

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 06 B

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

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

TURINYS

ĮVADAS	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	18
1.1. Išeminio-reperfuzinio pažeidimo patofiziologija.....	18
1.2. Priemonės, naudojamos apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti atveriant vainikinės arterijos spindį, kurio okliuzija sąlygojo ŪMI	20
1.2.1. Mechaninės priemonės apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti.....	21
1.2.2. Farmakologinės priemonės apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti	24
1.2.2.1. Jonų kanalų modulatoriai	25
1.2.2.2. Metabolizmo modulatoriai. Gliukozės–insulino–kalio terapija	26
1.2.2.3. Neutrofilų ir komplemento sistemos aktyvumo modulatoriai.....	27
1.2.2.4. Antioksidantai.....	27
1.2.2.5. Trombocitų aktyvumo modulatoriai.....	27
1.2.2.6. Adenozinas	28
1.3. Tyrimų metodai miokardo reperfuzijai bei lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenai nustatyti.....	33
1.3.1. Invaziniai tyrimų metodai	33
1.3.2. Neinvaziniai tyrimų metodai.....	36
1.3.2.1. Miokardo kontrastinė echokardiografija	36
1.3.2.2. Pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija	37
1.3.2.3. Koronarinės tėkmės rezervo nustatymas transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu.....	38
1.3.2.4. Miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija.....	39
1.3.2.5. Magnetinio rezonanso tyrimas.....	40
1.3.2.6. Elektrokardiografiniai pokyčiai vertinant reperfuzijos efektyvumą	40
2. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA	43
2.1. Tiriamųjų grupės	43
2.2. Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai	43
2.3. Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai	45
2.4. Tyrimo eiga.....	45
2.5. Elektrokardiografinis ištyrimas.....	48

2.6. Dvimatė echokardiografija.....	49
2.7. Laboratoriniai tyrimai	49
2.8. Trimatė echokardiografija.....	50
2.9. Koronarinės tėkmės rezervo įvertinimas transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu.....	51
2.10. Miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija	56
2.11. Dobutamino krūvio echokardiografija	67
2.12. Statistinė analizė.....	69
3. REZULTATAI	70
3.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos.....	70
3.1.1. Anamnezė.....	71
3.1.2. Tiriamųjų klinikiniai ir angiografiniai rodikliai	73
3.2. Tiriamosios ir kontrolinės grupių palyginimas pagal kontrolinius kintamuosius	75
3.3. Kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrų kitimas penkių mėnesių laikotarpiu	76
3.4. Adenozino įtaka bendrosios ir segmentinės kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrų kitimui po 72 val. ir po 5 mėn. nuo reperfuzijos	80
3.4.1. Adenozino įtaka bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai, miokardo perfuzijai bei miokardo pažeidimo žymenų ir elektrokardiografiniams pokyčiams ŪMI metu	81
3.4.1.1. Adenozino įtaka miokardo perfuzijai	81
3.4.1.2. Adenozino įtaka bendrajai kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai	82
3.4.1.3. Adenozino įtaka segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai ir išsaugotam kontraktiliniam rezervui.....	83
3.4.1.4. Adenozino įtaka elektrokardiografiniams pokyčiams	84
3.4.1.5. Adenozino įtaka žymenų, rodančių miokardo pažeidimą, dinamikai	85
3.4.2. Adenozino įtaka galutiniam infarkto dydžiui, bendrosios ir segmentinės kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos atsistatymui praėjus 5 mėn. po reperfuzijos	86
3.4.2.1. Miokardo perfuzijos rezultatai, nustatyti atliekant miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją ir transtorakalinę doplerinę echokardiografiją.....	86
3.4.2.2. Adenozino įtaka bendrajai kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai	87

3.4.2.3. Adenozino įtaka miokardo gyvybingumui	88
3.4.3. Adenozino įtakos miokardo perfuzijai, galutiniam infarkto dydžiui, bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai apibendrinimas	89
3.4.4. Adenozino vaidmuo klinikinėms miokardo infarkto baigtims.....	92
3.5. Adenozino įtaka optimaliai išsaugant kairiojo skilvelio funkciją.....	95
3.6. Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognoziniai veiksniai	98
3.7. Neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant KS funkcijos atsistatymą.....	103
4. REZULTATŲ APTARIMAS.....	106
4.1. Eksperimentinio – klinikinio tyrimo sąlygų užtikrinimas	106
4.2. Adenozino, kuriuo papildoma reperfuzinė terapija, vaidmuo apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo, įvertinto neinvaziniais tyrimų metodais, arba jį sumažinant ŪMI metu	108
4.3. Adenozino įtaka miokardo pažeidimą rodančių žymenų ir elektrokardiografiniams pokyčiams	113
4.4. Adenozino įtaka kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai ir galutiniam infarkto dydžiui praėjus 5 mėn. po reperfuzijos	114
4.5. Adenozino įtaka klinikinėms baigtims.....	117
4.6. Adenozino įtaka siekiant optimaliai išsaugoti kairiojo skilvelio funkciją	118
4.7. Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognoziniai veiksniai	119
4.8. Neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo	121
IŠVADOS	122
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	123
LITERATŪRA	125
PRIEDAS. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas	154
PUBLIKACIJOS IR DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI.....	155

SANTRUMPOS

AKFI	– angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius
AKJO	– aortokoronarinių jungčių operacija
AKS	– arterinis kraujo spaudimas
ARB	– angiotenzino receptorių blokatorius
ATF	– adenozino trifosfatas
AUC	– plotas po kreive (angl. <i>Area Under Curve</i>)
AV	– atrioventrikulinis
BAB	– β -adrenoreceptorių blokatoriai
BPD	– bendrasis perfuzijos defektas
CRB	– C reaktyvusis baltymas
DAKS	– diastolinis arterinis kraujo spaudimas
DDD	– didelių dobutamino dozių testas
DKE	– dobutamino krūvio echokardiografija
DKMP	– dilatacinė kardiomiopatija
DS	– dešinysis skilvelis
EKG	– elektrokardiograma
GIK	– gliukozės–insulino–kalio terapija
GDT	– galinis diastolinis tūris
GST	– galinis sistolinis tūris
HKMP	– hipertrofinė kardiomiopatija
GP IIb/IIIa	– glikoproteinų IIb/IIIa receptoriai
IRA	– vainikinė arterija, kurios spindžio okliuzija/subokliuzija sąlygojo ūminį miokardo infarktą (angl. <i>Infarct-Related Artery</i>)
KA	– krūtinės angina
KK	– kreatino kinazė
KK-MB	– kreatino kinazės MB izofermentas
KKB	– kalcio kanalų blokatoriai
KMI	– kūno masės indeksas
KRIT	– Kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius

KS	– kairysis skilvelis
KSIF	– kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija
KŠL	– koronarinė širdies liga
KTR	– koronarinės tėkmės rezervas
KV RV	– kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai
KVA	– kairioji vainikinė arterija
M	– vidurkis
MBG	– kontrastinės medžiagos ištekėjimo iš miokardo trukmė (angl. <i>Myocardial Blush Grade</i>)
MDD	– mažų dobutamino dozių testas
MI	– miokardo infarktas
MKE	– miokardo kontrastinė echokardiografija
MPP	– miokardo perfuzijos pažeidimas
MPRKT	– miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija
MR	– magnetinis rezonansas
N	– tiriamųjų skaičius
NKA	– nestabili krūtinės angina
NPV	– neigiama prognozinė vertė
NO	– nitrooksidas
NSTŪMI	– ūminis miokardo infarktas nesant ST segmento pakilimo
NVNU	– nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo
PAL	– periferinių arterijų liga
PET	– pozitronų emisijos tomografija (angl. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PKI	– perkutaninė koronarinė intervencija
PNŠ	– priekinė nusileidžianti šaka
PMP	– pažeisto miokardo plotas
ROC	– ROC kreivė (angl. <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i>)
RP	– reperfuzinis pažeidimas
RV	– rizikos veiksnys
SAKS	– sistolinis arterinis kraujo spaudimas

SKPR	– sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis
SN	– standartinis nuokrypis
STŪMI	– ūminis miokardo infarktas esant ST segmento pakilimui
SPECT	– vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (angl. <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
ŠN	– širdies nepakankamumas
ŠSD	– širdies susitraukimų dažnis
TIMI	– trombolizė ūminio miokardo infarkto metu (angl. <i>Thrombolysis In Myocardial Infarction</i>)
TDE	– transtorakalinė doplerinė echokardiografija
TID	– tranzitorinė išeminė dilatacija
TPV	– teigiama prognozinė vertė
TTE	– transtorakalinė echokardiografija
ŪMI	– ūminis miokardo infarktas
ŪŠN	– ūminis širdies funkcijos nepakankamumas
VA	– vainikinė arterija
VUL	– Vilniaus universiteto ligoninė
2DE	– dvimatė echokardiografija
3DE	– trimatė echokardiografija
3 VAL	– trijų vainikinių arterijų liga

ĮVADAS

Parinkti pacientų, sergančių ūminiu koronariniu sindromu, optimalią gydymo taktiką yra viena aktualiausių kardiologinių temų, kuri plačiai nagrinėjama daugelyje klinikinių tyrimų paskutiniuosius du dešimtmečius. Pagrindiniai sergančiųjų ūminiu miokardo infarktu (ŪMI) esant ST segmento pakilimui (STŪMI) reperfuzinio gydymo metodai, padedantys sumažinti miokardo infarkto dydį ir širdies nepankamumo išsivystymo riziką, pagerinti artimuosius bei atokiuosius gydymo rezultatus, yra du. Tai mechaninis (intervencinis) metodas – perkutaninė koronarinė intervencija ir farmakologinis metodas – fibrinolizė. Perkutaninė koronarinė intervencija (PKI), atlikta per 90–120 min. nuo pirmojo medicininio kontakto pradžios, efektyvesnė ir saugesnė, palyginti su fibrinolize, kai fibrinolizinais vaistais atveriamas arterijos spindis ir atstatoma kraujo tėkmė arterijoje, kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI) [1–4]. Kuo anksčiau atvėrus kraujagyslės spindį tikimasi atstatyti kraujotaką ne tik epikardinėje vainikinėje kraujagyslėje, bet ir smulkesnėse jos šakose bei mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra užtikrinti 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 pažeisto (nekrozinio) miokardo plotui [5]. Tačiau paradoksalu, jog, nepaisant laiku ir efektyviai atkurtos koronarinės tėkmės VA, tai yra angiografiškai nustčius trečio laipsnio tėkmę VA po atliktos trombolizės miokardo infarkto metu (TIMI; angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*), įvairiais tyrimų metodais (invaziniais ir neinvaziniais) nustatomas gilus ir platus miokardo pažeidimas. Pasireiškia vadinamasis reperfuzinis pažeidimas (RP), sukiantis miocitų, širdies raumens kraujagyslinio tinklo struktūros ir funkcijos sutrikimus, elektrofiziologinį nestabilumą. RP sąlygoja platesnio miokardo nekrozės ploto išsivystymą, didesnę komplikacijų (širdies raumens

plyšimo), širdies ritmo sutrikimų, pakartotinių kardiovaskulinių įvykių riziką [6,7]. Pradėjus vystytis išemijai ląstelėse sutrinka medžiagų apykaita, energijos gamyba, kaupiasi anaerobinio metabolizmo produktai, vystosi intraląstelinė acidozė, tačiau ląstelės kuri laiką išlieka gyvybingos. Tuo metu atstačius kraujo tėkmę, pavyksta išsaugoti širdies raumens ląstelių struktūrą ir funkciją. Išemijai užsitęsus, širdies raumens ląstelėse vyksta gilesni metaboliniai ir struktūriniai pokyčiai, jos tampa labai jautrios tolesnei jų pažaidai. Šiame etape atstačius kraujo tėkmę, staigus deguonies, energetinių medžiagų patekimas į ląstelės vidų jas negrįžtamai pažeidžia. Pasireiškia išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas. Šiam pažeidimui būdingos klinikinės išraiškos [2,8–13]:

1) mikrocirkuliacijos anatomicinio ir funkcinio vientisumo pažeidimas, tai yra miokardo perfuzijos pažeidimas (MPP), sąlygojantis lėtos ar nutrūkusios tėkmės (angl. *slow-reflow* arba *no-reflow*) fenomeno pasireiškimą;

2) laikinas miokardo susitraukimo (kontraktilinės) funkcijos sutrikimas – miokardo „priebloškimas“ (angl. *stunning*);

3) reperfuzinės aritmijos (gyvybei grėsmingi ritmo sutrikimai);

4) infarktinės zonos išsiplėtimas.

