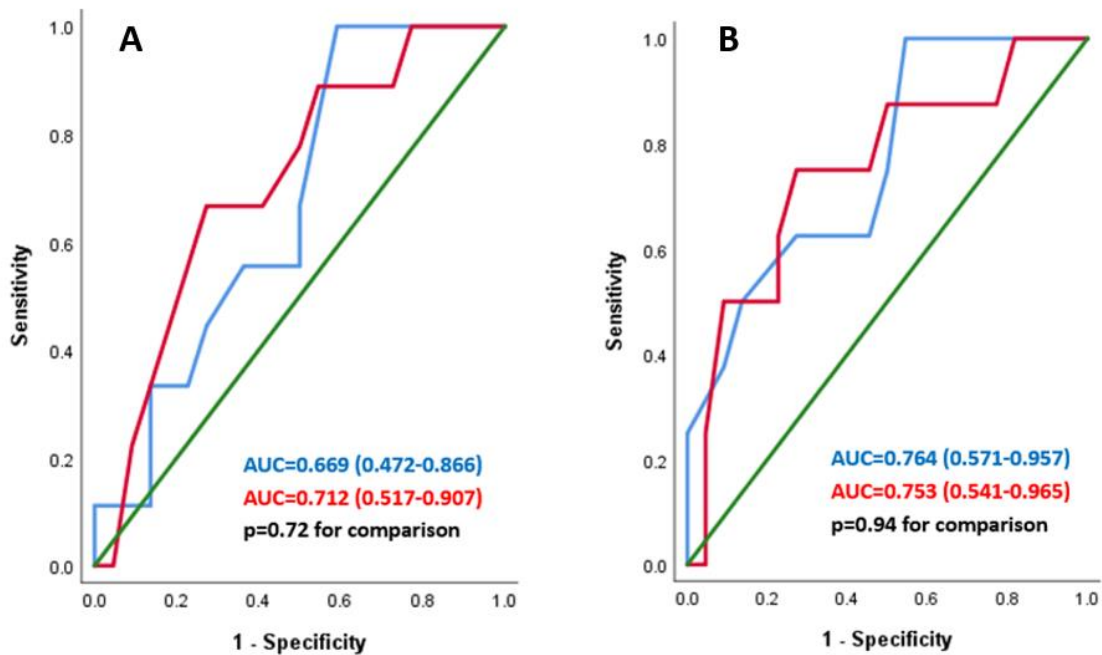
Nepovoljno remodelovanje, definisano kao porast za 12% ili više u end-dijastolnom volumenu između merenja tokom indeksne hospitalizacije i nakon 3-12 meseci, zabeleženo je kod 28.6% bolesnika (8/28). Nije bilo razlike između HMR vrednosti izmerenih u dva različita vremenska intervala, u pogledu njihove sposobnosti da predvide nepovoljno remodelovanje, što je isto važno za CFR.



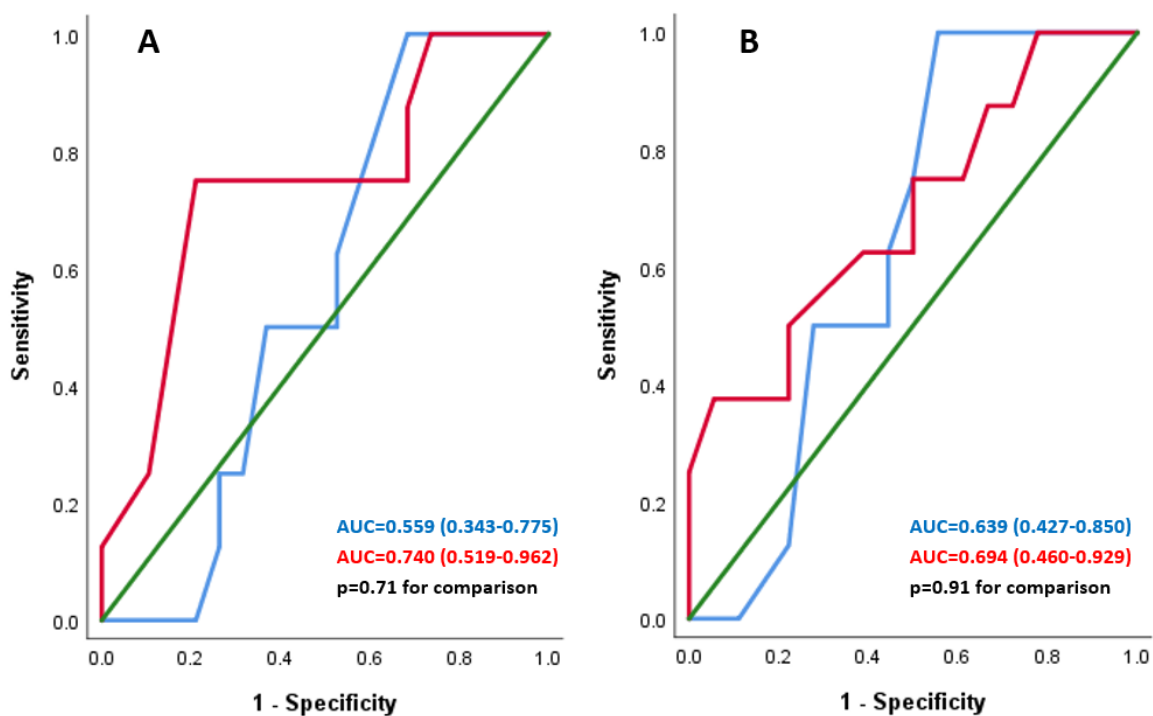
Slika 4.9. Uopredna analiza sposobnosti HMR (panel A) i CFR (panel B) kada su izmereni odmah nakon primarne PCI (plava linija) ili posle 3-7 dana (crvena linija) da predvide nepovoljno remodelovanje leve komore.

#### 4.5 UPOREDNA ANALIZA PREDIKTIVNIH VREDNOSTI CFR I HMR

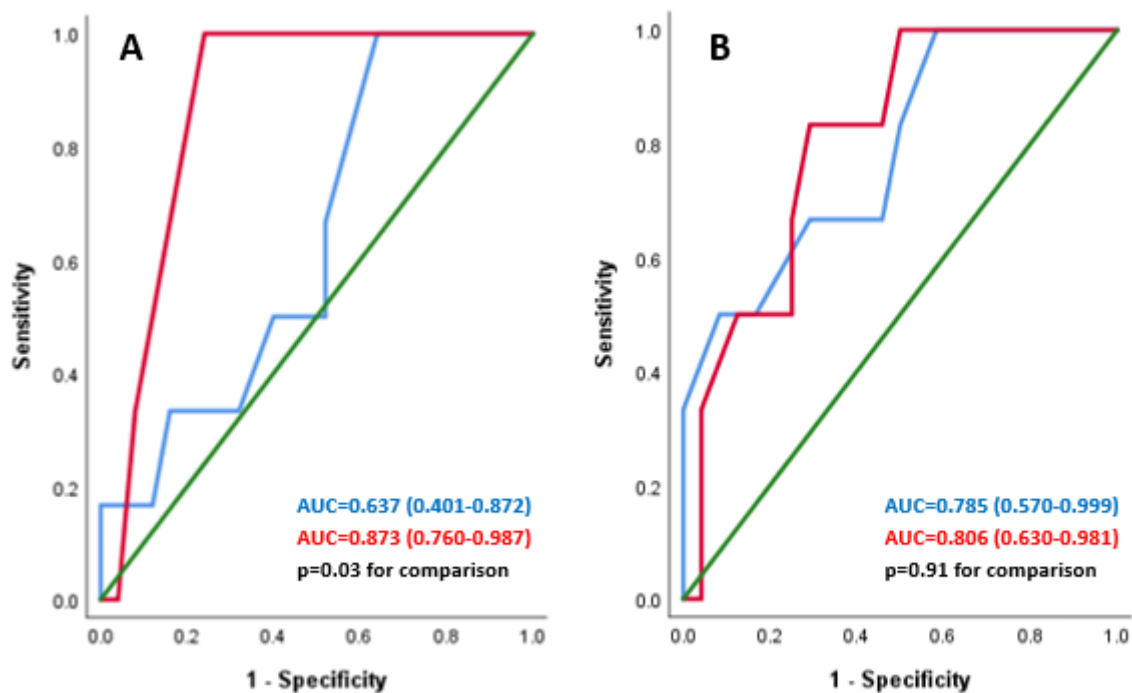
Uopredna analiza prediktivnih sposobnosti HMR i CFR pokazala je da oba indeksa mikrovaskularne funkcije imaju sličan kapacitet da klasifikuju bolesnike prema riziku od velikog infarkta (slika 4.10) i nepovoljnog remodelovanja (slika 4.11), i to nezavisno od trenutka merenja. dok kod redukovane LVEF kao ishodne varijable takođe nije bilo razlike između prediktivne sposobnosti HMR i CFR nakon 3-7 dana, ali se ROC krive jesu razlikovale za vrednosti izmerene odmah posle primarne PCI (slika 4.12).



Slika 4.10. Uporedna analiza sposobnosti HMR (plava linija) i CFR (crvena linija) da predvide veličinu infarkta, izmereni odmah nakon primarne PCI (panel A) ili posle 3-7 dana (panel B).



Slika 4.11. Uporedna analiza sposobnosti HMR (plava linija) i CFR (crvena linija) da predvide nepovoljno remodelovanje, kada su izmereni odmah nakon primarne PCI (panel A) ili posle 3-7 dana (panel B).

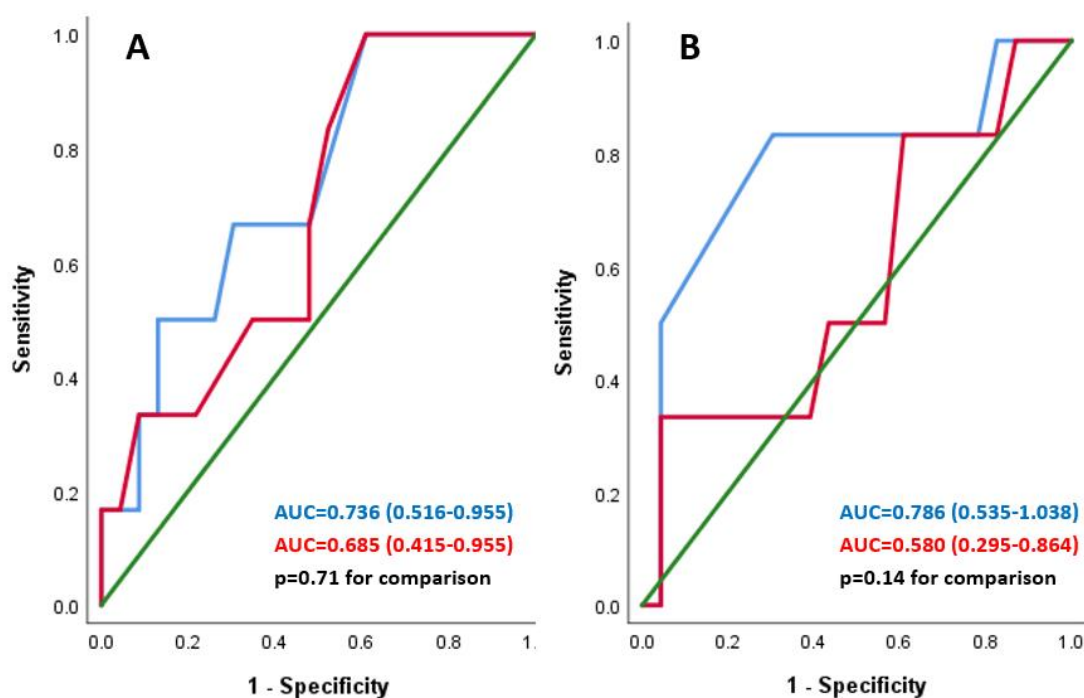


Slika 4.12. Uporedna analiza sposobnosti HMR (plava linija) i CFR (crvena linija) da predvide redukovanu ejekcionu frakciju leve komore ( $\leq 40\%$ ), kada su izmereni odmah nakon primarne PCI (panel A) ili posle 3-7 dana (panel B).

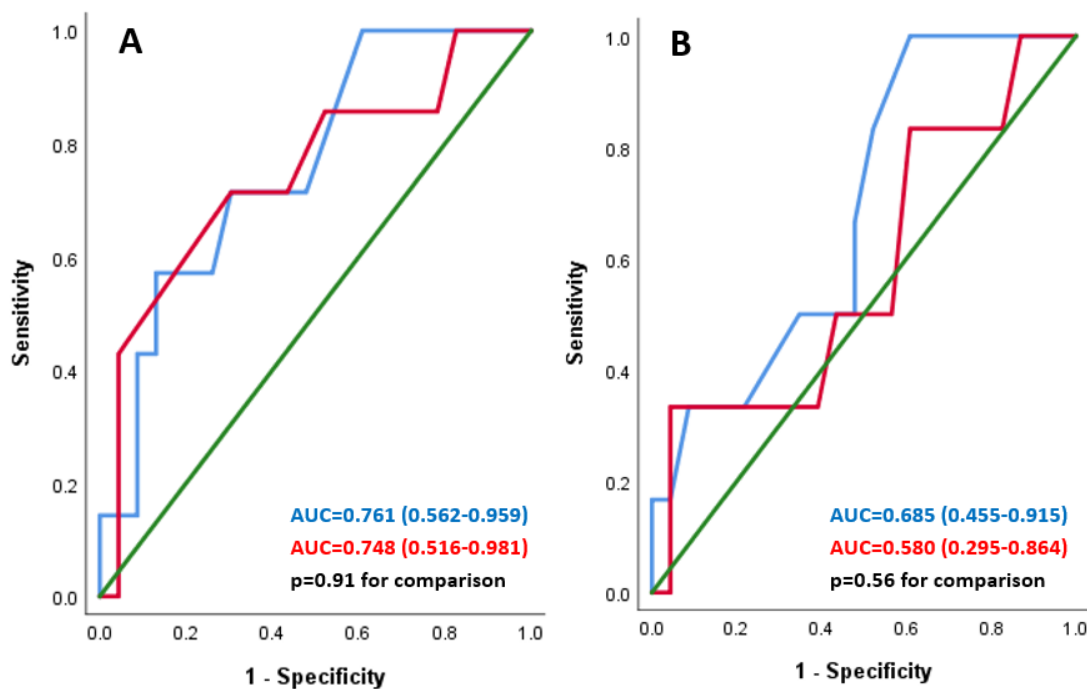
Glavni rezultati dobijeni definicijom velikog infarkta kao najvišeg kvartila populacije ( $\geq 16\%$  mase leve komore na magnetnoj rezonanci) o sličnoj povezanosti invazivno dobijenih vrednosti HMR i CFR sa veličinom infarkta nezavisno od trenutka merenja (slika 4.5 i 4.10), potvrđeni su ponovljenom analizom gde je veliki infarkt definisan kao  $\geq 18\%$  (23% populacije), što je prag za koji je u ranijim studijama pokazan prognostički značaj u kontekstu povezanosti sa mortalitetom i srčanom slabošću<sup>116</sup>. Dakle, ROC analiza za veliki infarkt definisan kao  $\geq 18\%$  mase leve komore pokazala je da: 1) nema razlike ( $p=0.30$ ) u prediktivnom kapacitetu HMR odmah nakon primarne PCI (AUC=0.601, 95%CI 0.393-0.808) vs. HMR nakon 3-7 dana (AUC=0.747, 95%CI 0.542-0.951); 2) nema razlike ( $p=0.25$ ) u prediktivnom kapacitetu CFR odmah nakon primarne PCI (AUC=0.760, 95%CI 0.585-0.936) vs. CFR nakon 3-7 dana (AUC=0.892, 95%CI 0.774-1.011); 3) nema razlike ( $p=0.46$ ) u prediktivnom kapacitetu HMR (AUC=0.634, 95%CI 0.434-0.834) vs. CFR (AUC=0.729, 95%CI 0.551-0.907) odmah nakon primarne PCI; i 4) nema razlike ( $p=0.31$ ) u prediktivnom kapacitetu HMR (AUC=0.747, 95%CI 0.542-0.951) vs. CFR (AUC=0.892, 95%CI 0.774-1.011) nakon 3-7 dana.

## 4.6 SCINTIGRAFIJA MIOKARDA

Scintigrafijom miokarda izmeren je fiksni perfuzioni defekat kod 32 bolesnika, kao surogat veličine infarkta. Medijana perfuzionog defekta bila je 6.50% (IQR 1.00%-22.75%). Postojala je jaka i značajna korelacija između veličine infarkta na magnetnoj rezonanci i perfuzionog defekta na scintigrafiji miokarda ( $\rho$  0.772,  $p < 0.001$ ). Glavni rezultati dobijeni na osnovu nalaza magnetne rezonance o sličnoj povezanosti HMR i CFR sa veličinom infarkta nezavisno od trenutka merenja (slika 4.5 i 4.10), potvrđeni su ponovljenom analizom gde je ishodna varijabla bila fiksni perfuzioni defekat na scintigrafiji (slika 4.13 i 4.14). Prema nalazu scintigrafije, veliki perfuzioni defekat definisan je kao najviši kvartil, tj.  $\geq 22.75\%$ .



Slika 4.13. Uporedna analiza ROC krivi za HMR (panel A) i CFR (panel B) u kontekstu njihovih mogućnosti da predvide veliki infarkt prema scintigrafiji miokarda. Za oba parametra pokazano je da nema razlike kada su mereni odmah nakon primarne PCI (plava kriva) ili posle 3-7 dana (crvena kriva).



Slika 4.14. Uporedna analiza sposobnosti HMR (plava linija) i CFR (crvena linija) da predvide veličinu infarkta preima scintigrafiji miokarda, izmereni odmah nakon primarne PCI (panel A) ili posle 3-7 dana (panel B).

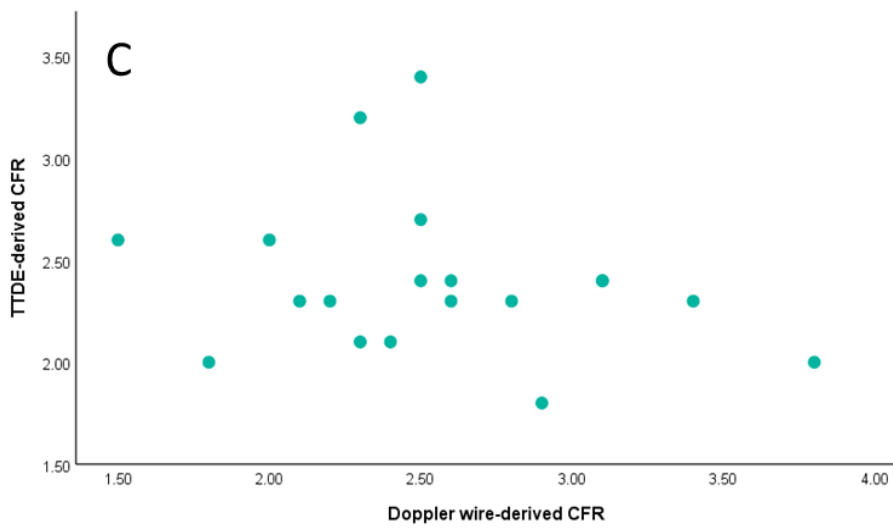
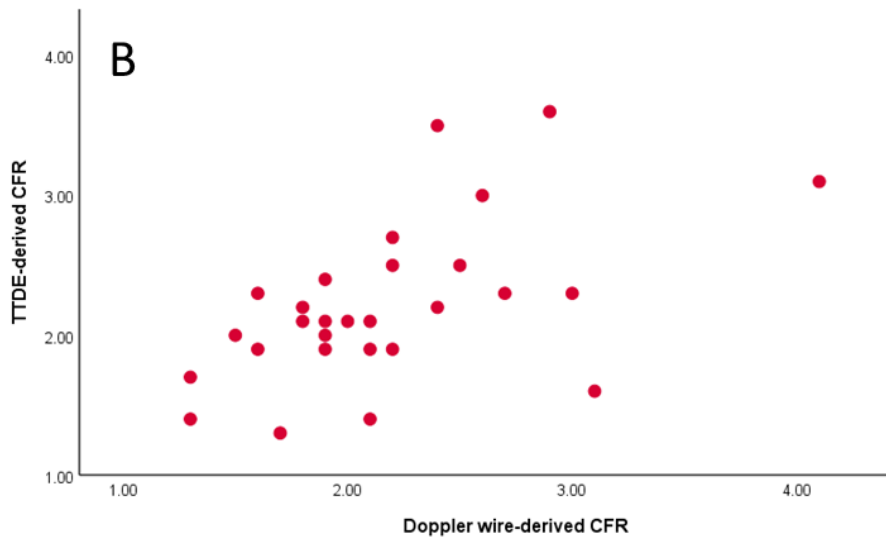
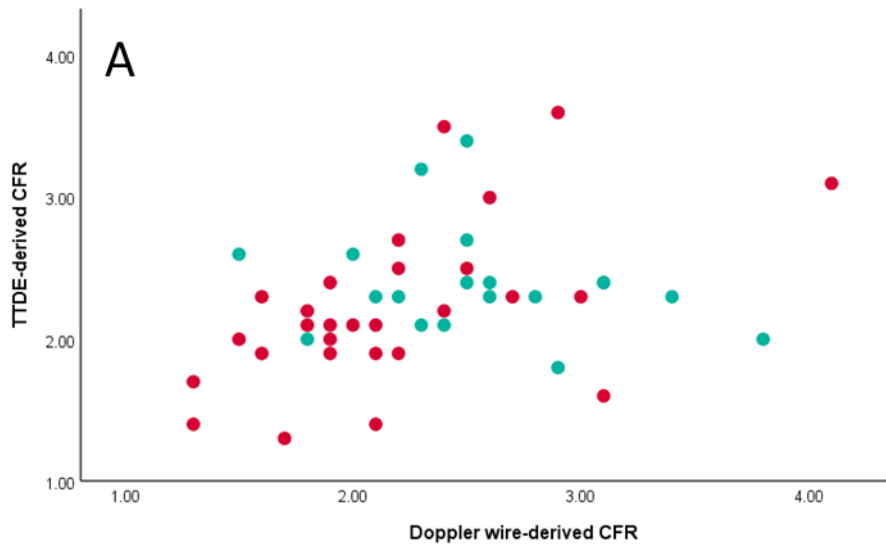
#### 4.7 NEINVAZIVNA PROCENA KORONARNE REZERVE PROTOKA

Korelacija između vrednosti CFR, dobijenih na osnovu nalaza transtoraksne Dopler ehokardiografije, i invazivno, intrakoronarnom Dopler žicom, procenjena je na ukupno 29 bolesnika i 47 krvnih sudova (28 LAD i 19 RCA).

