

VILNIUS UNIVERSITY

Eglė Sadauskienė

**COMPLEMENTARY ROLE OF ADENOSINE
IN REDUCING THE INFARCT SIZE AND
PRESERVING THE LEFT VENTRICULAR FUNCTION
IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Summary of the Doctoral Dissertation

Biomedical Sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2011

The dissertation was prepared during the period of 2007 – 2011 at Vilnius University.

Scientific supervisor:

Prof. Dr. habil. **Aleksandras Laucevičius** (Vilnius University, Biomedical sciences, Medicine – 06 B).

Scientific consultant:

Dr. **Diana Zakarkaitė** (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B).

The dissertation will be defended at the Medical Research Council of Vilnius University:

Chairman:

Prof. Dr. **Janina Tutkuvienė** (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B).

Members:

Prof. Dr. **Janina Didžiapetrienė** (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B);

Dr. **Gintaras Kalinauskas** (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B);

Prof. Dr. habil. **Donatas Vasiliauskas** (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B);

Prof. Dr. habil. **Rūta Marija Babarskienė** (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B).

Opponents:

Prof. Dr. habil. **Algidas Basevičius** (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B);

Prof. Dr. **Giedrius Uždavinys** (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B).

The dissertation will be defended at the open session of the Medical Research Council on September 21, 2011, at 14:00 in the Conference (Red) Hall of Vilnius University Hospital Santariškių klinikos. Address: Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania.

The summary of the doctoral dissertation was sent on August 19, 2011.

The dissertation in full text is available in the Library of Vilnius University (Universiteto str. 3, LT-01122, Vilnius, Lithuania).

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Eglė Sadauskienė

**PAPILDOMAS ADENOZINO VAIDMUO
MAŽINANT INFARKTO DYDĮ IR
IŠSAUGANT KAIRIOJO SKILVELIO FUNKCIJĄ
PACIENTAMS, SERGANTIEMS ŪMINIU MIOKARDO INFARKTU**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina 06B

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2007 – 2011 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. **Aleksandras Laucevičius** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Konsultantė:

Dr. **Diana Zakarkaitė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkė:

Prof. dr. **Janina Tutkuvienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Nariai:

Prof. dr. **Janina Didžiapetrienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Dr. **Gintaras Kalinauskas** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. habil. dr. **Donatas Vasiliauskas** (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. habil. dr. **Rūta Marija Babarskienė** (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Oponentai:

Prof. habil. dr. **Giedrius Uždavins** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B);

Prof. dr. **Algidas Basevičius** (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2011 m. rugsėjo mėn. 21 d. 14 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos konferencijų (Raudonojoje) salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2011 m. rugpjūčio mėn. 19 d.

Su disertacija galima susipažinti Vilniaus universiteto bibliotekoje. Adresas: Universiteto g. 3, LT-01122 Vilnius, Lietuva.

ABBREVIATIONS

ACE – angiotensin converting enzyme
AHF – acute heart failure
AM – affected myocardium
AMI – acute myocardial infarction
ARB – angiotensin receptor blocker
AUC – area under the curve
AV – atrioventricular
BAB – beta-adrenoblocker
BMI – body mass index
CA – coronary artery
CABG – coronary artery bypass grafting
CD – colour Doppler
CFR – coronary flow reserve
CK – creatine kinase
CK-MB – creatine kinase MB fraction
CRP – C-reactive protein
CV – cardiovascular
DBP – diastolic blood pressure
DSE – dobutamine stress echocardiography
ECG – electrocardiography
EDV – end-diastolic volume
ESV – end-systolic volume
ICU – intensive care unit
IR – ischaemic-reperfusion injury
IRA – infarct-related artery
HR – heart rate
LAD – left anterior descending coronary artery
LDDE – low-dose dobutamine echocardiography
LV – left ventricular
LVEF – left ventricular ejection fraction

MBq – megabecquerel
MI – myocardial infarction
PCI – percutaneous coronary intervention
ROC – Receiver Operating Characteristic curve
SBP – systolic blood pressure
SD – standard deviation
SPECT – Single-photon emission computed tomography
STEMI – ST-elevation acute myocardial infarction
Tc – technetium
TDE – transthoracic Doppler echocardiography
TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction
TPD – total perfusion defect
WMSI – wall motion score index
2D Echo – two-dimensional echocardiography
3D Echo – three-dimensional echocardiography

Introduction

Mechanical percutaneous coronary intervention (PCI) and pharmacological reperfusion therapy (fibrinolysis) are the key methods of treatment of patients with acute myocardial infarction (AMI) helping to reduce the infarct size and the risk of heart failure and improving short-term and long-term outcomes of AMI. Compared with fibrinolytic therapy, when performed within 90-120 minutes after first medical contact, PCI is the preferred method for restoration of infarct-related artery (IRA) patency. It is believed that re-opening of the artery as soon as possible restores blood flow not only in the major epicardial artery, but also in its small branches and at microcirculation level and thus ensures reperfusion of myocardium. Therefore the goal of reperfusion therapy is to restore blood flow not only in the target coronary artery (CA), but also at microcirculation level and to provide conditions for developing the smallest area of irreversibly affected (necrotic) myocardium. However, despite timely and effectively restoration of coronary flow in the IRA, when coronary angiography reveals

thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow 3 in the infarct vessel, various examination methods (invasive and non-invasive) reveal deep and wide lesion of myocardium. When ischemic-reperfusion (IR) injury occurs, it causes malfunction of myocytes and blood vessel network, as well as electrophysiological instability of cells. The following clinical presentations are typical for this injury:

- 1) disturbance of anatomical and functional integrity of microcirculation, causing the slow-reflow or no-reflow phenomenon;
- 2) myocardial stunning;
- 3) arrhythmias of reperfusion (life-threatening arrhythmias);
- 4) enlargement of the infarct zone.

Inadequate myocardial reperfusion, i.e., slow-reflow or no-reflow phenomenon, is estimated in up to 20-50% of patients with ST-elevated acute myocardial infarction (STEMI) (and up to 80% in patients with STEMI of the left ventricular (LV) anterior wall). In other words, it is a phenomenon when angiography does not reveal any mechanical blood flow obstruction, and various cardiac imaging techniques (invasive and non-invasive) reveal disorder of myocardial perfusion. Several explanations are possible for this phenomenon: microembolization of distal segments of CA tree by atheromatous masses (crystals of cholesterol), platelets and leukocytes aggregates; dysfunction of endothelium and increased expression of adhesion molecules and selectins, excretion of vasoactive substances causing spasm of microvessels of myocardium (vasoconstriction); increased activation of neutrophils and complement system and intensification of inflammation; increased production and excretion of reactive oxygen species and proteases causing increase of the cell membranes permeability, intumescence of endothelial cells, myocytes and forming blood cell obstruction at the microcirculatory level; apoptosis and necrosis of cardiomyocytes. Therefore IR injury of myocardium is the main cause determining unfavorable clinical outcomes of AMI: due to insufficient blood flow at the level of microcirculation and continued myocardial ischaemia wider lesion of myocardium develops, disorder of global and segmental LV contractile function recovery, as well as changes in shape and volume of LV (remodeling) occur, frequent episodes of acute coronary syndrome. It is therefore very important to restore myocardial blood flow as soon as possible and in most effective way and also prevent or reduce IR injury of myocardium and thus

improve short-term and long-term clinical outcomes of myocardial infarction (MI). At the present time great attention is paid to the development of new mechanical and pharmacological means for prevention or reduction IR injury of myocardium during AMI. Results of experimental and clinical research confirm that use of any additional (mechanical or pharmacological) means to prevent or reduce this injury is more beneficial when they are used before vessel re-opening during PCI compared with the use of these means when injury is already diagnosed and for treatment of the slow-reflow or no-reflow. Use of additional means immediately before reperfusion supposedly prepares CA tree at microcirculation level for reperfusion injury and prevents such injury; adequate myocardial perfusion is anticipated. Representation of slow-reflow or no-reflow is the key link of the IR injury of the myocardium, and it is the main cause of faster loss of myocyte structure and integrity, disturbance of contractile function of myocardium, development of wider area of infarction. Therefore many of pharmacological drugs used in experimental and clinical research were intended to prevent and to treat this phenomenon. Since the manifestation of this phenomenon is caused by many factors and their interactions, new means involving multiple mode of action and suppressing many factors causing this phenomenon are being developed.

The goal of this research is to determine the role of high-dose adenosine used additionally to conventional reperfusion therapy (PCI with stenting) in prevention or reduction IR injury during AMI. Adenosine action of reducing IR injury is associated with anti-inflammatory, antiplatelet, antineutrophilic, vasodilatation actions, as well as with prevention of penetration of Ca^{2+} ions and free radicals into cells and mechanisms of “pre-conditioning” and “post-conditioning”. We also tended to determine effectiveness of different modes of reperfusion therapy (PCI with adenosine and PCI without adenosine) in preserving global and local LV contractile function, coronary flow reserve, in reducing final infarct size evaluated using modern imaging techniques not only during AMI, but also at 5 months follow-up after reperfusion.

Scientific novelty. In this study we investigated for the first time effect of high-dose adenosine applied directly to IRA and by continuous intravenous infusion on prevention or reduction of ischemic-reperfusion injury of myocardium during AMI. We used modern imaging techniques to estimate the effectiveness of reperfusion therapy.

The results of reperfusion therapy with adjunctive adenosine and without adenosine were analyzed in two homogeneous by reference variables groups of patients; this was not done in previous studies. Such a comprehensive evaluation of the contractile function of LV and myocardial perfusion during AMI and at 5 months follow-up after reperfusion has been never done before. The comprehensive evaluation of myocardial perfusion and LV function increases the accuracy of the diagnostic methods in predicting the recovery of LV function and final infarct size at the follow-up period.

Aim of the research is to evaluate the role of adenosine added to reperfusion therapy in reducing the final infarct size and preserving the left ventricular function in patients with acute myocardial infarction.

Objectives of the research:

1. To evaluate the influence of adenosine added to reperfusion therapy on global and segmental left ventricular contractile function and myocardial perfusion during the acute phase of myocardial infarction.
2. To determine the influence of adenosine on global and segmental left ventricular contractile function, final infarct size and clinical outcomes at 5 months follow-up after reperfusion.
3. To evaluate the influence of adenosine added to reperfusion therapy on adequate and effective myocardial reperfusion determining optimal preservation and recovery of the left ventricular function.
4. To determine the key factors, predicting the preservation and the recovery of the left ventricular function after reperfused myocardial infarction.
5. To assess the value of non-invasive imaging methods in predicting the recovery of the left ventricular function after reperfused myocardial infarction.

Practical significance of the research. When positive impact of adenosine added to reperfusion therapy for prevention or reduction of ischemic-reperfusion injury of myocardium and preserving the LV contractile function, reducing the final infarct size is established, this pharmaceutical agent will be proposed to use in everyday practice to treat the patient with anterior wall STEMI.

Statements defended:

1. High-dose adenosine used additionally to reperfusion therapy (PCI) may reduce the ischemic-reperfusion injury of myocardium, the manifestation of slow-reflow or no-reflow phenomenon, or its extension.
2. Adenosine used additionally during reperfusion therapy is an important factor influencing the preservation and the recovery of LV contractile function and myocardial perfusion, determining smaller final infarct size.
3. Coronary flow reserve evaluated during acute MI phase using transthoracic Doppler echocardiography, total perfusion defect size evaluated using single-photon emission computed tomography may predict the LV functional recovery at the follow-up period.