Iki 20–50% sergančių ūminiu miokardo infarktu esant ST segmento pakilimui pacientų (esant priekinės KS sienelės STŪMI – iki 80% atvejų) nustatoma nepakankama (neadekvati) miokardo reperfuzija, t.y. pasireiškia lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas [14,15]. Tai fenomenas, kai angiografiškai nenustatoma jokios mechaninės kliūtis kraujo tėkmei – vidinio kraujagyslės sienelės sluoksnio (intimos) atsisluoksniavimo, spazmo, tolesnių segmentų makroembolizacijos, liekamosios atverto VA spindžio stenozės, tačiau registruojama TIMI ≤ 2 laipsnio kraujo tėkmė VA arba TIMI 3 laipsnio tėkmė, o įvairiais vaizdinimo metodais (invaziniais ir neinvaziniais) nustatoma sutrikusi miokardo perfuzija [16,17]. Lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas dažniausiai nustatomas vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems cukriniu diabetu, priekinės kairiojo skilvelio (KS) sienelės miokardo infarktu ir pasireiškus gilesniam bei platesniam širdies raumens pažeidimui dėl didesnio priekinės KS sienelės įtempimo ir deguonies poreikio, esant vidutiniškai–

ženkliai sutrikusiai KS sistolinei funkcijai ir pasireiškus ūminiam širdies funkcijos nepakankamui (ŪŠN), užtrukus laikui nuo skausmo krūtinėje pradžios iki reperfuzijos, esant TIMI 0–1 laipsnio kraujo tėkmei IRA iki vainikinės arterijos spindžio atvėrimo, prastos kolateralinės kraujotakos [18–21], nesant krūtinės anginos klinikos prieš ŪMI [22]. Yra keli šio fenomeno paaiškinimai. Lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas vystosi dėl VA medžio distalinių segmentų mikroembolizacijos cholesterolio kristalais, trombocitų ir leukocitų agregatais; dėl endotelio funkcijos sutrikimo ir padidėjusios adhezijos molekulių, selektinų raiškos, vazoaktyvių medžiagų išsiskyrimo, sąlygojančių smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių spazmą (vazokonstrikcija); padidėjusios neutrofilų ir komplemento sistemos aktyvacijos ir suintensyvėjusio uždegiminio proceso; padidėjusios gamybos ir išsiskyrimo laisvųjų deguonies radikalų ir proteazių, sąlygojančių padidėjusį ląstelių membranų pralaidumą, endotelio citų, miocitų ir intersticiumo ląstelių pabrinkimą, kuris pats *per se* sudaro mechaninę kliūtį kraujo tėkmei mikrocirkuliacijos grandyje [14, 23–26]. Visi šie veiksniai turi įtakos mikrocirkuliacinės grandies funkcijos ir struktūros pažeidimui, sutrikusiam miokardo metabolizmui ir platesnei mionekrozei [13,27].

Laikinas miokardo kontraktinės funkcijos sutrikimas (angl. *stunning*) yra praeinantis. Jį sukelia išeminis-reperfuzinis kontraktinių baltymų pažeidimas. Yra kelios hipotezės, kuriomis remiantis mėginama paaiškinti kontraktinių baltymų pažeidimą reperfuzijos metu. Pagal vieną iš jų – priežastis – tai padidėjęs oksidacinis stresas dėl susidariusių laisvųjų deguonies radikalų, pagal kitą – išemijos sąlygotas intraląstelinio kalcio jonų perteklius miocituose, kontraktinių baltymų ir kalcio jonų sustiprėjusi sąveika, padidėjęs šių baltymų sužadinimas ir kontrakcija, sarkoleminio tinklo funkcijos sutrikimas [28]. Kitų autorių nuomone – miokardo kontraktinė funkcija, atstačius kraujotaką VA, kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI, išlieka sutrikusi dėl mikrocirkuliacijos struktūrinio bei funkcinio vientisumo pažeidimo ir tebesitęsiančios miokardo išemijos, anaerobinio metabolizmo kardiomiocituose [29].

Esant išemiam-reperfuziniam miokardo pažeidimui dažniausiai pasireiškia skilveliniai ritmo sutrikimai – pagreitėjęs idioventrikulinis ritmas, skilvelinė tachikardija, skilvelių virpėjimas. Manoma, kad šie ritmo sutrikimai kyla dėl miocitų mitochondrijų struktūros pažeidimo, vidinės membranos ir veikimo potencialo nestabilumo, padidėjusio miocitų jaudrumo [25,26].

Miocitų negrįžtamas pažeidimas ir struktūros praradimas – ląstelių lizė (nekrozė) ir apoptozė – labai svarbi išeminio-reperfuzinio pažeidimo išraiška. Eksperimentiniais darbais įrodyta, kad daugiau nei 50% infarktinės srities ploto lemia reperfuzinis pažeidimas [30,31]. Tačiau klinikiniuose darbuose iki šių dienų dar neatsakyta į klausimą, ar reperfuzinis pažeidimas tik pagreitina ir pagilina jau išemijos paveikto miokardo pažeidimą, ar papildomai sukelia miocitų pažeidimą? Kadangi nėra techninių galimybių tiesiogiai stebėti išeminio-reperfuzinio pažeidimo progresavimo, šio pažeidimo įtaka infarktinės zonos išplitimui vertinama nustatant infarkto dydį ŪMI metu. Palyginamas infarkto dydis, kai atveriant IRA spindį reperfuzijos metu naudojamos arba nenaudojamos papildomos mechaninės ar farmakologinės priemonės apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti [32].

Taigi išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių nepalankią tolesnę ŪMI klinikinę eigą: dėl nepakankamos kraujo tėkmės smulkiausiose 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 [33–37]. Įrodyta, kad MPP laipsnis tiesiogiai koreliuoja su galutiniu infarkto dydžiu, KS remodeliacija, ankstyvuojų bei vėlyvuojų mirštamumu, yra KS funkcijos atsistatymo prognoziniu rodikliu, taip pat susijęs su skilveliniais ritmo sutrikimais, ankstyvojo širdies nepakankamumo (ŠN) simptomų ir požymių pasireiškimu, širdies raumens plyšimu [9,12,19,38–44]. Todėl pastaruoju metu didelis dėmesys skiriamas papildomų mechaninių ir

farmakologinių priemonių paieškai siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti ŪMI metu.

Šio tyrimo metu siekta nustatyti adenozino, papildomai naudojamo atliekant įprastinę reperfuzinę terapiją, tai yra pirminę PKI ir stentavimą, poveikį apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinant. Taip pat siekta įvertinti reperfuzinės terapijos efektyvumą bei adekvatumą nustatant lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir miokardo perfuzijos sutrikimus, vertinant koronarinės tėkmės rezervą (KTR), bendrąją ir segmentinę KS kontraktilinę funkciją, nustatant galutinį infarkto dydį. KS kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai įvertinti naudoti naujausi neinvaziniai vaizdinimo metodai – trimatė echokardiografija (3DE), transtorakalinė doplerinė echokardiografija (TDE), dobutamino krūvio echokardiografija (DKE) ir miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija (MPRKT).

Darbo aktualumas

Nepaisant laiku ir efektyviai atkurtos koronarinės tėkmės epikardinėje VA, tai yra angiografiškai nustačius TIMI 3 laipsnio tėkmę arterijoje, kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI, iki 50% (sergant priekinės KS sienelės STŪMI – iki 80%) atvejų įvairiais vaizdinimo metodais nustatoma sutrikusi miokardo perfuzija, tai yra neadekvati miokardo reperfuzija. Pasireiškia lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas. Šį fenomeną sukelia išeminis-reperfuzinis miokardo bei mikrocirkuliacijos pažeidimas. Išeminis-reperfuzinis miokardo bei mikrocirkuliacijos pažeidimas yra vienas iš pagrindinių veiksnių, lemiančių nepalankią tolesnę ŪMI klinikinę eigą, platesnį širdies raumens pažeidimą, sutrikusį bendrosios ir segmentinės KS kontraktinės funkcijos atsistatymą, KS remodeliaciją, dažnesnius pasikartojančius ūminio koronarinio sindromo epizodus. Šių dienų reperfuzinės terapijos tikslas – atstatyti kraujo tėkmę ne tik epikardinėje VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra užtikrinti adekvačią miokardo reperfuziją. Mes atlikdami savo tyrimą siekėme nustatyti didelių

adenozino dozių, papildomai naudojamų atliekant reperfuzinę terapiją, poveikį apsaugant miokardą ir smulkiašias širdies raumens kraujagysles nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinant.

Taip pat naujausiais vaizdinimo metodais siekta nustatyti reperfuzinės terapijos efektyvumą išsaugant bendrąją ir segmentinę KS kontraktilinę funkciją, koronarinės tėkmės rezervą, mažinant infarkto dydį ne tik ŪMI metu, bet ir praėjus 5 mėn. po reperfuzijos. Be to, siekta nustatyti naujausių vaizdinimo metodų vertę prognozuojant KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio miokardo infarkto (MI) gydymo, nes išsaugotas miokardo gyvybingumas bei nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis yra geresnės pacientų prognozės – mirties, pakartotinio MI – rodmenys.

Mokslinis naujumas

Šio tyrimo metu pirmą kartą tirta, koks yra papildomai didelėmis dozėmis pastovios intraveninės infuzijos būdu ir tiesiai į VA smūginėmis injekcijomis leidžiamo adenzino poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinant ŪMI metu, kai yra atveriamas VA spindis, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo STŪMI. Taikytos skirtingos reperfuzinės terapijos – PKI ir stentavimo naudojant adenziną arba jo nenaudojant – efektyvumas išsaugant KS kontraktilinę funkciją, 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 adenzino 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. Lėtos ar nutrūkusios tėkmės

išplitimo laipsnis nustatytas vertinant KTR TDE metodu ir atliekant MPRKT ŪMI metu, galutinis infarkto dydis – kartojant MPRKT praėjus 5 mėn. po reperfuzijos. Bendroji ir segmentinė KS kontraktilinė funkcija, išlikęs miokardo gyvybingumas vertinti naudojant trimatę echokardiografiją ir atliekant DKE mažų dobutamino dozių (MDD) testą ŪMI metu bei stebėjimo laikotarpiu praėjus 5 mėn. Toks išsamus KS kontraktilinės funkcijos ir miokardo perfuzijos įvertinimas ŪMI metu ir praėjus 5 mėn. po reperfuzijos dar apskritai nebuvo atliktas nė viename klinikiniam tyrimo. Detalus tiek KS kontraktilinės 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. Miokardo kontraktiškumo kokybinis vertinimas pasižymi didesniu specifiškumu, o miokardo perfuzijos kiekybinis tyrimas – didesniu jautrumu nustatant ir prognozuojant KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo. Tyrimo metu nustatyti pagrindiniai veiksniai, lemiantys optimalų KS funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą. Padaryta išvada, kad KTR, nustatytas atliekant TDE ŪMI metu, esant kritinei vertei 1,66, yra išsaugoto miokardo gyvybingumo ir nedidelio–vidutinio galutinio infarkto dydžio prognozinis veiksnys. Iki šiol KTR nustatymas TDE metodu nei Lietuvoje, nei Baltijos šalyse dar nebuvo atliekamas, tuo labiau netaikytas nei mokslinėje, nei klinikinėje veikloje. Taigi nustatyti KTR atliekant TDE yra paprastas, reikalaujantis nedaug laiko, saugus, nesusijęs su paciento apšvita tyrimo metodas, kurį naudojant galima įvertinti reperfuzinės terapijos adekvatumą ir efektyvumą.

Darbo tikslas – nustatyti reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamo adozino 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. Be to, saugiai ir tiksliai įvertinti taikytos reperfuzinės terapijos efektyvumą išsaugant KS funkciją bei mažinant galutinį infarkto dydį, prognozuoti KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo tikslinga pasitelkiant naujausius neinvazinius vaizdinimo metodus – TDE (KTR nustatyti), MPRKT ir trimatę echokardiografiją.

Ginamieji teiginiai

1. Atliekant reperfuzinę terapiją STŪMI metu, tai yra PKI ir stentavimą, papildomai didelėmis dozėmis naudojamas adenzinas 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 adenzinas 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 TDE ir DKE, bendrojo perfuzijos defekto dydis, nustatytas atliekant MPRKT, leidžia prognozuoti KS funkcijos atsistatymą praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

Išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas sergant STŪMI, turintis daugialypes priežastis, yra dažnas ir komplikuojantis miokardo infarkto eiga reiškiny, bloginantis artimuosius ir atokiuosius gydymo rezultatus. Papildomų priemonių – mechaninių ir farmakologinių, apsaugančių miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinančių, paieška reikalauja išsamaus suvokimo apie šį pažeidimą sukeliančius patofiziologinius mechanizmus, kuopaprastesnių, neinvazinių šio pažeidimo diagnostikos metodų pritaikymo ir diegimo į klinikinę praktiką. Šios apžvalgos tikslas – remiantis literatūros duomenimis ir kitų autorių darbais, pateikti pagrindinius išeminio-reperfuzinio pažeidimo patofiziologinius mechanizmus, supažindinti su papildomomis mechaninėmis ir farmakologinėmis priemonėmis, naudojamomis apsaugoti nuo šio pažeidimo ar jį sumažinti, jų trūkumais ir privalumais, apžvelgti invazinius ir neinvazinius tyrimų metodus, naudojamus klinikinėje praktikoje reperfuzinės terapijos efektyvumui įvertinti.