##### 4.7.1 Korelacija neinvazivne i invazivne procene koronarne rezerve protoka

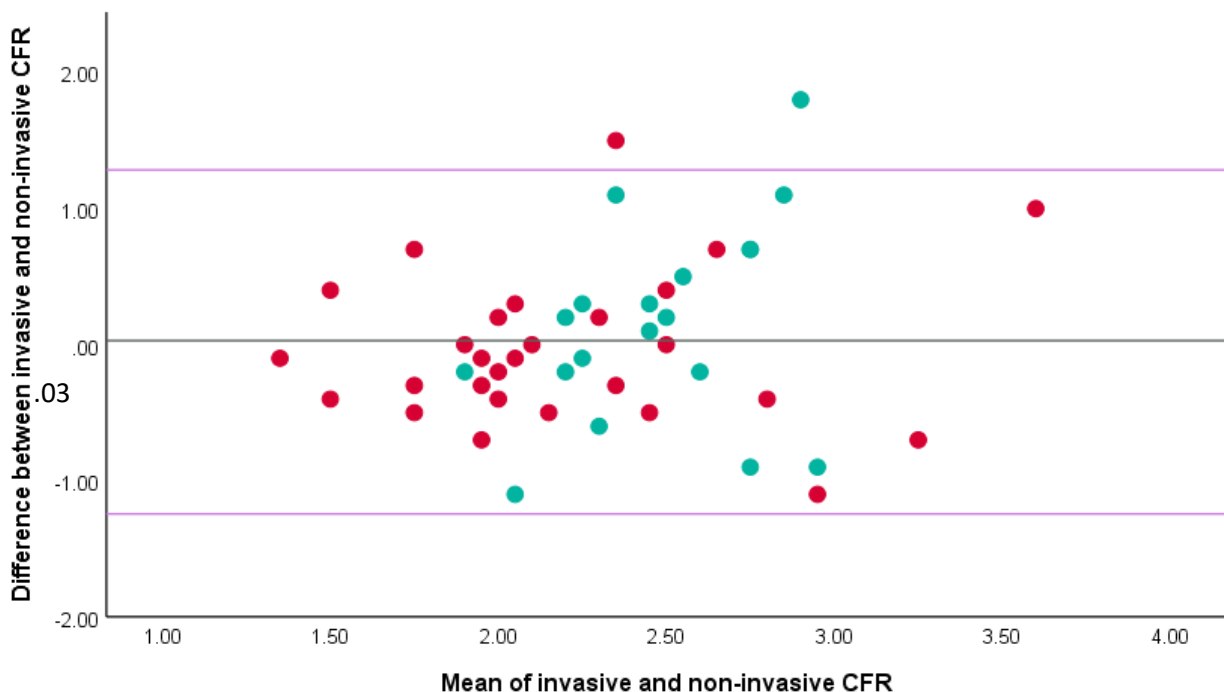
Zabeležena je značajna korelacija između neinvazivnih, ehokardiografski procenjenih i invazivno određenih vrednosti CFR ( $\rho$  0.40,  $p=0.005$ ) (slika 4.15, panel A). Pronađena korelacija najvećim delom potiče iz podgrupe bolesnika sa merenjima u LAD arteriji ( $\rho$  0.55,  $p=0.002$ ; slika 4.15, panel B), dok u slučaju RCA arterije nije bilo značajne korelacije ( $\rho$  -0.19,  $p=0.44$ ; slika 4.15, panel C). Odnos između neinvazivno invazivno izmerenog CFR prikazan je kroz sledeću formulu:  $CFR (TTDE) = 0.52 \times CFR (invazivna Doppler metoda) + 1.09$ .





Slika 4.15. Korelacija između neinvazivne, ehokardiografske, i invazivne, intrakoronarnom Dopler žicom, metode za procenu CFR. Panel A. Ukupna populacija koja uključuje merenja u LAD arteriji (crvne tačke) i u RCA arteriji (zelene tačke). B. Značajna korelacija između neinvazivnih i invazivnih vrednosti CFR u LAD arteriji. C. Bez korelacije između neinvazivnog i invazivnog metoda u RCA arteriji. Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484.*<sup>217</sup>

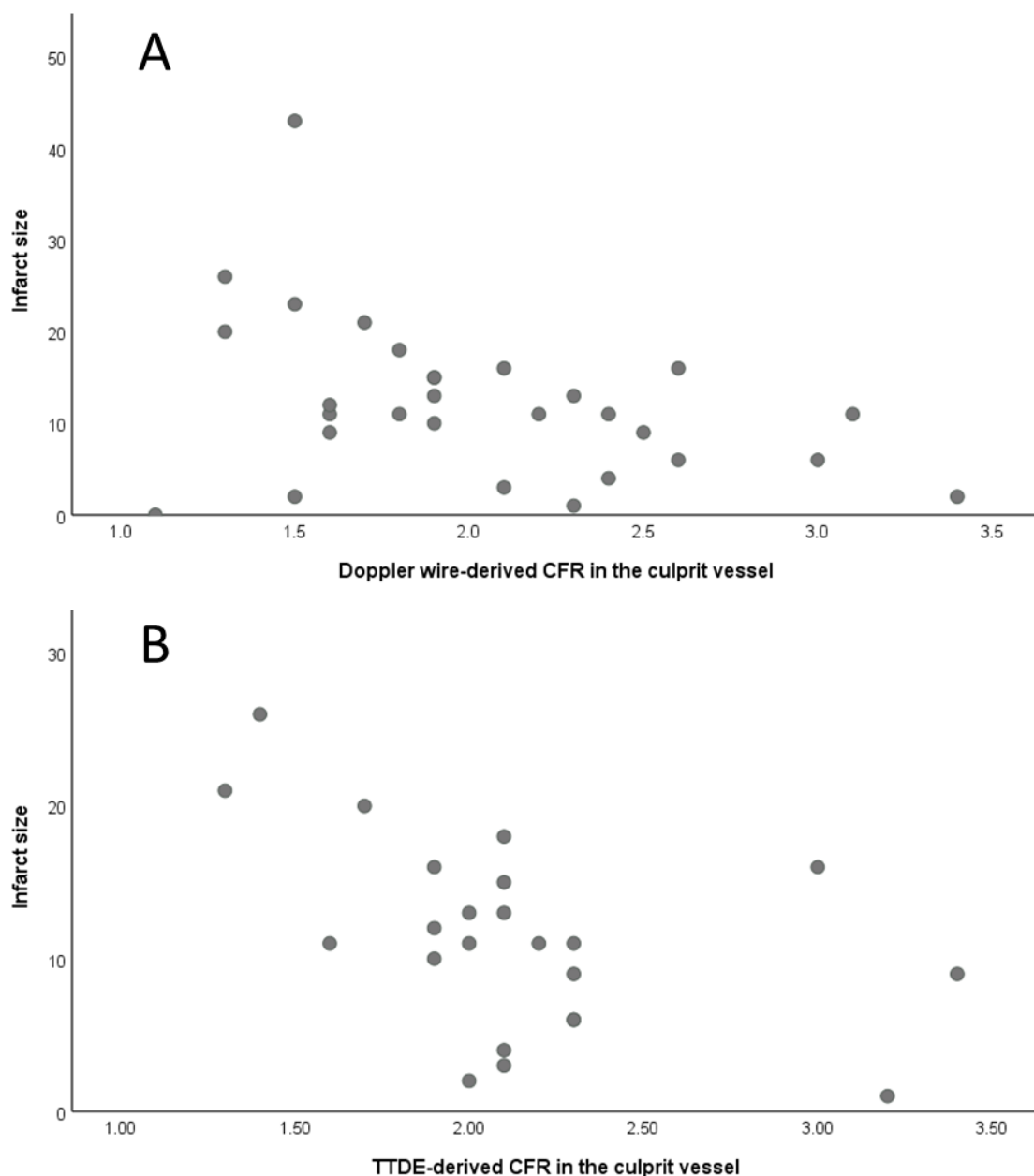
Analiza Bland Altmanovog grafikona pokazala je srednju vrednost razlike između invazivnih i neinvazivnih vrednosti od 0,03 (SD±0.64, p=0.72), sa podjednakim slaganjem u celom rasponu vrednosti CFR (slika 4.16).



Slika 4.16. Bland Altmanov grafikon. Crevno su obeležena merenja u LAD arteriji, a zeleno u RCA. Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484.*<sup>217</sup>

#### 4.7.2 Uporedna analiza prediktivne vrednosti neinvazivne i invazivne procene koronarne rezerve protoka

Zabeležena je značajna korelacija između veličine infarkta i invazivno procenjenih vrednosti CFR ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.037$ ), kao i neinvazivnog CFR ( $r = -0.49$ ,  $p = 0.017$ ), koji su izmereni 3-7 dana nakon primarne PCI (slika 4.17).

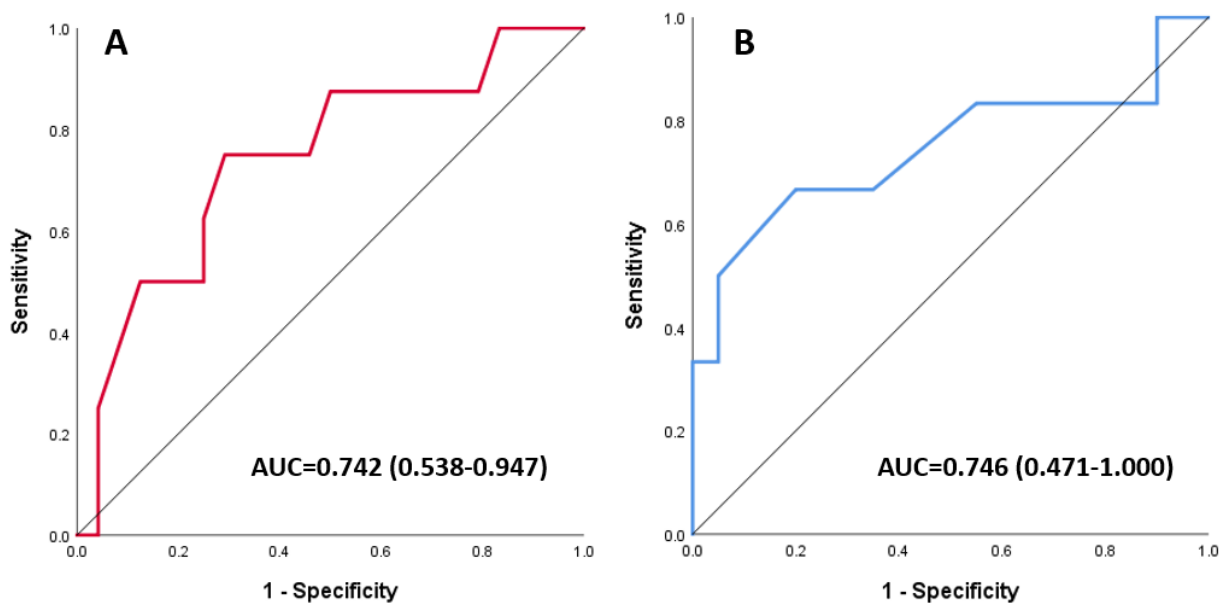


Slika 4.17. Korelacija između veličine infarkta i invazivno, Dopler žicom izmerenih vrednosti CFR (panel A), kao i neinvazivno, ehokardiografski izmerenih vrednosti CFR (panel B). Preuzeto iz: Milasinovic et al. *J Clin Med.* 2024 Apr 24;13(9):2484. <sup>217</sup>

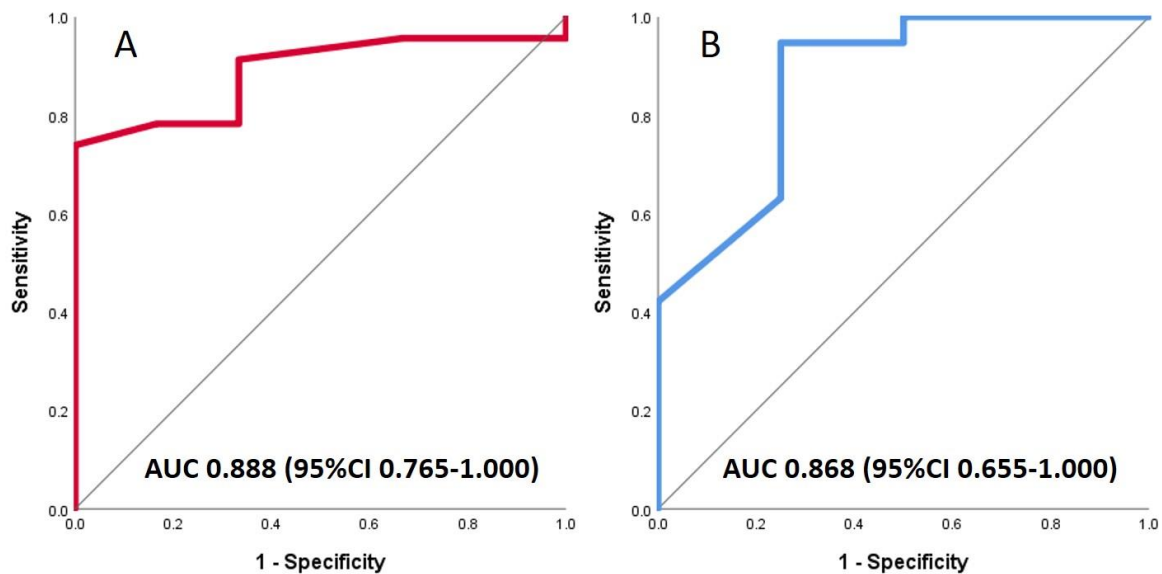
Analiza ROC krivih pokazala je da i invazivni i neinvazivni metod, kada su izmereni 3-7 dana nakon infarkta miokarda, mogu da predvide veliki infarkt miokarda. Kada je veliki infarkt definisan kao najviši kvartil populacije ( $\geq 16\%$  mase leve komore), površine ispod ROC krive (AUC, engl. *area under curve*) bila je 0.742 (CI95% 0.538-0.947) za CFR izmeren invazivno nakon 3-7 dana od primarne PCI i 0,746 (CI95% 0.471-1.00) za CFR izmeren ehokardiografski (slika 4.17). Nije bilo statistički značajne razlike između ROC krivih za neinvazivno i invazivno izmerene vrednosti CFR ( $p=0.8$ ) (slika 4.18).

Kada je infarkt miokarda definisan kao  $\geq 18\%$  leve komore (23% populacije sa dostupnim nalazom CMR-a, a 20% od onih za koje su bila dostupna neinvazivna merenja CFR), AUC je bila 0.888 (95%CI 0.765-1.000) za invazivni metod i 0.868 (95%CI 0.655-1.000,  $p=0.023$ ) neinvazivni metod (Slika 4.19). Nije bilo statistički značajne razlike između dve ROC krive. Optimalna vrednost praga za invazivni metod bila je 1.85, a za neinvazivni 1.8, da predvidi veliki infarkt miokarda ( $\geq 18\%$  mase leve komore). U tabeli 4.8 prikazani su parametri koronarnog protoka i mikrovaskularne rezistencije preko veličini infarkta miokarda.

Korelacija između invazivnog i neinvazivnog metoda i infarkta miokarda, bila je slična kao i za HMR izmeren istog dana i infarkt miokarda ( $\rho = 0.50$ ,  $p=0.006$ ). Analiza ROC krivih pokazala je sličnu sposobnost HMR da predvidi veliki infarkt miokarda definisan kao  $\geq 18\%$  mase leve komore (AUC = 0.74, 95%CI 0.53-0.94).



Slika 4.18. Analiza ROC krive pokazala je sličan kapacitet invazivnog (A) i neinvazivnog (B) metoda za procenu CFR da predvidi veliki infarkt miokarda ( $\geq 16\%$  mase leve komore).



Slika 4.19. Analiza ROC krive pokazala je dobar kapacitet invazivnog (A) i neinvazivnog (B) metoda za procenu CFR da predvidi veliki infarkt miokarda ( $\geq 18\%$  mase leve komore). Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):248.*<sup>217</sup>

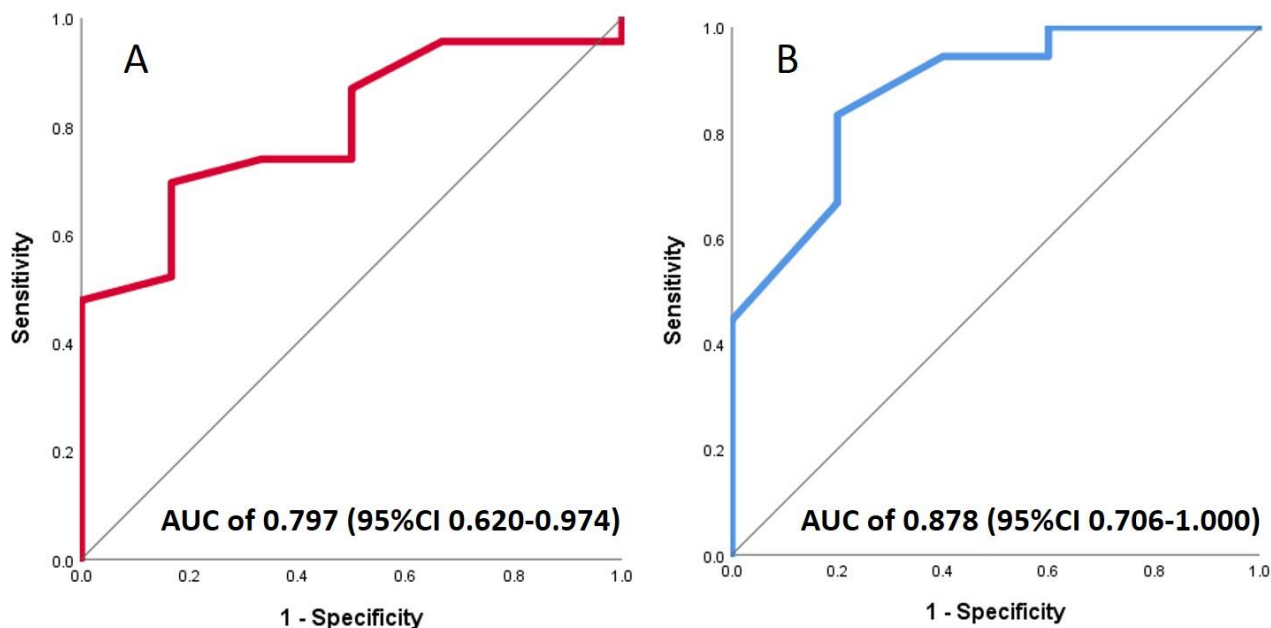
Tabela 4.8. Parametri koronarnog protoka i mikrovaskularne rezistencije prema veličini infarkta.