STUDY SUBJECTS AND METHODS

Study population

Patients with for the first time diagnosed STEMI of the anterior wall of LV who had been treated in the Intensive care unit (ICU) of Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos and who had an indication for the urgent coronary angiography and primary percutaneous coronary intervention were offered to take part in this study. Thirty nine patients were involved in this study. Angiography revealed one vessel disease in all patients: occlusion of the left anterior descending artery (LAD) without hemodynamically significant stenoses of other CA. In 11 patients continuous intravenous infusion of 70 µg/kg/min started immediately after angiography and three loading doses of 1 mg of adenosine were administered directly to the LAD during PCI with stenting for re-opening of IRA (treatment group), other 28 patients underwent PCI with stenting without additional adenosine administration (control group). All patients met the below mentioned inclusion criteria.

Inclusion criteria

1. Age of the participants between 25 and 70 years (males and females).
2. Patients with anterior LV wall STEMI diagnosed according to the Consensus Document (2007) of European Society of Cardiology, American College of

Cardiology and American Heart Association and approved diagnostic criteria for STEMI:

- chest pain lasting more than 20 minutes;
 - ST-segment elevation in at least two electrocardiographic anterior leads (V1-V6, I, aVL) $\geq 0,2$ mV in males and $\geq 0,5$ mV in females;
 - elevation of blood level of myocardium lesion markers (creatine kinase (CK-MB), Troponin I) more than one point above 99th percentiles of the upper reference level (diagnosis established by cardiologist);
3. Patients previously had no MI and had never undergone revascularization (coronary artery bypass graft (CABG), PCI).
 4. Patients with single vessel disease, namely LAD, with angiographically established occlusion/subocclusion of the artery and TIMI flow 0-1 before PCI; no hemodynamically significant ($\geq 50\%$) stenoses in other CA.
 5. Blood flow restoration in the IRA was achieved using PCI and stenting within 12 hours after the onset of chest pain.
 6. No antiagregant (clopidogrel) use.
 7. Hemodynamically stable patients without life-threatening arrhythmias and conduction disorders.
 8. Patients signed Informed consent form approved by Vilnius Region Bioethical Committee (No. 2/019; February 10, 2008).

Exclusion criteria

1. Multivessel coronary artery disease with hemodynamically significant stenoses ($> 50\%$) in several arteries.
2. TIMI flow 2-3 in IRA before PCI.
3. Hemodynamically unstable patients with life-threatening arrhythmias and conduction disorders (paroxysmal ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, grade II-III atrioventricular (AV) block).
4. Patients with significant valvular heart diseases.
5. Patients with significant obstructive pulmonary disease, bronchial asthma.
6. Pregnancy.

Research structure

All the patients underwent revascularization of the LAD by PCI and stent placement using standard technique within 12 hours after the onset of chest pain. Contrast flow through the IRA was graded by the means of the TIMI flow classification. Collateral flow was graded according to the Rentrop classification. 29 patients (74.35%) showed poor or no collateral flow (Rentrop grade 1 or 0) on the initial coronary angiogram. Procedural success was defined as TIMI flow 3 and residual stenosis $\leq 20\%$ in the IRA.

Immediately after PCI, two-dimensional echocardiography (2D Echo) was performed in all the patients in the intensive care unit. LV ejection fraction (LVEF), end-diastolic volume (LV EDV), end-systolic volume (LV ESV) were computed by the Simpson biplane method and wall motion score index (WMSI) was calculated using the standard 16-segment LV model. Imaging was performed using the Vivid S5 System (GE Healthcare, USA).

The 12-lead electrocardiograms (ECGs) were obtained at the admission, in an hour, 6 hours and 12 hours after the reperfusion. Blood sampling for serum markers of myonecrosis (CK, CK-MB, Troponin I) was routinely taken at the admission, 6 hours, 12 hours and 24 (48) hours after the admission to estimate the peak concentration of these markers.

All the patients underwent three-dimensional echocardiography (3D Echo), dobutamine stress echocardiography (DSE), coronary flow reserve (CFR) by transthoracic Doppler echocardiography (TDE), single-photon emission computed tomography (SPECT) evaluation 72 hours after the reperfusion. First of all, we performed 3D Echo. Shortly, the myocardial contractility was examined by low-dose dobutamine echocardiography (LDDE). On the same day, several hours after LDDE, adenosine intravenous infusion was administered at a rate 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for six minutes for CFR evaluation and for gated-SPECT stress imaging. Spectral Doppler signals of the coronary flow in the distal portion of the LAD were recorded 60 s after the onset of the infusion for CFR off-line analysis. Afterwards, the infusion of adenosine was continued for myocardial perfusion stress imaging. Myocardial perfusion rest images were obtained one day later. The patients were offered chocolate milk to drink before acquisition in order to reduce bowel artifacts. Examinations were performed in the fasting state. Beta-

blockers and nitrates were discontinued for 48 hours. No side effects occurred during these procedures. The same examinations were repeated for all the patients at 5 month follow-up. All examinations were performed by the principal investigator.

Electrocardiographic studies

An ECG was recorded using the Page Writer Trim III (Philips Medical Systems 3000, Andover, USA). The ST-segment elevation (60 ms from the point J) was measured in the single lead (I, aVL, V1–V6) with maximal elevation. The normalization of ST-segment elevation during 1 hour after PCI comparing with the initial ECG was calculated according to the formula:

$$100\% - \{ \text{ST-elevation}_{\text{after PCI}} / \text{ST-elevation}_{\text{before PCI}} \} \times 100\%$$

The ST-segment resolution $\geq 70\%$ was defined as complete resolution, 30–70% – partial resolution and $< 30\%$ – no resolution of the ST-segment.

3D echocardiography

Real-time 3D Echo harmonic imaging was performed using the Vivid 7 Dimension Ultrasound System (GE Healthcare, USA) equipped with a V3 matrix-array transducer. The digital real-time 3D echocardiographic LV data sets were analyzed off-line using Tom Tec's 4D LV Function software by semi-automatic detection of LV contours. LVEF, LV EDV, LV ESV were computed.

CFR measurements by transthoracic Doppler echocardiography

The assessment of CFR by TDE was performed using the Vivid 7 Dimension ultrasound system (GE Healthcare, USA) with second harmonic technology. For colour Doppler (3 MHz) flow mapping, the velocity range was set at 12 to 20 cm/s. Coronary flow velocity was measured with pulsed wave Doppler at 2.8 MHz (sample volume 2.0 mm) using colour Doppler (CD) as a guide. The angle correction was performed if the angle between the flow and the Doppler beam exceeded 20 degrees and was maintained during rest and stress studies. The spectral trace of the coronary flow was characteristically biphasic with a dominating diastolic component.

The patients were examined in the left position. We recorded the flow in the most distal part of the LAD. A short axis view of the LV and the anterior groove was

interrogated with CD. When diastolic CD blood flow was detected, the transducer was slowly rotated clockwise to obtain the best long axis view of the LAD.

First of all, we recorded baseline spectral Doppler signals in the distal portion of the LAD. Then, spectral Doppler signals were recorded during hyperemic conditions (60 s after the onset of the infusion of adenosine). Stop frames and clips were digitally recorded for off-line analysis. Recordings were done during a brief period of holding breath. Measurements were averaged over three consecutive heart beats. The peak diastolic flow velocity was measured at baseline and at peak hyperemic conditions. CFR was defined as the ratio of hyperemic to basal peak diastolic coronary flow velocity.

Dobutamine stress echocardiography

DSE studies were performed with Vivid 7 Dimension ultrasound system (GE Healthcare, USA). 2D Echo and 12-lead ECG monitoring were performed with low-dose dobutamine infusion. The standard dobutamine stress protocol consisted of continuous intravenous infusion of dobutamine in 3 minutes increments, starting with 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and increasing to 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Echo images (apical four- and two-chamber, parasternal long- and short-axis views) were semiquantitatively assessed using a 16-segment LV model, a wall motion four-grade scale model in resting condition, each stage thereafter and during the recovery phase. We estimated WMSI. In the non-viability response (without contractile reserve), a segment with resting dysfunction remained fixed during stress. If the improvement of wall motion was present in at least four contiguous dysfunctional segments by ≥ 1 grade or WMSI decrease ≥ 0.25 during low-dose dobutamine infusion, they indicated the presence of the stunned myocardium with preserved contractile function which is the predictor of segmental functional recovery at the follow-up period. When DSE was repeated 5 months later, the dose of dobutamine infusion was gradually increased every 3 minutes starting from 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ to 10, 20, 30 and 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Higher doses were used in order to discriminate between the hibernating (ischaemic) myocardium and myocardial stunning.

Single-photon emission computed tomography

Gated-SPECT studies were performed using a two-day stress/rest protocol with a dual-detector gamma camera INFINIA GP 3 (GE Medical Systems, USA). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tetrofosmin (750 MBq) was injected intravenously at the third

minute of the infusion of adenosine. Supine electrocardiographically gated-SPECT images were acquired after 45 minutes. Rest images were obtained one day later using the same radioactivity of ^{99m}Tc tetrofosmin with acquisition starting 60 minutes after the injection. The gated and non-gated data were separately reconstructed on a workstation for off-line analysis. We performed both visual semiquantitative analysis, which accounts for a variety of artefactual patterns that can be recognized only by visual inspection, and automatic quantitative computer-generated analysis.

An investigator evaluated visually all images by intensity of myocardial colour-coded scintillation, which depends on the uptake of the radiotracer. The entire LV myocardium was divided into 20 segments. Each segment was scored using a five-point system: the score 0 was used for normal perfusion, i.e. the uptake of the radiotracer was not disturbed; 1 – perfusion was slightly reduced (slight reduction of the uptake); 2 – moderate reduction of the uptake; 3 – severe reduction of the uptake; 4 – no perfusion. Using special software package QPS (Cedar Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA) fully automated quantitative analysis of myocardial perfusion was carried out from “bull’s eye” (polar map) images: combined extension and severity of the perfusion defect in one variable – the total perfusion defect in % (TPD) – was defined at stress and at rest imaging. We referred that $\text{TPD} < 5\%$ to be normal, between 5 and 9% was termed mild, 10–15% – moderate, and $> 15\%$ – severe. We assessed the success of myocardial reperfusion as the TPD (corresponding to final infarct size) by repeated SPECT at follow-up after 5 months.

Data analysis

Statistical analysis was performed using statistical software package SPSS 17.0 (version for MS Windows). Descriptive statistic for quantitative variables is presented by mean (M) and standard deviation (SD), and for qualitative (discrete) variables – by absolute value and percentage of the analyzed sample group (%). Mann-Whitney test was used to compare means of two independent groups of quantitative variables, and Wilcoxon test was used for dependent variables.

To compare discrete (qualitative) variables Chi-square (χ^2) independence criterion was used and due to small sample size exact Fisher test was conducted. Spearman correlation coefficient was used to determine relationship between variables.

Level of significance was $\alpha = 0.05$.