1.1. Išeminio-reperfuzinio pažeidimo patofiziologija

Įvykus VA okliuzijai, nutrūksta kraujo tėkmė žemiau okliuzijos esančiuose VA segmentuose, sutrinka atitinkamos miokardo srities perfuzija ir miokardo ląstelių – miocitų – aprūpinimas deguonimi bei energetinėmis medžiagomis. Vyksta įvairūs biocheminiai ir struktūriniai pokyčiai miocituose – išeminis ląstelių pažeidimas, kuris pačioje išemijos pradžioje yra grįžtamas procesas, tačiau išemijai užtrukus vyksta negrįžtamas ląstelių pažeidimas ir žūtis. Sutrikusi energijos gamyba ir neracionalus energetinių medžiagų panaudojimas turi didžiausią įtaką ląstelių pažeidimui ir žūčiai. Sutrikus energijos gamybai ląstelėse, sumažėja intraląstelinio adenozino trifosfato (ATF) – pagrindinio energijos šaltinio – kiekis, pradeda vyrauti anaerobinis energijos gamybos kelias, ląstelėse kaupiasi anaerobinio metabolizmo

produktai, vystosi intraląstelinė acidozė. Tai sukelia ląstelių fiziologinius ir struktūrinius pokyčius – sarkolemos ir mitochondrijų membranų pažeidimą ir padidėjusį pralaidumą, sutrinka transmembraninis įvairių jonų ir metabolitų judėjimas. Sutrikus Na/K-ATFazės funkcijai, suintensyvėja natrio (Na^+) jonų patekimas į ląstelės vidų, ženkliai padidėja Na^+ jonų koncentracija, dėl ko didėja intraląstelinis osmozinis slėgis, įsijungia natrio/kalcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) siurblys, keičiantis intraląstelinį Na^+ į Ca^{2+} jonus, ląstelėse kaupiasi per didelis Ca^{2+} jonų kiekis. Atvėrus IRA spindį, į miocitus staiga patenka didelis deguonies ir energetinių medžiagų kiekis, kuris stimuliuoja miofibriles ir didina jų jautrumą Ca^{2+} jonams, o tai sąlygoja per didelį miocitų susitraukimą ir sutrikusį atsipalaidavimą. Be to, po reperfuzijos staiga padidėja kiekis laisvųjų deguonies radikalų, kurie, pažeisdami ląstelių membranų baltymines struktūras ir fosfolipidines medžiagas, tiesiogiai ardo miocitus [45]. Aktyvuojami leukocitai, jų chemotaksis, leukocitų ir endotelio ląstelių sąveika, komplemento sistema; suaktyvėję leukocitai išskiria įvairius citokinus, uždegimo mediatorius, proteazes ir elastazes, tiesiogiai ardančias membranas ir sukeliančias negrįžtamus struktūrinius ląstelių pokyčius ir žūtį. Be to, sutrinka endotelio ląstelių funkcija, padidėja adhezijos molekulių raiška, sumažėja nitrooksido (NO) išskyrimas, vyksta smulkiųjų kraujagyslių vazospazmas. Taip pat aktyvuojami trombocitai, aktyvuotų trombocitų ir leukocitų agregatai kaupiasi smulkiosiose širdies raumens kraujagyslėse, atitinkamoje srityje sutrikdoma mikrocirkuliacija ir miokardo perfuzija, sukianti miocitų apoptozę [46] ne tik infarktinėje srityje, bet ir aplink ją esančiose miokardo srityse. Daugelio tyrimų duomenimis patvirtinta, kad miokardo išemija paprastai sukelia negrįžtamus struktūrinius ląstelių pokyčius ir jų lizę (nekrozę), o reperfuzinis pažeidimas – ir miocitų lizę, ir apoptozę – programuotą ląstelių mirtį, susijusią su energetinių išteklių išsekimu jose [47,48].

Taigi, pasireiškus išeminiam-reperfuziniam miokardo ir mikrocirkuliacinės grandies pažeidimui, sąlygojančiam lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą, išsiplečia infarktinė, tai yra pažeisto miokardo, sritis.

ŪMI metu pažeistos miokardo perfuzijos plotas tiesiogiai susijęs su nepalankia miokardo infarkto klinicine eiga ir blogesne tolesne ligos prognoze. Todėl labai svarbu kuo anksčiau bei efektyviau apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti atveriant VA spindį, kurio okliuzija sąlygojo STŪMI, ir taip pagerinti artimašias bei atokiašias MI kliniines baigtis. Atlikta nemažai eksperimentinių ir klinikinių darbų, kuriuose nagrinėta mechaninių ir farmakologinių priemonių nauda gelbstint miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo. Kitame skyriuje trumpai juos pristatysime.

1.2. Priemonės, naudojamos apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti atveriant vainikinės arterijos spindį, kurio okliuzija sąlygojo ŪMI

Siekiant kuo išsamiau išsiaiškinti išeminio-reperfuzinio pažeidimo mechanizmus, buvo atlikta tyrimų, kurie rėmėsi eksperimentiniais darbais, įrodančiais neabejotiną tam tikrų farmakologinių ir/ar mechaninių priemonių naudą gelbstint miokardą ŪMI metu. Remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, jau yra pasiūlyta gydymo metodų, padedančių sumažinti išeminį-reperfuzinį miokardo pažeidimą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą ir jo išplitimą, taigi gerinančių miokardo perfuziją. Tarp siūlomų priemonių yra antioksidantai, priešuždegiminiai medikamentai, gliukozės-insulino-kalio terapija, magnio preparatai. Atliekant minėtus eksperimentinius tyrimus įrodytas teigiamas deguonies sunaudojimą miokarde mažinantis fosinoprilio, karvedilolio ir valsartano poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą, tačiau klinikinių darbų tirti šiems medikamentams nėra atlikta, todėl jų nauda išeminio-reperfuzinio pažeidimo apsaugai žmonių populiacijoje išlieka neaiški [49]. Daugelio eksperimentinių tyrimų daug žadantys rezultatai nebuvo patvirtinti klinikinių tyrimų metu [6,10,11,50–52]. Eksperimentinių tyrimų metu, siekiant nustatyti vienokių ar kitokių priemonių naudą, buvo naudojami sveiki, jauni gyvūnai, galima buvo stebėti miokardo išemijos pradžią ir trukmę,

nustatyti tikslų reperfuzijos laiką. Deja, klinikiniuose darbuose tiriami asmenys dažniausiai yra vyresni, dauguma jų turi įvairių KV ligų rizikos veiksnių, tokių kaip dislipidemija, arterinė hipertenzija, metabolinis sindromas, yra sergantys cukriniu diabetu ir kitomis gretutinėmis ligomis, vartojantys įvairius medikamentus, kurie slopina apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti naudojamų priemonių veikimą, taigi ir efektyvumą. Todėl atliekant klinikinius tyrimus būtina suvienodinti tiriamųjų ir kontrolinių pacientų grupes, įtraukti kuo jaunesnius pacientus, anksčiau nesirgusius miokardo infarktu, neturėjusius krūtinės anginos klinikos prieš MI, turinčius kuo mažiau KV ligų rizikos veiksnių, nevartojančius vaistų, kurie galėtų daryti įtaką priemonių, naudojamų apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, veiksmingumui.

1.2.1. Mechaninės priemonės apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti

Pirminis stentavimas – vienas iš pagrindinių ir efektyviausių būdų mažinti išeminį-reperfuzinį miokardo pažeidimą ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą atveriant IRA spindį pacientams, sergantiems STŪMI. Tai susiję su mažesne distalinių VA segmentų embolizacija aterosklerozinėmis masėmis. Pirminio stentavimo efektyvumas geriausiai išnagrinėtas viename iš atsitiktinės atrankos tyrimų, į kurį įtraukti 206 pacientai, sergantys STŪMI, kuriems reperfuzijos metu atliktas pirminis stentavimas prieš stentavimą atliekant arba neatliekant predilataciją [53]. Galutinis sudėtinis angiografinis rezultatas – lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas dėl distalinių IRA segmentų embolizacijos – vertintas TIMI kraujo tėkmės laipsniais ir pagal kraujo tėkmės atvertoje VA greitį, išreikštą skaičiumi filmavimo nuotraukų, kurias reikia atlikti siekiant užfiksuoti visos rentgenokontrastinės medžiagos pratekėjimą (angl. *TIMI count*). Lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas ir distalinė embolizacija ženkliai rečiau nustatyti grupėje, kurioje atliktas pirminis stentavimas be predilatacijos (atitinkamai 12% ir 27%).

Trombektominiai ir trombų aspiraciniai prietaisai, skirti miokardo reperfuzijai gerinti atveriant IRA spindį ŪMI metu, naudojami ir praktiniame darbe, ir atliekant klinikinius tyrimus, kai iš karto PKI metu atliekama trombų aspiracija tam skirtais specialiais kateteriais (*Pronto, Export, Rescue*) arba mechaninė trombektomija (*X-SIZER, AngioJet*). TAPAS tyrime dalyvavo 1071 STŪMI sergantis pacientas. Vienai pacientų grupei buvo atliekama trombų aspiracija ir pirminė PKI ir stentavimas, kitai – įprastinė pirminė PKI. Pirminis reperfuzinio MI gydymo rezultatas – miokardo reperfuzijos įvertinimas siekiant nustatyti kontrastinės medžiagos ištekėjimo trukmę ne tik iš atvertos IRA, bet ir iš paties miokardo (MBG; angl. *Myocardial Blush Grade*): MBG 0–1 (minimali reperfuzija arba jos nėra) buvo ženkliai retesnis pacientų grupėje, kurioje atlikta trombų aspiracija, palyginti su MBG 0–1 dažniu pacientų grupėje, kurioje atlikta įprastinė pirminė PKI (atitinkamai 17,1% ir 26,3%). Antrinis galutinis gydymo rezultatas – kardiovaskulinė mirtis ar nemirtinas miokardo infarktas – vienerių metų laikotarpiu rečiau buvo nustatomas pirmojoje grupėje (atitinkamai 5,6% ir 9,9%; šansų santykis 0,6, pasikliautinis intervalas 0,4–0,8) [54]. Statistiškai reikšmingai mažesnis mirštamumas nustatytas ir atlikus metanalizes [55,56]. Viena iš retrospektyvinių tyrimų [57] nustatyta, kad atokieji trombų aspiracijos gydymo rezultatai priklauso nuo išsiurbtų trombų senumo: ketverių metų laikotarpiu mirštamumas nuo bet kokių priežasčių ženkliai didesnis tarp pacientų, kurių išsiurbti trombai buvo senesni nei vienos dienos, palyginti su pacientų mirštamumu, kai aspiruoti trombai buvo mažiau nei vienos dienos senumo (atitinkamai 16,0% ir 7,4%). Taigi trombų aspiracija PKI metu indikuotina daugeliui STŪMI sergančių pacientų, išskyrus tuos, kurių IRA nenustatoma trombų. Remiantis 2009 metų Amerikos širdies asociacijos ir 2008 metų Europos kardiologų draugijos darbo grupės rekomendacijomis, sergantiesiems STŪMI trombų aspiracija rekomenduotina PKI metu atveriant VA spindį, kurio okliuzija sąlygojo ūminį miokardo infarktą (rekomendacijų klasė IIa, įrodymų lygis B).

Priemonių, apsaugančių nuo distalinių VA segmentų embolizacijos trombinėmis ir ateromatozinėmis masėmis didžiausias teigiamas efektas gautas atliekant veninių jungčių PKI. Multicentriniame tyrime *EMERALD*, į kurį buvo įtrauktas 501 pacientas, nuo distalinės embolizacijos apsaugančio prietaiso privalumų nenustatyta STŪMI sergančių pacientų grupėje, kuriems naudotas šis prietaisas PKI metu, palyginti su pacientų grupe, kurioje atveriant IRA spindį šis prietaisas nenaudotas. Abiejose pacientų grupėse nesiskyrė nei ST segmento pakilimo normalizavimosi (nusileidimo) dydis 30 min. laikotarpiu po PKI, nei galutinis infarkto dydis (galutinis infarkto dydis atitinkamai buvo 12,0% ir 9,5%) [58]. Nepalankūs rezultatai siekiant sumažinti infarkto dydį ir mirštamumą 30 dienų laikotarpiu gauti atlikus panašaus pobūdžio atsitiktinės atrankos klinikinius tyrimus *PROMISE* bei *DEDICATION* [59,60]. Manoma, kad šie nuo distalinės embolizacijos apsaugantys prietaisai, įstumiami per VA susiaurėjimo vietą, patys *per se* gali sukelti distalinių VA segmentų embolizaciją aterosklerozinės plokštelės atplaišomis, be to, šie prietaisai neapsaugo nuo šoninių šakų embolizacijos. Remiantis atsitiktinės atrankos tyrimų duomenimis, minėti prietaisai nerekomenduojami taikyti pirminės PKI metu atveriant natyvines VA sergantiesiems STŪMI [61].