		Veličina infarkta <18%	Veličina infarkta $\geq 18\%$	p-vrednost
<b>Invazivni Dopler metod</b>	APV bazalni uslovi, cm/s	21.17 $\pm$ 6.97	22.17 $\pm$ 8.08	0.77
	APV hiperemija, cm/s	43.78 $\pm$ 11.10	32.17 $\pm$ 8.63	0.02
	CFR	2.16 $\pm$ 0.55	1.52 $\pm$ 0.20	0.01
	Pa bazalni uslovi, mmHg	93.13 $\pm$ 10.84	85.50 $\pm$ 5.54	0.11
	Pd bazalni uslovi, mmHg	89.78 $\pm$ 12.20	77.83 $\pm$ 6.97	0.03
	Pa hiperemija, mmHg	94.43 $\pm$ 16.96	84.00 $\pm$ 7.77	0.16

	Pd hiperemija, mmHg	87.52 ± 18.63	76.83 ± 12.71	0.20
	FFR	0.93 ± 0.05	0.89 ± 0.04	0.11
	HMR	2.16 ± 0.68	2.60 ± 0.46	0.12
<b>Neinvazivni Dopler metod*</b>	APV bazalni uslovi, m/s	0.26 ± 0.04	0.30 ± 0.13	0.54
	APV hiperemija, m/s	0.59 ± 0.14	0.49 ± 0.18	0.37
	CFR	2.25 ± 0.46	1.62 ± 0.36	0.02
<b>Parametri leve komore na magnetnoj rezonanci srca<sup>†</sup></b>	LVEDV, ml**	144.00 ± 58.00	222.71 ± 98.00	<0.01
	LVEDV indeksirano, ml/m2**	76 ± 35	96 ± 52	<0.01
	LVESV, ml**	77 ± 43	131 ± 77	0.01
	LVESV indeksirano, ml/2**	33 ± 20	65 ± 40	<0.01
	LVEF, %	54 ± 7	36 ± 8	<0.01
	Veličina infarkta, % mase leve komore**	11.00 ± 9.00	21.00 ± 7.00	<0.01

\* 19 bolesnika sa veličinom infarkta < 18%, i 4 sa veličinom infarkta ≥18%. † 24 bolesnika sa veličinom infarkta < 18%, i 7 sa veličinom infarkta ≥18%. \*\*medijana (interkvartilni raspon). Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484.*<sup>217</sup>

Analiza ROC krive pokazala je AUC od 0.797 (95%CI 0.620-0.974) za invazivni Dopler metod i AUC od 0.878 (95%CI 0.706-1.000) za neinvazivni Dopler metod da predvidi redukovanu funkciju leve komore, definisanu kao  $LVEF \leq 40\%$  (Slika 4.20). Optimalni prag za predviđanje redukovane funkcije leve komore bio je 1.75 za invazivni CFR izmeren nakon 3-7 dana od infarkta, dok je vrednost praga bila 1.95 za neinvazivno procenjeni CFR.



Slika 4.20. Analiza ROC krivih pokazala je dobar kapacitet za oba metoda, invazivni (A) i neinvazivni (B) da klasifikuje bolesnike prema riziku od redukovane ejskione frakcije. Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484.*<sup>217</sup>

#### 4.8 KLINIČKO PRAĆENJE

Za vreme kliničkog praćenja (medijana 9 meseci), nije bilo smrtnih ishoda, dok je 26% bolesnika imalo simptome srčane slabosti, međutim bez rehospitalizacije. Kod jednog bolesnika dijagnostikovana je ruptura slobodnog zida leve komore za vreme inicijalne hospitalizacije, koja je nakon perikardiocenteze lečena konzervativno.

## 5. DISKUSIJA

U skladu sa postavljenim istraživačkim pitanjem, opisanim u Uvodu, glavni rezultati ove doktorske teze sastoje se iz dva dela. Prvo, postoji značajno smanjivanje mirkovaskularne rezistencije u prvih nekoliko dana nakon infarkta miokarda, koje se ogleda u statistički značajnom smanjivanju vrednosti HMR i povećanju vrednosti CFR od momenta merenja odmah nakon primarne PCI do trenutka kada su ove vrednosti ponovo izmerene, nakon medijane od 4 dana. Međutim, važno je napomenuti da tokom ovog vremenskog prozora, ne dolazi do potpune normalizacije vrednosti, a da su tokom ponavljanog merenja nakon medijane od 4 dana zabeležene vrednosti 2,28 mmHg/cm/s za HMR i 2,04 za CFR. Drugo, trenutak merenja (odmah nakon primarne PCI vs. nakon 3-7 dana) nije uticao na sposobnost HMR i CFR da predvide veliki infarkt miokarda, sa sličnim prediktivnim vrednostima oba parametra u obe vremenske tačke merenja.

Klinički potencijal ovih rezultata ogleda se pre svega u činjenici da stratifikacija bolesnika prema stepenu mikrovaskularne disfunkcije može da utiče na razvoj posvećenih terapija koje za cilj imaju lečenje mikrovaskularne povrede<sup>128</sup>, ili u najboljem slučaju prevenciju iste. Iako je trenutni koncept stratifikacije zasnovan na invazivnom ispitivanju mikrovaskularne funkcije odmah po uspostavljanju protoka kroz infarktne arterije, dakle odmah nakon primarne PCI, rezultati naše studije upućuju na validnost ponavljanog merenja nakon nekoliko dana, s obzirom da nije bilo značajne razlike između invazivnih parametara mikrovaskularne funkcije izmerenih u dve vremenske tačke tokom prvih 3-7 dana od PCI, da predvide veličinu infarkta, funkciju ili remodelovanje leve komore. Ovaj podatak može da igra značajnu ulogu u razvoju novih terapija koje imaju za cilj poboljšanje mikrovaskularne funkcije nakon infarkta miokarda. Naime, naši rezultati pre svega potvrđuju ulogu rane invazivne evaluacije, kroz činjenicu da stepen promene unutar prvih 3-7 dana (razlika u vrednostima HMR i CFR između dva merenja) nije bio povezan sa veličinom infarkta. Dakle, ukoliko su izmerene visoke vrednosti HMR ili niske CFR odmah nakon primarne PCI, to je bilo povezano sa velikim infarktomb, nevezano od stepena oporavka tokom narednih par dana. Međutim, i dalja povezanost vrednosti HMR i CFR, izmerenih ponovo tokom narednih 3-7 dana, sa veličinom infarkta, ukazuje na činjenicu da se proces oporavka ne završava u ovom periodu. Za razliku od naše studije, prethodni podaci ukazali su na normalizaciju vrednosti HMR i CFR nakon 5 meseci, kada ovi parametri nisu više bili povezani sa veličinom infarkta<sup>208</sup>. U kontekstu razvoja terapija koje cilju koronarnu mikrocirkulaciju, ponavljano merenje unutar prvih 3-7 dana od primarne PCI moglo bi da omogućí monitoring uspeha terapije.

Rezultati ove doktorske teze dakle pokazuju dinamiku povrede koronarne mikrocirkulacije nakon infarkta miokarda, što koincidira sa rezultatima studija sa magnetnom rezonancom srca, koje su pokazale dinamiku u strukturnoj povredi mikrocirkulacije sa promenama u mikrovaskularnoj opstrukciji, te progresijom edema i hemoragije miokarda od momenta reperfuzije tokom narednih 7-10 dana<sup>57, 90, 124</sup>.

Naši rezultati u saglasju su i dopunjuju rezultate ranijih istraživanja dinamike statusa koronarne mikrocirkulacije nakon infarkta miokarda. Ranije studije takođe su dokumentovale oporavak invazivnih parametara koronarne mikrocirkulacije od trenutka reperfuzije, tokom narednih nekoliko dana i meseci<sup>205, 207-209, 212</sup>. Mehanizam oporavka mikrocirkulacije bio je sličan u našoj i u prethodnim studijama, i sastojao se uglavnom od porasta brzine koronarnog protoka u hiperemiji<sup>205, 208</sup>. Ovo je značilo da je odgovor na farmakološku stimulaciju adenozinom bio bolji nakon 3-7 dana u poređenju sa stanjem mikrocirkulacije odmah nakon rekanalizacije infarktne arterije. U istom vremenskom intervalu nije bilo razlike u bazalnim protocima.

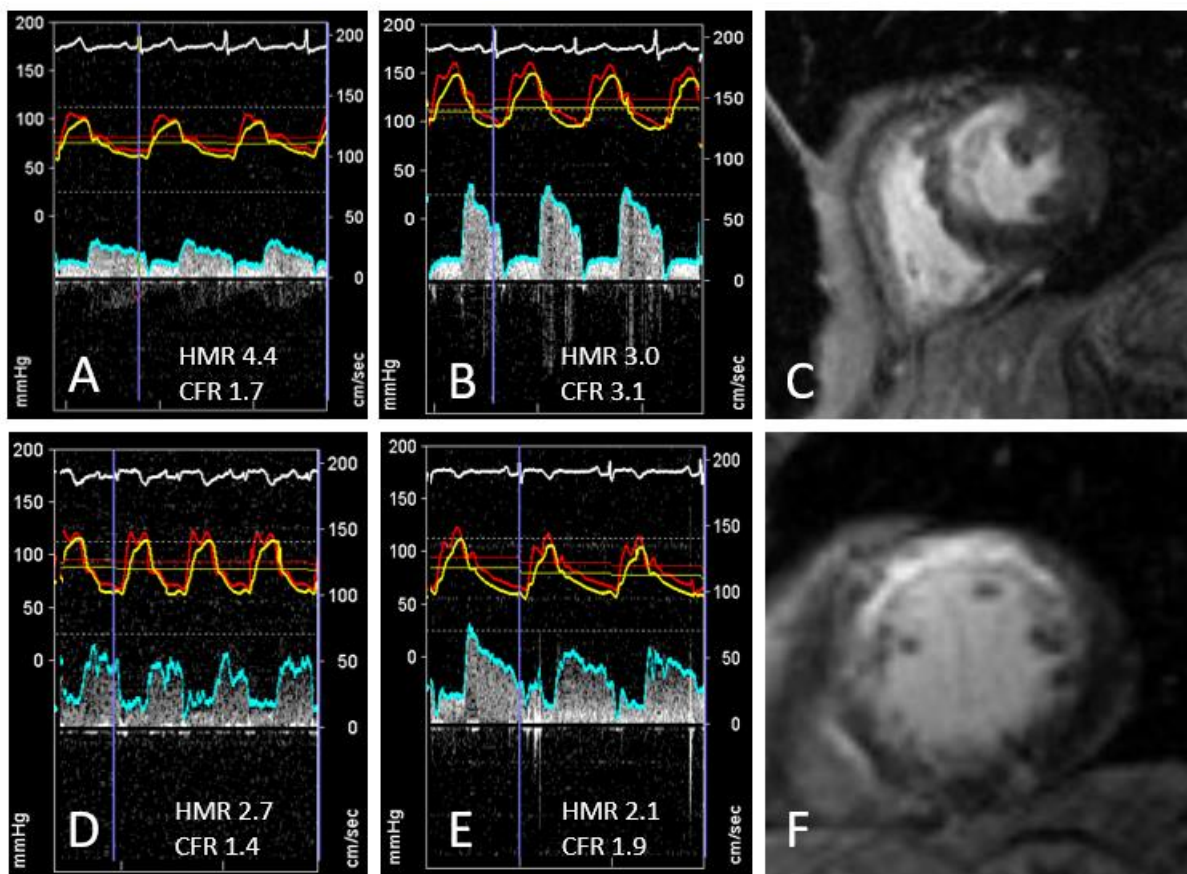


Ranije je pokazano da kod bolesnika sa redukovanom ejakcionom frakcijom dolazi do sporijeg oporavka mikrovaskularne funkcije unutar prva 24 časa od reperfuzije, u poređenju sa bolesnicima koji su nakon primarne PCI imali očuvane vrednosti LVEF<sup>207</sup>. U istoj studiji, brži oporavak CFR tokom prva 24 časa od primarne PCI bio je povezan sa boljim oporavkom funkcije leve komore, dok dinamika vrednosti IMR u ovom ranom periodu nije bila povezana sa obimom oštećenja u funkciji leve komore<sup>207</sup>. Važno je napomenuti da su invazivna merenja funkcije mikrocirkulacije u ovoj studiji vršena termodilucionom metodom.

Tokom 1990-ih godina, pokazano je već, 24-časovnim, kontinuiranim monitoringom koronarnog protoka Dopler metodom nakon rekanalizacije infarktne arterije, da kod bolesnika kod kojih ne dolazi do oporavka koronarnog protoka tokom ovog perioda, postoji veći rizik od redukovane ejakcione frakcije i izraženijeg poremećaja kinetike leve komore<sup>202</sup>. Ove rane studije pokazale su takođe da mikrovaskularna disfunkcija može da perzistira i nakon prva 24 časa od rekanalizacije infarktne arterije, jer je pokazano da je koronarni protok niži i nakon mesec dana kod bolesnika sa slabijom reperfuzijom na kontrastnoj ehokardiografiji<sup>218</sup>. Takođe je dokumentovan dalji oporavak vrednosti HMR i CFR, i u skorašnjoj studiji kapaciteta koronarnog protoka (CFC, engl. *coronary flow capacity*) u periodu od 7 dana do 6 meseci<sup>156, 209</sup>. Ukupni dokazi ukazuju na to da oporavak u funkciji koronarne mikrocirkulacije započinje odmah nakon primarne PCI i da se nastavlja tokom narednih nekoliko dana, uz moguće promene i u narednih nekoliko meseci.

Rezultati naše studije potvrđuju ranije dokaze, ali ih i nadograđuju time što pokazuju povezanost, u sličnoj meri, merenja mikrovaskularne funkcije u dva različita vremenska intervala, odmah nakon primarne PCI i nakon 3-7 dana, sa veličinom infarkta nakon 3-12 meseci. Povezanost sa infarktomiokarda ispitana je ranije za IMR i CFR, kada su izmereni nakon 2 dana i nakon 5 meseci<sup>208</sup>. I dok su vrednosti indeksa mikrovaskularne rezistencije kada su mereni nakon 2 dana od primarne PCI bile povezane sa veličinom infarkta, normalizovane vrednosti IMR i CFR nakon 5 meseci nisu bile povezane sa veličinom infarkta<sup>208</sup>. Slično, vrednosti ovih parametara izmerene nakon 6 meseci nisu bile povezane sa stepenom oštećenja leve komore<sup>207</sup>.

Ukupno, opisani podaci potvrđuju hipotezu da su promene u funkciji mikrocirkulacije koje mogu da se invazivno prate tokom prvih nekoliko dana nakon infarkta miokarda (slika 5.1), sinhrono sa zabeleženim strukturnim promenama na magnetnoj rezonanci srca, i da su prognostički relevantne, čime mogu da budu relevantne u kontekstu praćenja odgovora na terapije koje bi služile za lečenje mikrovaskularne povrede. Po završetku procesa oporavka od mikrovaskularne povrede, normalizovani indeksi mikrovaskularne funkcije, nisu više povezani sa veličinom infarkta.



Slika 5.1. Prikaz dva bolesnika sa ponavljanim invazivnim merenjem brzine protoka i procenom veličine infarkta na magnetnoj rezonanci. Kod prvog bolesnika, paneli A i B pokazuju veliku promenu u vrednostima HMR u periodu od kraja primarne PCI (A) do ponovljenog merenja nakon 3-7 dana (B). Panel C pokazuje veličinu infarkta od 11% mase leve komore. Kod drugog bolesnika, paneli D i E pokazuju manje izraženu dinamiku smanjenja vrednosti HMR od trenutka primarne PCI (D) do ponovljenog merenja nakon 3-7 dana (E), sa sličnom rezultirajućom veličinom infarkta (panel F) od 13% mase leve komore kao i kod prvog bolesnika. Slična veličina infarkta zabeležena je uprkos različitoj dinamici promena u vrednostima HMR kod oba bolesnika. Međutim, kod oba bolesnika su zabeležene vrednosti HMR konstantno iznad praga za veći infarkt miokarda ( $\geq 2.25$  mmHg/cm/s nakon primarne PCI i  $\geq 1.90$  mmHg/cm/s nakon 3-7 dana).

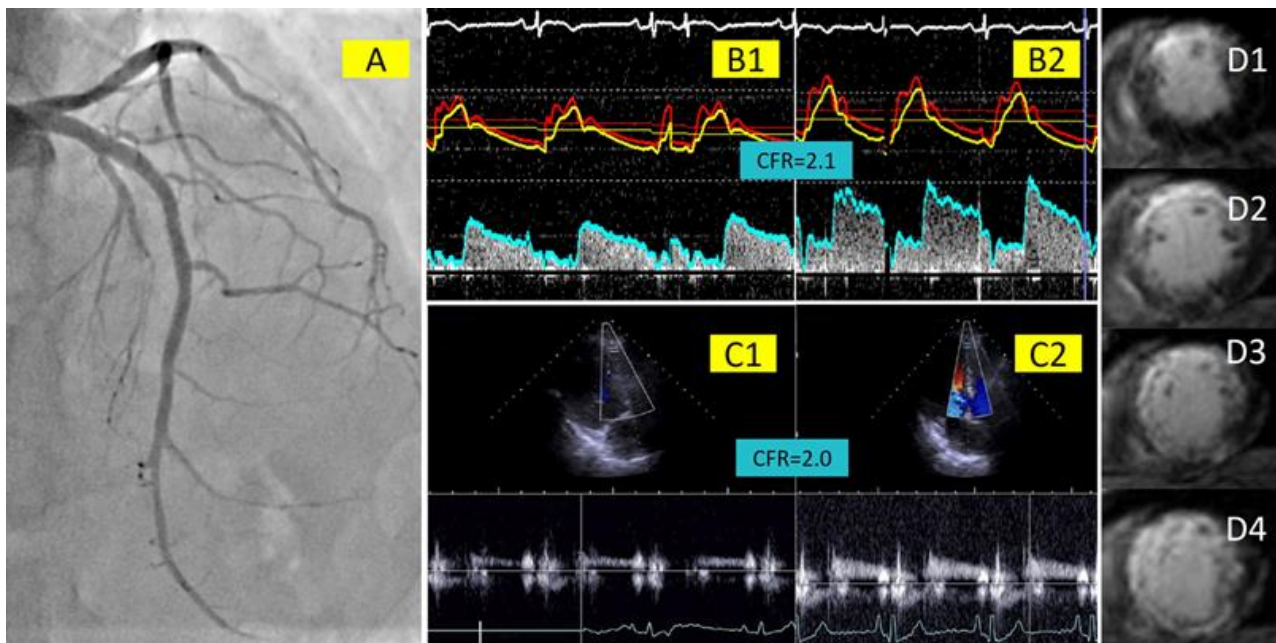
Stepen povezanosti indeksa mikrovaskularne funkcije odmah nakon primarne PCI sa veličinom infarkta i funkcijom leve komore u našoj studiji bio je sličan rezultatima prethodnih studija. Međutim, za razliku od prethodne studije koje je pokazala povezanost između stepena promene u mikrovaskularnoj funkciji između drugog dana od primarne PCI i nakon 5 meseci<sup>208</sup>, i veličine infarkta, u našoj studiji stepen promena koje su zabeležene tokom prvih 3-7 dana nije bio povezan sa veličinom infarkta. Time naši rezultati predstavljaju novu informaciju i u odnosu na raniju studiju koja je pokazala da je stepen oporavka vrednosti CFR unutar prvih 24 časa od primarne PCI povezan sa stepenom oštećenja miokarda nakon 6 meseci<sup>207</sup>. U našoj studiji, izostanak dinamike ili povećanje HMR (i smanjenje CFR) tokom 3-7 dana nakon primarne PCI, nije imalo uticaja na veličinu infarkta. Apsolutna vrednost HMR (ili CFR) izmerena odmah po završetku primarne PCI ili nakon 3-7 dana bila je relevantniji pokazatelj rizika od razvoja velikog infarkta miokarda. Slika 5.1 prikazuje uporedna invazivna merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije i kranju veličinu infarkta za dva bolesnika. Kod prvog bolesnika, veliki relativni pad u vrednostima HMR sa inicijalno 4.4 mmHg/cm/s na kraju primarne PCI, na 3.0 mmHg/cm/s nakon nekoliko dana, bio je povezan sa sličnom veličinom infarkta, kao i značajno manji pad u

vrednostima HMR sa inicijalnih 2.7 mmHg/cm/s na kraju PCI na 2.1 mmHg/cm/s nakon nekoliko dana. Uprkos različitom stepenu promene u vrednostima HMR, oba bolesnika imala su konzistentno povišene vrednosti HMR, u ponavljanim merenjima, u odnosu na definisane pragove u našoj studiji ( $\geq 2.25$  mmHg/cm/s na kraju primarne PCI i  $\geq 1.90$  mmHg/cm/s nakon 3-7 dana). Ovim primerom ilustrovan je jedan od glavnih zaključaka koji proizilazi iz podataka predstavljenih u našoj studiji. Naime, konzistentno povišene vrednosti HMR (ili snižene CFR) na kraju primarne PCI i nakon nekoliko dana, igraju značajniju ulogu u stratifikaciji bolesnika od stepena promene u vrednostima HMR i CFR između dva merenja.

Primarni fokus naše studije nije bilo poređenje u prediktivnim vrednostima za veličinu infarkta između različitih indeksa mikrovaskularne funkcije (HMR vs. CFR), već poređenje između merenja u dve vremenske tačke. Ipak, stepen povezanosti između HMR i CFR sa veličinom infarkta bio je sličan u našoj i u prethodnim studijama. Većina studija koja je ispitivala termodilucionu IMR, najčešće kao kategorijsku varijablu sa pragom  $>40$  jedinica, pokazala je veću snagu IMR-a u odnosu na CFR da predvidi veličinu infarkta i nepovoljno remodelovanje leve komore<sup>171, 178, 181, 219</sup>. Nekoliko studija je takođe pokazalo veću povezanost vrednosti HMR-a sa MVO, veličinom infarkta i stepenom oporavka leve komore od vrednosti CFR<sup>148, 160</sup>. Vrednost praga za HMR, izmerenog na kraju primarne PCI, koji optimalno predviđa MVO u ovim studijama procenjena je na  $\geq 2.50$  mmHg/cm/s. U našoj studiji optimalni prag za predviđanje velikog infarkta miokarda bio je  $\geq 2.25$  mmHg/cm/s, dok su HMR i CFR u našoj studiji pokazali sličnu povezanost sa veličinom infarkta kada su poređene vrednosti na kraju primarne PCI i nakon 3-7 dana (slika 4.10). Međutim, multivariabilna regresija pokazala je da je samo HMR na kraju procedure ostao nezavisan prediktor veličine infarkta (tabela 4.5), što je u saglasju sa prethodnim studijama.