On the basis of the results of adequate and effective myocardial reperfusion, which influenced optimally preserved LV function during acute MI phase and recovered at follow-up, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed to estimate CFR cut-off value. An estimation of CFR cut-off value during acute MI phase helps to define preserved structural and functional integrity of microvascular bed.

Logistic regression analysis (Forward Wald) was used to explore impact of independent variables on optimally preserved and recovered LV function. Stepwise selection of independent variables was conducted. Variable had been included in the model if $p < 0.005$, and had been excluded from the model if $p > 0.01$. In case of strong correlation between independent variables (e.g., systolic and diastolic blood pressure based on Spearman correlation coefficient), only one of them was used.

RESULTS

Characteristics of study groups

The goal of our study was to determine the influence of adenosine in preserving or reducing IR injury of myocardium and thus preserving the LV function and reducing the final infarct size. Therefore it is necessary to ensure homogeneity of both study groups: treatment group, which received adenosine during PCI, and control group of patients, who underwent PCI without adenosine. In our study we included 39 mostly young and middle age patients with similar cardiovascular (CV) risk factors, free of concomitant diseases, taking similar medications. Anterior wall STEMI was diagnosed for the first time in all patients, and IRA (LAD) was re-opened using PCI with stenting within 12 hours after the onset of chest pain. The procedure success was defined as TIMI flow 3 in IRA.

Comparison of treatment group and control group by reference variables

To ascertain homogeneity of both treatment and control groups we compared these groups by key reference variables considering sociodemographic characteristics, CV diseases risk factors and concomitant conditions, medications used before STEMI, clinical and angiographic data influencing MI treatment outcomes (Table 1).

Table 1 Comparison of patient groups by reference variables (average \pm SD or absolute value (%))

Variable		Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	P
Gender	males	9 (81.8%)	25 (89.3%)	0.438
Age (years)		55.64 \pm 7.42	52.43 \pm 9.19	0.340
Smoking		4 (36.4%)	16 (57.1%)	0.209
BMI (kg/m ²)		29.68 \pm 3.68	28.85 \pm 4.50	0.325
BMI	Normal	0	5 (17.9%)	0.145
	Overweight	2 (18.2%)	9 (32.1%)	
	Obesity	9 (81.8%)	14 (50.0%)	
Disorder of glucose metabolism		2 (18.2%)	1 (3.7%)	0.196
Arterial hypertension		8 (72.7%)	17 (60.7%)	0.376
ACE/ARB		2 (18.2 %)	6 (21.4%)	0.599
BAB		2 (18.2 %)	8 (28.6%)	0.409
Aspirin		1 (9.1 %)	2 (7.1%)	0.642
Diuretics		0	2 (7.1%)	0.510
Time interval from the onset of chest pain to PCI (hour)	0-3	6 (54.5 %)	12 (42.9%)	0.430
	3-6	4 (36.4 %)	8 (28.6%)	
	6-12	1 (9.1 %)	8 (28.6%)	
Class of acute heart failure (<i>Killip</i>)	1	10 (90.9%)	15 (53.6%)	0.090
	2	1 (9.1%)	12 (42.9%)	
	3	0	1 (3.6%)	
SBP at arrival to ICU (mmHg)		124.64 \pm 18.51	115.64 \pm 12.11	0.233
DBP at arrival to ICU (mmHg)		71.91 \pm 9.27	74.82 \pm 8.95	0.590
HR at arrival to ICU (b/min)		86.0 \pm 9.65	89.82 \pm 11.65	0.346
TIMI flow grade before PCI	1°	0	2 (7.1%)	0.510
	No flow	11 (100%)	26 (92.9%)	
Collaterals		4 (36.4%)	6 (21.4%)	0.284

BMI – body mass index; ACE – angiotensin converting enzyme; ARB – angiotensin receptor blocker; BAB – beta-adrenoblocker; PCI – percutaneous coronary intervention; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; HR – heart rate; ICU – intensive care unit; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction; SD – standard deviation.

Data presented in Table 1 show that both control group and treatment group of patients had no statistically significant differences in any analyzed control variable.

Generally it could be stated that both groups were homogeneous, and therefore comparison of these two groups by adenosine influence on global and segmental LV contractile function, myocardial viability and final infarct size was accurate.

Adenosine impact on global and segmental left ventricular contractile function and myocardial perfusion during AMI

Using new and modern non-invasive imaging techniques we sought to evaluate the effectiveness of reperfusion therapy in restoring blood flow not only in major CA, but also at the level of microcirculation, i.e., to determine adequacy of reperfusion of

myocardium when high-dose adenosine is used or not additionally to PCI. In order to determine adequacy of reperfusion and slow-reflow or no-reflow manifestation and extension, CFR was evaluated by TDE, and total perfusion defect and affected myocardium were evaluated by SPECT during AMI. We evaluated impact of reperfusion therapy on persisting global and segmental contractile function of LV by determining contractile reserve using LDDE, and LV ejection fraction, LV EDV and LV ESV were determined by 3D Echo. All examinations were performed 72 hours after reperfusion when postischemic compensatory blood vessel dilatation at the microcirculatory level is no more detectable, and ongoing IR injury of myocardium (it reaches the peak within first 48 hours after IRA re-opening) is no more expected.

Comparison of results of LV contractile function and myocardial perfusion was done between two (treatment and control) patient groups (Tables 2, 3, 4).

Table 2 Comparison of the parameters of myocardial perfusion (mean \pm SD) between two patients groups 72 hours after reperfusion

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
CFR	1.96 \pm 0.22	1.66 \pm 0.18	-3.907	<0.001
Defect area (SPECT at stress) (cm ²)	27.55 \pm 18.07	55.18 \pm 24.59	-3.123	0.002
TPD (SPECT at stress) (%)	16.27 \pm 10.37	34.21 \pm 13.40	-3.280	<0.001
Defect area (SPECT at rest) (cm ²)	17.00 \pm 16.58	42.64 \pm 22.28	-3.155	0.002
TPD (SPECT at rest) (%)	9.45 \pm 9.03	26.89 \pm 12.29	-3.408	0.001
Reversibility (%)	9.64 \pm 5.80	16.29 \pm 10.88	-1.751	0.080
AM (SPECT at stress) (%)	17.95 \pm 9.99	32.81 \pm 13.39	-2.673	0.001
AM (SPECT at rest) (%)	11.02 \pm 9.47	24.82 \pm 12.01	-2.571	0.002
Reversibility (SPECT) (%)	6.93 \pm 3.32	7.99 \pm 4.06	-0.564	0.432

CFR – coronary flow reserve; SPECT – single-photon emission computed tomography; TPD – total perfusion defect; AM – affected myocardium (%); SD – standard deviation.

Table 3 Comparison of the parameters of global left ventricular contractile function (mean \pm SD) between two patients groups 72 hours after reperfusion

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
LV EDV (3D Echo) (ml)	109.83 \pm 18.29	124.54 \pm 24.29	-2.077	0.038
LV ESV (3D Echo) (ml)	60.25 \pm 15.96	71.21 \pm 17.78	-2.014	0.044
LVEF (3D Echo) (%)	47.15 \pm 7.63	42.14 \pm 7.58	-1.578	0.115
LV EDV (SPECT at stress) (ml)	133.73 \pm 28.63	160.00 \pm 33.60	-1.889	0.059
LV ESV (SPECT at stress) (ml)	73.64 \pm 25.30	101.71 \pm 32.71	-2.388	0.017
LVEF (SPECT at stress) (%)	46.27 \pm 8.968	37.50 \pm 8.96	-2.374	0.018
LV EDV (SPECT at rest) (ml)	129.64 \pm 29.14	147.07 \pm 33.99	-1.139	0.255
LV ESV (SPECT at rest) (ml)	66.18 \pm 26.51	90.29 \pm 30.81	-2.060	0.039
LVEF (SPECT at rest) (%)	51.09 \pm 11.34	40.11 \pm 7.63	-2.675	0.007

LV EDV – left ventricular end-diastolic volume; LV ESV – left ventricular end-systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; 3D Echo – three-dimensional echocardiography; SPECT – single-photon emission computed tomography; SD – standard deviation.

Table 4 Comparison of the left ventricular contractile function and contractile reserve (mean \pm SD) between two patients groups 72 hours after reperfusion

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
WMSI at rest	1.70 \pm 0.25	1.88 \pm 0.21	-2.228	0.026
WMSI during LDDE	1.44 \pm 0.24	1.74 \pm 0.26	-2.896	0.004
WMSI at rest – WMSI during LDDE (Δ WMSI)	0.26 \pm 0.10	0.14 \pm 0.15	-2.700	0.007

WMSI – wall motion score index; LDDE – low-dose dobutamine echocardiography; Δ WMSI – difference between WMSI at rest and WMSI during LDDE shows myocardial contractile reserve: Δ WMSI \geq 0.25 shows preserved myocardial contractile reserve; SD – standard deviation.

According to our study results it was established that almost all myocardial perfusion characteristics, such as TPD, AM, CFR and others evaluated 72 hours after reperfusion were statistically significantly better in treatment group. These data show definitely positive adenosine impact on reducing IR injury of myocardium, i.e., reducing the extent of slow-reflow or no-reflow phenomenon and infarct area; improving the restoration of blood flow not only in major CA, but also at microcirculatory level (tissue reperfusion) (Table 2). Comparison of the results of global and segmental LV contractile function between two patient groups showed that LV EDV and LV ESV were statistically significantly smaller in patients who received adenosine during PCI compared with LV EDV and LV ESV in control group; there were no statistically significant differences between both groups in LVEF evaluated by 3D Echo during AMI (Table 3). Analysis of myocardial contractility (WMSI) and contractile reserve (Δ WMSI) (Table 4), which is an indicator of myocardial viability and functional recovery at follow-up, showed that both myocardial contractility and contractile reserve were better in treatment group.

Based on these results it could be stated that adenosine, which is characterized by large-scale pleotropic effect improves not only myocardial perfusion, but also inhibits damage of contractile proteins of myocytes through impact on A₁ receptors and inhibiting access of calcium ions into cells, through A_{2A} receptors inhibits production of inflammation mediators and oxygen free radicals, and thus preserves myocardial contractility and contractile reserve during AMI.

Adenosine impact on final infarct size, on global and segmental left ventricular contractile function at 5 months follow-up after reperfusion

Non-parametric Mann-Whitney test for independent samples was used to compare changes in myocardial perfusion, i.e., total perfusion defect (TPD), area of ischemia, characteristics of global and segmental LV contractile function in treatment and control groups of patients at five months follow-up after reperfusion. Results are presented in Tables 5, 6, and 7.

Table 5 Comparison of the parameters of myocardial perfusion (mean \pm SD) between two patients groups at 5 months follow-up after reperfusion

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
CFR	2.58 \pm 0.20	2.27 \pm 0.49	-2.248	0.025
Defect area (SPECT at stress) (cm ²)	12.64 \pm 16.16	39.14 \pm 22.94	-3.206	0.001
TPD (SPECT at stress) (%)	6.73 \pm 8.57	23.61 \pm 11.99	-3.520	<0.001
Defect area (SPECT at rest) (cm ²)	9.82 \pm 13.44	30.61 \pm 22.22	-2.897	0.004
TPD (SPECT at rest) (%)	4.91 \pm 6.80	18.75 \pm 12.77	-3.105	0.002
Reversibility (%)	2.45 \pm 3.04	7.82 \pm 5.11	-3.119	0.002
AM (SPECT at stress) (%)	6.82 \pm 7.79	22.99 \pm 11.57	-3.566	<0.001
AM (SPECT at rest) (%)	5.68 \pm 6.65	18.35 \pm 11.85	-3.174	0.002
Reversibility (SPECT) (%)	1.14 \pm 2.13	4.64 \pm 3.47	-3.118	0.002

CFR – Coronary flow reserve; SPECT – single-photon emission computed tomography; TPD – total perfusion defect; AM – affected myocardium (%); SD – standard deviation.