Endovaskulinis vėsinimas – kitas metodas, galintis sumažinti miokardo išeminį-reperfuzinį pažeidimą naudojant intravaskulines vėsinimo spirales, atšaldančias kraują iki 33°C. Manoma, kad, esant žemesnei kraujo temperatūrai, sulėtėja miokardo metabolizmas, sumažėja deguonies poreikis ląstelėse, jos tampa ne tokios jautrios išeminiam-reperfuziniam pažeidimui. Keliuose klinikiniuose tyrimuose jau įrodytas hipotermijos teigiamas poveikis gerinant sergančiųjų ŪMI miokardo reperfuziją, mažinant infarkto dydį [62,63].

Išankstinis išemijos sąlygotas miokardo pasiruošimas deguonies trūkumui (angl. *pre-conditioning*) bei vėlyvasis pasiruošimas (angl. *post-conditioning*) yra endogeniniai mechanizmai, galintys sumažinti išeminį-reperfuzinį miokardo pažeidimą ir infarkto dydį. Jų patogenezėje dalyvauja

daugelis biocheminių endogeninių medžiagų, mažinančių oksidacinį stresą, endotelio ląstelių pažeidimą, trombocitų, leukocitų, komplemento sistemos aktyvumą, reguliuojančių transmembraninių jonų – Na^+ , Ca^{2+} – transportą, intraląstelinę jonų koncentraciją ir pH terpę, aktyvuojančių nuo reperfuzinio pažeidimo gelbstinčias kinazes [64], slopinančių mitochondrijų pralaidumo porų atsidarymą [65] ir ląstelių pabrinkimą. Dėl šių mechanizmų miocitai, endotelio ląstelės tampa ne tokie jautrūs išeminiam-reperfuziniam pažeidimui, mažesnė distalinių segmentų embolizacija leukocitų–trombocitų agregatais, ne toks ryškus uždegiminis procesas ir įvairių citokinų bei proteazių atsipalaidavimas, mažesnis ląstelių struktūros pažeidimas, jų pabrinkimas – visa tai sąlygoja silpnesnę mikrocirkuliacijos pažeidimą, išsaugotą smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių struktūrinį ir funkcinį vientisumą, adekvačią miokardo reperfuziją, taigi ir mažesnę infarkto dydį [66,67]. Tačiau išankstinio išemijos sąlygoto miokardo bei mikrocirkuliacinės grandies pasiruošimo deguonies trūkumui (*pre-conditioning*) veikimo privalumai ir trūkumai nustatyti dažniausiai tik eksperimentiniuose darbuose, tuo tarpu vėlyvojo pasiruošimo (*post-conditioning*) mechanizmai tirti ir klinikiniuose darbuose [68]. Atliktoje šešių klinikinių tyrimų metanalizėje (244 pacientai), kurioje nagrinėtas trumpalaikių išemijos epizodų PKI metu vaidmuo atveriant IRA spindį, pacientų grupėje, kuriems taikytas vėlyvojo pasiruošimo (*post-conditioning*) metodas, nustatytas šio metodo reperfuzinį pažeidimą ir infarkto dydį mažinantis poveikis: reikšmingai mažesnė miokardo pažeidimą rodančių žymenų koncentracija kraujyje, geresnė KS išvaymo frakcija, palyginti su šiais parametrais kontrolinėje pacientų grupėje [69].

1.2.2. Farmakologinės priemonės apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti

Eksperimentinių ir klinikinių tyrimų rezultatais patvirtinta, kad bet kokių papildomų – mechaninių ar farmakologinių priemonių – naudojimas siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo, nuo lėtos ar

nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo, plataus miokardo infarkto išsivystymo arba siekiant šiuos reiškinius susilpninti, PKI metu iš karto prieš kraujagyslės spindžio atvėrimą turi didesnę naudą nei šių priemonių naudojimas jau nustatytam pažeidimui ir pasireiškusiam lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenui gydyti. Manoma, kad naudojant papildomas priemones iš karto prieš reperfuziją paruošiama ir apsaugoma nuo reperfuzinio pažeidimo VA medžio mikrocirkuliacijos grandis, tikimasi adekvačios miokardo reperfuzijos [16].

Kadangi lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimas yra svarbiausia išeminio-reperfuzinio miokardo pažeidimo grandis, nuo kurios labai priklauso greitesnis miocitų struktūros ir vientisumo praradimas, sutrikusi miokardo kontraktinė funkcija, platesnio infarkto ploto išsivystymas, daugelis eksperimentiniuose ir klinikiniuose darbuose naudotų farmakologinių priemonių buvo skirtos būtent apsaugoti nuo šio fenomeno ar jį gydyti. Lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas pasižymi progresuojančia, dvifaze – ankstyvąja ir vėlyvąja – eiga. Kai ženkliai sutrikusi miokardo perfuzija nustatoma iš karto po reperfuzijos – tai ankstyvoji fazė, trunkanti iki 15–20 min. Vėlyvoji fazė – vis didėjantis ir gilėjantis perfuzijos sutrikimas nustatomas iki 48 val. atvėrus VA spindį, kurio okliuzija sąlygojo STŪMI. Kadangi šio fenomeno pasireiškimą lemia daugelis veiksnių ir jų tarpusavio sąveika, ieškoma priemonių, kurios pasižymėtų daugeliu veikimo mechanizmu (pleotropiniu poveikiu), slopinančių daugelį šį fenomeną sukeliančių veiksnių.

1.2.2.1. Jonų kanalų modulatoriai

Išeminio-reperfuzinio miokardo pažeidimo patofiziologijoje didelę reikšmę turi sutrikusi jonų kanalų veikla ir pakitusi intraląstelinė, ekstraląstelinė jonų koncentracija bei pH (rūgštingumo) terpė. Slopinant Na^+/H^+ keitiklio veiklą, reguliuojama intraląstelinė pH terpė ir Ca^{2+} jonų koncentracija, slopinamas jų patekimas į ląstelę. Atliekant eksperimentinius tyrimus *in vitro* ir su gyvūnais, nustatytas teigiamas Na^+/H^+ keitiklio veiklą

slopinantis eniporido poveikis mažinant infarkto dydį [70,71], tačiau klinikinio atsitiktinės atrankos *ESCAMI* tyrimo metu (1389 pacientai) Na^+/H^+ keitiklio veiklą slopinančio, infarkto dydį mažinančio ir klinikines baigtis gerinančio eniporido poveikio nebuvo nustatyta [72]. Prieštaringi rezultatai gauti apsaugai nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo skiriant nuo K^+ jonų priklausomos ATF-azės atidariklio nikorandilio, reguliuojančio intraląstelinę Ca^{2+} jonų koncentraciją, slopinančio laisvųjų radikalų susidarymą, pasižymintį vazodilataciniu poveikiu. *Ishii* ir kt. [73] nustatė mikrocirkuliaciją ir klinikines baigtis gerinantį nikorandilio poveikį, o atlikus didesnės apimties klinikinį tyrimą (*Kitakaze* ir kt.) (545 pacientai) [74], šio vaisto teigiamo poveikio mažinant infarkto dydį ir mirštamumą nekonstatuota. Prieštaringi rezultatai gauti ir skiriant kalcio kanalų blokatorius, pvz., verapamilį ar diltiazemą. Nustatyta, kad šie medikamentai gerina kraujo tėkmę stambiosiose VA, tačiau ar pagerina miokardo perfuziją – atliktų darbų nėra. Be to, šie medikamentai ŪMI metu turi būti naudojami labai atsargiai, nes pasižymi ir nepageidaujamu poveikiu – slopinančiu miokardo kontraktiškumą ir širdies automatizmą (neigiamu inotropiniu ir chronotropiniu), blokuojančiu atrioventrikulinį laidumą.

1.2.2.2. Metabolizmo modulatoriai. Gliukozės–insulino–kalio terapija

Papildant reperfuzinę terapiją gliukozės–insulino–kalio (GIK) terapija, buvo tikimasi pagerinti miokardo medžiagų apykaitą aktyvuojant anaerobinę glikolizę, padidinant energetinių medžiagų (ATF) kiekį ląstelėje, mažinant laisvųjų riebiųjų rūgščių susidarymą, tačiau didelės imties klinikinį tyrimų *CREATE–ECLA* (20201 pacientas) ir *DIGAMI 2* rezultatai nepatvirtino šios terapijos naudos apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį mažinant [75], nes trisdešimties dienų stebėjimo laikotarpiu mirštamumo, staigios mirties, kardiogeninio šoko ir pakartotinio miokardo infarkto dažnis tiriamojoje pacientų grupėje nesiskyrė nuo šių klinikinį baigčių dažnio kontrolinėje pacientų grupėje.

1.2.2.3. Neutrofilų ir komplemento sistemos aktyvumo modulatoriai

Klinikinių darbų, kurių metu buvo tiriamas neutrofilų susitelkimą ir aktyvumą, adhezijos molekulių raišką mažinantis monokloninių antikūnų CD18, CD11 poveikis [76], komplemento sistemos aktyvumą slopinančio pekselizumabo (*Pexelizumab*) – monokloninio antikūno prieš komplemento C5 komponentą – veikimas [77], gauti rezultatai nepatvirtino šių farmakologinių priemonių efektyvumo siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, sumažinti infarkto dydį bei pagerinti artimuosius gydymo rezultatus.

1.2.2.4. Antioksidantai

Miokardo išemijos metu padidėjęs oksidacinis stresas susilpnina nitrooksido neutrofilų susitelkimą, superoksido radikalų susidarymą slopinantį ir vazodilacinį poveikį. Reperfuzijos metu sukelta miokardo hiperoksigenacija – vienas iš pagrindinių veiksnių, sąlygojančių poišeminę KS dilataciją ir remodeliaciją. Reperfuzinei hiperoksigenacijai pasireikšti didelės įtakos turi sumažėjusi NO gamyba. Atlikus tarptautinį multicentrinį atsitiktinės atrankos *TRIUMPH* tyrimą, kurio metu buvo skiriamas NO sintazės inhibitorius sergantiems ūMI ir pasireiškus kardiogeniniam šokui, konstatuotos nepalankios baigtys siekiant sumažinti mirštamumą 30 dienų ir 6 mėn. laikotarpiu, palyginti su atitinkamomis baigtimis kontrolinėje grupėje [78]. Panašūs nepalankūs rezultatai gauti ir atlikus mažesnės apimties tyrimus, kurių metu buvo skiriami ir kiti oksidacinį stresą mažinantys preparatai [79,80].

1.2.2.5. Trombocitų aktyvumo modulatoriai

Reperfuzijos metu padidėjęs trombocitų aktyvumas, jų sukibimas sąlygoja distalinių VA segmentų mikroembolizaciją, mikrocirkuliacijos struktūrinio vientisumo ir funkcijos pažeidimą. Glikoproteinų IIb/IIIa

receptorių inhibitoriai, slopinantys trombocitų aktyvumą ir sukibimą, manoma, gali turėti teigiamos įtakos mažinant išeminių-reperfuzinį pažeidimą ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą. Klinikiniais tyrimais įrodyta tik abciksimabo (*Abciximab*) miokardo perfuziją ir atokiuosius gydymo rezultatus gerinanti, pakartotinių išeminių įvykių riziką mažinanti klinikinė nauda leidžiant šį vaistinį preparatą STŪMI sergantiems pacientams, kuriems IRA spindis atveriamas PKI būdu [81–86]. Tačiau, ar ši Iib/IIIa receptorių inhibitoriaus nauda susijusi su reperfuzinio pažeidimo slopinimu, iki galo nėra aišku, nes didelės imties (2082 pacientai, sergantys STŪMI) CADILLAC tyrimo [87], kurio metu vienai pacientų grupei tik PKI metu papildomai buvo leidžiamas abciksimabas, kitai – atliekama PKI be papildomos farmakologinės terapijos, rezultatai neparodė teigiamo Iib/IIIa receptorių inhibitoriaus poveikio gerinant miokardo perfuziją. Taigi, remiantis Europos kardiologų draugijos darbo grupės rekomendacijomis, iš visų Iib/IIIa receptorių inhibitorių tik abciksimabas rekomenduojamas sergantiems STŪMI apsaugoti nuo reperfuzinio pažeidimo ar jį slopinti ir kaip lėtos ar nutrūkusios tėkmės prevencijos priemonė (rekomendacijų klasė Iia, įrodymų lygis B).