Poređenje Dopler i termodilucionih indeksa mikrovaskularne rezistencije, izmerenih odmah po završetku primarne PCI, od strane Patel et al., pokazalo je bolju sposobnost indeksa dobijenih uz pomoć Dopler žice da predvide veliki infarkt miokarda<sup>164</sup>. U ovoj komparativnoj analizi, pritisak pri nultom protoku (PzF, engl. *pressure at zero flow*) bio je najbolji prediktor velikog infarkta miokarda, definisanog kao  $\geq 24\%$  mase leve komore, sa AUC od 0.94 dok je HMR imao AUC 0.74, a IMR 0.54<sup>164</sup>. U našoj studiji, HMR izmeren na kraju PCI imao je AUC od 0.67 da predvidi veliki infarkt miokarda definisan kao  $\geq 16\%$  mase leve komore, što je bio najviši kvartil u našoj studiji. Manja prosečna veličina infarkta u našoj studiji (12.7% u odnosu na 24.3% u studiji Patel et al.), moguće je uticala na ove rezultate. Sa druge strane, kada je povezanost HMR nakon PCI sa veličinom infarkta analizirana u kontekstu korelacije dve kontinuirane varijable, nije bilo razlike u rezultatima naše studije ( $\rho=0.57$ ,  $p<0,01$ ) i Patel et al ( $\rho=0.54$ ,  $p<0,01$ ). Uzimajući u obzir viši prag za definisanje velikog infarkta,  $\geq 18\%$  leve komore (23% naše populacije), koji je u do sada najvećoj analizi objedinjenih podataka iz 10 ranodmizovanih studija bio povezan sa većim rizikom od smrti i razvoja srčane slabosti nakon infarkta miokarda<sup>116</sup>, glavni rezultati i poruke ove doktorske teze ostali su nepromenjeni.

Naša studija bila je prva koja je simultano poredila invazivne sa neinvazivno izmerenim vrednostima CFR kod bolesnika sa infarktomiokarda, nekoliko dana nakon primarne PCI. Predmet poređenja bila je korelacija vrednosti CFR dobijenih invazivnom ili ehokardiografskom Dopler metodom, kao i uporedna analiza njihovih prediktivnih vrednosti za veličinu infarkta i funkciju leve komore (Slika 5.2).



Slika 5.2. Prikaz bolesnika sa merenjima CFR nakon nekoliko dana od uspešne primarne PCI (panel A). Koronarni protok procenjen je invazivno, Dopler žicom u bazalnim uslovima (panel B1) i u uslovima hiperemije (panel B2), i istog dana neinvazivno, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom u bazalnim uslovima (panel C1) i u uslovima hiperemije (panel C2), pokazujući slaganje između dve CFR vrednosti dobijene sa ova dva različita metoda (2,1 invazivno vs. 2,0 neinvazivno), kao i povezanost CFR sa veličinom infarkta ua magnetnoj rezonanci srca (panel D1-D4). Preuzeto iz: *Milasinovic et al. J Clin Med. 2024 Apr 24;13(9):2484.*<sup>217</sup>

Glavni rezultati naše uporedne analize invazivnog i neinvazivnog Dopler metoda za procenu CFR bili su sledeći. Prvo, između vrednosti CFR dobijenih putem ova dva metoda postoji značajna korelacija, umerenog stepena. Međutim, ovaj rezultat postignut je samo kod poređenja vrednosti CFR izmerenih u LAD arteriji, dok kada je CFR meren u RCA arteriji nije bilo korelacije između vrednosti dobijenih Dopler žicom i onih koje su dobijene ehokardiografskim metodom. Druga važna poruka naše studije jeste da su vrednosti CFR izmerene nakon 3-7 dana od primarne PCI bile povzene sa veličinom infarkta i funkcijom leve komore, nezavisno od toga kojom metodom su izmerene.

Pre naše, dve studije iz 1990-ih ispitivale su korelaciju između vrednosti CFR dobijenih invazivnom Dopler metodom i ehokardiografski<sup>189, 220</sup>. Ove dve studije uključile se 23 i 25 bolesnika kod kojih su vršena invazivna merenja koronarnog protoka Dopler metodom u LAD arteriji. Međutim, za razliku od naše studije, pored činjenice da je protok meren samo u LAD arteriji, a ne i u RCA arteriji, bolesnici sa AIM bili su isključeni. U ovom kotenkstu važno je napomenuti da je naša studija dokumentovala, dakle po prvi put, da i pored tehničke izvodljivosti ehokardiografskog merenja koronarnog protoka u RCA arteriji, dobijene vrednosti CFR nisu u korelaciji sa invazivnim merenjima u istoj arteriji.

Takođe, važna stavka po kojoj se naša studija razlikovala jeste činjenica da su prethodne studije uključivale i bolesnike sa epikardijalnim stenozama, čime je dakle testirana i mogućnost CFR da proceni hemodinamsku značajnost ovih stenoza. Sa druge strane, naša studija se fokusirala na bolesnike sa AIM kod kojih je nekoliko dana nakon uspešne primarne PCI procenjen FFR >0,80,

čime je potvrđeno da vrednosti CFR dominantno oslikavaju stanje koronarne mikrocirkulacije. Metodološki, postavka naše studije odgovarala je na istraživačko pitanje o sposobnosti TTDE da proceni CFR nekoliko dana nakon primarne PCI u kontekstu povezanosti stanja koronarne mikrocirkulacije sa veličinom infarkta. Eksterna validnost naših rezultata u kontekstu ovog istraživačkog pitanja povećana je činjenicom da su neinvazivna i invazivna merenja CFR sprovedena istog dana, u razmaku od nekoliko sati. Za razliku od ranijih studija koje su simultano neinvazivno i invazivno merile CFR, i to tako što je sali za kateterizaciju u isto vreme sa plasiranjem Dopler žice urađen TTDE, naša studija oslikava bolje kliničku praksu gde ehkardiografista nije upoznat sa angiografskim detaljima koronarne anatomije. Ova razlika u protokolima može da objasni razliku u stepenu korelacije između invazivne i neinvazivne metode zabeležene u našoj ( $r=0.55$ ) i prethodnim studijama ( $r = 0.94$ ).

Ukupno gledano, rezultati naše studije predstavljaju potencijalno važan dodatak literaturi, s obzirom da je skorašnja uporedna analiza pokazala odsustvo korelacije između ehokardiografski procenjenih vrednosti CFR i invazivnog, termodilucionog metoda<sup>199</sup>. Ova skorašnja studija iz 2024. godine, uključila je 174 bolesnika sa značajnom stenozom LAD arterije, kod kojih je pre i posle PCI urađeno termodiluciono merenje koronarnog protoka. Ehokardiografska procena koronarnog protoka vršena je jedan dan pre i 3 dana nakon PCI<sup>199</sup>. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su pre PCI značajnu korelaciju, umerenog stepena ( $r = 0.379$ ,  $p < 0.001$ ), između invazivnog termodilucionog i neinvazivnog, ehokardiografskog, Dopler metoda, u uslovima dakle gde su vrednosti CFR reflektovale i hemodinamsku značajnost epikardijalnih stenoza. Nakon PCI, kada je CFR dominantno reflektovala stanje koronarne mikrocirkulacije, slično metodološkoj postavci naše studije, nije bilo korelacije između ehokardiografskog Dopler metoda i invazivnog termodilucionog metoda ( $r = 0.054$ ,  $p = 0.482$ )<sup>199</sup>. Ovi rezultati, sagledano sa rezultatima naše i prethodnih studija, upućuju na razliku u invazivnoj proceni CFR između Dopler i termodilucionog metoda. Skorašnja uporedna analiza ova dva invazivna metoda za procenu CFR pokazala je značajnu korelaciju ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.0001$ ), ali sa tendencijom ka precenivanju vrednosti CFR od strane termodilucionog metoda, posebno u spektru viših vrednosti CFR<sup>153</sup>.

U uslovima dokumentovane nesrazmere između vrednosti CFR izmerenih invazivnom termodilucionom i Dopler metodom, i odsustva korelacije između termodilucionog i neinvazivnog Dopler metoda, postavlja se pitanje da li je klinički relevantno korišćenje ehokardiografske procene protoka u infarktnoj arteriji nakon reperfuzije kao načina za stratifikaciju bolesnika sa infarktom miokarda. Ova doktorska teza odgovara na ovo pitanje rezultatima koji pokazuju značajnu korelaciju između invazivnog i neinvazivnog Doplera u proceni CFR kao surogata funkcije koronarne mikrocirkulacije nekoliko dana nakon infarkta miokarda. Uzevši u obzir ranije dokaze o mogućnosti stratifikacije bolesnika prema riziku od neželjenih kardiovaskularnih događaja na osnovu vrednosti CFR dobijenih invazivnom Dopler metodom<sup>157, 158, 221</sup>, korelacija sa ehokardiografski procenjenim vrednostima CFR, dokumentovana u našoj studiji, otvara vrata za upotrebu ove neinvazivne, široko dostupne metode, u stratifikaciji bolesnika sa akutnim infarktom miokarda.

U kontekstu kliničke prakse lečenja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, naša opservacija da je stanje koronarne mikrocirkulacije u sličnoj meri prediktor veličine infarkta i funkcije leve komore kada se procenjuje odmah nakon primarne PCI i nakon nekoliko dana, implicira sledeće. Prvo, u procesu razvijanja terapijskih opcija koje ciljaju mikrovaskularnu povredu nakon infarkta miokarda, ponovljena procena mikrovaskularne funkcije tokom prvih sedam dana od primarne PCI može da predstavlja način za praćenje uspešnosti terapije. Drugo,

uzevši u obzir trenutne preporuke<sup>4</sup> za revaskularizaciju suženja na neinfarktним arterijama, koja se susreću kod oko 50% bolesnika sa STEMI, gde se kod velikog broja bolesnika PCI neinfarktne arterije izvodi nakon nekoliko dana od primarne PCI, istovremena invazivna procena stanja koronarne mikrocirkulacije u slivu infarktne arterije omogućila bi stratifikaciju rizika za veliki broj bolesnika kod kojih invazivna merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije nisu bila moguća odmah po završetku primarne PCI.

Korelacija između invazivnog i neinvazivnog Dopler metoda za merenje CFR, dokumentovana u našoj studiji, ima i širu implikaciju od stratifikacije bolesnika prema riziku od razvoja velikog infarkta, i posledično nepovoljnih kliničkih ishoda. Naime, takođe merenja vrednosti CFR u različitim kardiovaskularnim oboljenjima pokazala su povezanost sa kliničkim ishodima. Skorašnja zajednička analiza 79 studija, koja je objedinila invazivna (Dopler i metodom termodilucije) i neinvazivna merenja (TTDE, CMR, PET), pokazala je povezanost vrednosti CFR sa mortalitetom kod bolesnika sa valvularnim oboljenjima, srčanom slabošću, dijabetesom i koronarnom bolešću, uključivši ceo spektar of infarkta miokarda do ishemije bez opstruktivne koronarne bolesti (INOCA, eng. *ischemia with no obstructive coronary disease*)<sup>222</sup>.

Veća dostupnost tehnika za procenu koronarne rezerve protoka važna je u kontekstu napora da se poveća preciznost dijagnostike koronarne bolesti, koja pored aterosklerotskih suženja, može da obuhvata i vazomotorne poremećaje, kako epikardijalnog tako i mikrovaskularnog segmenta koronarnog stabla, te strukturne promene na nivou koronarne mikrocirkulacije. Patel et al. su 2010. godine objavili podatke da do 60% bolesnika upućenih na invazivnu koronarografiju, nemaju značajna suženja koronarnih arterija, a da je taj procenat do 50% čak i kod bolesnika sa simptomima angine pectoris i pozitivnim testom opterećenjem koji ukazuje na ishemiju miokarda<sup>223</sup>. Pokazano je i da uprkos odsustvu značajnih epikardijalnih stenoza, bolesnici sa blagom aterosklerozom, ili oni bez ikakvih suženja, ali sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda, imaju povišenu stopu velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE, engl. *major adverse cardiovascular events*)<sup>224</sup>. Ovi podaci upućuju na važnost dijagnostike koronarne bolesti koja obuhvata entitete izvan aterosklerotskih suženja, a procena CFR predstavlja jedan od do sada najbolje ispitanih načina za procenu funkcije koronarne mikrocirkulacije u odsustvu epikardijalnih stenoza<sup>225</sup>.

iPOWER studija testirala je mogućnost neinvazivno, ehokardiografski izmerenih vrednosti CFR u LAD koronarnoj arteriji da predvide nepovoljne kardiovaskularne događaje u populaciji od 1853 žena<sup>226</sup>. U iPOWER studiji, ehokardiografsko merenje bilo je uspešno u 91% slučajeva, i dobijene vrednosti CFR bile su povezane sa rizikom od smrti, infarkta miokarda i srčane slabosti tokom praćenja od 4.5 godina<sup>226</sup>. Optimalni prag za povišen rizik od nepovoljnih događaja u iPOWER studiji bio je  $CFR \geq 2.25$ . Binarne *cut-off* vrednosti prediktora nepovoljnih događaja olakšavaju implementaciju u svakodnevnoj praksi. U kontekstu CFR dosadašnji preporučeni prag bio je 2.00 za termodilucione metode, a nakon rezultata studije poređenja sa invazivnim Dopler metodama, postoji tendencija da se preporuči novi prag od 2.50<sup>153</sup>.

Matematički odnos između invazivnih i neinvazivnih vrednosti u našoj studiji bio je:  $TTDE\ CFR = 0.52 \times \text{invazivni CFR} + 1.09$ . Time bi za vrednost invazivnog CFR of 2.50, predviđena vrednost neinvazivno izmerenog CFR bila 2.40, što je slično pragu za neinvazivni CFR definisanom u okviru iPOWER studije<sup>226</sup>.

Ukupno gledano, naša studija potvrđuje prethodne dokaze koji idu u prilog stratifikacije bolesnika nakon infarkta miokarda prema stanju mikrovaskularne funkcije, i dodaje dve nove opservacije. Prvo, stratifikacija bolesnika moguća je ne samo na kraju primarne PCI već i nakon



nekoliko dana. Drugo, neinvazivna, ehokardiografska procena CFR koreliše značajno sa invazivnom Dopler metodom za procenu CFR, nekoliko dana nakon infarkta miokarda, i može da stratifikuje bolesnike prema riziku od velikog infarkta.

Do sada je razvijeno i testirano više terapijskih strategija sa ciljem smanjenja veličine infarkta i poboljšanja kliničkih ishoda nakon uspešne primarne PCI, kao što je prikazano u skorašnjem preglednom radu, Milašinović et al<sup>62</sup>. U tabeli 5.1 prikazane su do sada objavljene studije sa glavnim rezultatima, grupisane prema mehanizmu delovanja, a koji odgovara patofiziološkim mehanizmima mikrovaskularne povrede opisanim u odeljku 1.3.2.

Intrakoronarna aplikacija fibrinolitičkih i antitrombocitnih lekova usmerena je na pojavu distalne embolizacije i mikrovaskularne trombotske okluzije kao moguće uzročnike mikrovaskularne povrede. Inicijalni dokazi išli su u prilog smanjenju vrednosti IMR-a i povećanju vrednosti CFR-a, kao pokazateljima poboljšanja mikrovaskularne funkcije nakon intrakoronarne aplikacije niskih doza streptokinaze<sup>227</sup>. Međutim, velika randomizovana T-TIME studija, koja je randomizovala 440 bolesnika sa STEMI na intrakoronarnu aplikaciju alteplaze od 20mg ili 10mg odmah nakon rekanalizacije infarktne arterije i pre implantacije stenta ili na placebo, nije pokazala razliku u MVO na magnetnoj rezonanci ni uticaj na kliničke ishode<sup>228</sup>. U T-TIME studiji je kod bolesnika sa >4 časa od početka simptoma do primarne PCI primećena veća MVO u grupi lečenih intrakoronarnom alteplazom<sup>229</sup>.

Odložena implantacija stenta nakon rekanalizacije infarktne arterije takođe ima za cilj minimizaciju distalne embolizacije trombotskog materijala formiranog na mestu rupture aterosklerotskog plaka, čime bi se u teoriji smanjila MVO. Dokazi iz nekoliko studija išli su prilog hipoteze da odložena implantacija stenta ima povoljan efekat na mikrovaskularnu funkciju<sup>230, 231</sup>. Koncept odložene implantacije stenta je međutim doveden u pitanje činjenicom da je velika randomizovana SALVAGE studija prevremeno obustavljena, a zbog podataka koji su ukazivali na povišen rizik od neželjenih događaja u grupi bolesnika lečenih strategijom odložene implantacije stenta (NCT03581513).

Vazokonstrikcija kao jedan od mehanizama mikrovaskularne povrede nameće ideju vazodilatatora kao terapijskog sredstva. Intrakoronarno ubrizgavanje nikorandila dovelo je do redukcije vrednosti IMR-a u poređenju sa nitroglicerinom<sup>232</sup>. Skorašnja CHANGE studija randomizovala je 238 bolesnika u dve grupe, intravensku infuziju nikorandila i placebo<sup>233</sup>. Intravenska aplikacija nikorandila bila je povezana sa redukcijom veličine infarkta na magnetnoj rezonanci, kao i sa manjom stopom angiografskog no-reflow fenomena i MVO<sup>233</sup>. Iako su ovi pozitivni rezultati nikorandila u saglasju sa nekim od ranijih studija<sup>234</sup>, velika randomizovana J-WIND studija, nije dokazala pozitivan efekat nikorandila na smanjenje veličine infarkta ili povećanje ejskione frakcije leve komore<sup>235</sup>. Pored nikorandila, nekoliko drugih vazodilatatornih lekova je testirano u svrhu smanjenja mikrovaskularne povrede. Skorašnja randomizovana REFLO-STEMI studija poredila je intrakoronarno ubrizgavanje adenoza vs. natrijum nitroprusida vs. placebo odmah po završetku primarne PCI sa implantacijom stenta kod 247 bolesnika sa STEMI<sup>236</sup>. Rezultati nisu pokazali razliku između tri grupe kada je u pitanju veličina infarkta i stepen MVO na magnetnoj rezonanci, dok je stopa neželjenih kliničkih događaja bila povišena u grupi bolesnika lečenih intrakoronarnim ubrizgavanjem adenoza<sup>236</sup>.

U poslednjih nekoliko godina, razvijene su mehaničke terapije sa upotrebom inovativnih uređaja čiji je mehanizam delovanja usmeren na prevenciju i lečenje mikrovaskularne povrede. Intermitentna okluzija koronarnog sinusa sa kontrolom pritiska (PICSO, engl. *pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion*) utiče na retrogradnu redistribuciju protoka, od koronarnog

sinusa ka graničnim zonama infarkta<sup>237-239</sup>. Merenja okluzivnog pritiska u distalnom segmentu LAD pokazala su da se porast pritiska u venskoj cirkulaciji, prilikom intermitentne okluzije koronarnog sinusa balonom, propagira na mikrocirkulaciju i beleži kao sinhroni porast pritiska u distalnom segmentu LAD. Opservacioni podaci ukazivali su na mogućnost smanjivanja veličine infarkta na magnetnoj rezonanci nakon primene PICSO terapije kod bolesnika sa STEMI prednjeg zida<sup>237</sup>. Povoljan efekat PICSO terapije na smanjenje veličine infarkta dokumentovan je pre svega kod bolesnika kod kojih je nakon primarne PCI zabeležen IMR >40<sup>240</sup>. Ovo je i jedan od prvih primera ciljane terapije mikrovaskularne povrede koristeći koncept stratifikacije bolesnika prema stepenu mikrovaskularne disfunkcije nakon završetka primarne PCI. Skorašnja randomizovana studija, objavljena u 2024. godini, koja je uključila 145 bolesnika sa STEMI prednjeg zida, nije pokazala razliku u veličini infarkta, stopi pojave MVO i intramiokardne hemoragije u grupi bolesnika lečenih sa PICSO odmah po rekanalizaciji infarktne arterije, a pre implantacije stenta, u odnosu na one lečene samo standardnom primarnom PCI<sup>241</sup>. Važno je napomenuti da za razliku od prethodno pomenute opservacione analize, u ovoj randomizovanoj studiji nije bilo stratifikacije bolesnika prema stepenu disfunkcije koronarne mikrocirkulacije izražene kroz vrednost IMR na kraju primarne PCI, već je PICSO primenjivan kod svih bolesnika bez obzira na stepen mikrovaskularne disfunkcije.