Table 6 Comparison of the parameters of global left ventricular contractile function (mean \pm SD) between two patients groups at 5 months follow-up

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
LV EDV (3D Echo) (ml)	103.45 \pm 18.12	130.39 \pm 25.49	-2.809	0.005
LV ESV (3D Echo) (ml)	52.27 \pm 14.74	75.82 \pm 21.14	-3.015	0.003
LVEF (3D Echo) (%)	50.18 \pm 6.68	42.68 \pm 9.08	-2.452	0.014
LV EDV (SPECT at stress) (ml)	128.09 \pm 32.48	150.93 \pm 36.73	-1.764	0.078
LV ESV (SPECT at stress) (ml)	60.18 \pm 28.98	92.29 \pm 31.38	-2.685	0.007
LVEF (SPECT at stress) (%)	55.64 \pm 12.31	41.89 \pm 9.59	-3.016	0.003
LV EDV (SPECT at rest) (ml)	124.64 \pm 34.57	148.82 \pm 32.81	-1.733	0.083
LV ESV (SPECT at rest) (ml)	56.91 \pm 25.51	86.61 \pm 29.41	-2.576	0.010
LVEF (SPECT at rest) (%)	56.45 \pm 10.66	43.75 \pm 9.46	-3.045	0.002

LV EDV – left ventricular end-diastolic volume; LV ESV – left ventricular end-systolic volume; LVEF – left ventricular ejection fraction; 3D Echo – three-dimensional echocardiography; SPECT – single-photon emission computed tomography; SD – standard deviation.

Table 7 Comparison of the parameters of left ventricular contractile function and contractile reserve (mean \pm SD) between two patients groups at 5 months follow-up

Variable	Treatment group (N = 11)	Control group (N = 28)	Z	p
WMSI at rest	1.36 \pm 0.25	1.76 \pm 0.25	-3.537	<0.001
WMSI during LDDE	1.22 \pm 0.23	1.66 \pm 0.30	-3.503	<0.001
WMSI at rest – WMSI during LDDE (Δ WMSI)	0.13 \pm 0.09	0.10 \pm 0.12	-1.411	0.158
WMSI at rest (after 72 hours) – WMSI at rest (after 5 months) (Δ WMSI)	0.34 \pm 0.16	0.12 \pm 0.16	-3.546	<0.001

WMSI – wall motion score index; LDDE – low-dose dobutamine echocardiography; Δ WMSI – change in WMSI; Δ WMSI \geq 0.25 at rest and during low-dose dobutamine shows preserved myocardial contractile reserve, and Δ WMSI \geq 0.25 at rest during AMI and at 5 months follow-up indicates preserved myocardial viability; SD – standard deviation.

Analysis of the results after 5 months showed that all parameters of myocardial perfusion, namely, CFR evaluated by TDE, TPD and AM at stress and at rest evaluated by SPECT were better in the group of patients who received adenosine during PCI as compared to the results of patients who underwent PCI without additional adenosine. Total perfusion defect – the final infarct size – was statistically significantly ($p < 0.001$) smaller in treatment group ($M = 4.91\%$) compared with TPD in patients of control group ($M = 18.75\%$) (Table 5).

Analysis of the recovery of global and segmental LV contractile function after 5 months showed that myocardial contractility and viability (spontaneous LV functional recovery) were statistically significantly better in patients of the treatment group (Table 7). Similar results were obtained defining global LV contractile function: both LV EDV and LV ESV were smaller, and LVEF was significantly higher in group of patients who received adenosine in addition to IRA re-opening during PCI compared with the characteristics of global LV contractile function in the control group (Table 6).

Therefore, based on the results of our study it could be stated that adenosine used additionally to reperfusion therapy (PCI with stenting) during STEMI effectively reduces IR injury of myocardium and is undoubtedly beneficial to preservation of LV contractile function and myocardial perfusion during acute MI phase and to recovery of LV function at 5 months follow-up. By preserving myocardial viability and reducing the final infarct size adenosine improves short-term and long-term clinical outcomes after AMI. Smaller final infarct size ($TPD \leq 15\%$) and preserved myocardial viability are beneficial characteristics for MI prognosis.

The determination of the cut-off value of coronary flow reserve

The estimation of the adequacy and the effectiveness of reperfusion therapy in preservation of LV function was based on criteria described in scientific literature giving evidence of the optimal preservation and the recovery of LV function after reperfused AMI: the preserved coronary flow reserve, myocardial contractility and viability, small or moderate final infarct size at follow-up, the preserved LV shape and volumes. In order to determine critical value of CFR during AMI (72 hours after reperfusion) which would be the basis to state that effective and adequate myocardial reperfusion was achieved, we used analysis of ROC curve. To avoid influence of different strategies of reperfusion therapy (PCI with adjunctive adenosine and PCI without adenosine) on preservation and on recovery of LV function ROC curve analysis was performed based on the results of control group of patients (N = 28). It was established that when sensitivity was 0.8 and specificity was 0.74 critical value of CFR was 1.66 indicating the adequate and effective myocardial reperfusion (Table 8).

Table 8 The ROC curve analysis of coronary flow reserve

Variable	Critical value	Area Under Curve (95% CI)	p	Sensitivity	Specificity
CFR (72 hours after reperfusion)	1.66	0.83 (0.669:0.992)	0.023	0.80	0.74

CFR – coronary flow reserve; CI – confidential interval; ROC – Receiver Operating Characteristic curve.

Predictors of the preservation and the recovery of left ventricular function

To clarify what independent (causal) variable may predict optimally preserved and recovered LV function after reperfused MI we used stepwise (Forward Wald) regression analysis. Adjunctive therapy of adenosine during PCI was also involved as independent variable. Therefore its presence in the regression equation would indicate prognostic value of this variable in predicting the preservation and the recovery of LV function after reperfused MI. Results of the last step of logistic regression analysis are presented in Table 9.

Table 9 Logistic regression analysis for independent variables predicting the preservation and the recovery of left ventricular function

Model Chi-square (χ^2)	Hosmer and Lemeshow criterion (p) of Chi-square (χ^2)	Nagelkerke coefficient of determination (R^2)	Valid percent of classification	Regressors	Regression coefficient (B), (standard error)	Wald statistics	P	Exp (B)
Small-moderate final infarct size (TPD \leq 15%)								
< 0.001	0.877	0.725	82.1	Adenosine	5.492 (2.437)	5.079	0.024	242.66
				CRP	-0.139 (0.069)	4.059	0.044	0.87
				Smoking	3.356 (1.360)	6.090	0.014	28.67
				CK-MB	-0.013 (0.006)	5.079	0.024	0.98
				Constant	1.028 (1.217)	0.713	0.398	2.79
Preserved myocardial viability (Δ WMSI \geq 0.25)								
0.001	0.850	0.433	74.4	Adenosine	2.455 (0.920)	7.114	0.008	11.64
				DBP	-0.122 (0.058)	4.453	0.035	0.89
				Constant	7.517 (4.109)	3.348	0.067	1839,4
No LV remodelling								
0.016	0.758	0.215	79.5	Troponin I	-0.011 (0.005)	4.610	0.032	0.99
				Constant	2.693 (0.814)	10.952	0.001	14.78
Preserved integrity of microcirculation (CFR \geq 1.66)								
< 0.001	–	0.358	74.4	Adenosine	3.050 (1.124)	7.360	0.007	21.11
				Constant	-0.747 (0.405)	3.410	0.065	0.47

CRP – C-reactive protein; CK-MB – creatine kinase MB fraction; DBP – diastolic blood pressure; CFR – coronary flow reserve; TPD – total perfusion defect; WMSI – wall motion score index; Δ WMSI \geq 0,25 shows preserved viability of myocardium; LV – left ventricular.

Results of the logistic analysis showed that additional administration of adenosine during reperfusion therapy for the purpose of reducing IR injury of myocardium is an important prognostic factor for the preserved microvascular integrity and myocardial contractility. There is high likelihood of slow-reflow or no-reflow phenomenon risk reduction, preservation of coronary flow reserve and myocardial viability and smaller final infarct size in anterior wall STEMI patients who received continuous intravenous infusion of 70 μ g/kg/min and three bolus injections of 1 mg of adenosine directly into LAD during PCI with stenting. Therefore, prognosis of short-term and long-term clinical outcomes (recurrent MI or cardiovascular death) in this patient is better than in patient who underwent re-opening of IRA (LAD) without additional administration of adenosine.

Prognostic value of non-invasive cardiac imaging techniques in predicting the recovery of LV function

One of the objectives of the study was to assess the value of characteristics evaluated during AMI by non-invasive imaging techniques (CFR, TPD and WMSI evaluated by TDE, SPECT and DSE, respectively) for the prediction of LV remodelling, preserved myocardial viability and the final infarct size (Table 10, 11, 12).

Table 10 Value of the transthoracic Doppler echocardiography in prediction of LV remodelling, preserved myocardial viability and final infarct size

		CFR value		p	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
		≥ 1.66	< 1.66					
LV remodelling	No	8 (80.0%)	12 (66.7%)	0.385	0.40	0.75	0.80	0.33
	Yes	2 (20.0%)	6 (33.3%)					
Preserved myocardial viability	Yes	5 (50.0%)	1 (5.6%)	0.013	0.83	0.77	0.50	0.94
	No	5 (50.0%)	17 (94.4%)					
Final infarct size (≤ 15%)	Yes	8 (80.0%)	3 (16.7%)	0.002	0.73	0.88	0.80	0.83
	No	2 (20.0%)	15 (83.3%)					

Absolute value (N) and percentage of the analyzed sample (%); CFR – coronary flow reserve; LV – left ventricular; PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value.

Table 11 Value of single-photon emission computed tomography in prediction of LV remodelling, preserved myocardial viability and final infarct size

		TPD value (%)		P	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
		≤ 15	> 15					
LV remodelling	No	5 (100%)	15 (65.2%)	0.158	0.25	1.00	1.00	0.35
	Yes	0 (0%)	8 (34.8%)					
Preserved myocardial viability	Yes	2 (40.0%)	4 (17.4%)	0.285	0.33	0.86	0.40	0.83
	No	3 (60.0%)	19 (82.6%)					
Final infarct size (≤ 15%)	Yes	5 (100%)	6 (26.1%)	0.005	0.45	1.00	1.00	0.74
	No	0 (0%)	17 (73.9%)					

Absolute value (N) and percentage of the analyzed sample (%); TPD – total perfusion defect; LV – left ventricular; PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value.