1.2.2.6. Adenozinas

Tai vienas iš efektyviausių preparatų, kurio išeminių-reperfuzinį pažeidimą slopinantis poveikis konstatuotas atliekant eksperimentinius [88–94] ir klinikinius tyrimus [10,95–101]. Tai endogeninis nukleozidas, didelė jo dalis susidaro skylant adenozino trifosfatui, didžiausia jo koncentracija nustatoma miocituose ir endotelio ląstelėse. Jungdamasis ir aktyvuodamas keturių rūšių adenozino receptorių – A_1 , A_{2A} , A_{2B} ir A_3 , esančius ant daugelio ląstelių paviršiaus, sukelia įvairius fiziologinius procesus, kurie yra reikšmingi mažinant miokardo išeminių-reperfuzinį pažeidimą ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą. Reperfuzinį pažeidimą slopinantis adenozino poveikis (pleotropinis poveikis) siejamas su priešuždegiminiu, antitrombocitiniu, antineutrofiliniu, vazodilataciniu veikimu, Ca^{2+} jonų ir laisvųjų deguonies

radikalų patekimo į ląsteles mažinimu, išankstiniu ir vėlyvuuoju miokardo bei mikrocirkuliacijos paruošimo deguonies trūkumui (*pre-conditioning* ir *post-conditioning*) mechanizmais. Veikdamas per A_{2A} receptorių, sukelia nuo NO nepriklausomą vazodilataciją, slopina neutrofilų prisijungimą prie endotelio ląstelių, jų aktyvumą, ekstravazalinę migraciją į aplinkinius miocitus, superoksido anijonų, proteazių, mieloperoksidazės, uždegimo mediatorių (citokinių) išskyrimą, laisvųjų deguonies radikalų gamybą. Vystosi ne toks ryškus uždegiminis procesas, mažesnis ląstelių struktūrinis pažeidimas bei lizė. Jungdamasis ir aktyvuodamas A_{2A} receptorių, esančius ant trombocitų ir endotelio ląstelių paviršiaus, adozinas slopina trombocitų sukibimą bei agregaciją, vazokonstrikcinių medžiagų tromboksano A_2 , angiotenzino II, trombocitų aktyvuojančio faktoriaus, endotelino-1, norepinefrino ir prokoaguliacinių medžiagų – proteino S, plazminogeno aktyvatoriaus, trombomodulino, V, VIII krešėjimo faktorių ir audinių faktoriaus – išskyrimą, slopina vazokonstrikciją ir trombocitų–leukocitų agregatų susidarymą. Veikdamas per A_1 receptorių, adozinas atidaro nuo ATF priklausomus K^+ kanalus (K_{ATF}), todėl suintensyvėja K^+ jonų patekimas į miocitus, dėl to mažėja Ca^{2+} jonų patekimas į ląsteles ir intraląstelinio kalcio koncentracija; slopina lipolizę ir stabilizuoja ląstelių membranas. Stimuliuodamas A_{2B} receptorių adozinas skatina angiogenezę, slopina lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją, migraciją ir ekstraląstelinio užpildo formavimąsi. Dėl šio veikimo mechanizmo adozinas, manoma, turėtų slopinti intimos-medijos hiperplaziją ir proliferaciją, taigi ir restenozijų dažnį po PKI ir stentavimo. Be to, papildomai naudojamas egzogeninis adozinas greitai atkuria energetines atsargas (ATF) išemijos pažeistuose, bet dar gyvybinguose miocituose, pagerina gliukozės įsisavinimą ir anaerobinę glikolizę [11]. Yra atlikta labai nedaug klinikinių tyrimų, ir juose gauti prieštaringi rezultatai apie reperfuzinę terapiją papildančio adozino poveikį mažinant infarkto dydį, gerinant KS funkcijos atsistatymą ir atokiuosius gydymo rezultatus [102–108].

Garratt ir kt. vieni pirmųjų atliko klinikinį tyrimą [96], kurio metu sergantiems ŪMI 35 pacientams (57% pacientų sirgo priekinės KS sienelės

ŪMI) buvo leidžiamas adenzinas. Iš karto po PKI atlikta 1 val. trukmės intraveninė 70 µg/kg/min adenzino, derinamo su lidokainu, infuzija. Tyrimo tikslas – įvertinti intraveninio adenzino saugumą ŪMI metu. Trumpalaikė hipotenzija pasireiškė 3 pacientams, kuriems teko mažinti adenzino dozę. Nė vienam pacientui nenustatyta ženklios atrioventrikulinės (AV) blokados (II^o–III^o) ir širdies susitraukimų dažnio (ŠSD) kitimų. Taigi šiame tyrime adenzino naudojimas sergantiems ŪMI buvo saugus.

Marzilli ir kt. [101] atliko klinikinį tyrimą, įtraukdami 56 pacientus, sergančius STŪMI (50% buvo sergantys priekinės KS sienelės STŪMI), kuriems per pirmąsias 2 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios atlikta PKI. Pusei iš jų intervencijos metu buvo atliekama smūginė 4 mg adenzino injekcija į IRA prieš pat kraujagyslės spindžio atvėrimą, kontrolinėje grupėje – 4 ml fiziologinio tirpalo smūginė injekcija. Praėjus 30 min. po PKI TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmė reikšmingai dažniau nustatyta tiriamajoje grupėje, palyginti su TIMI 3 laipsnio kraujo tėkme kontrolinėje grupėje. Atliekant dvimatės echokardiografijos (2DE) tyrimą po vienos savaitės, tiriamųjų grupėje taip pat nustatytas reikšmingai geresnis segmentinės KS kontraktinės funkcijos atsistatymas, palyginti su šiuo rodikliu kontrolinėje pacientų grupėje.

M.R. Fokkema ir kt. [109] atliko atsitiktinės atrankos tyrimą (448 pacientai), siekdami įvertinti papildomai į VA suleidžiamo didesnėmis (dvi po 120 µg smūginės injekcijos į VA po trombų aspiracijos ir po stentavimo) nei Europos kardiologų draugijos rekomenduojamos (30–60 µg) dozėmis adenzino poveikį gerinant miokardo perfuziją pacientams, sergantiems STŪMI. Pirminis reperfuzinio gydymo rezultatas – išliekantis ST segmento nukrypimas < 0,2 mV 1 val. laikotarpiu po PKI buvo panašus tiriamajoje ir placebo grupėse (atitinkamai 46,2% ir 52,2%, p = ns). Antriniai gydymo rezultatai – visiškas EKG ST segmento normalizavimasis (>70%, palyginti su ST segmento pakilimu pradinėje elektrokardiogramoje), TIMI kraujo tėkmės laipsnis IRA, MBG laipsnis, infarkto dydis, nustatytas vertinant širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų koncentraciją kraujyje, klinikinės baigtys

30 dienų laikotarpiu (pakartotinis MI ar PKI) – taip pat nesiskyrė abiejose pacientų grupėse.

Į prospektyvinį multicentrinį atvirą AMISTAD I (angl. *Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine*) tyrimą [97] buvo įtraukti 236 pacientai, sergantys priekinės arba apatinės KS sienelės ŪMI. Visiems per pirmąsias 6 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios buvo atlikta trombolizė. Pusei iš jų reperfuzinės terapijos metu papildomai atlikta 70 µg/kg/min 3 val. trukmės intraveninė adenzino kartu su lidokainu infuzija. Pirminis reperfuzinio MI gydymo rezultatas – šeštą dieną po gydymo atlikus miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją nustatytas infarkto dydis. Adenzino grupėje nustatytas reliatyvus 33% infarkto dydžio sumažėjimas (atitinkamai 13% ir 9,5%, $p = 0,03$), o sergantiems priekinės KS sienelės ŪMI infarkto dydis sumažėjo net 67% (atitinkamai 15% ir 45,5%, $p = 0,014$). Pažymėtina, kad antriniai galutiniai gydymo rezultatai – intrahospitalinės klinikinės baigtys (mirtis, pakartotinis miokardo infarktas, kardiogeninis šokas, širdies nepakankamumas ar insultas) – statistiškai reikšmingai nesiskyrė abiejose tyrimo grupėse.

Į kitą dvigubai aklą atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamą AMISTAD II tyrimą [98,103,110] buvo įtraukta 2118 pacientų, sergančių tik priekinės KS sienelės ŪMI. Per pirmąsias 6 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios 58% pacientų atlikta trombolizė, 40% pacientų IRA spindis atvertas PKI būdu. Reperfuzinės terapijos metu atlikta 50 µg/kg/min arba 70 µg/kg/min intraveninė 3 val. trukmės adenzino infuzija. Pirminis sudėtinis gydymo rezultatas – mirštamumas, širdies nepakankamumas (ŠN), pakartotinė hospitalizacija dėl progresuojančio ŠN 6 mėn. laikotarpiu statistiškai reikšmingai nesiskyrė abiejose adenzino grupėse, palyginti su šiuo kriterijumi placebo grupėje. Antrinis gydymo rezultatas – infarkto dydis, nustatytas atliekant MPRKT, statistiškai reikšmingai buvo mažesnis tik didelių intraveninio adenzino dozių (70 µg/kg/min) pacientų grupėje, palyginti su infarkto dydžiu placebo grupėje (atitinkamai 11% ir 27%, $p = 0,02$), o mažesnių adenzino dozių (50 µg/kg/min) grupėje infarkto dydis reikšmingai

nesiskyrė nuo infarkto dydžio placebo grupėje (atitinkamai 23% ir 27%, $p = 0,41$). Atlikus šio tyrimo *post hoc* analizę siekiant išsiaiškinti adenzino, leidžiamo per pirmąsias 3 val. nuo simptomų atsiradimo pradžios, efektyvumą gerinant kliniškes baigtis, nustatyta, kad 1 mėn. ir 6 mėn. išgyvenamumas, taip pat ir pirminis sudėtinis gydymo rezultatas statistiškai reikšmingai geresni abiejose grupėse pacientų, kuriems reperfuzijos metu naudotas adenzinas, palyginti su išgyvenamumu ir pirminiu sudėtinu gydymo rezultatu placebo grupėje. Iš šio tyrimo rezultatų nėra aišku, kodėl teigiamas adenzino poveikis konstatuotas pacientams, kuriems atlikta trombolizė, o ne PKI; kodėl kliniškes baigtys geresnės skiriant ir mažas, ir dideles adenzino dozes per pirmąsias 3 val. nuo MI pradžios, o infarkto dydis statistiškai reikšmingai mažesnis tik didesnių adenzino dozių grupėje.

Prospektyvinio atsitiktinės atrankos placebo kontroliuojamo didelės imties ATTAC (angl. *Attenuation of Cardiac Complications Trial*) tyrimo [100] metu ūMI sergantiems 608 pacientams atliekant reperfuzinę trombolizinę terapiją papildomai buvo atliekama intraveninė 6 val. trukmės nedidelių ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) adenzino dozių infuzija. Pirminis gydymo rezultatas – bendrosios ir segmentinės KS kontraktinės funkcijos vertinimas dvimatės echokardiografijos metodu praėjus 4 dienoms po reperfuzijos. Tyrimas nutrauktas anksčiau laiko negavus teigiamo adenzino poveikio gerinant KS kontraktinę funkciją. Tačiau tyrėjai suformulavo išvadą, kad rezultatai tokie nepalankūs dėl per ankstyvo KS kontraktinės funkcijos vertinimo, taip pat daugelis pacientų sirgo ne priekinės KS sienelės ūMI, kai infarkto dydis nustatomas mažesnis, KS išstūmimo frakcija (KSIF) didesnė, palyginti su šiais parametrais sergančiųjų priekinės KS sienelės ūMI grupėje.

Taigi, nustatydami adenzino, kuriuo papildoma reperfuzinė terapija, efektyvumą siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti, turime vertinti ne tik miokardo pažeistos perfuzijos plotą, tai yra lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimą ūMI metu, bet ir KS kontraktinę (bendrąją ir segmentinę) funkciją, galutinį infarkto dydį praėjus keliems mėnesiams po reperfuzinio MI gydymo.