Ishemijsko kondicioniranje kardiomiocita kroz ponavljane kratkotrajne periode ishemije pre reperfuzije miokarda, konceptualno je postavljeno kao moguća mera prevencije i lečenja oštećenja kardiomiocita i mikrocirkulacije koja nastaju u sklopu produžene ishemije praćene naglim uspostavljanjem protoka kroz infarktenu arteriju tokom primarne PCI<sup>242</sup>. Prekondicioniranje, dakle izazivanje kratkotrajnih intervala ishemije, pre produžene okluzije koronarne arterije, ali i postkondicioniranje, što predstavlja kratkotrajne intervale ishemije odmah po rekanalizaciji infarktne arterije, ranije su povezani sa redukcijom veličine infarkta u eksperimentalnim modelima i u manjim randomizovanim studijama sa uključivanjem bolesnika sa infarktom miokarda<sup>243-245</sup>. Najveća randomizovana studija, CONDI 2, objavljena 2019. godine, testirala je efekat udaljenog ishemijskog kondicioniranja na kliničke ishode kod bolesnika sa infarktom miokarda lečenih primarnom PCI<sup>39</sup>. Udaljeno ishemijsko kondicioniranje uspostajeno je naduvavanjem manžetne na nadlaktici jedne ruke iznad vrednosti sistolnog pritiska, što je dovodilo do kratkotrajne ishemije mišića ruke, sa očekivanom transmisijom protektivnih signala ka miokardu, što je u preliminarnim istraživanjima dovelo do smanjenja oštećenja miokarda, ali bez razlike u veličini infarkta<sup>37</sup>. CONDI 2 studija je zatim pokazala da nema razlike u kliničkim ishodima, smrti i pojavi srčane slabosti, kada je standardnoj primarnoj PCI dodato i udaljeno ishemijsko kondicioniranje<sup>39</sup>.

Sagledavajući prikazane dokaze (tabela 5.1), nameće se zaključak da su do sada testirane terapijske opcije koje su ciljale na smanjenje mikrovaskularne povrede na eksperimentalnim modelima i u manjim kliničkim studijama pokazale potencijal da redukuju veličinu infarkta, ali da u velikim studijama nije zabeležen efekat na kliničke ishode. Većina prikazanih studija uključivala je sve bolesnike sa infarktom miokarda, tako da većinom terapije nisu ciljano testirane u populaciji bolesnika sa visokim stepenom mikrovaskularne povrede, već su obuhvatale i bolesnike sa minimalnom povredom mikrocirkulacije.

Rezultati naše studije potvrdili su validnost stratifikacije bolesnika prema stepenu mikrovaskularne disfunkcije na kraju primarne PCI, ali i proširili dokaze na validnost procene koronarne mikrocirkulacije nakon nekoliko dana od primarne PCI. Ovi rezultati mogu da pomognu u budućim naporima da se definiše optimalna strategija lečenja, tako što bi merenjem indeksa mikrovaskularne funkcije na kraju procedure bili selektovani bolesnici za primenu terapije, a terapijski odgovor bio bi proveren nakon nekoliko dana ponavljanom procenom stanja koronarne mikrocirkulacije.



Tabela 5.1. Prikaz do sada testiranih terapijskih strategija, grupisanih prema mehanizmu delovanja na različite uzroke mikrovaskularne povrede, i glavnih rezultata najvećih kliničkih studija.

Terapija	Studija	God.	N	Grupe	Primarni ishod	Rezultat
Intrakoronarna fibrinoliza	Sezer et al <sup>227</sup>	2007	41	streptokinaza (250 kU) vs. placebo	CFR: 2.0 vs. 1.4, p=0.002 IMR: 16.3 vs. 32.5, p<0.01	Poboljšanje u vrednostima CFR i IMR, bez razlike u veličini infarkta
	McCartney et al <sup>228</sup>	2019	440	alteplaza (20mg)* vs. placebo	MVO u procentima leve komore na CMR-u 3.5% vs. 2.3%, p=NS	Nije bilo razlike u MVO; kod bolesnika sa >4 časa od početka simptoma do primarne PCI, postojala je tendencija ka većoj MVO u grupi alteplaze <sup>229</sup>
	Kirma et al <sup>246</sup>	2012	49	intra-koronarni vs. intravenski tirofiban	IMR/CFR 5-og dana IMR: 27 vs 35, p=NS CFR: 2.2 vs. 1.9, p=NS	Bez razlike između dva načina aplikacije tirofibana na funkciju mikrocirkulacije
Antitrombocitna terapija	Stone et al <sup>247</sup>	2012	353°	intra-koronarni abciksimab vs. placebo	Veličina infarkta 15.1% vs. 17.9%, p=0.03	Redukcija veličine infarkta sa abciksimabom
	Thiele et al <sup>248</sup>	2012	2065	intra-koronarni vs. intravenski bolus + infuzija abciksimaba	Smrt, infarkt miokarda ili srčana slabost 7.0 vs. 7.6%, p=NS	Bez razlike u kliničkim ishodima u odnosu na način aplikacije abciksimaba

<b>Odložena implantacija stenta</b>	Sezer et al <sup>231</sup>	2022	20	odložena vs. implantacija stenta odmah po rekanalizaciji infarktne arterije	PzF 41.5 vs. 76.9, p=0.001	Odlaganje implantacije stenta 30 minuta nakon rekanalizacije infarktne arterije imalo je povoljan uticaj na mikrovaskularnu funkciju izraženu kroz PzF
	SALVAGE trial NCT 03581513	2022	880	odložena vs. implantacija stenta odmah po rekanalizaciji infarktne arterije	Kombinovani klinički ishod: Smrt, srčana slabost, infarkt miokarda i neplanirana re-vaskularizacija prethodno lečene arterije	Prevremeno prekinuta zbog većeg broja događaja u grupi odložene implantacije stenta nakon uključenja 629 bolesnika
<b>Vazodilatatori</b>	Ito et al <sup>232</sup>	2013	60	Intra-koronarni nikorandil vs. nitroglicerina	Smanjenje vrednosti IMR 10 vs. 2, p=0.0002	Intra-koronarni nikorandil povoljno je uticao na mikrovaskularnu funkciju, iskazano kao redukcija vrednosti IMR
	Qian et al <sup>233</sup>	2022	238	Intravenski nikorandil vs. placebo	Veličina infarkta na CMR-u 19.5g vs. 25.7g, p=0.008	Intravenski nikorandil pre reperfuzije smanjio je veličinu infarkta
	Kitakaze et al <sup>235</sup>	2007	1216	Intravenski ANP vs. placebo Intravenski nikorandil vs. placebo	Veličina infarkta (CK IU/ml) 66,45 vs. 77,78 p=0.016 70,52 vs 70,85 p=NS	Intravenski ANP, ali ne i nikorandil, smanjili su vrednosti CK kao surogata za veličinu infarkta

<b>Mehanička terapija</b>	Nazir et al <sup>236</sup>	2016	247	Intra-koronarni adenozin vs. natrijum nitroprusid vs. standardna primarna PCI	Veličina infarkta na CMR-u 10% vs. 10% vs. 8%, p=NS	Ni adenozin ni natrijum nitroprusid nisu smanjili veličinu infarkta ni MVO
	De Maria et al <sup>240</sup>	2018	105	PICSO vs. standardna primarna PCI	IMR: 24.8 vs. 45.0, p<0.01 Veličina infarkta na CMR-u: 26% vs. 33%, p=0.006	Kod bolesnika sa IMR >40 na kraju primarne PCI, PICSO je smanjio IMR i veličinu infarkta
	Botker et al <sup>37</sup>	2010	333	Udaljeno ishemijsko kondicioniranje vs. standardna primarna PCI	Indeks povrede miokarda 0.75 vs. 0.55, p=0.03	Udaljeno ishemijsko kondicioniranje naduvavanjem manžetne za merenje pritska na nadlaktici jedne ruke delovalo je povoljno na povredu miokarda
	Hausenloy <sup>39</sup>	2019	5401	Udaljeno ishemijsko kondicioniranje vs. standardna primarna PCI	Srčana smrt ili srčana slabost 9.4% vs. 8.6%	Udaljeno ishemijsko kondicioniranje naduvavanjem manžetne za merenje pritska na nadlaktici jedne ruke nije uticalo na kliničke ishode

\* Bolesnici su randomizovani u grupu alteplaze 20mg ili 10mg ili placebo, ali je primarna analiza bazirana na poređenju alteplaze od 20mg i placebo. ° INFUSE-AMI studija randomizovala je 452 bolesnika, 2 × 2, na intrakoronarni abciksimab ili bez abciksimaba i manuelna aspiraciona trombektomija ili odsustvo iste. Kod 352 bolesnika analiziran je efekat abciksimaba.

STEMI - akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta. RCT – randomizovana klinička studija. HF-srčana slabost. Obs. – opservaciona studija. MVO-mikrovaskularna opstrukcija. CMR-magnetna rezonanca srca. IMR-indeks mikrocirkulatorne rezistencije. CMD – disfunkcija koronarne mikrocirkulacije. ANP—atrijalni natriuretski peptid. CK-kreatin kinaza. LVEF – ejskciona frakcija leve komore. SNP – natrijum nitroprusid. PICSO – intermitentna okluzija koronarnog sinusa sa kontrolom pritiska. Adaptirano od: *Milasinovic et al. J. Clin. Med. 2023, 12(4), 1602; <https://doi.org/10.3390/jcm12041602>*.<sup>62</sup>

Osnovna premisa naše studije jeste da procena koronarnog protoka nakon primarne PCI, i na osnovu toga izračunavanje indeksa mikrovaskularne rezistencije, uspešno stratifikuje bolesnike prema riziku od velikog infarkta miokarda i da je validnost stratifikacije slična ako se ova merenja urade u infarktnoj arteriji i nakon nekoliko dana od primarne PCI. Iako je naša studija takođe pokazala dobru korelaciju invazivnog sa neinvazivnim, ehokardiografskim, merenjem vrednosti CFR, ograničenja ovakvog pristupa vezana su pre svega za pouzdanost ehokardiografske Dopler metode u uslovima nepoznavanja koronarne anatomije.

Novi pravac razvoja predstavlja procena stanja koronarne mikrocirkulacije istovremeno sa dijagnostičkom koronarnom angiografijom, a na osnovu procene brzine koronarnog protoka i gradijenta pritiska, softverskom analizom angiografske slike koja se bazira na dinamici fluida<sup>249</sup>. Pored podataka o gradijentu pritiska od proksimalnog ka distalnom segmentu epikardijalne koronarne arterije na osnovu angiografske slike, kao alternativni longitudinalnoj analizi sa povlačenjem koronarne žice od distalnog ka proksimalnom segmentu za procenu značajnosti koronarnih stenoza i planiranju PCI, nov pravac razvoja u domenu sofisticirane analize angiografske slike predstavlja i procena mikrovaskularne rezistencije<sup>250, 251</sup>. Angiografski detektovan IMR ispitan je do sada u populaciji bolesnika sa INOCA<sup>252</sup>, ali i u akutnom infarktu miokarda<sup>188, 253</sup>. Do sada najveća studija u akutnom infarktu miokarda obuhvatila je 309 bolesnika sa 10-godišnjim praćenjem nakon primarne PCI<sup>188</sup>. Kod 31 bolesnika urađena je uporedna analiza invazivno dobijenih vrednosti IMR sa angiografskim vrednostima IMR, i dokumentovana je jaka korelacija ( $r=0.78$ ,  $p<0.001$ )<sup>188</sup>. Svi bolesnici sa invazivnom izmerenim  $IMR>40$ , imali su takođe i angiografski izmeren IMR koji je odgovarao ovim vrednostima. Angiografski  $IMR >40$  na kraju primarne PCI bio je prediktor smrti i razvoja srčane slabosti tokom praćenja<sup>188</sup>.

Pri interpretaciji rezultata naše studije važno je imati na umu nekoliko ograničenja, koja pre svega proističu iz njenog opservacionog karaktera i činjenice da su invazivna Dopler merenja brzine koronarnog protoka u poslednjih 20-ak godina bila i ostala isključivo domen kliničkih istraživanja. Prvo, s obzirom na opservacioni karakter studije, veličina uzorka oslanjala se na dve ranije studije sa sličnim dizajnom u kontekstu ponavljanih invazivnih merenja funkcije koronarne mikrocirkulacije i određivanja veličine infarkta i funkcije leve komore nakon infarkta miokarda, a koje su uključile 35<sup>208</sup> i 44<sup>207</sup> bolesnika. A posteriori izračunavanje statističke moći pokazalo je da bi za prvi deo glavnog istraživačkog pitanja ove doktroske teze, dakle stepen promene u vrednostima indeksa funkcije koronarne mikrocirkulacije između ponavljanih merenja, postojala statistička snaga od 80% da se utvrdi značajna razlika između dva merenja, i da bi za postizanje iste bilo potrebno 27 bolesnika sa ponavljanim merenjima, ako je pretpostavljena razlika između dve vrednosti HMR ona koja je dokumentovana u studiji, 0.42mmHg/cm/s ( $\pm 0.74$ ). Što se drugog dela glavnog istraživačkog pitanja tiče, poređenja ROC krivih o mogućnosti vrednosti HMR dobijenih odmah nakon PCI vs. nakon 3-7 dana, da predvide veliki infarkt miokarda, sa uključenih 36 bolesnika postojala bi snaga od 50% da se detektuje značajna razlika u AUC od 0.23 uzevši u obzir u našoj studiji zabeleženu vrednost AUC od 0.67 na kraju primarne PCI. Drugo, medijana

veliĉine infarkta bila je manja u našoj u odnosu na prethodne sliĉno dizajnirane studije<sup>164, 208</sup>, što moŹe da objasni nešto niŹe vrednosti AUC za HMR na kraju primarne PCI u našoj studiji. Treće, nestabilnost invazivnog Dopler signala i nedovoljan kvalitet zapisa usloveli su da od inicijalno 42 ukljuĉena bolesnika, analiza na kraju obuhvati 36 bolesnika sa invazivnim Dopler merenjima. Treće, prag u našoj studiji za definisanje velikog infarkta miokarda bio je 16% leve komore, što je bio najviši kvartil naše populacija, ali i dalje manje nego usvojen prag od  $\geq 24\%$  koji je povezan sa mortalitetom. Opravdanost našeg praga ogleda se u ĉinjenici da je ranije pokazano da je svako povećanje veliĉine infarkta za 5% povezano sa smrtnošću i razvojem srĉane slabosti<sup>116</sup>. S obzirom da je veliĉina infarkta bila  $\leq 6\%$  u najniŹem kvartilu naše populacije, pretpostavili smo da veliĉina infarkta u najvišem kvartilu jeste povezana sa nepovoljnim ishodima. Takođe smo spomenuli analizu senzitivnosti rezultata, tako što smo za glavno istraŹivaĉko pitanje ponovili statistiĉke analize sa velikim infarktomb definisanim kao  $\geq 18\%$  mase leve komore, što odgovara veliĉini infarkta koji je povezan sa mortalitetom i srĉanom slabošću prema ranijim studijama<sup>116</sup>. U ovoj analizi senzitivnosti dobili smo sliĉne rezultate kao i za definiciju velikog infarkta od  $\geq 16\%$ . Takođe, kada se u analizu ukljuĉe i dva bolesnika koja su imala evaluaciju veliĉine infarkta na magnetnoj rezonanci manje od 3 meseca od primarne PCI, glavni rezultate ove doktorske teze ostaju nepromenjeni.

Što se tiĉe uporedne analize neinvazivnog i invazivnog metoda za određivanje funkcije koronarne mikrocirkulacije, postojala su sledeća ograniĉenja. Prvo, istraŹivaĉi koji su ehokardiografski merili CFR nisu imali sliku koronarne anatomije. Iako je ovakav pristup mogao da dovede do veće varijabilnosti u izmerenim vrednostima CFR, istovremeno on oslikava svakodnevnu praksu. Drugo, sedam bolesnika sa invazivnim merenjima nije imalo adekvatna neinvazivna CFR merenja.

## 6. ZAKLJUČCI

Glavni zaključci ovog istraživanja, a prema postavljenim ciljevima opisanim u odeljcima 2.1 i 2.2, su sledeći:

1. U prvih 3-7 dana nakon primarne PCI postoji značajna dinamika u funkciji koronarne mikrocirkulacije sa smanjivanjem vrednosti HMR i povećanjem vrednosti CFR, ali ne i njihovom normalizacijom.
2. Kapacitet HMR i CFR da predvide veliki infarkt miokarda slična je kada se invazivno merenje sa intrakoronarnom Dopler žicom vrši odmah po završetku uspešne primarne PCI ili nakon 3-7 dana.
3. Kapacitet HMR i CFR da predvide redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore slična je kada se invazivno merenje sa intrakoronarnom Dopler žicom vrši odmah po završetku uspešne primarne PCI ili nakon 3-7 dana.
4. U poređnom analizom dva indeksa pokazano je da je vrednost HMR i CFR slična da predvide veliki infarkt miokarda, redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore. Nije bilo razlike u prediktivnim vrednostima ova dva indeksa bez obzira na vreme merenja.
5. Postoji značajna korelacija između vrednosti CFR izmerenih invazivnom Dopler metodom i neinvazivno, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom, 3-7 dana nakon uspešne primarne PCI.
6. Neinvazivno izmerene vrednosti CFR, transtoraksnom Dopler ehokardiografijom nakon 3-7 dana od infarkta miokarda, slično predviđaju veličinu infarkta, redukovanu ejectionu frakciju i nepovoljno remodelovanje leve komore kao i invazivno izmerene vrednosti CFR.
7. Tokom kliničkog praćenja nije bilo smrtnih ishoda, a kod četvrtine bolesnika zabeležena je pojava srčane slabosti.

## 7. LITERATURA

1. Collaborators GBDCoD. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-1788.
2. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, Mossialos EA, Maggioni AP, Kazakiewicz D, May HT, De Smedt D, Flather M, Zuhlke L, Beltrame JF, Huculeci R, Tavazzi L, Hindricks G, Bax J, Casadei B, Achenbach S, Wright L, Vardas P and European Society of C. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:12-85.
3. Miljus D, Mickovski Katalina N, Bozic Z and Jovanovic V. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. <https://www.batutorgrs/download/publikacije/AKS2022pdf>. 2022.
4. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Juni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B and Group ESCSD. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
5. Zeymer U, Ludman P, Danchin N, Kala P, Laroche C, Sadeghi M, Caporale R, Shaheen SM, Legutko J, Iakobsishvili Z, Alhabib KF, Motovska Z, Studencan M, Mimoso J, Becker D, Alexopoulos D, Kereseselidze Z, Stojkovic S, Zelveian P, Goda A, Mirrakhimov E, Bajraktari G, Al-Farhan H, Serpytis P, Raungaard B, Marandi T, Moore AM, Quinn M, Karjalainen PP, Tatu-Chitolu G, Gale CP, Maggioni AP, Weidinger F and ESC AEEASigot. Reperfusion therapies and in-hospital outcomes for ST-elevation myocardial infarction in Europe: the ACVC-EAPCI EORP STEMI Registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2021;42:4536-4549.
6. Ludman P, Zeymer U, Danchin N, Kala P, Laroche C, Sadeghi M, Caporale R, Shaheen SM, Legutko J, Iakobishvili Z, Alhabib KF, Motovska Z, Studencan M, Mimoso J, Becker D, Alexopoulos D, Kereseselidze Z, Stojkovic S, Zelveian P, Goda A, Mirrakhimov E, Bajraktari G, Farhan HA, Serpytis P, Raungaard B, Marandi T, Moore AM, Quinn M, Karjalainen PP, Tatu-Chitoiu G, Gale CP, Maggioni AP, Weidinger F and ESC A-EEASigot. Care of patients with ST-elevation myocardial infarction: an international analysis of quality indicators in the acute coronary syndrome STEMI Registry of the EURObservational Research Programme and ACVC and EAPCI Associations of the European Society of Cardiology in 11 462 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023;12:22-37.
7. 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, Widimsky P and Group ESCSD. 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;39:119-177.
8. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jaswal JB,

Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS, Jr., Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM and Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e18-e114.

9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM and Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42:1289-1367.

10. Ouaddi NE, de Diego O, Labata C, Rueda F, Martinez MJ, Camara ML, Berastegui E, Oliveras T, Ferrer M, Montero S, Serra J, Munoz-Guijosa C, Lupon J, Bayes-Genis A and Garcia-Garcia C. Mechanical complications in STEMI: prevalence and mortality trends in the primary PCI era. The Ruti-STEMI registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023;76:427-433.

11. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L and Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304:763-71.

12. Milasinovic D, Mladenovic D, Zaharijev S, Mehmedbegovic Z, Marinkovic J, Jelic D, Zobenica V, Radomirovic M, Dedovic V, Pavlovic A, Dobric M, Stojkovic S, Asanin M, Vukcevic V and Stankovic G. Prognostic impact of non-culprit chronic total occlusion over time in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:990-998.

13. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbaek H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, Holmvang L, Clemmensen P, Engstrom T, Grande P, Saunamaki K and Jorgensen E. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2101-8.

14. Menees DS, Peterson ED, Wang Y, Curtis JP, Messenger JC, Rumsfeld JS and Gurm HS. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N Engl J Med*. 2013;369:901-9.

15. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T and Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38:3056-3065.

16. Brugaletta S, Gomez-Lara J, Ortega-Paz L, Jimenez-Diaz V, Jimenez M, Jimenez-Quevedo P, Diletti R, Mainar V, Campo G, Silvestro A, Maristany J, Flores X, Oyarzabal L, De Miguel-Castro A, Iniguez A, Serra A, Nombela-Franco L, Ielasi A, Tespili M, Lenzen M, Gonzalo N, Bordes P, Tebaldi M, Biscaglia S, Rodriguez-Arias JJ, Al-Shaibani S, Arevalos V, Romaguera R, Gomez-Hospital JA, Serruys PW and Sabate M. 10-Year Follow-Up of Patients With Everolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1165-1178.

17. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, Moreno R, Lanzilotti V, Santarelli A, Cerrato E, Sacchetta G, Jurado-Roman A, Menozzi A, Amat Santos I, Diez Gil JL, Ruoizzi M, Barbierato M, Fileti L, Picchi A, Lodolini V, Biondi-Zoccai G, Maietti E, Pavasini R, Cimaglia P, Tumscitz C, Erriquez A, Penzo C, Colaiori I, Pignatelli G, Casella G, Iannopollo G, Menozzi M, Varbella F,



- Caretta G, Dudek D, Barbato E, Tebaldi M, Campo G and Investigators FT. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2023;389:889-898.
18. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Bainey KR, Nguyen H, Meeks B, Di Pasquale G, Lopez-Sendon J, Faxon DP, Mauri L, Rao SV, Feldman L, Steg PG, Avezum A, Sheth T, Pinilla-Echeverri N, Moreno R, Campo G, Wrigley B, Kedev S, Sutton A, Oliver R, Rodes-Cabau J, Stankovic G, Welsh R, Lavi S, Cantor WJ, Wang J, Nakamya J, Bangdiwala SI, Cairns JA, Committee CTS and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:1411-1421.
19. Lee JM, Kim HK, Park KH, Choo EH, Kim CJ, Lee SH, Kim MC, Hong YJ, Ahn SG, Doh JH, Lee SY, Park SD, Lee HJ, Kang MG, Koh JS, Cho YK, Nam CW, Koo BK, Lee BK, Yun KH, Hong D, Joh HS, Choi KH, Park TK, Yang JH, Song YB, Choi SH, Gwon HC, Hahn JY and Investigators F-A. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *Eur Heart J.* 2023;44:473-484.
20. Bohm F, Mogensen B, Engstrom T, Stankovic G, Srdanovic I, Lonborg J, Zwackman S, Hamid M, Kellerth T, Lauermaann J, Kajander OA, Andersson J, Linder R, Angeras O, Renlund H, Erglis A, Menon M, Schultz C, Laine M, Held C, Ruck A, Ostlund O, James S and Investigators FRT. FFR-Guided Complete or Culprit-Only PCI in Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024;390:1481-1492.
21. Puymirat E, Cayla G, Simon T, Steg PG, Montalescot G, Durand-Zaleski I, le Bras A, Gallet R, Khalife K, Morelle JF, Motreff P, Lemesle G, Dillinger JG, Lhermusier T, Silvain J, Roule V, Labeque JN, Range G, Ducrocq G, Cottin Y, Blanchard D, Charles Nelson A, De Bruyne B, Chatellier G, Danchin N and Investigators F-MS. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2021;385:297-308.
22. Pinilla-Echeverri N, Mehta SR, Wang J, Lavi S, Schampaert E, Cantor WJ, Bainey KR, Welsh RC, Kassam S, Mehran R, Storey RF, Nguyen H, Meeks B, Wood DA, Cairns JA and Sheth T. Nonculprit Lesion Plaque Morphology in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Trial Optical Coherence Tomography Substudys. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008768.
23. Park SJ, Ahn JM, Kang DY, Yun SC, Ahn YK, Kim WJ, Nam CW, Jeong JO, Chae IH, Shiomi H, Kao HL, Hahn JY, Her SH, Lee BK, Ahn TH, Chang KY, Chae JK, Smyth D, Mintz GS, Stone GW, Park DW and Investigators P. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6)
24. Yellon DM and Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med.* 2007;357:1121-35.
25. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:499-506.
26. Schofer J, Montz R and Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:593-8.

27. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW and Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*. 1980;62:945-52.
28. Okada RD and Pohost GM. The use of preintervention and postintervention thallium imaging for assessing the early and late effects of experimental coronary arterial reperfusion in dogs. *Circulation*. 1984;69:1153-60.
29. Mathey DG, Schofer J, Kuck KH, Beil U and Kloppel G. Transmural, haemorrhagic myocardial infarction after intracoronary streptokinase. Clinical, angiographic, and necropsy findings. *Br Heart J*. 1982;48:546-51.
30. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A and 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.
31. Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Botker HE, Davidson SM, Downey J, Engel FB, Jennings R, Lecour S, Leor J, Madonna R, Ovize M, Perrino C, Prunier F, Schulz R, Sluijter JPG, Van Laake LW, Vinten-Johansen J, Yellon DM, Ytrehus K, Heusch G and Ferdinandy P. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2017;113:564-585.
32. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J and van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020;116:787-805.
33. Vilahur G, Radike M and Badimon L. Novel cardioprotective approaches in ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2024.
34. Clemente-Moragon A, Gomez M, Villena-Gutierrez R, Lalama DV, Garcia-Prieto J, Martinez F, Sanchez-Cabo F, Fuster V, Oliver E and Ibanez B. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur Heart J*. 2020;41:4425-4440.
35. Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutierrez M, Casani L, Arzanauskaite M, Carreras F, Sabate M, Badimon L and Vilahur G. Intravenous Statin Administration During Myocardial Infarction Compared With Oral Post-Infarct Administration. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1386-1402.
36. Roos ST, Timmers L, Biesbroek PS, Nijveldt R, Kamp O, van Rossum AC, van Hout GP, Stella PR, Doevendans PA, Knaapen P, Velthuis BK, van Royen N, Voskuil M, Nap A and Appelman Y. No benefit of additional treatment with exenatide in patients with an acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2016;220:809-14.
37. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher 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, Sorensen HT, Redington AN and 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.

38. Gaspar A, Lourenco AP, Pereira MA, Azevedo P, Roncon-Albuquerque R, Jr., Marques J and Leite-Moreira AF. Randomized controlled trial of remote ischaemic conditioning in ST-elevation myocardial infarction as adjuvant to primary angioplasty (RIC-STEMI). *Basic Res Cardiol.* 2018;113:14.
39. Hausenloy DJ, Kharbanda RK, Moller UK, Ramlall M, Aaroe J, Butler R, Bulluck H, Clayton T, Dana A, Dodd M, Engstrom T, Evans R, Lassen JF, Christensen EF, Garcia-Ruiz JM, Gorog DA, Hjort J, Houghton RF, Ibanez B, Knight R, Lippert FK, Lonborg JT, Maeng M, Milasinovic D, More R, Nicholas JM, Jensen LO, Perkins A, Radovanovic N, Rakhit RD, Ravkilde J, Ryding AD, Schmidt MR, Riddervold IS, Sorensen HT, Stankovic G, Varma M, Webb I, Terkelsen CJ, Greenwood JP, Yellon DM, Botker HE and Investigators C-E-P. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1415-1424.
40. Lincoff AM, Roe M, Aylward P, Galla J, Rynkiewicz A, Guetta V, Zelizko M, Kleiman N, White H, McErlean E, Erlinge D, Laine M, Dos Santos Ferreira JM, Goodman S, Mehta S, Atar D, Suryapranata H, Jensen SE, Forster T, Fernandez-Ortiz A, Schoors D, Radke P, Belli G, Brennan D, Bell G, Krucoff M and Investigators PA. Inhibition of delta-protein kinase C by delcasertib as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention for acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: results of the PROTECTION AMI Randomized Controlled Trial. *Eur Heart J.* 2014;35:2516-23.
41. Erlinge D, Gotberg M, Lang I, Holzer M, Noc M, Clemmensen P, Jensen U, Metzler B, James S, Botker HE, Omerovic E, Engblom H, Carlsson M, Arheden H, Ostlund O, Wallentin L, Harnek J and 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.
42. Siddiqi N, Neil C, Bruce M, MacLennan G, Cotton S, Papadopoulou S, Feelisch M, Bunce N, Lim PO, Hildick-Smith D, Horowitz J, Madhani M, Boon N, Dawson D, Kaski JC, Frenneaux M and investigators N. Intravenous sodium nitrite in acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial (NIAMI). *Eur Heart J.* 2014;35:1255-62.
43. Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, Bode C, Tendera M, Janosi A, Merkely B, Godlewski J, Halaby R, Korjian S, Daaboul Y, Chakrabarti AK, Spielman K, Neal BJ and Weaver WD. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2016;37:1296-303.
44. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, Bonnefoy-Cudraz E, Guerin P, Elbaz M, Delarche N, Coste P, Vanzetto G, Metge M, Aupetit JF, Jouve B, Motreff P, Tron C, Labeque JN, Steg PG, Cottin Y, Range G, Clerc J, Claeys MJ, Coussement P, Prunier F, Moulin F, Roth O, Belle L, Dubois P, Barragan P, Gilard M, Piot C, Colin P, De Poli F, Morice MC, Ider O, Dubois-Rande JL, Untersee T, Le Breton H, Beard T, Blanchard D, Grollier G, Malquarti V, Staat P, Sudre A, Elmer E, Hansson MJ, Bergerot C, Boussaha I, Jossan C, Derumeaux G, Mewton N and Ovize M. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;373:1021-31.
45. Roolvink V, Ibanez B, Ottervanger JP, Pizarro G, van Royen N, Mateos A, Dambrink JE, Escalera N, Lipsic E, Albarran A, Fernandez-Ortiz A, Fernandez-Aviles F, Goicolea J, Botas J,

- Remkes W, Hernandez-Jaras V, Kedhi E, Zamorano JL, Navarro F, Alfonso F, Garcia-Lledo A, Alonso J, van Leeuwen M, Nijveldt R, Postma S, Kolkman E, Gosselink M, de Smet B, Rasoul S, Piek JJ, Fuster V, van 't Hof AWJ and Investigators E-B. Early Intravenous Beta-Blockers in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Before Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-2715.
46. Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, Davidson SM, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, van Royen N, Schulz R and Heusch G. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1143-1155.
47. Davidson SM, Andreadou I, Garcia-Dorado D and Hausenloy DJ. Shining the spotlight on cardioprotection: beyond the cardiomyocyte. *Cardiovasc Res*. 2019;115:1115-1116.
48. Crea F, Lanza, G.A., Camici, P.G. Physiology of Coronary Microcirculation. . *In: Coronary Microvascular Dysfunction Springer Verlag Italia*. 2014.
49. Mulvany MJ and Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev*. 1990;70:921-61.
50. Tomanek RJ. Structure–Function of the Coronary Hierarchy. . *In: Coronary Vasculature Springer, Boston, MA*. 2013.
51. Ndrepepa G and Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med*. 2023;12.
52. Kaul S and Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part II: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*. 2004;109:310-5.
53. Kaul S and Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part I: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation*. 2004;109:146-9.
54. Kaul S and Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation*. 1997;96:719-24.
55. Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, Southern J and Van Praagh R. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age in left ventricular pressure-overload hypertrophy. *Circulation*. 1992;86:38-46.
56. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C and Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018;137:1949-1964.
57. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Rauhalammi S, Clerfond G, Carberry J, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay MM, Mahrous A, Welsh P, Sattar N, Ford I, Oldroyd KG, Radjenovic A and Berry C. Temporal Evolution of Myocardial Hemorrhage and Edema in Patients After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Pathophysiological Insights and Clinical Implications. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.
58. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL and Marcus ML. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol*. 1989;256:H383-90.

59. Klassen GA, Armour JA and Garner JB. Coronary circulatory pressure gradients. *Can J Physiol Pharmacol*. 1987;65:520-31.
60. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*. 1997;95:522-8.
61. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, Tamatani T, Paulson JC, Todd RF, Rusche JR and Granger DN. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res*. 1994;74:336-43.
62. Milasinovic D, Nedeljkovic O, Maksimovic R, Sobic-Saranovic D, Dukic D, Zobenica V, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Stankovic S, Asanin M and Vukcevic V. Coronary Microcirculation: The Next Frontier in the Management of STEMI. *J Clin Med*. 2023;12.
63. Napodano M, Peluso D, Marra MP, Frigo AC, Tarantini G, Buja P, Gasparetto V, Fraccaro C, Isabella G, Razzolini R and Iliceto S. Time-dependent detrimental effects of distal embolization on myocardium and microvasculature during primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:1170-7.
64. Yameogo NV, Guenancia C, Porot G, Stamboul K, Richard C, Gudjoncik A, Hamblin J, Buffet P, Lorgis L and Cottin Y. Predictors of angiographically visible distal embolization in STEMI. *Herz*. 2020;45:288-292.
65. Lonborg J, Kelbaek H, Helqvist S, Holmvang L, Jorgensen E, Saunamaki K, Klovgaard L, Kaltoft A, Botker HE, Lassen JF, Thuesen L, Terkelsen CJ, Kofoed KF, Clemmensen P, Kober L and Engstrom T. The impact of distal embolization and distal protection on long-term outcome in patients with ST elevation myocardial infarction randomized to primary percutaneous coronary intervention--results from a randomized study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015;4:180-8.
66. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, Schultheiss HP, Dulas D, Rutherford BD, Antoniucci D, Krucoff MW, Gibbons RJ, Jones D, Lansky AJ, Mehran R, Enhanced Myocardial E and Recovery by Aspiration of Liberated Debris I. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:1063-72.
67. Abela GS, Kalavakunta JK, Janoudi A, Leffler D, Dhar G, Salehi N, Cohn J, Shah I, Karve M, Kotaru VPK, Gupta V, David S, Narisetty KK, Rich M, Vanderberg A, Pathak DR and Shamoun FE. Frequency of Cholesterol Crystals in Culprit Coronary Artery Aspirate During Acute Myocardial Infarction and Their Relation to Inflammation and Myocardial Injury. *Am J Cardiol*. 2017;120:1699-1707.
68. Yunoki K, Naruko T, Inoue T, Sugioka K, Inaba M, Iwasa Y, Komatsu R, Itoh A, Haze K, Yoshiyama M, Becker AE and Ueda M. Relationship of thrombus characteristics to the incidence of angiographically visible distal embolization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:377-85.
69. Carlsson M, Martin AJ, Ursell PC, Saloner D and Saeed M. Magnetic resonance imaging quantification of left ventricular dysfunction following coronary microembolization. *Magn Reson Med*. 2009;61:595-602.

70. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC and Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2002;23:1112-7.
71. Skyschally A, Walter B and Heusch G. Coronary microembolization during early reperfusion: infarct extension, but protection by ischaemic postconditioning. *Eur Heart J.* 2013;34:3314-21.
72. 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, Niemela 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, Dzavik V and Investigators T. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1389-98.
73. Herring N, Tapoulal N, Kalla M, Ye X, Borysova L, Lee R, Dall'Armellina E, Stanley C, Ascione R, Lu CJ, Banning AP, Choudhury RP, Neubauer S, Dora K, Kharbanda RK, Channon KM and Oxford Acute Myocardial Infarction S. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019;40:1920-1929.
74. Tucker B, Vaidya K, Cochran BJ and Patel S. Inflammation during Percutaneous Coronary Intervention-Prognostic Value, Mechanisms and Therapeutic Targets. *Cells.* 2021;10.
75. Kleinbongard P and Heusch G. A fresh look at coronary microembolization. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:265-280.
76. Stempien-Otero A, Karsan A, Cornejo CJ, Xiang H, Eunson T, Morrison RS, Kay M, Winn R and Harlan J. Mechanisms of hypoxia-induced endothelial cell death. Role of p53 in apoptosis. *J Biol Chem.* 1999;274:8039-45.
77. Kloner RA, Ganote CE and Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974;54:1496-508.
78. Granger DN and Kvietys PR. Reperfusion therapy-What's with the obstructed, leaky and broken capillaries? *Pathophysiology.* 2017;24:213-228.
79. Gavin JB, Seelye RN, Nevalainen TJ and Armiger LC. The effect of ischaemia on the function and fine structure of the microvasculature of myocardium. *Pathology.* 1978;10:103-11.
80. Turschner O, D'Hooge J, Dommke C, Claus P, Verbeken E, De Scheerder I, Bijmens B and Sutherland GR. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J.* 2004;25:794-803.
81. Fernandez-Jimenez R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, Sanchez-Gonzalez J, Agüero J, Galan-Arriola C, Garcia-Prieto J, Diaz-Pelaez E, Vara P, Martinez I, Zamarro I, Garde B, Sanz J, Fuster V, Sanchez PL and Ibanez B. Dynamic Edematous Response of the Human Heart to Myocardial Infarction: Implications for Assessing Myocardial Area at Risk and Salvage. *Circulation.* 2017;136:1288-1300.
82. Hausenloy DJ and Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123:92-100.

83. Kandler D, Lucke C, Grothoff M, Andres C, Lehmkuhl L, Nitzsche S, Riese F, Mende M, de Waha S, Desch S, Lurz P, Eitel I and Gutberlet M. The relation between hypointense core, microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage in acute reperfused myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2014;24:3277-88.
84. Kidambi A, Mather AN, Motwani M, Swoboda P, Uddin A, Greenwood JP and Plein S. The effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on contractile recovery in reperfused myocardial infarction: insights from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:58.
85. Lotan CS, Bouchard A, Cranney GB, Bishop SP and Pohost GM. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation.* 1992;86:1018-25.
86. Robbers LF, Eerenberg ES, Teunissen PF, Jansen MF, Hollander MR, Horrevoets AJ, Knaapen P, Nijveldt R, Heymans MW, Levi MM, van Rossum AC, Niessen HW, Marcu CB, Beek AM and van Royen N. Magnetic resonance imaging-defined areas of microvascular obstruction after acute myocardial infarction represent microvascular destruction and haemorrhage. *Eur Heart J.* 2013;34:2346-53.
87. Bulluck H, Rosmini S, Abdel-Gadir A, White SK, Bhuvana AN, Treibel TA, Fontana M, Ramlall M, Hamarneh A, Sirker A, Herrey AS, Manisty C, Yellon DM, Kellman P, Moon JC and 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.
88. Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, Fernandez-Jimenez R, Pizarro G, Garcia-Lunar I, Bastante T, van de Ven PM, Beek AM, Smulders MW, Bekkers S, van Royen N, Ibanez B and Nijveldt R. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.
89. Liu T, Howarth AG, Chen Y, Nair AR, Yang HJ, Ren D, Tang R, Sykes J, Kovacs MS, Dey D, Slomka P, Wood JC, Finney R, Zeng M, Prato FS, Francis J, Berman DS, Shah PK, Kumar A and Dharmakumar R. Intramyocardial Hemorrhage and the "Wave Front" of Reperfusion Injury Compromising Myocardial Salvage. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:35-48.
90. 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 and 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.
91. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, Blumenthal RS and Lima JA. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97:765-72.
92. Gregorini L, Marco J, Kozakova M, Palombo C, Anguissola GB, Marco I, Bernies M, Cassagneau B, Distante A, Bossi IM, Fajadet J and Heusch G. Alpha-adrenergic blockade improves recovery of myocardial perfusion and function after coronary stenting in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99:482-90.

93. Kleinbongard P, Baars T, Mohlenkamp S, Kahlert P, Erbel R and Heusch G. Aspirate from human stented native coronary arteries vs. saphenous vein grafts: more endothelin but less particulate debris. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H1222-9.
94. Gao X, Zhang H, Belmadani S, Wu J, Xu X, Elford H, Potter BJ and Zhang C. Role of TNF-alpha-induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H2242-9.
95. Ryckwaert F, Colson P, Guillon G and Foex P. Cumulative effects of AT1 and AT2 receptor blockade on ischaemia-reperfusion recovery in rat hearts. *Pharmacol Res*. 2005;51:497-502.
96. Quillen JE, Sellke FW, Brooks LA and Harrison DG. Ischemia-reperfusion impairs endothelium-dependent relaxation of coronary microvessels but does not affect large arteries. *Circulation*. 1990;82:586-94.
97. VanBenthuyzen KM, McMurtry IF and Horwitz LD. Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro. *J Clin Invest*. 1987;79:265-74.
98. Granger DN and Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox Biol*. 2015;6:524-551.
99. Zhou T, Chuang CC and Zuo L. Molecular Characterization of Reactive Oxygen Species in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomed Res Int*. 2015;2015:864946.
100. O'Farrell FM, Mastitskaya S, Hammond-Haley M, Freitas F, Wah WR and Attwell D. Capillary pericytes mediate coronary no-reflow after myocardial ischaemia. *Elife*. 2017;6.
101. Li Q, Guo Z, Wu C, Tu Y, Wu Y, Xie E, Yu C, Sun W, Li X, Zheng J and Gao Y. Ischemia preconditioning alleviates ischemia/reperfusion injury-induced coronary no-reflow and contraction of microvascular pericytes in rats. *Microvasc Res*. 2022;142:104349.
102. Methner C, Cao Z, Mishra A and Kaul S. Mechanism and potential treatment of the "no reflow" phenomenon after acute myocardial infarction: role of pericytes and GPR39. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;321:H1030-H1041.
103. Bonaventura A, Montecucco F and Dallegri F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Eur J Clin Invest*. 2016;46:590-601.
104. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A and Kastrati A. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:512-7.
105. Rezkalla SH, Dharmashankar KC, Abdalrahman IB and Kloner RA. No-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: incidence, outcome, and effect of pharmacologic therapy. *J Interv Cardiol*. 2010;23:429-36.
106. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F and Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation*. 1999;99:1945-50.