Table 12 Value of dobutamine stress echocardiography in prediction of LV remodelling, myocardial viability and final infarct size

		Contractile reserve (Δ WMSI)		P	PPV	NPV	Sensitivity	Specificity
		≥0.25	<0.25					
LV remodelling	No	7 (87.5%)	13 (65.0%)	0.240	0.35	0.88	0.88	0.35
	Yes	1 (12.5%)	7 (35.0%)					
Preserved myocardial viability	Yes	5 (62.5%)	1 (5.0%)	0.003	0.83	0.86	0.63	0.95
	No	3 (37.5%)	19 (95.0%)					
Final infarct size (≤ 15%)	Yes	7 (87.5%)	4 (20.0%)	0.002	0.64	0.94	0.88	0.80
	No	1 (12.5%)	16 (80.0%)					

Absolute value (N) and percentage of the analyzed sample (%); Δ WMSI – changes in wall motion score index during low-dose dobutamine test; LV – left ventricular; PPV – positive prognostic value; NPV – negative prognostic value.

Analysis of data presented in Tables 10, 11 and 12 showed that nor CFR, neither TPD or WMSI predict LV remodelling at follow-up. Preserved CFR with cut-off value 1.66 and preserved myocardial contractile reserve with Δ WMSI \geq 0.25 during LDDE in acute MI phase allow to predict the preserved myocardial viability and the smaller final infarct size; total perfusion defect \leq 15% during acute MI phase (showing slow-reflow or no-reflow extent in the myocardium) with 100% sensitivity and 74% specificity predicts the small-moderate final infarct size at 5 months follow-up after reperfused MI.

Summarizing it may be concluded that evaluation of LV function and perfusion increases the accuracy of cardiac imaging modalities in diagnosing and predicting the recovery of LV function and final infarct size at 5 months follow-up after reperfused MI.

CONCLUSIONS

1. The addition of high-dose adenosine to the reperfusion therapy for the re-opening of left anterior descending artery in patients with left ventricular anterior wall acute myocardial infarction reduces ischemic-reperfusion injury, manifestation and extent of slow-reflow or no-reflow phenomenon. Due to restoration of blood flow not only in major epicardial coronary artery, but also at the level of microcirculation, adenosine ensures adequate myocardial reperfusion, preserves myocardial contractility and coronary flow reserve during acute phase of myocardial infarction.

2. Adjunctive adenosine prevents or reduces ischemic-reperfusion myocardial injury, and thus improves the recovery of global and segmental left ventricular contractile function and reduces the final infarct size. The preserved myocardial viability and smaller final infarct size are the indicators of better short-term clinical outcomes after myocardial infarction.

3. Reperfusion strategy with adjunctive adenosine during percutaneous coronary intervention in patients with acute anterior myocardial infarction is preferred for the prevention or reduction of ischemic-reperfusion injury of myocardium over conventional percutaneous coronary intervention. Additional use of adenosine has influence on adequate and effective myocardial reperfusion determining optimal preservation and recovery of left ventricle function.

4. Adenosine added during re-opening of the infarct-related coronary artery (left anterior descending artery) is the most important prognostic factor for the preservation and the recovery of myocardial perfusion and left ventricular contractile function.

5. Concordant evaluation of the left ventricular contractile function and myocardial perfusion increases the accuracy of diagnostic methods determining and predicting the preserved myocardial viability and the final infarct size after reperfused myocardial infarction.

PRACTICAL GUIDELINES

1. It is recommended for the patients who fulfilled our study inclusion criteria to use high-dose adenosine in addition to conventional reperfusion therapy when re-opening infarct-related coronary artery (left anterior descending artery) within first 12 hours from the onset of chest pain in patients with anterior STEMI where risk of manifestation of slow-reflow or no-reflow phenomenon is higher compared with other localizations of myocardial infarction.

2. Intravenous adenosine infusion at the rate 70 µg/kg/min is advisable to start immediately when occlusion/subocclusion of coronary artery is revealed during angiography, and should be continued for at least 15–20 minutes after completing the procedure. Before balloon deflation or immediately after aspiration of thrombi, before stent implantation and immediately after stenting three loading doses of adenosine of 1 mg should be administered into coronary artery.

3. It is recommended that effectiveness and adequacy of reperfusion therapy should be evaluated using non-invasive imaging techniques: coronary flow reserve should be determined by transthoracic Doppler echocardiography; affected myocardium area and total perfusion defect should be evaluated by single-photon emission computed tomography; and preserved myocardial contractile reserve should be assessed by low-dose dobutamine echocardiography.

4. In order to avoid false and inaccurate results due to microcirculation stunning and temporary dysfunction lasting up to 48 hours after reperfusion, the evaluation of myocardial contractile function and perfusion should be performed later than 72 hours after reperfusion.

5. It is recommended to use non-invasive imaging techniques of myocardial perfusion and left ventricular contractile function in order to evaluate and predict the recovery of left ventricular function and final infarct size after reperfused myocardial infarction.

6. Myocardial reperfusion assessment during the acute phase of myocardial infarction by transthoracic Doppler echocardiography and by single-photon emission computed tomography is proposed in everyday clinical practice for predicting myocardial viability and final infarct size.

PUBLICATIONS AND PRESENTATIONS

Publications:

1. **Sadauskienė E**, Zakarkaitė D, Ryliškytė L, Čelutkienė J, Rudys A, Aidietienė S, Laucevičius A. Non-invasive evaluation of myocardial reperfusion by transthoracic Doppler echocardiography and single-photon emission computed tomography in patients with anterior acute myocardial infarction. *Cardiovascular Ultrasound*, 2011, 9:16 (ISI, PubMed).

2. **Sadauskienė E**. No-reflow phenomenon and methods of its assessment. *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 2011; 17:1 (Index Copernicus).

3. **Sadauskienė E**, Čiburienė E, Matačiūnas M, Vajauskas D. Branduolinė kardiologija. Mokomoji priemonė. Vilnius: Vaistų žinios, 2011 m.

4. Valevičienė N, **Sadauskienė E**, Petrulionienė Ž, Matačiūnas M, Zakarkaitė D, Tamošiūnas A, Griškevičius L, Glaveckaitė S, Laucevičius A. Diagnosis, treatment and subsequent remission of a rare tumor-primary cardiac lymphoma. *Seminars in Cardiovascular Medicine*, 2008; 14:5 (Index Copernicus).

Presentations:

1. Zuozienė G, Zakarkaitė D, Aidietienė S, Lileikiene Ž, **Sadauskienė E**, Valevičienė N, Matačiūnas M, Laucevičius A. Cardiac shock wave therapy in patients with end-stage coronary artery disease. First experience in Vilnius, Lithuania. XXII Nordic-Baltic Congress of Cardiology, Reykjavik, Iceland, June 3–5, 2009. *Cardiology* 2009;113 (suppl1):75.

2. **Sadauskienė E**, Čiburienė E. Miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija // Naujaisi tyrimų metodai kardiologijoje. 2009 11 26, Vilnius, Lietuva.

3. **Sadauskienė E**, Kupstytė N. Medicinos mokslo vystymasis sveikesnei visuomenei // Kardiologijos naujovės. 2010 12 17, Kaunas, Lietuva.

RESUME

SANTRUMPOS

AKJO – aortokoronarinių jungčių operacija

AV – atrioventrikulinis

BPD – bendrasis perfuzijos defektas

DKE – dobutamino krūvio echokardiografija

GDT – galinis diastolinis tūris

GST – galinis sistolinis tūris

IRA – vainikinė arterija, kurios spindžio okliuzija sąlygojo ūminį miokardo infarktą (angl. *infarct-related artery*)

KK – kreatino kinazė

KK-MB – kreatino kinazės MB izofermentas

KMI – kūno masės indeksas

KRIT – Kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius

KS – kairysis skilvelis

KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija

KTR – koronarinės tėkmės rezervas

KV – kardiovaskulinis

M – vidurkis

MDD – mažų dobutamino dozių testas

MI – miokardo infarktas

MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija

N – tiriamųjų skaičius

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija

PNŠ – priekinė nusileidžianti šaka

PMP – pažeisto miokardo plotas

ROC – angl. *Receiver Operating Characteristic curve*

SN – standartinis nuokrypis

SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis

STŪMI – ūminis miokardo infarktas esant ST segmento pakilimui

SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. *Single Photon Emission Computed Tomography*)

TIMI – trombolizė ūminio miokardo infarkto metu (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*)

TDE – transtorakalinė doplerinė echokardiografija

ŪMI – ūminis miokardo infarktas

VA – vainikinė arterija

2DE – dvimatė echokardiografija

3DE – trimatė echokardiografija

IVADAS

Pagrindiniai sergančiųjų ūminiu miokardo infarktu (ŪMI) reperfuzinio gydymo metodai, padedantys sumažinti miokardo infarkto dydį ir širdies nepankamumo išsivystymo riziką, pagerinti artimuosius bei atokiuosius gydymo rezultatus, yra du. Tai mechaninis metodas – perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) ir farmakologinis metodas – fibrinolizė. PKI, atlikta per 90–120 minučių nuo pirmojo medicininio kontakto pradžios, efektyvesnė ir saugesnė, palyginti su fibrinolize, kai fibrinolitinius vaistais atveriamas arterijos spindis ir atstatoma kraujo tėkmė arterijoje, kurios spindžio okliuzija sąlygojo ŪMI esant ST segmento pakilimui (STŪMI). Kuo anksčiau atvėrus kraujagyslės spindį tikimasi atstatyti kraujotaką ne tik stambiojoje epikardinėje kraujagyslėje, bet ir smulkesnėse jos šakose bei mikrocirkuliacijos grandyje ir užtikrinti audinio, tai yra miokardo, reperfuziją. Taigi šių dienų reperfuzinės terapijos tikslas – atstatyti kraujo tėkmę ne tik vainikinėje arterijoje (VA), kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI (IRA; angl. *Infarct-related artery*), bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, ir taip sudaryti sąlygas išsivystyti mažesniai negrįžtamai pažeistam (nekroziniam) miokardo plotui. Tačiau paradoksalu, jog, nepaisant laiku ir efektyviai atkurtos koronarinės tėkmės epikardinėje VA, tai yra angiografiškai nustačius trečio laipsnio tėkmę po atliktos trombolizės miokardo infarkto metu (TIMI; angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*), remiantis įvairių tyrimų (invazinių ir neinvazinių) duomenimis konstatuojamas gilus ir platus širdies raumens pažeidimas. Pasireiškia išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas, sukeliantis miocitų, kraujagyslinio tinklo funkcijos

sutrikimus ir struktūros pokyčius, elektrofiziologinį ląstelių nestabilumą. Šiam pažeidimui būdingos klinikinės išraiškos:

- 1) mikrocirkuliacijos anatominio ir funkcinio vientisumo pažeidimas, tai yra miokardo perfuzijos pažeidimas, sąlygojantis lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno (angl. *slow-reflow* arba *no-reflow*) pasireiškimą;
- 2) laikinas miokardo funkcijų sutrikimas (miokardo „priebloškimas“, angl. *stunning*);
- 3) reperfuzinės aritmijos (gyvybei grėsmingi ritmo sutrikimai);
- 4) infarktinės zonos išsiplėtimas.