Apibendrinus atliktų tyrimų rezultatus ir išvadas ir įvertinus tai, kad pasaulyje atliekama nemažai tyrimų, skirtų miokardo apsaugos nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo optimalių priemonių paieškai, vis dėlto iškyla daug neatsakytų klausimų: apie tam tikrų veiksnių, pvz., prieš MI buvusios krūtinės anginos, naudojamų medikamentų, KV rizikos veiksnių, kolateralinės kraujotakos įtaką galutiniam infarkto dydžiui; kada yra tinkamiausias laikas vertinti išeminį-reperfuzinį miokardo pažeidimą ir galutinį infarkto dydį; kokios yra saugios ir efektyvios adenozino – šiuo metu, manoma, efektyviausio farmakologinio preparato, apsaugančio nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo – dozės; koku būdu naudoti adenoziną ŪMI metu.

Vertinant reperfuzinę terapiją papildančių priemonių efektyvumą siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, ir taip sumažinti lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimo riziką, reikalingi tikslūs, nesusiję su paciento rizika (nepavojingi) diagnostiniai vaizdinimo tyrimai.

1.3. Tyrimų metodai miokardo reperfuzijai bei lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenui nustatyti

1.3.1. Invaziniai tyrimų metodai

Adekvati, laiku atlikta miokardo reperfuzinė terapija – pagrindinis ŪMI gydymo metodas, kuris padeda išsaugoti didesnę nepažeisto miokardo plotą, gerina artimuosius bei atokiuosius gydymo rezultatus. Išeminis-reperfuzinis miokardo pažeidimas, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimas, apsaugos nuo šio fenomeno būdai ir nustatymo metodai – viena aktualiausių šių dienų problemų gydant pacientus, sergančius STŪMI. Nepavėluotas prevencijos priemonių panaudojimas, šių priemonių efektyvumo įvertinimas susijęs su tikslia, paprasta lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno diagnostika. Kaip minėta anksčiau, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas nustatomas, kai iš karto po sėkmingos PKI procedūros angiografiškai registruojama TIMI < 3

laipsnio kraujo tėkmė arba, esant TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmei, nustatomas MBG 0–1 laipsnis arterijoje, kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI [111].

Vienas iš paprasčiausių lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno nustatymo būdų – antegradinės tėkmės VA vertinimas TIMI laipsniais angiografijos metu. Daugelio autorių [9,38,39] duomenimis, TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmė atkuriama apie 95% pacientų, tačiau tai neužtikrina adekvačios miokardo reperfuzijos, todėl mirštamumas 1 mėn., vienerių ir trejų metų laikotarpiu siekia atitinkamai 5%, 9% ir 13%. Taigi angiografinis TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmės VA kriterijus neturi didesnės prognozinės reikšmės. Be to, nors daugelį metų pusiau kiekybinis VA koronarinės tėkmės TIMI laipsnių vertinimas akimis buvo auksinis standartas nustatant antegradinę tėkmę, t.y. VA praeinamumą po PKI procedūros, tačiau tai nėra tikslus metodas vertinant kraujo tėkmės atstatymą miokardo mikrocirkuliacijos grandyje po reperfuzinio MI gydymo. Ieškoma naujesnių ir tikslesnių tyrimo metodų, rodančių kraujo tėkmę ne tik epikardinėse VA, bet ir smulkiausiose širdies raumens kraujagyslėse [112–114]. Pastaruoju metu jau yra jautresnių ir specifiškesnių angiografinių metodų reperfuzijos adekvatumui įvertinti – tiksliau reperfuzija įvertinama pagal kraujo tėkmės atvertoje VA greitį, išreikštą skaičiumi filmavimo nuotraukų, reikalingų visam rentgenokonstrastinės medžiagos pratekėjimui užfiksuoti (angl. *TIMI count*) [115]. Atlikta nemažai klinikinių tyrimų, skirtų išnagrinėti *TIMI count* nustatymo reikšmingumą vertinant didžiųjų kardiovaskulinių įvykių (mirties, pakartotinio MI, kardiogeninio šoko) dažnį intrahospitaliniu laikotarpiu po reperfuzinio MI gydymo. Taip pat vertintas *TIMI count* metodo vaidmuo prognozuojant atokiausias kliniškes baigtis ir nustatant persirgusių MI pacientų riziką [116–119]. Nustatyta, kad *TIMI count* skaitinė vertė yra pacientų, persirgusių ŪMI, penkių metų išgyvenamumo prognozinis veiksnys, tačiau dešimties metų išgyvenamumui didesnės prognozinės reikšmės neturi, palyginti su kraujo tėkmės TIMI laipsnių vertinimu IRA. Be to, nustatyta, kad vertinant *TIMI count* yra papildomų veiksnių, kaip antai: nitratų vartojimas, didelis širdies susitraukimų dažnis, rentgenokonstrastinės medžiagos suleidimas į VA ne sistolės pradžioje,

lemiančių klaidingai mažą *TIMI count* skaitinę vertę [120]. Taigi vertinant reperfuzijos adekvatumą ir prognozuojant atokiuosius klinikinius MI gydymo rezultatus *TIMI count* metodika, nors ir gana objektyvi, tačiau nėra pranašesnė nei kraujo tėkmės TIMI laipsnių nustatymas IRA.

Tiksliu miokardo reperfuzija gali būti įvertinta nustatius trukmę, per kurią kontrastinė medžiaga išteka ne tik iš IRA, bet ir iš paties miokardo, tai yra nustatius MBG laipsnius. Miokardo perfuzija vertinama 4 laipsniais: MBG 0 nustatomas, kai kontrastinė medžiaga į miokardą visai nepatenka, MBG 1 – kai patenka, tačiau labai ilgai jame užsilieka ir nepasišalina, MBG 2 – kai kontrastas pasišalina per \geq tris širdies ciklus, bet jau kito filmavimo epizodo metu jo nebematyti, ir MBG 3 – kai patekusi į širdies raumenį kontrastinė medžiaga greitai pasišalina net to paties filmavimo metu. Nustatyta, kad MBG laipsnis yra nepriklausomas intrahospitalinio mirštamumo, dvejų metų išgyvenamumo, atokiųjų klinikinių baigčių po intervencinio MI gydymo prognozinis rodmuo [115,121]. MBG laipsnis koreliuoja su infarkto dydžiu, nustatyta MPRKT būdu, tai yra kuo didesnis MBG laipsnis, tuo mažesnis infarkto dydis [122].

Termodiliucijos metodu ar panaudojant doplerinį kateterį galima įvertinti koronarinės tėkmės greitį, sistolinės bei diastolinės koronarinės tėkmės pobūdį, pvz., deceleracijos laiką, ir tėkmės kitimus maksimalios vazodilatacijos (hiperemijos) metu, nustatyti koronarinės tėkmės rezervą angiografijos metu, parodantį vainikinę kraujo tėkmę ne tik stambiosiose epikardinėse VA, bet ir koronarinio medžio mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra miokardo reperfuzijos adekvatumą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą ŪMI metu [123,124].

Tačiau invaziniai lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno tyrimo metodai susiję su papildoma laiko sąnaudą atveriant IRA spindį, didesne pacientų apšvita ir rizika, yra pakankamai brangūs ir ne visada prieinami. Be to, vertinant lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeną iš karto po procedūros ar praėjus mažiau nei 48 val. po PKI gaunami netikslūs, kitų veiksnių nulemti rezultatai, kuriais pasikliauti ir kuriuos interpretuoti nėra pagrindo.

1.3.2. Neinvaziniai tyrimų metodai

Iš neinvazinių tyrimo metodų mokslinėje veikloje bei klinikinėje praktikoje miokardo perfuzijai, jos pažeidimui nustatyti naudojami miokardo kontrastinė echokardiografija (MKE), pozitronų emisijos tomografija (PET), koronarinės tėkmės rezervo nustatymas transtorakalinės echokardiografijos metodu, miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tyrimas panaudojant kontrastinės medžiagos pirmo patekimo į miokardą vaizdinimą, ankstyvą bei vėlyvą kontrastavimą.

1.3.2.1. Miokardo kontrastinė echokardiografija

Klinikinėje praktikoje MKE pirmiausia pradėta naudoti nustatant intrakardinius nuosrūvius, trombus KS ertmėje, taip pat siekiant pagerinti endokardo ribų vaizdinimą vertinant bendrąją ir segmentinę KS funkciją. Prieš maždaug dvidešimt metų MKE buvo pirmasis tyrimo metodas, kuriuo buvo nustatyta, kad antegradinės IRA tėkmės atstatymas ŪMI metu dar neužtikrina adekvačios miokardo reperfuzijos [125]. Atliekant intraveninę ar intrakoronarinę kontrastinę echokardiografiją, galima įvertinti miokardo mikrocirkuliacijos struktūrinį ir funkcinį vientisumą bei miokardo perfuziją, suteikiančių papildomos informacijos apie išlikusį miokardo gyvybingumą, KS funkcijos atsistatymą ir KS remodeliaciją, kurie yra svarbūs prognozuojant klinikines baigtis po ŪMI [126–132]. MKE metu galima įvertinti miokardo perfuzijos sutrikimus prieš IRA spindžio atvėrimą ir po jo, kiekybiškai nustatyti išemijos pažeisto ir „išgelbėto“ miokardo plotą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimo laipsnį [133–136]. *Ito* su kolegomis [38,43] pirmieji MKE būdu nustatė nutrūkusios tėkmės fenomeną po sėkmingo trombolizinio priekinės KS sienelės ŪMI gydymo. MKE buvo atlikta prieš ir iš karto po intraveninės trombolizės. Iš karto po trombolizės 30 iš 39 pacientų (A grupė) nustatytas ženklus echokontrasto telkimasis prieš tai buvusiame išemijos pažeistame miokarde. Kitų 9 (23%) pacientų grupėje (B grupė) perfuzijos sutrikimas išliko nepakitęs (echokontrastas nesitelkė) tiek prieš reperfuziją, tiek

ir po jos, tai yra pasireiškę miokardo lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas. Pirmą dieną po reperfuzijos ir praėjus 1 mėn. visiems pacientams dvimatės echokardiografijos būdu vertinta KS išstūmimo frakcija (KSIF): pacientų, esant išsaugotai miokardo perfuzijai, pradinė KSIF ir jos tolesnis gerėjimas buvo ženkliai didesni ir svyravo nuo 42,3 (11,0)% pirmą parą iki 56,4 (13,4)% praėjus 1 mėn. po reperfuzijos, $p = 0,001$, palyginti su KSIF pokyčiais pacientų grupėje, kurioje iš karto po reperfuzinės terapijos nustatytas lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas: KSIF pagerėjo nuo 34,7 (8,9)% pirmą parą iki 42,7 (8,9)% praėjus 5 mėn., $p = \text{NS}$. Šiuos tyrimo rezultatus patvirtino ir *Kenner* bei jo kolegos [19]. Tyrėjai padarė išvadą, kad sėkmingai atvertas IRA spindis ir atstatyta antegradinė kraujo tėkmė VA (TIMI 3 laipsnio) nerodo reperfuzinės terapijos efektyvumo bei miokardo reperfuzijos adekvatumo ŪMI metu. Remiantis autorių ir apžvelgtos literatūros duomenimis, galima teigti, kad MKE būdu iki 30% ŪMI sergančių pacientų nustatomas lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas nepaisant laiku atliktos ir sėkmingos reperfuzinės terapijos. Be to, atliekant šį tyrimą galima atskirti gyvybingą miokardą nuo randinio audinio, o pagal pažeistos miokardo perfuzijos plotą – prognozuoti bendrosios ir segmentinės KS kontraktinės funkcijos atsistatymą, KS remodeliacijos tikimybę, artimąsias bei atokiausias kliniškes MI baigtis, įvertinti paciento pakartotinio MI, ŠN išsivystymo, kardiovaskulinės mirties riziką po persirgto ŪMI [129,137–139].

1.3.2.2. Pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija

Neinvaziniai tyrimų metodai, kuriais tiesiogiai galima įvertinti koronarinę tėkmę ne tik VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra miokardo perfuziją, tėkmės greitį bei pobūdį, jų kitimus maksimalios vazodilatacijos metu, nustatyti KTR, šiuo metu taikomi mokslinėje ir praktinėje veikloje. Vienas iš jų – pozitronų emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimas naudojant miokardo perfuzijos žymeklius: radioaktyviuoju variu ^{62}Cu žymėtą PTSM (PTSM; angl. *pyruvaldehyde-bis* (*N4-methylthiosemicarbazone*)), radioaktyviuoju azotu ^{13}N žymėtą amoniaką

[¹³N]-NH₃, radioaktyviuoju deguonimi ¹⁵O žymėtą vandenį [¹⁵O]-H₂O. Šiuo tyrimu galima nustatyti ne tik KTR, bet ir apskaičiuoti absoliučią kraujo tėkmę miokarde. PET ypač naudinga esant balansuotam kraujotakos tipui dėl kairiosios vainikinės arterijos (KVA) kamieno susiaurėjimo, sergant trijų vainikinių arterijų liga (3 VAL), o nesant struktūrinių pokyčių epikardinėse VA – nustatant sumažėjusią absoliučią kraujo tėkmę ar sutrikusią KTR dėl mikrocirkuliacinės grandies kraujagyslių funkcijos sutrikimo [140]. Tačiau šis tyrimas susijęs su paciento apšvita, brangus ir ne visur prieinamas, todėl nėra dažnai taikomas klinikinėje bei mokslinėje veikloje.