107. Ohara Y, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Ogura R, Ogata T, Yuba K, Kusunoki K, Hosokawa S, Kishi K and Ohtani R. Relation between the TIMI frame count and the degree of microvascular injury after primary coronary angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:64-7.
108. Hamada S, Nishiue T, Nakamura S, Sugiura T, Kamihata H, Miyoshi H, Imuro Y and Iwasaka T. TIMI frame count immediately after primary coronary angioplasty as a predictor of functional recovery in patients with TIMI 3 reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:666-71.
109. Ndrepepa G, Alger P, Fusaro M, Kufner S, Seyfarth M, Keta D, Mehilli J, Schomig A and Kastrati A. Impact of perfusion restoration at epicardial and tissue levels on markers of myocardial necrosis and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2011;7:128-35.
110. Vicente J, Mewton N, Croisille P, Staat P, Bonnefoy-Cudraz E, Ovize M and Revel D. Comparison of the angiographic myocardial blush grade with delayed-enhanced cardiac magnetic resonance for the assessment of microvascular obstruction in acute myocardial infarctions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;74:1000-7.
111. Appelbaum E, Abraham JM, Pride YB, Harrigan CJ, Peters DC, Biller LH, Manning WJ and Gibson CM. Association of Thrombolysis in Myocardial Infarction Myocardial Perfusion Grade with cardiovascular magnetic resonance measures of infarct architecture after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2009;158:84-91.
112. Kampinga MA, Nijsten MW, Gu YL, Dijk WA, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Tan ES and Zijlstra F. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:216-23.
113. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Twisk JW and 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.
114. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, Bulluck H, Hausenloy DJ, Berry C, Stiermaier T, Camici PG and Eitel I. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2019;125:245-258.
115. Eitel I, de Waha S, Wohrle J, Fuernau G, Lurz P, Pauschinger M, Desch S, Schuler G and Thiele H. Comprehensive prognosis assessment by CMR imaging after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1217-26.
116. Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Granger CB, Jenkins PL, Nichols M and Ben-Yehuda O. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1674-83.
117. Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, Radjenovic A, Saha A, Greenwood JP and Plein S. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:33.

118. Nijveldt R, Hofman MB, Hirsch A, Beek AM, Umans VA, Algra PR, Piek JJ and van Rossum AC. Assessment of microvascular obstruction and prediction of short-term remodeling after acute myocardial infarction: cardiac MR imaging study. *Radiology*. 2009;250:363-70.
119. Weir RA, Murphy CA, Petrie CJ, Martin TN, Balmain S, Clements S, Steedman T, Wagner GS, Dargie HJ and McMurray JJ. Microvascular obstruction remains a portent of adverse remodeling in optimally treated patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:360-7.
120. Symons R, Pontone G, Schwitter J, Francone M, Iglesias JF, Barison A, Zaleski J, de Luca L, Degrauwe S, Claus P, Guglielmo M, Nessler J, Carbone I, Ferro G, Durak M, Magistrelli P, Lo Presti A, Aquaro GD, Eeckhout E, Roguelov C, Andreini D, Vogt P, Guaricci AI, Mushtaq S, Lorenzoni V, Muller O, Desmet W, Agati L, Janssens S, Bogaert J and Masci PG. Long-Term Incremental Prognostic Value of Cardiovascular Magnetic Resonance After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Study of the Collaborative Registry on CMR in STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:813-825.
121. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, Ben-Yehuda O, Jenkins P, Thiele H and Stone GW. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3502-3510.
122. 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 and 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.
123. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, Feistritzer HJ, Fuernau G, Eitel C, Desch S, Klug G, Thiele H, Metzler B and Eitel I. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:138-146.
124. Orn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VV, Edvardsen T and Dickstein K. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodelling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:1978-85.
125. Kali A, Cokic I, Tang R, Dohnalkova A, Kovarik L, Yang HJ, Kumar A, Prato FS, Wood JC, Underhill D, Marban E and Dharmakumar R. Persistent Microvascular Obstruction After Myocardial Infarction Culminates in the Confluence of Ferric Iron Oxide Crystals, Proinflammatory Burden, and Adverse Remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9.
126. Kali A, Kumar A, Cokic I, Tang RL, Tsiftaris SA, Friedrich MG and Dharmakumar R. Chronic manifestation of postreperfusion intramyocardial hemorrhage as regional iron deposition: a cardiovascular magnetic resonance study with ex vivo validation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:218-28.
127. Carberry J, Carrick D, Haig C, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Hood S, Watkins S, Lindsay M, Davie A, Mahrous A, Ford I, Sattar N, Welsh P, Radjenovic A, Oldroyd KG and Berry C. Persistent Iron Within the Infarct Core After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Implications for Left Ventricular Remodeling and Health Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1248-1256.

128. Maznyczka AM, Oldroyd KG, McCartney P, McEntegart M and Berry C. The Potential Use of the Index of Microcirculatory Resistance to Guide Stratification of Patients for Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:951-966.
129. Camici PG and Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40.
130. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ and Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2018;138:1463-1480.
131. Crea F, Camici PG and Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35:1101-11.
132. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G and Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1352-1371.
133. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Dorbala S, Blankstein R, Rimoldi O, Camici PG and Di Carli MF. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation.* 2014;129:2518-27.
134. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD, Sopko G and Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2825-32.
135. Feola M, Chauvie S, Rosso GL, Biggi A, Ribichini F and Bobbio M. Reversible impairment of coronary flow reserve in takotsubo cardiomyopathy: a myocardial PET study. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:811-7.
136. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luycx-Bore A, Levy F, Zemir H and Tribouilloy C. The coronary flow reserve is transiently impaired in tako-tsubo cardiomyopathy: a prospective study using serial Doppler transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:72-7.
137. Montone RA, Galiuto L, Meucci MC, Del Buono MG, Vergni F, Camilli M, Sanna T, Pedicino D, Buffon A, D'Amario D, Giraldo L, Trani C, Liuzzo G, Rebuzzi AG, Niccoli G and Crea F. Coronary slow flow is associated with a worse clinical outcome in patients with Takotsubo syndrome. *Heart.* 2020;106:923-930.
138. Hage C, Svedlund S, Saraste A, Faxen UL, Benson L, Fermer ML, Gan LM, Shah SJ, Lam CSP and Lund LH. Association of Coronary Microvascular Dysfunction With Heart Failure Hospitalizations and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Follow-up in the PROMIS-HFpEF Study. *J Card Fail.* 2020;26:1016-1021.
139. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan RS, Beussink-Nelson L, Ljung Faxen U, Fermer ML, Broberg MA, Gan LM and Lund LH. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018;39:3439-3450.

140. McConkey HZR, Marber M, Chiribiri A, Pibarot P, Redwood SR and Prendergast BD. Coronary Microcirculation in Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e007547.
141. Nemes A, Balazs E, Csanady M and Forster T. Long-term prognostic role of coronary flow velocity reserve in patients with aortic valve stenosis - insights from the SZEGED Study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29:447-52.
142. Olivotto I, Cecchi F, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Girolami F, Torricelli F and Camici PG. Relevance of coronary microvascular flow impairment to long-term remodeling and systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1043-8.
143. Neglia D, Parodi O, Gallopin M, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Salvadori P, Michelassi C, Lunardi M, Pelosi G and et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation.* 1995;92:796-804.
144. de Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, Gutberlet M, Schuler G and Thiele H. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J.* 2010;31:2660-8.
145. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, Wang TY and American College of Cardiology National Cardiovascular Data R. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013;111:178-84.
146. Husser O, Monmeneu JV, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Bonanad C, Chaustre F, Gomez C, Bosch MJ, Hinarejos R, Chorro FJ, Riegger GA, Llacer A and Bodi V. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *Int J Cardiol.* 2013;167:2047-54.
147. 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 and Berry 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;134:1833-1847.
148. Kitabata H, Imanishi T, Kubo T, Takarada S, Kashiwagi M, Matsumoto H, Tsujioka H, Ikejima H, Arita Y, Okochi K, Kuroi A, Ueno S, Kataiwa H, Tanimoto T, Yamano T, Hirata K, Nakamura N, Tanaka A, Mizukoshi M and Akasaka T. Coronary microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention as a predictor of the transmural extent of infarction in patients with ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:263-72.
149. Doucette JW, Corl PD, Payne HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M and Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation.* 1992;85:1899-911.
150. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, Bech GJ and Van De Vosse F. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation.* 2002;105:2482-6.

151. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, Herzfeld I, Oldroyd KG, Pijls NH, De Bruyne B and Week 25 study g. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J*. 2004;25:219-23.
152. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P and van Royen N. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [(15)O]H(2)O PET. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:2044-2054.
153. Demir OM, Boerhout CKM, de Waard GA, van de Hoef TP, Patel N, Beijk MAM, Williams R, Rahman H, Everaars H, Oxford Acute Myocardial Infarction S, Kharbanda RK, Knaapen P, van Royen N, Piek JJ and Perera D. Comparison of Doppler Flow Velocity and Thermodilution Derived Indexes of Coronary Physiology. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:1060-1070.
154. Wakatsuki T, Nakamura M, Tsunoda T, Toma H, Degawa T, Oki T and Yamaguchi T. Coronary flow velocity immediately after primary coronary stenting as a predictor of ventricular wall motion recovery in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1835-41.
155. Garot P, Pascal O, Simon M, Monin JL, Teiger E, Garot J, Gueret P and Dubois-Rande JL. Impact of microvascular integrity and local viability on left ventricular remodelling after reperfused acute myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:393-7.
156. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, Koch KT, Meuwissen M, Voskuil M, Adams R, Mulder KJ, Tijssen JG and Piek JJ. Short- and long-term recovery of left ventricular function predicted at the time of primary percutaneous coronary intervention in anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:534-41.
157. Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, Miyazaki S, Ogura R, Miyajima H, Yuba K, Suzuki N, Hosokawa S, Kishi K and Ohtani R. Usefulness of coronary flow reserve immediately after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction in predicting long-term adverse cardiac events. *Am J Cardiol*. 2007;100:806-11.
158. van de Hoef TP, Bax M, Meuwissen M, Damman P, Delewi R, de Winter RJ, Koch KT, Schotborgh C, Henriques JP, Tijssen JG and Piek JJ. Impact of coronary microvascular function on long-term cardiac mortality in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6:207-15.
159. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, Kitabata H, Williams R, Patel N, Teunissen PF, van de Ven PM, Umman S, Knaapen P, Perera D, Akasaka T, Sezer M, Kharbanda RK, van Royen N and Oxford Acute Myocardial Infarction Study i. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart*. 2018;104:127-134.
160. Teunissen PF, de Waard GA, Hollander MR, Robbers LF, Danad I, Biesbroek PS, Amier RP, Echavarría-Pinto M, Quiros A, Broyd C, Heymans MW, Nijveldt R, Lammertsma AA, Raijmakers PG, Allaart CP, Lemkes JS, Appelman YE, Marques KM, Bronzwaer JG, Horrevoets AJ, van Rossum AC, Escaned J, Beek AM, Knaapen P and van Royen N. 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:e001786.
161. Jin X, Yoon MH, Seo KW, Tahk SJ, Lim HS, Yang HM, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Shin JH and Park JS. Usefulness of 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.

162. Escaned J, Flores A, Garcia-Pavia P, Segovia J, Jimenez J, Aragoncillo P, Salas C, Alfonso F, Hernandez R, Angiolillo DJ, Jimenez-Quevedo P, Banuelos C, Alonso-Pulpon L and Macaya C. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation*. 2009;120:1561-8.

163. Shimada K, Sakanoue Y, Kobayashi Y, Ehara S, Hirose M, Nakamura Y, Fukuda D, Yamagishi H, Yoshiyama M, Takeuchi K and Yoshikawa J. Assessment of myocardial viability using coronary zero flow pressure after successful angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:71-6.

164. Patel N, Petraco R, Dall'Armellina E, Kassimis G, De Maria GL, Dawkins S, Lee R, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Channon KM, Davies J, Banning AP and 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 Months: An OxAMI Study (Oxford Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1410-1421.

165. Bello D, Einhorn A, Kaushal R, Kenchaiah S, Raney A, Fieno D, Narula J, Goldberger J, Shivkumar K, Subacius H and Kadish A. Cardiac magnetic resonance imaging: infarct size is an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease. *Magn Reson Imaging*. 2011;29:50-6.

166. Van Herck PL, Carlier SG, Claeys MJ, Haine SE, Gorissen P, Miljoen H, Bosmans JM and Vrints CJ. Coronary microvascular dysfunction after myocardial infarction: increased coronary 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.

167. Ng MK, Yeung AC and Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006;113:2054-61.

168. Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NH, De Bruyne B, Balsam LB, Cooke DT, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yeung AC and Yock PG. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation. *Circulation*. 2004;109:2269-72.

169. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, De Bruyne B and Pijls NH. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*. 2004;110:2137-42.

170. Williams RP, de Waard GA, De Silva K, Lumley M, Asrress K, Arri S, Ellis H, Mir A, Clapp B, Chiribiri A, Plein S, Teunissen PF, Hollander MR, Marber M, Redwood S, van Royen N and Perera D. Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2018;121:1-8.

171. Maznyczka AM, Oldroyd KG, Greenwood JP, McCartney PJ, Cotton J, Lindsay M, McEntegart M, Rocchiccioli JP, Good R, Robertson K, Eteiba H, Watkins S, Shaikat A, Petrie CJ,

Murphy A, Petrie MC and Berry C. Comparative Significance of Invasive Measures of Microvascular Injury in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2020;13:e008505.

172. Echavarria-Pinto M, van de Hoef TP, Nijjer S, Gonzalo N, Nombela-Franco L, Ibanez B, Sen S, Petraco R, Jimenez-Quevedo P, Nunez-Gil IJ, Cerrato E, Salinas P, Quiros A, Garcia-Garcia HM, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Davies J, Piek JJ and Escaned J. Influence of the amount of myocardium subtended to a coronary stenosis on the index of microcirculatory resistance. Implications for the invasive assessment of microcirculatory function in ischaemic heart disease. *EuroIntervention.* 2017;13:944-952.

173. Ahn SG, Hung OY, Lee JW, Lee JH, Youn YJ, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Lee SH, Yoon J, Kwon W and Samady H. Combination of the Thermodilution-Derived Index of Microcirculatory Resistance and Coronary Flow Reserve Is Highly Predictive of Microvascular Obstruction on Cardiac Magnetic Resonance Imaging After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:793-801.

174. Fukunaga M, Fujii K, Kawasaki D, Sawada H, Miki K, Tamaru H, Imanaka T, Iwasaku T, Nakata T, Shibuya M, Akahori H, Masutani M, Kobayashi K, Ohyanagi M and Masuyama T. Thermodilution-derived coronary blood flow pattern immediately after coronary intervention as a predictor of microcirculatory damage and midterm clinical outcomes in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:149-55.

175. Bulluck H, Foin N, Cabrera-Fuentes HA, Yeo KK, Wong AS, Fam JM, Wong PE, Tan JW, Low AF and Hausenloy DJ. Index of Microvascular Resistance and Microvascular Obstruction in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:2172-2174.

176. McAlindon E, Pufulete M, Harris J, Lawton C, Johnson T, Strange J, Baumbach A and Bucciarelli-Ducci C. Microvascular dysfunction determines infarct characteristics in patients with reperfused ST-segment elevation myocardial infarction: The MICROcirculation in Acute Myocardial Infarction (MICRO-AMI) study. *PLoS One.* 2018;13:e0203750.

177. Scarsini R, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Ferreira VM, Ribichini F, Channon KM, Kharbanda RK and Banning AP. Incremental Value of Coronary Microcirculation Resistive Reserve Ratio in Predicting the Extent of Myocardial Infarction in Patients with STEMI. Insights from the Oxford Acute Myocardial Infarction (OxAMI) Study. *Cardiovasc Revasc Med.* 2019;20:1148-1155.

178. Fearon WF, Shah M, Ng M, Brinton T, Wilson A, Tremmel JA, Schnittger I, Lee DP, Vagelos RH, Fitzgerald PJ, Yock PG and Yeung AC. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:560-5.

179. Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, Yang HM, Choi BJ, Choi SY, Sheen SS, Hwang GS, Kang SJ and Shin JH. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2009;30:2854-60.

180. Fahrni G, Wolfrum M, De Maria GL, Cuculi F, Dawkins S, Alkhalil M, Patel N, Forfar JC, Prendergast BD, Choudhury RP, Channon KM, Banning AP and Kharbanda RK. Index of Microcirculatory Resistance at the Time of Primary Percutaneous Coronary Intervention Predicts Early Cardiac Complications: Insights From the OxAMI (Oxford Study in Acute Myocardial Infarction) Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2017;6.

181. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP and Oldroyd KG. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2013;127:2436-41.
182. Yoon GS, Ahn SG, Woo SI, Yoon MH, Lee MJ, Choi SH, Seo JY, Kwon SW, Park SD and Seo KW. The Index of Microcirculatory Resistance after Primary Percutaneous Coronary Intervention Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med*. 2021;10.
183. De Maria GL, Alkhalil M, Wolfrum M, Fahrni G, Borlotti A, Gaughran L, Dawkins S, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Porto I, Crea F, Dall'Armellina E, Channon KM, Kharbanda RK and Banning AP. Index of Microcirculatory Resistance as a Tool to Characterize Microvascular Obstruction and to Predict Infarct Size Regression in Patients With STEMI Undergoing Primary PCI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12:837-848.
184. Layland J, Carrick D, McEntegart M, Ahmed N, Payne A, McClure J, Sood A, McGeoch R, MacIsaac A, Whitbourn R, Wilson A, Oldroyd K and 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.
185. Maznyczka AM, Carrick D, Oldroyd KG, James-Rae G, McCartney P, Greenwood JP, Good R, McEntegart M, Eteiba H, Lindsay MM, Cotton JM, Petrie MC and Berry C. Thermodilution-derived temperature recovery time: a novel predictor of microvascular reperfusion and prognosis after myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2021;17:220-228.
186. Yew SN, Carrick D, Corcoran D, Ahmed N, Carberry J, Teng Yue May V, McEntegart M, Petrie MC, Eteiba H, Lindsay M, Hood S, Watkins S, Davie A, Mahrous A, Mordi I, Ford I, Oldroyd KG and Berry C. Coronary Thermodilution Waveforms After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognosis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008957.
187. Scarsini R, Shanmuganathan M, De Maria GL, Borlotti A, Kotronias RA, Burrage MK, Terentes-Printzios D, Langrish J, Lucking A, Fahrni G, Cuculi F, Ribichini F, Choudhury RP, Kharbanda R, Ferreira VM, Channon KM, Banning AP and Ox AMISI. Coronary Microvascular Dysfunction Assessed by Pressure Wire and CMR After STEMI Predicts Long-Term Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1948-1959.
188. Choi KH, Dai N, Li Y, Kim J, Shin D, Lee SH, Joh HS, Kim HK, Jeon KH, Ha SJ, Kim SM, Jang MJ, Park TK, Yang JH, Song YB, Hahn JY, Doh JH, Shin ES, Choi SH, Gwon HC and Lee JM. Functional Coronary Angiography-Derived Index of Microcirculatory Resistance in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1670-1684.
189. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y and Morioka S. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1251-9.
190. Vegsundvag J, Holte E, Wiseth R, Hegbom K and Hole T. Coronary flow velocity reserve in the three main coronary arteries assessed with transthoracic Doppler: a comparative study with quantitative coronary angiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:758-67.