Pacientams, sergantiems STŪMI iki 20-50% (sergantiems priekinės kairiojo skilvelio (KS) sienelės STŪMI – iki 80%) atvejų nustatoma nepakankama (neadekvati) miokardo reperfuzija, tai yra pasireiškia lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas. Kitaip tariant, tai fenomenas, kai angiografiškai nematoma jokios mechaninės kliūtis kraujui tekėti, o įvairiais vaizdinimo metodais (invaziniais ir neinvaziniais) nustatoma sutrikusi miokardo perfuzija. Yra keli šio fenomeno paaiškinimai: distalinių VA medžio segmentų mikroembolizacija trombocitų ir leukocitų agregatais, cholesterolio kristalais; endotelio funkcijos sutrikimas ir padidėjusi adhezijos molekulių, selektinų raiška, vazoaktyvių medžiagų išsiskyrimas, sąlygojantis smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių spazmą (vazokonstrikcija); padidėjusi neutrofilų ir komplemento sistemos aktyvacija ir suintensyvėjęs uždegiminis procesas; padidėjusi gamyba ir išsiskyrimas laisvųjų deguonies radikalų ir proteazių, sąlygojančių padidėjusį ląstelių membranų pralaidumą, endotelioцитų, miocitų ir intersticiumo ląstelių pabrinkimą, kuris sudaro mechaninę kliūtį kraujo tėkmei mikrocirkuliacijos grandyje; kardiomiocitų apoptozė ir nekrozė. Taigi išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas yra pagrindinis veiksnys, lemiantis nepalankią tolesnę ŪMI klinikinę eigą: dėl nepakankamos kraujo tėkmės smulčiausiose VA medžio kraujagyslėse (mikrocirkuliacijos grandyje) ir tebesitęsiančios miokardo išemijos vystosi platesnis širdies raumens pažeidimas, sutrinka bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos atsistatymas, vyksta KS formos ir tūrių pokyčiai – remodeliacija, dažnesni pasikartojantys ūminio koronarinio sindromo epizodai. Todėl labai svarbu kuo anksčiau bei efektyviau atstatyti miokardo kraujotaką ir apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti, taip pagerinant artimąsias bei atokiausias miokardo infarkto (MI) klinikinės baigtis. Pastaruoju metu didelis dėmesys skiriamas papildomų mechaninių ir farmakologinių priemonių paieškai

siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ŪMI metu arba pažeidimą sumažinti. Eksperimentinių ir klinikinių tyrimų rezultatais patvirtinta, kad, siekiant apsaugoti nuo šio pažeidimo ar jį sumažinti, papildomų – mechaninių ar farmakologinių – priemonių naudojimas prieš kraujagyslės spindžio atvėrimą PKI metu duoda didesnę naudą nei šių priemonių naudojimas jau nustatyto miokardo pažeidimo ir pasireiškusio lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenui gydyti. Manoma, kad naudojant papildomas priemones iš karto prieš PKI, paruošiama reperfuzijai ir apsaugoma nuo reperfuzinio pažeidimo VA medžio mikrocirkuliacijos grandis, tikimasi adekvačios miokardo reperfuzijos. Kadangi lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą sąlygoja daugelis veiksnių ir jų tarpusavio sąveika, ieškoma priemonių, kurios pasižymėtų daugeliu veikimo mechanizmų (pleotropiniu poveikiu), slopinančių šį fenomeną sukeliančių veiksnių.

Šio tyrimo tikslas – nustatyti, koks yra atliekant įprastinę reperfuzinę terapiją (PKI ir stentavimą) papildomai didelėmis dozėmis leidžiamo adenozino poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinant ŪMI metu. Išeminį-reperfuzinį pažeidimą mažinantis adenozino poveikis siejamas su priešūždegiminiu, antitrombocitiniu, antineutrofiliniu, vazodilataciniu poveikiu, Ca^{2+} jonų ir laisvųjų deguonies radikalų patekimo į ląsteles slopinimo, ląstelių paruošimo deguonies ir energetinių medžiagų trūkumui (angl. *pre-conditioning* ir *post-conditioning*) mechanizmais. Taip pat siekta nustatyti įprastinės ir naudojant adenoziną reperfuzinės terapijos efektyvumą išsaugant bendrąją ir segmentinę KS kontraktilinę funkciją, koronarinės tėkmės rezervą, mažinant galutinį infarkto dydį, įvertintus naujausiais vaizdinimo metodais ne tik ŪMI metu, bet ir praėjus 5 mėn. po reperfuzijos.

Mokslinis naujumas. Šio tyrimo metu pirmą kartą tirta, koks yra papildomai didelėmis dozėmis pastovios intraveninės infuzijos būdu ir tiesiai į VA smūginėmis injekcijomis leidžiamo adenozino poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinant ŪMI metu, kai yra atveriamas priekinės nusileidžiančios šakos (PNŠ) spindis, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės KS sienelės STŪMI. Taikytos skirtingos reperfuzinės terapijos – PKI ir stentavimo naudojant adenoziną arba jo nenaudojant – efektyvumas išsaugant KS kontraktilinę funkciją, koronarinės tėkmės rezervą (KTR) bei mažinant galutinį infarkto dydį

palygintas tarp dviejų homogeniškų pagal kontrolinius kintamuosius (sociodemografinius, kardiovaskulinių (KV) ligų ir jų rizikos veiksnių dažnį, klinikinius bei angiografinius požymius) pacientų grupių, kas nebuvo atlikta literatūroje aprašytuose ankstesniuose klinikiniuose tyrimuose. Taigi atrinktų grupių homogeniškumas tiriant kombinuoto adenozino naudojimo reperfuzijos metu įtaką lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimui ir išplitimui, KS kontraktilinei funkcijai, miokardo perfuzijai bei galutiniam infarkto dydžiui užtikrino tyrimo metodinį tikslumą ir korektiškumą. Reperfuzinės terapijos efektyvumas nustatytas pasitelkiant naujausius neinvazinius vaizdinimo metodus. Toks išsamus KS kontraktinės funkcijos ir miokardo perfuzijos įvertinimas ŪMI metu ir praėjus 5 mėn. po reperfuzijos dar apskritai nebuvo atliktas nė viename klinikiniame tyrime. Detalus tiek KS kontraktinės funkcijos, tiek miokardo perfuzijos vertinimas leidžia tiksliau interpretuoti diagnostiniais metodais gaunamus duomenis nustatant KS funkcijos išsaugojimą ŪMI metu ir prognozuojant jos atsistatymą bei galutinį infarkto dydį atokiuoju MI laikotarpiu.

Darbo tikslas - nustatyti reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamo adenozino įtaką mažinant infarkto dydį ir išsaugant kairiojo skilvelio funkciją pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamo adenozino įtaką bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai ūminio miokardo infarkto metu.
2. Nustatyti adenozino įtaką bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai, galutiniam infarkto dydžiui bei klinikinėms baigtims praėjus 5 mėn. po reperfuzijos.
3. Įvertinti reperfuzijos metu papildomai naudojamo adenozino įtaką miokardo reperfuzijos, lemiančios optimalų kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą, adekvatumui ir efektyvumui.
4. Nustatyti pagrindinius kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo po reperfuzinio miokardo infarkto gydymo prognozinis veiksnis
5. Įvertinti neinvazinių tyrimų vertę prognozuojant kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymą po reperfuzinio ūminio miokardo infarkto gydymo.

Darbo praktinė vertė. Nustačius reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamo adenozino teigiamą poveikį apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba tą pažeidimą sumažinant, taigi sumažinant ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo riziką, kas leidžia išsaugoti KS kontraktilinę funkciją bei sumažinti galutinį infarkto dydį, siūloma šią farmakologinę priemonę naudoti kasdienėje praktinėje veikloje gydant pacientus, sergančius priekinės KS sienelės STŪMI, kai lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika yra didesnė nei sergant kitos lokalizacijos ŪMI.

Ginamieji teiginiai:

1. Atliekant reperfuzinę terapiją STŪMI metu, tai yra PKI ir stentavimą, papildomai didelėmis dozėmis naudojamas adenozinas gali padėti apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, taip pat sumažinti lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimo riziką ir išplitimą.
2. Papildomai reperfuzijos metu naudojamas adenozinas yra svarbus KS kontraktilinės funkcijos, miokardo perfuzijos išsaugojimo bei atsistatymo, mažesnio galutinio infarkto dydžio prognozinis veiksnys.
3. ŪMI metu koronarinės tėkmės ir miokardo kontraktilinis rezervai, įvertinti naudojant transtorakalinę doplerinę echokardiografiją (TDE) ir dobutamino krūvio echokardiografiją (DKE), bendrojo perfuzijos defekto (BPD) dydis, nustatytas atliekant miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją (MPRKT), leidžia prognozuoti KS funkcijos atsistatymą praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.

TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

Tiriamųjų grupės

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta pirmą kartą priekinės KS sienelės STŪMI susirgusiems pacientams, kuriems buvo indikuotina neatidėliotina vainikinių arterijų angiografija bei PKI. Į tyrimą įtraukti jauni ir vidutinio amžiaus 39 pacientai (amžiaus vidurkis $53,3 \pm 8,76$ metai), kurių panašūs kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai, kurie neserga gretutinėmis ligomis, vartoja panašius medikamentus, kuriems IRA spindis atvertas PKI ir stentavimo būdu per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios ir atstatyta TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmė. Visiems pacientams atlikus angiografiją patvirtinta vienos VA liga – PNŠ okliuzija, o kitose VA hemodinamiškai reikšmingų

struktūrinių pokyčių nenustatyta. 11 pacientų atveriant PNŠ spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės KS sienelės STŪMI, atlikta reperfuzinė terapija (PKI ir stentavimas) papildomai naudojant adenziną, leidžiamą pastovios 70 µg/kg/min intraveninės infuzijos būdu ir trimis smūginėmis injekcijomis po 1 mg tiesiai į VA (tiriamoji grupė), kitiems 28 pacientams atlikta PKI ir stentavimas papildomai nenaudojant adenzino (kontrolinė grupė). Visi asmenys atitiko žemiau išvardytus įtraukimo kriterijus.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Amžius – 25–70 metai (vyrai ir moterys).
2. Nustatyta priekinės ar priekinės–šoninės KS sienelės STŪMI diagnozė remiantis Europos kardiologų draugijos, Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos ekspertų sutarimo dokumentu (2007 m.) ir patvirtintais STŪMI diagnostiniais kriterijais:
 - Skausmas krūtinėje, užtrukęs ≥ 20 min.;
 - Elektrokardiogramoje ST segmento pakilimas bent dvejose gretimose priekinėse–šoninėse derivacijose (V1–V6, I, aVL) $\geq 0,2$ mV vyrams ir $\geq 0,15$ mV moterims;
 - Širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų – kreatino kinazės MB izofermento (KK-MB), troponino I – koncentracijos padidėjimas kraujyje daugiau nei viena verte virš 99-tos procentilės viršutinės referentinės ribos (diagnozė nustatyta gydytojų kardiologų).
3. Anksčiau nepatirtas MI, netaikyta revaskuliarizacija (aortokoronarinių jungčių operacija (AKJO), PKI).
4. Išimtinai vienos VA, tai yra PNŠ liga, esant angiografiškai nustatytai arterijos okliuzijai/subokliuzijai ir TIMI 0–1 kraujo tėkmei prieš PKI, kitose VA nesant hemodinamiškai reikšmingų ($\geq 50\%$) susiaurėjimų.
5. IRA (PNŠ) spindis atvertas PKI būdu per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios.
6. Antiagregantų (klopidogrelis) nevartojimas.
7. Hemodinaminis stabilumas, gyvybei pavojingų širdies ritmo ir laidumo sutrikimų nebuvimas.