191. Olsen RH, Pedersen LR, Snoer M, Christensen TE, Ghotbi AA, Hasbak P, Kjaer A, Haugaard SB and Prescott E. Coronary flow velocity reserve by echocardiography: feasibility, reproducibility and agreement with PET in overweight and obese patients with stable and revascularized coronary artery disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14:22.
192. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E and Sicari R. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:1079-85.
193. Djordjevic Dikic A, Tesic M, Boskovic N, Giga V, Stepanovic J, Petrovic M, Dobric M, Aleksandric S, Juricic S, Dikic M, Nedeljkovic I, Nedeljkovic M, Ostojic M and Beleslin B. Prognostic Value of Preserved Coronary Flow Velocity Reserve by Noninvasive Transthoracic Doppler Echocardiography in Patients With Angiographically Intermediate Left Main Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:74-80.
194. Haraldsson I, Gan LM, Svedlund S, Wittfeldt A, Ramunddal T, Angeras O, Albertsson P, Matejka G and Omerovic E. Non-invasive evaluation of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography predicts the presence of significant stenosis in coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2014;176:294-7.
195. Tesic M, Djordjevic-Dikic A, Giga V, Stepanovic J, Dobric M, Jovanovic I, Petrovic M, Mehmedbegovic Z, Milasinovic D, Dedovic V, Zivkovic M, Juricic S, Orlic D, Stojkovic S, Vukcevic V, Stankovic G, Nedeljkovic M, Ostojic M and Beleslin B. Prognostic Value of Transthoracic Doppler Echocardiography Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Nonculprit Stenosis of Intermediate Severity Early after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:880-887.
196. Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K, Yamawaki T, Kondo S, Yamada A and Okamatsu S. Persistence of systolic coronary flow reversal predicts irreversible dysfunction after reperfused anterior myocardial infarction. *Heart*. 2003;89:382-8.
197. Shintani Y, Ito H, Iwakura K, Kawano S, Tanaka K, Masuyama T, Hori M and Fujii K. Usefulness of impairment of coronary microcirculation in predicting left ventricular dilation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93:974-8.
198. Trifunovic D, Sobic-Saranovic D, Beleslin B, Stankovic S, Marinkovic J, Orlic D, Vujisic-Tesic B, Petrovic M, Nedeljkovic I, Banovic M, Djukanovic N, Petrovic O, Petrovic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Tesic M and Ostojic M. Coronary flow of the infarct artery assessed by transthoracic Doppler after primary percutaneous coronary intervention predicts final infarct size. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30:1509-18.
199. Matsuda K, Hoshino M, Usui E, Hanyu Y, Sugiyama T, Kanaji Y, Hada M, Nagamine T, Nogami K, Ueno H, Sayama K, Sakamoto T, Yonetsu T, Sasano T and Kakuta T. Noninvasive transthoracic doppler flow velocity and invasive thermodilution to assess coronary flow reserve. *Quant Imaging Med Surg*. 2024;14:421-431.
200. Nakamura M, Tsunoda T, Wakatsuki T, Ui K, Degawa T, Yabuki S and Yamaguchi T. Distal coronary flow velocity immediately after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1996;132:251-7.

201. Nakamura M, Tsunoda T, Wakatsuki T, Ui K, Degawa T, Yabuki S and Yamaguchi T. Safety and feasibility of continuous monitoring of coronary flow velocity in acute myocardial infarction by Doppler guide wire. *Am Heart J*. 1996;132:567-71.
202. Tsunoda T, Nakamura M, Wakatsuki T, Nishida T, Asahara T, Anzai H, Touma H, Mitsuo K, Soumitsu Y, Sakatani H, Nakamura S, Degawa T and Yamaguchi T. The pattern of alteration in flow velocity in the recanalized artery is related to left ventricular recovery in patients with acute infarction and successful direct balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:338-44.
203. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S and Sakai K. Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78:1103-8.
204. Neumann FJ, Kosa I, Dickfeld T, Blasini R, Gawaz M, Hausleiter J, Schwaiger M and Schomig A. Recovery of myocardial perfusion in acute myocardial infarction after successful balloon angioplasty and stent placement in the infarct-related coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1270-6.
205. Bax M, de Winter RJ, Koch KT, Schotborgh CE, Tijssen JG and Piek JJ. Time course of microvascular resistance of the infarct and noninfarct coronary artery following an anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006;97:1131-6.
206. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, Everaars H, Broyd CJ, Beijnkink CWH, van de Ven PM, Nijveldt R, Cook CM, Petraco R, Ten Cate T, von Birgelen C, Escaned J, Davies JE, van Leeuwen MAH and van Royen N. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2019;4:736-744.
207. Cuculi F, Dall'Armellina E, Manlihot C, De Caterina AR, Colyer S, Ferreira V, Morovat A, Prendergast BD, Forfar JC, Alp NJ, Choudhury RP, Neubauer S, Channon KM, Banning AP and Kharbada RK. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35:1971-80.
208. Sezer M, Aslanger EK, Cimen AO, Yormaz E, Turkmen C, Umman B, Nisanci Y, Bugra Z, Adalet K and Umman S. Concurrent microvascular and infarct remodeling after successful reperfusion of ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3:208-15.
209. van Lavieren MA, Stegehuis VE, Bax M, Echavarria-Pinto M, Wijntjens GW, de Winter RJ, Koch KT, Henriques JP, Escaned J, Meuwissen M, van de Hoef TP and Piek JJ. Time course of coronary flow capacity impairment in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;10:516-22.
210. Johnson NP and Gould KL. Physiological basis for angina and ST-segment change PET-verified thresholds of quantitative stress myocardial perfusion and coronary flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:990-8.
211. Kern MJ, Bach RG, Mechem CJ, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW and Donohue TJ. Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1154-60.
212. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, Dall'Armellina E, de Caterina AR, Channon KM, Prendergast BD, Choudhury RP, Forfar JC, Kharbada RK and Banning AP. Impact of

- microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1894-904.
213. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC and 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.
214. Group TS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312:932-6.
215. Bulluck H, Go YY, Crimi G, Ludman AJ, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Bhuva AN, Treibel TA, Fontana M, Pica S, Raineri C, Sirker A, Herrey AS, Manisty C, Groves A, Moon JC and Hausenloy DJ. Defining left ventricular remodeling following acute ST-segment elevation myocardial infarction using cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:26.
216. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Tragardh E, de Wit TC, Hesse B and European Association of Nuclear M. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1929-40.
217. Milasinovic D, Tesic M, Nedeljkovic Arsenovic O, Maksimovic R, Sobic Saranovic D, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Juricic S, Mehmedbegovic Z, Petrovic O, Trifunovic Zamaklar D, Djordjevic Dikic A, Giga V, Boskovic N, Klaric M, Zaharijev S, Travica L, Dukic D, Mladenovic D, Asanin M and Stankovic G. Correlation of Non-Invasive Transthoracic Doppler Echocardiography with Invasive Doppler Wire-Derived Coronary Flow Reserve and Their Impact on Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med*. 2024;13.
218. Lepper W, Sieswerda GT, Franke A, Heussen N, Kamp O, de Cock CC, Schwarz ER, Voci P, Visser CA, Hanrath P and Hoffmann R. Repeated assessment of coronary flow velocity pattern in patients with first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1283-9.
219. El Farissi M, Zimmermann FM, De Maria GL, van Royen N, van Leeuwen MAH, Carrick D, Carberry J, Wijnbergen IF, Konijnenberg LSF, Hoole SP, Marin F, Fineschi M, Pijls NHJ, Oldroyd KG, Banning AP, Berry C and Fearon WF. The Index of Microcirculatory Resistance After Primary PCI: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16:2383-2392.
220. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, Cadeddu M, Meloni L and Iliceto S. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1193-200.
221. Hirsch A, Nijveldt R, Haeck JD, Beek AM, Koch KT, Henriques JP, van der Schaaf RJ, Vis MM, Baan J, Jr., de Winter RJ, Tijssen JG, van Rossum AC and Piek JJ. Relation between the assessment of microvascular injury by cardiovascular magnetic resonance and coronary Doppler

- flow velocity measurements in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2230-8.
222. Kelshiker MA, Seligman H, Howard JP, Rahman H, Foley M, Nowbar AN, Rajkumar CA, Shun-Shin MJ, Ahmad Y, Sen S, Al-Lamee R, Petraco R and Coronary Flow Outcomes Reviewing C. Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:1582-1593.
223. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG and Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med.* 2010;362:886-95.
224. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, Kelbaek H and Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33:734-44.
225. Schroder J and Prescott E. Coronary flow velocity reserve adds prognostic information beyond presence or absence of non-obstructive coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2021;42:1442-1443.
226. Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, Suhrs HE, Bove KB, Bechsgaard DF, Aziz A, Gustafsson I, Kastrup J and Prescott E. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J.* 2021;42:228-239.
227. Sezer M, Oflaz H, Goren T, Okcular I, Umman B, Nisanci Y, Bilge AK, Sanli Y, Meric M and Umman S. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2007;356:1823-34.
228. 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 and Group TT. 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.
229. McCartney PJ, Maznyczka AM, Eteiba H, McEntegart M, Oldroyd KG, Greenwood JP, Maredia N, Schmitt M, McCann GP, Fairbairn T, McAlindon E, Tait C, Welsh P, Sattar N, Orchard V, Corcoran D, Ford TJ, Radjenovic A, Ford I, McConnachie A, Berry C and Investigators TT. Low-Dose Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention According to Ischemic Time. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1406-1421.
230. De Maria GL, Cuculi F, Patel N, Dawkins S, Fahrni G, Kassimis G, Choudhury RP, Forfar JC, Prendergast BD, Channon KM, Kharbanda RK and Banning AP. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J.* 2015;36:3165-77.
231. Sezer M, Escaned J, Broyd CJ, Umman B, Bugra Z, Ozcan I, Sonsoz MR, Ozcan A, Atici A, Aslanger E, Sezer ZI, Davies JE, van Royen N and Umman S. Gradual Versus Abrupt Reperfusion

During Primary Percutaneous Coronary Interventions in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (GUARD). *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e024172.

232. Ito N, Nanto S, Doi Y, Kurozumi Y, Natsukawa T, Shibata H, Morita M, Kawata A, Tsuruoka A, Sawano H, Okada K, Sakata Y, Kai T and Hayashi T. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:279-87.

233. Qian G, Zhang Y, Dong W, Jiang ZC, Li T, Cheng LQ, Zou YT, Jiang XS, Zhou H, A X, Li P, Chen ML, Su X, Tian JW, Shi B, Li ZZ, Wu YQ, Li YJ and Chen YD. Effects of Nicorandil Administration on Infarct Size in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: The CHANGE Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022;11:e026232.

234. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T and Matsubara T. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2005;112:1284-8.

235. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S and investigators JW. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet.* 2007;370:1483-93.

236. Nazir SA, McCann GP, Greenwood JP, Kunadian V, Khan JN, Mahmoud IZ, Blackman DJ, Been M, Abrams KR, Shipley L, Wilcox R, Adgey AA and Gershlick AH. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1910-9.

237. Egred M, Bagnall A, Spyridopoulos I, Purcell IF, Das R, Palmer N, Grech ED, Jain A, Stone GW, Nijveldt R, McAndrew T and Zaman A. Effect of Pressure-controlled intermittent Coronary Sinus Occlusion (PiCSO) on infarct size in anterior STEMI: PiCSO in ACS study. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;28:100526.

238. Gibson CM, Ajmi I, von Koenig CL, Turco MA and Stone GW. Pressure-Controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion: A Novel Approach to Improve Microvascular Flow and Reduce Infarct Size in STEMI. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;45:9-14.

239. Ido A, Hasebe N, Matsushashi H and Kikuchi K. Coronary sinus occlusion enhances coronary collateral flow and reduces subendocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1361-7.

240. De Maria GL, Alkhalil M, Borlotti A, Wolfrum M, Gaughran L, Dall'Armellina E, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Kharbanda RK, Channon KM and Banning AP. Index of microcirculatory resistance-guided therapy with pressure-controlled intermittent coronary sinus occlusion improves coronary microvascular function and reduces infarct size in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Oxford Acute Myocardial Infarction - Pressure-controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion study (OxAMI-PICSO study). *EuroIntervention.* 2018;14:e352-e359.

241. De Maria GL, Greenwood JP, Zaman AG, Carrie D, Coste P, Valgimigli M, Behan M, Berry C, Erglis A, Panoulas VF, Van Belle E, Juhl Terkelsen C, Hunziker Munsch L, Jain AK, Lassen JF, Palmer N, Stone GW and Banning AP. Pressure-Controlled Intermittent Coronary Sinus Occlusion (PiCSO) in Acute Myocardial Infarction: The PiCSO-AMI-I Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17:e013675.
242. Hausenloy DJ and Yellon DM. Ischaemic conditioning and reperfusion injury. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13:193-209.
243. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML and Jennings RB. Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol.* 1986;251:H1306-15.
244. Murry CE, Jennings RB and Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation.* 1986;74:1124-36.
245. Yang XC, Liu Y, Wang LF, Cui L, Wang T, Ge YG, Wang HS, Li WM, Xu L, Ni ZH, Liu SH, Zhang L, Jia HM, Vinten-Johansen J and Zhao ZQ. Reduction in myocardial infarct size by postconditioning in patients after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2007;19:424-30.
246. Kirma C, Erkol A, Pala S, Oduncu V, Dundar C, Izgi A, Tigen K and Gibson CM. Intracoronary bolus-only compared with intravenous bolus plus infusion of tirofiban application in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79:59-67.
247. Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM and Investigators I-A. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1817-26.
248. Thiele H, Wohrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S and Schuler G. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet.* 2012;379:923-931.
249. Li J, Gong Y, Wang W, Yang Q, Liu B, Lu Y, Xu Y, Huo Y, Yi T, Liu J, Li Y, Xu S, Zhao L, Ali ZA and Huo Y. Accuracy of computational pressure-fluid dynamics applied to coronary angiography to derive fractional flow reserve: FLASH FFR. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1349-1356.
250. Faria D, Hennessey B, Shabbir A, Mejia-Renteria H, Wang L, Lee JM, Matsuo H, Biscaglia S, Koo BK, Xu B, Baptista S, Gonzalo N and Escaned J. Functional coronary angiography for the assessment of the epicardial vessels and the microcirculation. *EuroIntervention.* 2023;19:203-221.
251. De Maria GL, Scarsini R, Shanmuganathan M, Kotronias RA, Terentes-Printzios D, Borlotti A, Langrish JP, Lucking AJ, Choudhury RP, Kharbanda R, Ferreira VM, Oxford Acute Myocardial Infarction Study I, Channon KM, Garcia-Garcia HM and Banning AP. Angiography-derived index of microcirculatory resistance as a novel, pressure-wire-free tool to assess coronary microcirculation in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36:1395-1406.

252. Mejia-Renteria H, Wang L, Chipayo-Gonzales D, van de Hoef TP, Travieso A, Espejo C, Nunez-Gil IJ, Macaya F, Gonzalo N and Escaned J. Angiography-derived assessment of coronary microcirculatory resistance in patients with suspected myocardial ischaemia and non-obstructive coronary arteries. *EuroIntervention*. 2023;18:e1348-e1356.

253. Scarsini R, Shanmuganathan M, Kotronias RA, Terentes-Printzios D, Borlotti A, Langrish JP, Lucking AJ, Ox AMISI, Ribichini F, Ferreira VM, Channon KM, Garcia-Garcia HM, Banning AP and De Maria GL. Angiography-derived index of microcirculatory resistance (IMR(angio)) as a novel pressure-wire-free tool to assess coronary microvascular dysfunction in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:1801-1813.

## SKRAĆENICE

AKS	akutni koronarni sindrom
AIM	akutni infarkt miokarda
APV	average peak velocity (srednja vršna brzina protoka)
AUC	area under the curve (površina ispod krive)
CCS	chronic coronary syndrome (hronični koronarni sindrom)
CFC	coronary flow capacity (kapacitet koronarnog protoka)
CFR	coronary flow reserve (rezerva koronarnog protoka)
CMR	kardijalna magnetna rezonanca
CMD	coronary microvascular dysfunction (disfunkcija koronarne mikrocirkulacije)
DDT	diastolic deceleration time (dijastolno deceleraciono vreme)
DES	drug eluting stent (stent sa oslobađanjem leka)
EF	ejekciona frakcija
FFR	fractional flow reserve (frakciona rezerva protoka)
HCM	hypertrophic cardiomyopathy (hipertrofična kardiomiopatija)
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction (srčana slabost sa očuvanom EF)
HMR	hyperemic microvascular resistance (hiperemijska mikrovaskularna rezistencija)
IBS	ishemijska bolest srca
IHDVPS	instantaneous hyperaemic diastolic flow velocity-pressure slope (dijastolna kriva brzine i protoka)
IMH	intramiokardna hemoragija
IMR	indeks mikrocirkulatorne rezistencije
INOCA	ischemia with non-obstructive coronary arteries (ishemija bez koronarne opstrukcije)
IRA	infarct-related artery (infarktna arterija)
IS	infarct size (veličina infarkta)
IQR	interkvartilni raspon
KV	kardiovaskularno
LGE	late gadolinium enhancement (kasno prebojavanje gadolinijumom)
LVEF	left ventricular ejection fraction (ejekciona frakcija leve komore)
LVEDD	left ventricular end-diastolic diameter (end-dijastolni dijametar leve komore)
LVESD	left ventricular end-systolic diameter (end-sistolni dijametar leve komore)
LVEDV	left ventricular end-diastolic volumen (end-dijastolni dijametar leve komore)
LVESV	left ventricular end-systolic volumen (end-sistolni dijametar leve komore)
MACE	major adverse cardiovascular events (glavni neželjeni kardiovaskularni događaji)
MVO	mikrovaskularna opstrukcija
MVI	microvascular injury (mikrovaskularna povreda)
NSTEMI	akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta
PCI	perkutana koronarna intervencija
PET	pozitronska emisiona tomografija
PICSO	pressure-intermittent coronary sinus occlusion (intermitentna okluzija koronarnog sinusa)
PzF	pressure at zero flow (pritiskak kada nema protoka)
ROC	receiver operating characteristic
RRR	resistive reserve ratio (rezerva mikrovaskularne rezistencije)
SD	standardna devijacija
SPECT	single-photon emission computed tomography (scintigrafija miokarda)
STEMI	akutni infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta
SRS	summed rest score
TTDE	transtoraksna Dopler ehokardiografija



TIMI	thrombolysis in myocardial infarction (tromboliza u akutnom infarktu miokarda)
Tmn	mean transit time (srednje vreme protoka)
TRT	temperature recovery time (vreme oporavka temperature)
UAP	unstable angina pectoris (nestabilna angina pektoris)

## BIOGRAFIJA

Dr Dejan Milašinović rođen je 1984. godine u Osijeku. Diplomirao je na Medicinskom univerzitetu u Beču 2010. godine. Od 2012. godine zaposlen je u Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra, a radi u Službi za invazivnu dijagnostiku i interventnu kardiologiju.

Specijalistički ispit iz Interne medicine položio je u januaru 2018. godine sa odličnim uspehom (ocena 5) i stekao zvanje specijaliste interne medicine. Ispit iz uže specijalizacije iz kardiologije položio je u decembru 2021. godine. 2018. godine izabran je za kliničkog asistenta na predmetu Interna medicina – kardiologija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Doktorske akademske studije iz kardiologije upisao je školske 2012/2013. godine, a tezu pod naslovom „Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom” prijavio je 2019. godine, pod mentorstvom akademika profesora Gorana Stankovića.

Učestvovao je kao autor ili saradnik u izradi 176 publikacija, od toga 61 rad u celosti, 51 rad u časopisima sa JCR liste, sa ukupnim impakt faktorom 346. Publikovao je 8 poglavlja u monografijama i knjigama, te 115 sažetaka na kongresima, od čega 109 na međunarodnim skupovima.

Član je uredništva časopisa *EuroIntervention* i *European Heart Journal – Case Reports*, te programskog odbora Evropskog kongresa interventnih kardiologa (*EuroPCR*). Bio je koordinator i ko-direktor kursa za mlade interventne kardiologe Evropske asocijacije za perkutane kardiovaskularne intervencije (*EAPCI-PCR Fellows Course*) u periodu 2017-2023.

Član je izvršnog odbora Evropske asocijacije za perkutane kardiovaskularne intervencije (EAPCI) na poziciji blagajnika za period 2024-2026.

Dobitnik je nagrade za najbolji apstrakt na Evropskom kongresu interventnih kardiologa (*EuroPCR*) 2016. godine, te nagrade za najbolji rad u kategoriji *Interventional Flashlight* časopisa *EuroIntervention* 2024. godine.

## **LISTA RADOVA PROISTEKLIH IZ DOKTORSKE TEZE**

Iz doktorske teze proistekle su do sada sledeće publikacije:

Milasinovic D, Tesic M, Nedeljkovic Arsenovic O, Maksimovic R, Sobic Saranovic D, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Juricic S, Mehmedbegovic Z, Petrovic O, Trifunovic Zamaklar D, Djordjevic Dikic A, Giga V, Boskovic N, Klaric M, Zaharijev S, Travica L, Dukic D, Mladenovic D, Asanin M, Stankovic G. Correlation of Non-Invasive Transthoracic Doppler Echocardiography with Invasive Doppler Wire-Derived Coronary Flow Reserve and Their Impact on Infarct Size in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Clin Med.* 2024 Apr 24;13(9):2484.

Milasinovic D, Nedeljkovic O, Maksimovic R, Sobic-Saranovic D, Dukic D, Zobenica V, Jelic D, Zivkovic M, Dedovic V, Stankovic S, Asanin M, Vukcevic V. Coronary Microcirculation: The Next Frontier in the Management of STEMI. *J Clin Med.* 2023 Feb 17;12(4):1602.

**Prilog 1.**

## **Izjava o autorstvu**

Potpisani **Dejan Milašinović**

broj upisa \_\_\_\_\_

### **Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom „Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 03.07.2024.

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dejan Milašinović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_KARDIOLOGIJA\_\_\_\_\_

Naslov rada „Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“

Mentor akademik profesor Goran Stanković

Potpisani Dejan Milašinović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 03.07.2024.

### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Vremensko praćenje funkcije koronarne mikrocirkulacije kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST-segmenta lečenih angiografski uspešnom primarnom perkutanom koronarnom intervencijom“,

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 03.07.2024.