8. Pasirašyta Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto patvirtintą informuoto asmens sutikimo forma (No. 2/019; 2008-02-10)

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai

1. Kelių VA liga, t.y. hemodinamiškai reikšmingi susiaurėjimai ($\geq 50\%$) keliose VA.
2. TIMI 2–3 laipsnio kraujo tėkmė IRA prieš PKI.
3. Hemodinaminis nestabilumas, gyvybei pavojingi širdies ritmo ir laidumo sutrikimai (skilvelinė paroksizminė tachikardija, skilvelių virpėjimas, atrioventrikulinė (AV) II–III^o blokada).
4. Ženklios širdies vožtuvų ydos.
5. Sunki lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronchinė astma.
6. Nėštumas.

Tyrimo eiga

Atsitiktinės atrankos būdu atrinktiems 11 pacientų atveriant VA, tai yra priekinės nusileidžiančios šakos, spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės KS sienelės STŪMI, atliekant reperfuzinę terapiją (PKI ir stentavimą) papildomai naudotas adenzinas. Šis farmakologinis preparatas buvo leidžiamas pastovios 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ intraveninės infuzijos būdu (pradėta iš karto prieš PKI ir tęsta dar 15–20 min. po PKI) ir trimis smūginėmis injekcijomis po 1 mg tiesiai į VA; kitiems 28 pacientams PKI ir stentavimas atlikta nenaudojant adenzino.

Visiems pacientams iš karto po reperfuzijos kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos (KRIT) skyriuje atliktas dvimatės echokardiografijos tyrimas (2DE) vertinant bendrąją KS kontraktilinę funkciją – KS išstūmimo frakciją (KSIF), KS prisipidymo tūrius – galinį diastolinį tūrį (KS GDT) ir galinį sistolinį tūrį (KS GST), segmentinę kontrakciją – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklį (SKPR). Lokalūs sienelių judesio ir storėjimo ypatumai vertinti remiantis Amerikos echokardiografijos draugijos rekomendacijomis. Širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų – KK, KK-MB, troponino I – maksimaliai koncentracijai kraujyje nustatyti paimti kraujo mėginiai tik atvykus į KRIT skyrių, praėjus 6, 12 ir 24 (48) val. po reperfuzijos. Praėjus 72 val. po reperfuzijos bendrajai KS kontraktilinei funkcijai nustatyti atliktas trimatės echokardiografijos (3DE) tyrimas, vertinant KSIF, KS GDT, KS GST. Tą pačią dieną nustatytas KTR TDE būdu, o kontraktilinis rezervas – atliekant mažų dobutamino dozių

(MDD) testą DKE metodu ir vertinant SKPR pokytį (Δ SKPR). Lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno išplitimas po reperfuzinio MI gydymo nustatytas atliekant MPRKT ir vertinant BPD bei pažeisto miokardo plotą (PMP). Praėjus 5 mėn. po reperfuzijos visiems pacientams, atlikus trimatę echokardiografiją, vertintas bendrosios KS kontraktinės funkcijos atsistatymas, TDE metodu nustatytas KTR, DKE tyrimu – miokardo gyvybingumas, o atlikus MPRKT – galutinis infarkto dydis (BPD).

Duomenų analizė

Tyrimo statistinė analizė atlikta naudojantis statistiniu programų paketu SPSS 17.0 (*version for Windows*). Kintamųjų aprašomoji statistika pateikiama nurodant kiekybinių kintamųjų vidurkį (M) ir standartinę nuokrypį (SN), o kokybinių (diskrečių) kintamųjų – absoliutų įvertį (N) ir procentinę dalį nuo analizuojamos imties (%). Dvieju nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas neparametrinis *Mann–Whitney* testas, o priklausomoms imtims – *Wilcoxon* kriterijus.

Diskrečių (kokybinių) kintamųjų tarpusavio lyginimui taikytas *Chi* kvadrato nepriklausomumo (χ^2) kriterijus, o esant mažai imčiai, taikytas ir *Fisher* tikslusis testas.

Pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$.

Remiantis efektyvios bei adekvačios miokardo reperfuzijos rezultatu – optimaliai išsaugota ir atsistačiusia KS funkcija, kurią parodo išsaugotas mikrocirkuliacijos struktūrinis bei funkcinis vientisumas, išlikęs miokardo gyvybingumas (Δ SKPR $\geq 0,25$), nedidelis–vidutinis (BPD $\leq 15\%$) galutinis infarkto dydis ir KS remodeliacijos nebuvimas praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo, ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic curve*) analizės metu pagal optimalų jautrumo ir specifiškumo santykį buvo nustatyta kritinė KTR vertė ŪMI metu, rodanti išsaugotą miokardo mikrocirkuliacijos struktūrinį bei funkcinį vientisumą – adekvačią miokardo reperfuziją.

Tiriant nepriklausomų (priežastinių) kintamųjų įtaką optimaliai išsaugotai ir atsistačiusiai KS funkcijai įvertinti sudaryti logistinės regresijos modeliai (*Forward Wald*). Taikyta pažingsninė (angl. *stepwise*) nepriklausomų kintamųjų atranka. Kintamasis į modelį įtrauktas, jei $p < 0,05$, šalintas iš modelio, jei jo $p > 0,1$. Jei kurie nors nepriklausomi kintamieji tarpusavyje stipriai koreliavo (pvz., sistolinis ir diastolinis arterinio kraujo spaudimai pagal *Spearman* koreliacijos koeficientą), tai naudotas tik vienas jų.

REZULTATAI

Kontrolinės ir tiriamosios pacientų grupių palyginimas pagal kontrolinius kintamuosius

Siekiant įsitikinti dviejų – tiriamosios ir kontrolinės – grupių homogeniškumu, palyginome grupes pagal svarbiausius kontrolinius kintamuosius, atsižvelgdami į sociodemografines charakteristikas, KV ligų rizikos veiksnius ir gretutines būkles, vartotus medikamentus iki MI, klinikinius ir angiografinius duomenis, turinčius įtakos galutiniams MI reperfuzinio gydymo rezultatams. Nustatyta, kad visiems pacientams buvo negydyta dislipidemija, 25 (64,1%) sirgo arterine hipertenzija. Vidutinis pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $29,1 \pm 4,25 \text{ kg/m}^2$. Tik trims pacientams (7,7%) hospitalizacijos metu nustatytas angliavandenių apykaitos sutrikimas (gliukozės tolerancijos sutrikimas arba glikemijos sutrikimas nevalgius), dviem tiriamiesiems (5,1%) – antrojo tipo cukrinis diabetas. 20 pacientų (51,3%) buvo rūkantys. Nė vienas pacientas nepažymėjo prieš MI buvusios krūtinės anginos klinikos, jiems nebuvo taikyta miokardo revaskuliarizacija (PKI ar AKJO). Didžiąjai daliai pacientų (77%) vainikinės arterijos spindis, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo STŪMI, atvertas per pirmąsias 6 val. nuo skausmo krūtinėje atsiradimo pradžios. Palyginus abi grupes – kontrolinę ir tiriamąją – pagal kontrolinius kintamuosius, kurie gali turėti įtakos galutiniams ŪMI reperfuzinio gydymo rezultatams, nustatyta, kad abi pacientų grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė nė pagal vieną analizuojamą kontrolinį kintamąjį. Apibendrinant galima teigti, kad abi grupės buvo homogeniškos, taigi šių grupių lyginimas pagal adenozino įtaką bendrajai ir segmentinei KS kontraktilinei funkcijai, miokardo gyvybingumui ir galutiniam infarkto dydžiui buvo tikslus, metodiškai taisyklingas ir korektiškas.

Adenozino įtaka bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai ŪMI metu

Remiantis mūsų tyrimo rezultatais nustatyta, kad tiriamosios grupės pacientų, sergančių KS priekinės sienelės STŪMI, kurių PNŠ spindis atvertas PKI ir stentavimo būdu, papildomai naudojant adenoziną, palyginti su kontrolinės grupės pacientų, kuriems PKI ir stentavimo metu adenozino nebuvo naudojama, statistiškai reikšmingai geresni buvo beveik visi miokardo perfuzijos rodikliai, vertinti praėjus 72 val. po reperfuzijos:

BPD, PMP ir KTR, rodantys neabejotinai teigiamą adenozino poveikį apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinant ir taip sumažinant lėtos ar nutrūkusios tėkmės ir infarktinės zonos išplitimą, gerinant kraujotakos atstatymą ne tik epikardinėje VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje (audinio reperfuziją). Vertinant miokardo reperfuziją MPRKT metodu krūvio ir ramybės metu, konstatuota, kad tiriamosios grupės pacientų PMP bei BPD buvo mažesni, palyginti su šiais parametrais kontrolinėje pacientų grupėje – BPD atitinkamai: $M = 16,27$ ir $34,21\%$, $p < 0,001$ krūvio metu ir $M = 9,45$ ir $26,89\%$, $p = 0,001$ ramybės metu; PMP atitinkamai: $M = 17,95$ ir $32,81\%$, $p = 0,001$ krūvio ir atitinkamai $M = 11,02$ ir $24,82\%$, $p = 0,002$ ramybės MPRKT vaizduose.

Lyginant bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos rezultatus nustatyta, kad tiriamosios grupės pacientų KS GDT ir KS GST buvo statistiškai reikšmingai mažesni, palyginti su šiais parametrais kontrolinėje pacientų grupėje – atitinkamai: $M = 109,83$ ir $124,54$ ml, $p = 0,038$ (KS GDT) ir atitinkamai: $M = 60,25$ ir $71,21$ ml, $p = 0,044$ (KS GST). KSIF ŪMI metu, vertinta trimatės echokardiografijos metodu, reikšmingai tarp abiejų pacientų grupių nesiskyrė – atitinkamai: $M = 47,15$ ir $42,14\%$, $p = 0,115$. Praėjus 72 val. po reperfuzijos analizuojant miokardo kontraktiškumą ir kontraktilinį rezervą, kuris yra miokardo gyvybingumo ir KS funkcijos atsistatymo po reperfuzinio MI gydymo rodmuo, nustatyta, kad tiek segmentinė KS kontrakcija (SKPR), tiek kontraktilinis rezervas (Δ SKPR) reikšmingai geresni tiriamojoje pacientų grupėje negu kontrolinėje grupėje – atitinkamai: $M = 1,70$ ir $1,88$, $p = 0,026$ (SKPR) ir $M = 0,26$ ir $0,14$, $p = 0,007$ (Δ SKPR).

Adenozino įtaka galutiniam infarkto dydžiui, bendrosios ir segmentinės kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos atsistatymui praėjus 5 mėn. po reperfuzijos

Analizuojant MI reperfuzinio gydymo rezultatus po 5 mėn., nustatyta, kad visi miokardo perfuzijos parametrai – tiek KTR, įvertintas atliekant TDE, tiek BPD ir PMP, nustatyti MPRKT metodu krūvio bei ramybės metu, buvo geresni tiriamojoje pacientų grupėje negu kontrolinėje grupėje. Galutinis infarkto dydis, tai yra BPD ramybės metu, statistiškai reikšmingai buvo mažesnis tiriamojoje grupėje ($M = 4,91\%$) negu kontrolinėje ($M = 18,75\%$) ($p < 0,001$) pacientų grupėje. Vertinant segmentinės ir

bendrosios KS kontraktinės funkcijos atsistatymą praėjus 5 mėn. nuo reperfuzijos, nustatyta, kad miokardo kontraktiškumas (SKPR) bei išsaugotas miokardo gyvybingumas, tai yra savaiminis kontraktinės KS funkcijos atsistatymas (Δ SKPR), statistiškai reikšmingai geresni tiriamojoje pacientų grupėje, palyginti su šiais KS kontraktinės funkcijos parametrais kontrolinėje grupėje – SKPR atitinkamai: $M = 1,36$ ir $1,76$, $p < 0,001$, o Δ SKPR atitinkamai: $M = 0,34$ ir $0,12$, $p < 0,001$. Panašūs rezultatai gauti nustatant bendrąją KS kontraktinę funkciją: tiek KS GDT, tiek KS GST buvo mažesni, o KSIF buvo reikšmingai didesnė tiriamojoje grupėje negu kontrolinėje pacientų grupėje – KS GDT atitinkamai: $M = 103,45$ ir $130,95$ ml, $p = 0,005$ ir KS GST: $M = 52,27$ ir $75,82$ ml, $p = 0,003$, o KSIF atitinkamai: $M = 50,18$ ir $42,68\%$, $p = 0,014$.

Koronarinės tėkmės rezervo kritinės vertės nustatymas

Norėdami ŪMI metu nustatyti KTR kritinę vertę, kuria galima būtų remtis teigiant, kad pasiekta efektyvi ir adekvati miokardo reperfuzija, kurią rodo išsaugotas koronarinės tėkmės bei kontraktinis rezervai, nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis, išlikęs miokardo gyvybingumas, išsaugota KS forma bei tūriai po reperfuzinio MI gydymo, atlikome ROC kreivės analizę. Siekiant išvengti reperfuzinės terapijos naudojant adenosiną įtakos KS funkcijai išsaugoti bei atsistatyti, ROC analizė atlikta remiantis tik kontrolinės pacientų grupės ($N = 28$) reperfuzinio MI gydymo rezultatais. Nustatyta, kad jautrumui esant $0,80$, o specifiškumui – $0,74$, praėjus 72 val. po reperfuzijos TDE metodu įvertinto KTR kritinė vertė yra $1,66$, rodanti adekvačią bei efektyvią miokardo reperfuziją.

Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognoziniai veiksniai

Naudojant pažingsninę logistinės regresijos analizę (*Forward Stepwise (Wald)*) siekta išsiaiškinti, kuriais nepriklausomais (priežastiniais) kintamaisiais remiantis galima prognozuoti optimaliai išsaugotą bei atsistačiusią KS funkciją po reperfuzinio MI gydymo. Reperfuzijos metu papildomai naudotas adenosinas irgi buvo įtrauktas kaip nepriklausomas kintamasis. Remiantis logistinės regresinės analizės rezultatais padaryta išvada, kad papildomas adenosino naudojimas reperfuzijos metu, siekiant apsaugoti

miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, yra svarbus miokardo perfuzijos ir KS kontraktilinės funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozinis veiksnys. Pacientui, sergančiam priekinės KS sienelės STŪMI, PKI ir stentavimo būdu atveriant PNŠ spindį ir papildomai naudojant adenoziną, yra didelė tikimybė, kad bus mažesnė lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika, pavyks išsaugoti koronarinės tėkmės rezervą ir miokardo gyvybingumą, bus mažesnis galutinis infarkto dydis. Taigi atveriant PNŠ spindį PKI ir stentavimo būdu papildomai naudojant adenoziną, klinikinės baigtys bus geresnės – pakartotinio MI ar kardiovaskulinės mirties tikimybė bus mažesnė nei tuo atveju, kai IRA spindis atvertas papildomai nenaudojant adenzino.

Neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymą

Vienas iš darbo uždavinių buvo nustatyti, kokia yra neinvaziniais vaizdinimo metodais ŪMI metu vertintų parametrų – KTR, BPD ir SKPR, atitinkamai nustatytų atliekant TDE, MPRKT ir DKE – vertė prognozuojant KS remodeliaciją, išsaugotą miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį po reperfuzinio MI gydymo. Apibendrinus mūsų darbo duomenis, galima teigti, kad KTR, BPD ir SKPR nėra KS remodeliacijos prognoziniai veiksniai. Išsaugotas KTR, esant kritinei vertei 1,66, ir išlikęs miokardo kontraktilinis rezervas, esant Δ SKPR \geq 0,25 ŪMI metu, leidžia prognozuoti išsaugotą miokardo gyvybingumą ir nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį, o BPD \leq 15% ŪMI metu, kuris rodo lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimą miokarde, pasižymi 100% jautrumu ir 74% specifiškumu prognozuojant nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.

Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, galima teigti, kad įprastinės reperfuzinės terapijos, tai yra PKI ir stentavimo, metu papildomai naudojamas adenzinas efektyviai sumažina išeminį-reperfuzinį miokardo bei mikrocirkuliacijos pažeidimą. Teigiamas adenzino poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinant buvo nustatytas atliekant metodiškai taisyklingą, korektišką ir tikslų tyrimą. Tai reiškia, kad pacientai buvo atrinkti pagal labai griežtus įtraukimo į tyrimą kriterijus, lygintos homogeniškos pagal kontrolinius kintamuosius tiriamoji ir kontrolinė grupės. Be to, mūsų tyrime reperfuzinės terapijos efektyvumas bei adekvatumas tirti, kitaip negu

daugelyje kitų klinikinių tyrimų, teoriškai pagrįstu optimaliu laiku (praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzijos) pasitelkus naujausius neinvazinius miokardo perfuzijos ir kontrakcijos vaizdinimo metodus.

Tačiau turime pabrėžti, kad norint adenoziną plačiai naudoti klinikinėje praktikoje, reikalingi tolesni didesnių imčių klinikiniai tyrimai, be to, adozino naudojimas reperfuzijos metu turi būti tiriamas ne tik sergančiųjų priekinės KS sienelės STŪMI homogeniškose grupėse, bet ir homogeniškose grupėse, sudarytose iš sergančiųjų kitos lokalizacijos STŪMI.

Išvados

1. Papildomas didelių adozino dozių naudojimas reperfuzijos metu atveriant priekinės nusileidžiančios šakos spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės kairiojo skilvelio sienelės ūminį miokardo infarktą, mažina miokardo išeminį-reperfuzinį pažeidimą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir išplitimą. Adozinas, gerindamas kraujo tėkmės atstatymą ne tik vainikinėje arterijoje, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, užtikrina adekvačią miokardo reperfuziją, išsaugo miokardo kontraktilinį bei koronarinės tėkmės rezervus ūminio miokardo infarkto metu.

2. Adozinas, apsaugodamas miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį mažindamas, gerina bendrosios ir segmentinės kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos atsistatymą, mažina galutinį infarkto dydį. Išsaugotas miokardo gyvybingumas bei mažesnis galutinis infarkto dydis – geresnių klinikinių baigčių rodmenys po persirgto miokardo infarkto.

3. Pacientų, sergančių kairiojo skilvelio priekinės sienelės ūminiu miokardo infarktu, gydymo taktika, kai perkutaninės koronarinės intervencijos metu miokardui apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti naudojamas adozinas, yra pranašesnė nei įprastinė perkutaninė koronarinė intervencija. Papildomai skiriamas adozinas turi įtakos adekvačiai ir efektyviai miokardo reperfuzijai, lemiančiai optimalų kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą.

4. Iš visų nepriklausomų kintamųjų adozinas, papildomai skiriamas atveriant vainikinės arterijos spindį, kurio okliuzija/subokliuziją sąlygojo ūminį miokardo

infarktą, yra reikšmingiausias miokardo perfuzijos ir kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozinis veiksnys.

5. Detalus tiek kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos, tiek miokardo perfuzijos vertinimas padidina diagnostiniais metodais gautų rezultatų tikslumą nustatant bei prognozuojant išsaugotą miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį po reperfuzinio miokardo infarkto gydymo.

Praktinės rekomendacijos

1. Pacientams, kurie atitinka įtraukimo į mūsų tyrimą kriterijus, per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje atsiradimo pradžios atveriant priekinės nusileidžiančios šakos spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės kairiojo skilvelio sienelės ūminį miokardo infarktą esant ST segmento pakilimui, kai lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika didesnė nei sergančiųjų kitos lokalizacijos ūminiu miokardo infarktu, rekomenduojama įprastinės reperfuzinės terapijos metu papildomai didelėmis dozėmis leisti adenoziną.

2. Intraveninę 70 µg/kg/min adozino infuziją siūloma pradėti iš karto angiografijos metu nustatčius vainikinės arterijos okliuziją/subokliuziją, tęsti ne mažiau kaip 15–20 min. užbaigus procedūrą. Taip pat suleisti tris smūgines adozino injekcijas po 1 mg tiesiai į vainikinę arteriją prieš baliono subliūškinimą ar iš karto po trombu išsiurbimo, prieš stento implantavimą ir iš karto po stentavimo.

3. Reperfuzinės terapijos efektyvumą bei adekvatumą rekomenduojama vertinti neinvaziniais vaizdinimo metodais – nustatyti koronarines tėkmės rezervą transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu, pažeisto miokardo plotą bei bendrąjį perfuzijos defektą – miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos metodu, o išsaugotą miokardo kontraktilinę funkciją – atliekant mažų dobutamino dozių krūvio echokardiografijos tyrimą.

4. Kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos vertinimo tyrimus siūloma atlikti praėjus ne mažiau kaip 72 val. po reperfuzijos, siekiant išvengti klaidingų ir netikslių tyrimų rezultatų dėl iki 48 val. tebesitęsiančio mikrocirkuliacijos išeminio-reperfuzinio pažeidimo.

5. Siekiant nustatyti bei prognozuoti kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymą ir galutinį infarkto dydį po reperfuzinio miokardo infarkto gydymo, rekomenduojama taikyti neinvazinius miokardo perfuzijos bei kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos vaizdinimo metodus.

6. Miokardo reperfuzijos vertinimą atliekant transtorakalinę doplerinę echokardiografiją ir/ar miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją ūminio miokardo infarkto metu siūloma taikyti kasdienėje klinikinėje praktikoje prognozuojant miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį.

DISSERTANT

First name: Egle

Surname: Sadauskiene

Address: Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics Cardiology and Angiology Center

Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania

+370 688 62834, +370 614 27419

egle.sadauskiene@santa.lt

Education and qualifications:

1991 – 1998 Vilnius University Faculty of Medicine

1998 – 1999 Primary residency (Vilnius Red Cross hospital)

Medical doctor license

1999 – 2006 Residency of Cardiology (Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics)

Doctor cardiologist license

2007 – 2011 Post-graduate studies in Vilnius University Faculty of Medicine

Work experience:

Since 2006 doctor cardiologist in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics Cardiology and Angiology center

Membership: Lithuanian Heart Association, Lithuanian Society of Cardiology

Field of interests: Cardiac imaging (SPECT, TDE) in patients with coronary heart disease