1.3.2.3. Koronarinės tėkmės rezervo nustatymas transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu

KTR nustatymas atliekant transtorakalinę doplerinę echokardiografiją – tai neinvazinis, greitai atliekamas ir atkartojamas, nesusijęs su paciento apšvita, koronarinės tėkmės greičių ir jų kitimų nustatymas epikardinėse vainikinėse arterijose ramybės ir maksimalios vazodilatacijos metu. Kitaip tariant, KTR – tai koronarinio medžio kraujagyslių sugebėjimas suintensyvinti kraujo tėkmę, tai yra prisitaikyti prie padidėjusių miokardo metabolinių ir deguonies poreikių. Nustatant KTR, galima įvertinti VA susiaurėjimų (stenozių) funkcinį reikšmingumą, o nesant struktūrinių pokyčių epikardinėse VA – sutrikusią smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių (arteriolių ir už jas smulkesnių) vazodilatacinį atsaką, tai yra pažeistą mikrocirkuliacinės grandies struktūrinį bei funkcinį vientisumą, taigi ir miokardo perfuziją. Yra atlikta klinikinių tyrimų, kuriuose sutrikusios miokardo perfuzijos (lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno) išplitimo laipsnis po sėkmingo ŪMI reperfuzinio gydymo buvo tiriamas nustatant tam tikrus koronarinės tėkmės pokyčius neinvazinės transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu. Buvo nustatyta, kad sumažėjęs KTR (KTR < 2), sutrumpėjęs koronarinės tėkmės diastolinio komponento deceleracijos laikas (< 600 ms), pagreitėjusi diastolinė tėkmė, sulėtėjusi ar reversinė sistolinė tėkmė rodo, kad yra sutrikusi miokardo perfuzija ir pasireiškia lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomenas [141–144].

1.3.2.4. Miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija

Vertinant reperfuzinės terapijos efektyvumą ŪMI metu daugelyje ankstesnių klinikinių tyrimų kaip galutiniai reperfuzinio gydymo rodikliai buvo pasirenkami bendroji ir segmentinė KS kontraktinė funkcija, KS galinis sistolinis ir diastolinis tūriai, ankstyvasis kraujo tėkmės atkūrimas IRA ir kraujo tėkmės vertinimas TIMI laipsniais bei klinikinės baigtys, tarp kurių svarbiausios – ankstyvasis ir vėlyvasis mirštamumas. Tačiau nustatant bei lyginant tam tikrų reperfuzijos metodų pranašumus ir naudojant mirštamumą kaip galutinį gydymo rodiklį, reikalingi labai didelių imčių (iki 5000–6000 pacientų) ir ilgo stebėjimo laikotarpio klinikiniai tyrimai [145]. Todėl pastaraisiais metais daugelyje klinikinių tyrimų naudojami „surogatiniai“ ankstyvojo bei vėlyvojo mirštamumo rodikliai, tokie kaip pažeistos miokardo perfuzijos ploto (bendrojo perfuzijos defekto) nustatymas ŪMI metu, galutinio infarkto dydžio nustatymas atokiuoju MI laikotarpiu miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos metodu [146]. ŪMI metu nustatant BPD, tai yra pažeistos miokardo perfuzijos plotą, rodantį lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimą po laiku atlikto reperfuzinio MI gydymo, KS išstūmimo frakciją, KS galinį sistolinį bei diastolinį tūrius, galima įvertinti tolesnę didžiųjų kardiovaskulinių įvykių – mirties, pakartotinio MI – riziką. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, MPRKT metodu nustatytus BPD > 15–20%, KSIF < 40%, KS galinį sistolinį tūrį < 70 ml, pacientai priskiriami labai didelės kardiovaskulinių įvykių rizikos grupei [146,147]. Atliekant krūvio MPRKT ŪMI metu prieš reperfuziją nustatytas išemijos ploto dydis lemia ne tik tolesnės gydymo taktikos pasirinkimą (intensyvaus medikamentinio ar intervencinio), bet leidžia prognozuoti tolesnes klininkines baigtis [148–153]. Atlikus prospektyvinį multicentrinį INSPIRE (angl. *Adenosine Sestamibi PostInfarction Evaluation*) tyrimą [154], į kurį buvo įtraukti sergantys STŪMI ar ŪMI nesant ST segmento pakilimo (NSTŪMI), kliniškai stabilūs 728 pacientai, kuriems 10 dienų laikotarpiu nuo MI pradžios netaikytas intervencinis gydymas, iškelta hipotezė, kad ankstyvuojū ŪMI

laikotarpiu atliktos krūvio ir ramybės metu MPRKT rezultatai gali būti pagrindas prognozuojant kardiovaskulinių įvykių – kardiovaskulinės mirties ar pakartotinio MI – riziką 1 metų laikotarpiu ir nulemti tolesnės gydymo – intensyvaus medikamentinio ar intensyvaus medikamentinio ir intervencinio – taktikos pasirinkimą. Tyrimo metu buvo vertinami BPD, išemijos plotas, KSIF. Nustatyta, kad kardiovaskulinių įvykių dažnis 1 metų laikotarpiu statistiškai reikšmingai didesnis pacientų grupėje, kuriems atliekant MPRKT nustatytas BPD > 20%, išemijos plotas > 10%, KSIF ≤ 35%, palyginti su grupe pacientų, kurių minėti KS funkcijos bei perfuzijos parametrai buvo geresni (atitinkamai 11,6% ir 1,8%, p < 0.0001).

1.3.2.5. Magnetinio rezonanso tyrimas

Širdies magnetinio rezonanso tyrimu (MRT), taikant kontrastinės medžiagos pirmo patekimo į miokardą vaizdinimą, ankstyvąjį bei vėlyvąjį kontrastavimą, galima įvertinti ne tik reperfuzinės terapijos efektyvumą, miokardo reperfuziją, lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą ŪMI metu [155–157], bet ir nustatyti infarkto zonos išplitimą KS sienelėje, galutinį infarkto dydį [158–160], išsaugotą bendrąją ir segmentinę KS kontraktilinę funkciją (kontraktilinį rezervą) [161,162] bei miokardo gyvybingumą atliekant mažų dobutamino dozių testą MR tyrimo metu. Tačiau šis tyrimas labai brangus, ne visur prieinamas, be to, susijęs su didelėmis laiko sąnaudomis, todėl, tiriant pacientus ŪMI metu, tai ne pirmo pasirinkimo tyrimo metodas, kai siekiama nustatyti reperfuzinės terapijos efektyvumą.

1.3.2.6. Elektrokardiografiniai pokyčiai vertinant reperfuzijos efektyvumą

Manoma, kad visiškas ST segmento pakilimo normalizavimasis elektrokardiogramoje (EKG) po pirminės PKI ŪMI metu, tai yra ST segmento nusileidimas ≥ 70%, palyginti su ST segmento pakilimu pradinėje EKG, tebėra vienas iš paprasčiausių, populiariausių ir prieinamiausių kriterijų, rodančių efektyvų antegradinės koronarinės tėkmės atstatymą IRA ir nekomplikuotą poinfarktinę eigą [163]. Nedidelės imties klinikinių tyrimų, kurių metu buvo

nagrinėtas ST segmento normalizavimasis po trombolizinio ar intervencinio ŪMI gydymo, rezultatai rodo, kad EKG ST segmento nusileidimo dydis tiesiogiai koreliuoja su KS išstūmimo frakcija, infarkto dydžiu, vertintu pagal miokardo pažeidimą rodančių žymenų – kreatino kinazės (KK), kreatino kinazės MB izofermento (KK-MB), troponino I – koncentraciją kraujyje [143,164–166]. Tačiau ilgą laikotarpį nebuvo atlikta klinikinių darbų iširti koreliacijai tarp ST segmento normalizavimosi dydžio ir kraujotakos atstatymo mikrocirkuliacijos grandyje (miokardo reperfuzijos). Vienas pirmųjų tokių tyrimų – multicentrinis AMICI tyrimas (angl. *Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging*) [129], kurio tikslas buvo nustatyti miokardo pažeistos perfuzijos plotą, įvertintą naudojant kontrastinę echokardiografiją pirmą parą po reperfuzijos, išanalizuoti klinikinių (EKG ST segmento $\geq 70\%$ normalizavimąsi, maksimalią KK koncentraciją kraujyje) ir angiografinių (kraujo tėkmės TIMI ir MBG laipsnius IRA) parametrų vertę prognozuojant KS remodeliaciją atokiuoju MI laikotarpiu. Daugialypės logistinės analizės metodu nustatyta, kad tik TIMI < 3 laipsnio kraujo tėkmė IRA ir MPP plotas $> 25\%$ yra nepriklausomi KS remodeliacijos prognoziniai veiksniai, o visiškai ST segmento normalizavimasis ($\geq 70\%$), maksimali KK koncentracija kraujyje ir MBG laipsnis IRA nesiskyrė pacientų grupėje, kurioje nustatyta KS remodeliacija, nuo grupės, kurioje remodeliacijos nenustatyta. Panašūs rezultatai gauti ir atlikus kitus mažesnės apimties klinikinius tyrimus [36,167,168]. Taigi, apžvelgiant atliktų darbų duomenis, gauti prieštaringi rezultatai nustatant ST segmento normalizavimosi dydžio sąsają su miokardo reperfuzinės terapijos efektyvumu ir adekvatumu, įvairiais KS funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo parametrais.

Žinoma, kad kuo skubiau nuo simptomų atsiradimo pradžios atvertas IRA spindis atliekant PKI, laiku pradėtas vaistų nuo išemijos naudojimas, rizikos veiksnių korekcija yra pagrindiniai būdai, mažinantys lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir išplitimą ir taip išsaugantys mikrocirkuliacijos struktūrinį bei funkcinį vientisumą, užtikrinantys adekvačią miokardo reperfuziją ir mažesnę pažeisto miokardo plotą. Tačiau apžvelgus

mums prieinamos literatūros duomenis, galima teigti, kad laiku atliktas ir sėkmingas koronarinės tėkmės atstatymas IRA net iki 50–80% pacientų dar neužtikrina adekvačios miokardo reperfuzijos, ypač sergantiems priekinės KS sienelės STŪMI. Pasireiškia išeminis-reperfuzinis pažeidimas, sąlygojantis tolesnę nepalankią ŪMI eigą. Apibendrinant mechaninių ir farmakologinių priemonių, naudotų siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti, klinikinių tyrimų rezultatus, galima teigti, kad daugiausia vilčių teikia papildomas adenzino naudojimas atveriant arterijos spindį, kurio okliuzija sąlygojo STŪMI. Tačiau šio preparato išeminį-reperfuzinį pažeidimą slopinantis poveikis dar netirtas sergantiems išimtinai tik vienos VA (priekinės nusileidžiančios šakos) liga. Taip pat toks adenzino poveikis dar netirtas tik priekinės KS sienelės STŪMI sergančiųjų grupėje, į kurią būtų atrinkti pacientai pagal labai apibrėžtus įtraukimo į tyrimą kriterijus: krūtinės anginos simptomų prieš ŪMI nebuvimas, panašūs KV ligų rizikos veiksniai, panašūs klinikiniai bei angiografiniai požymiai. Be to, visų pirma, reperfuzinės terapijos efektyvumas daugelyje tyrimų vertintas netinkamu laiku, tai yra praėjus mažiau nei 48 val. po reperfuzijos, o klinikiniais darbais nustatyta, kad išeminis-reperfuzinis pažeidimas yra dinaminis procesas, kuris maksimaliai pasireiškia per pirmąsias 2 paras atvėrus arterijos spindį, kurio okliuzija sąlygojo STŪMI.

Antra, išeminis-reperfuzinis pažeidimas literatūroje aprašytuose klinikiniuose tyrimuose vertintas įvairiais (invaziniais ir neinvaziniais) tyrimų metodais, kurie kasdienėje klinikinėje praktikoje netaikomi, ne visur prieinami ir yra brangūs. Tad svarbu nustatyti neinvaziniu vaizdinimo metodus, kurie plačiai naudojami klinikinėje praktikoje, tikslumą vertinant reperfuzinės terapijos adekvatumą ir efektyvumą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir išplitimą, šio fenomeno įtaką KS kontraktilinei funkcijai ir galutiniam infarkto dydžiui po reperfuzinio MI gydymo praėjus keliems mėnesiams.

2. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

2.1. Tiriamųjų grupės

Dalyvauti tyrime buvo pasiūlyta pirmą kartą priekinės KS sienelės STŪMI susirgusiems pacientams, kurie nuo 2009 metų vasario mėn. iki 2010 metų gegužės mėn. gydėsi Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos (KRIT) skyriuje ir kuriems buvo indikuotina neatidėliotina vainikinių arterijų angiografija bei pirminė perkutaninė koronarinė intervencija. Į tyrimą įtraukti 46 pacientai. Visiems pacientams atlikus angiografiją nustatyta vienos VA liga – priekinės nusileidžiančios šakos (PNŠ) okliuzija/subokliuzija, o kitose VA hemodinamiškai reikšmingų struktūrinių pokyčių nenustatyta. 11 pacientų atveriant vainikinės arterijos, tai yra priekinės nusileidžiančios šakos, kurios spindžio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės KS sienelės STŪMI, reperfuzinė terapija (PKI ir stentavimas) papildyta adenzinu, suleistu naudojant pastovią 70 µg/kg/min intraveninę infuziją ir tris smūgines injekcijas po 1 mg tiesiai į VA (tiriamoji grupė). Kitiems 35 pacientams atlikta PKI ir stentavimas nenaudojant adenzino (kontrolinė grupė). Po PKI iš kontrolinės grupės išbraukti 7 pacientai, nes jiems PKI metu pradėtas skirti trombocitų glikoproteinų (GP) IIb/IIIa receptorių inhibitorius eptifibatidas siekiant pagerinti kraujo tėkmę vainikinėje arterijoje (PNŠ), kurios spindis buvo atvertas. Taigi mūsų tyrimo kontrolinę grupę sudarė 28 pacientai. Visi asmenys atitiko žemiau išvardytus įtraukimo į tyrimą kriterijus.

2.2. Pacientų 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.) [169] ir patvirtintais STŪMI diagnostiniais kriterijais:

- Skausmas krūtinėje, užtrukęs ≥ 20 min.,
 - Elektrokardiogramoje ST segmento pakilimas bent dvejose gretimose priekinėse-šoninėse derivacijose (V1–V6, I, aVL) ≥ 0.2 mV vyrams ir ≥ 0.15 mV moterims,
 - Širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų (KK-MB, troponino I) koncentracijos padidėjimas kraujyje daugiau nei viena verte virš 99-to procentilio viršutinės referentinės ribos. Nustatant padidėjusią troponino I koncentraciją, vadovautasi laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kurių įvertis buvo didesnis nei 0,03 $\mu\text{g/l}$. Nustatant padidėjusią KK-MB izofermento koncentraciją kraujyje, vadovautasi laboratorinių žymenų tyrimo rezultatais, kurių įverčiai buvo didesni nei 7,25 $\mu\text{g/l}$ vyrams bei 3,4 $\mu\text{g/l}$ moterims (diagnozė nustatyta gydytojų kardiologų);
3. Anksčiau nepatirtas MI, netaikyta revaskuliarizacija – aortokoronarinių jungčių operacija (AKJO), PKI, kitų gretutinių ligų – galvos smegenų insulto, periferinių arterijų ligos (PAL) – nebuvimas;
 4. Antiagregantų (klopidogrelis) neįvartojimas;
 5. Išimtinai vienos VA, tai yra kairiosios VA liga, esant angiografiškai nustatyti PNs okliuzijai/subokliuzijai ir TIMI 0–1 kraujo tėkmei prieš PKI, kitose VA nesant hemodinamiškai reikšmingų susiaurėjimų ($\leq 50\%$);
 6. PNs spindis atvertas PKI ir stentavimo būdu per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios;
 7. Hemodinaminis stabilumas, gyvybei pavojingų širdies ritmo ir laidumo sutrikimų nebuvimas;
 8. Pasirašyta Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto patvirtinta informuoto asmens sutikimo forma (Nr. 2/019; 2008 02 10).

2.3. Pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijai

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

2.4. Tyrimo eiga

Šis tyrimas atitinka Helsinkio deklaracijos principus (www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf). Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr.2/019, 2008 02 10 (žr. priedą).

Visi tiriamieji dalyvauti tyrime sutiko savanoriškai. Gavus sutikimą dalyvauti šiame tyrime, tiriamasis buvo supažindintas su tolesne numatoma tyrimų eiga.

Tik patekus į KRIT skyrių, visiems pacientams iš karto duota išgerti 300 mg aspirino kramtoma tabletė, suleista 80 VV/kg heparino injekcija į veną (jei to nebuvo padaryta Greitosios medicinos pagalbos darbuotojų), tebesitęsiant skausmui krūtinėje – 4–8 mg morfino injekcija į veną, atlikta deguonies terapija per nazalinį kateterį ar kaukę (2–4 l/min). Atvykus į KRIT skyrių, užrašyta 12-os derivacijų EKG, paimti kraujo mėginiai biocheminiams, miokardo pažeidimą rodančių žymenų (KK, KK-MB, troponino I) ir bendraklinikiniams tyrimams. Įvertinus klinikinę būklę, EKG, paėmus kraujo mėginius, pacientai, jiems sutinkant, nedelsiant buvo siunčiami į Širdies

rentgenochirurgijos skyrių atlikti VA angiografinį tyrimą (koronarografiją). Atlikus diagnostinę dešinėsios ir kairiosios VA angiografiją ir nustatčius vienos VA ligą, tai yra PNŠ spindžio okliuziją/subokliuziją esant TIMI 0–1 laipsnio kraujo tėkmei, nesant hemodinamiškai reikšmingų stenozų kitose VA, pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo priskiriami kontrolinei arba tiriamajai grupei. Pacientams, priskirtiems tiriamajai grupei, iš karto po diagnostinės koronarografijos buvo pradama 70 µg/kg/min intraveninė adenozino infuzija, kuri buvo tęsiama visos PKI metu ir dar 10–15 min. užbaigus procedūrą. Atliekant PKI, iš karto prieš baliono subliūškinimą ar po trombų pašalinimo *EXPORT* kateteriu, prieš stento implantavimą ir iškart po stentavimo papildomai suleistos trys po 1 mg adenozino smūginės injekcijos į PNŠ. Tyrimo metu pacientams leistas adenozinas registruotas Lietuvoje ir Europos Bendrijoje, naudojamas klinikinėje praktikoje (*Adenosin Life Medical*, 5mg/ml, Švedija). Iškart po procedūros vertinta IRA kraujotaka TIMI laipsniais [170], kolateralinė kraujotaka pagal *Rentrop* klasifikaciją [171] (vertino intervencinis kardiologas, atlikęs PKI). Po procedūros praėjus 10–15 minučių, pacientai buvo grąžinami į KRIT skyrių. Remiantis skundais, anamneze, klinikinių tyrimų duomenimis (tiriamajam sutikus, buvo naudojami ligos istorijų, ambulatorinių kortelių duomenys) užpildyta anketa.

Pagal anketą vertinta:

- **Sociodemografiniai duomenys** – amžius, lytis, darbinė situacija, kontaktiniai duomenys;
- **Antropometriniai duomenys** – tiriamųjų ūgis, svoris, kūno masės indeksas (KMI). KMI apskaičiuotas pagal formulę
$$\text{KMI} = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m}^2\text{)};$$
- **Kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai** – rūkymas, dislipidemija, antsvoris/nutukimas, angliavandenių apykaitos sutrikimas (glikemijos sutrikimas nevalgius, gliukozės tolerancijos sutrikimas, cukrinis diabetas), arterinė hipertenzija, fizinis aktyvumas;
- **Persirgtos ar esamos gretutinės ligos, jų trukmė** - periferinių arterijų liga, smegenų kraujotakos sutrikimai;

- **Išeminės širdies ligos anamnezė prieš MI** – įtampos krūtinės angina, persirgęs MI, buvusi revaskuliarizacija;
- **Laikas nuo simptomų (skausmo krūtinėje) pradžios iki:**
 - patekimo į gydymo įstaigą (val.),
 - reperfuzijos pradžios (iki 3 val., 3–6 val., 6–12 val.),
 - skausmo trukmė (min.);
- **Vartoti ir vartojami medikamentai** – β-adrenoreceptorių blokatoriai (BAB), angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI), kalcio kanalų blokatoriai (KKB), trumpo ar ilgo veikimo nitratai, diuretikai, antiaritmikai (amiodaronas), antiagregantai (aspirinas, klopidogrelis), statinai (atorvastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas, fluvastatinas), nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), kiti;
- **Klinikinė būklė** – širdies susitraukimų dažnis, sistolinis (SAKS) bei diastolinis (DAKS) arterinis kraujo spaudimas patekimo į KRIT skyrių metu. Ūminis širdies funkcijos nepakankamumas vertintas remiantis *Killip* klasifikacija [172]:
 - I klasė – nėra stazinių karkalų plaučiuose ar trečiojo širdies tono,
 - II klasė – yra stazinių karkalų plaučiuose, apimančių mažiau nei 50% plaučių ploto, ar girdimas trečiasis tonas,
 - III klasė – plaučių edema (karkalai plaučiuose, apimantys > 50% plaučių ploto),
 - IV klasė – kardiogeninis šokas;
- **Angiografiniai duomenys** – kraujo tėkmė TIMI laipsniais (0–1–2–3) prieš PKI ir po PKI [170](**Klaida! Žymelė neapibrėžta.**), kolateralinė kraujotaka laipsniais (0–1–2–3) [171](**Klaida! Žymelė neapibrėžta.**), anatomiciniai VA penkiolikos segmentų pokyčiai (stenozės):
 - 25–50%
 - >50–75%
 - >75%
 - subokliuzija (99%)
 - okliuzija (100%)

Vertintos komplikacijos PKI metu (disekacija, trombozė, embolizacija, liekamoji stenozė > 20%, nėra komplikacijų), PKI metu naudotos farmakologinės ir/ar mechaninės priemonės (heparinas, nitratai, GP IIb/IIIa receptorių inhibitoriai, adenozinas, lidokainas, trombektomija/aspiracija), stentavimas (stentų skaičius, stentų ilgis, diametras).

2.5. Elektrokardiografinis ištyrimas

Tik atvykus į KRIT skyrių, taip pat 1 val. laikotarpiu po PKI, praėjus 6, 12 ir 24 val. po reperfuzijos registruotos dvylikos derivacijų elektrokardiogramos *Page Writer Trim III (Philips Medical Systems 3000, Andover, USA)* elektrokardiografu. Visose EKG vertintas ST segmento pakilimas 60 ms nuo J taško ir jo normalizavimasis vienoje iš priekinių ir šoninių derivacijų (I, aVL, V1–V6), kurioje registruotas didžiausias ST segmento pakilimas pradinėje EKG. ST segmento pakilimo normalizavimosi dydis (%) apskaičiuotas pagal formulę

$$ST_{\text{(normalizavimasis)}} (\%) = (100\% - \{ST \text{ pakilimas}_{\text{(po PKI)}} / ST \text{ pakilimas}_{\text{(pradinėje EKG)}}\} \times 100\%)$$

Pagal tą pačią formulę [107] galima nustatyti ST segmento normalizavimosi dydį ne tik vienoje, bet visose derivacijose, kuriose registruotas ST segmento pakilimas, apskaičiuojant ST segmento pakilimo ir normalizavimosi sumą ($\sum ST_{\text{(normalizavimasis)}} (\%)$).

Reperfuzinės terapijos efektyvumas vertintas 1 val. laikotarpiu po PKI, nustatant ST segmento normalizavimosi dydį užrašytoje EKG: $\geq 70\%$ – ST segmentas visiškai normalizavosi, 30–70% – normalizavosi iš dalies, $< 30\%$ – ST segmentas nesinormalizavo.

2.6. Dvimatė echokardiografija

Dvimatis echokardiografinis širdies tyrimas – saugus, pigus, plačiai prieinamas, neinvazinis tyrimo metodas, kuriuo vertinama paciento rizika po MI, prognozuojami tolesni kardiovaskuliniai įvykiai remiantis įprastiniais echokardiografiniais parametrais – bendraja bei segmentine KS kontraktiline funkcija, KS tūriais ir šių parametru kitimu atokiuoju MI laikotarpiu. Mūsų tyrimo metu KRIT skyriuje iš karto po reperfuzinės terapijos visiems tiriamiesiems atliktas ultragarsinis širdies tyrimas *Vivid S5 System (GE Healthcare, JAV)* echoskopu naudojant S3 2–4 MHz daviklį. Pacientui pasivertus ant kairiojo šono, kairiąją ranką laikant sulenkus per alkūnės sąnarį ir plaštaką padėjus po galva, vertinta bendroji KS kontraktilinė funkcija (KSIF), KS tūriai, segmentinė kontrakcija. Lokalūs sienelių judesio ir storėjimo ypatumai vertinti remiantis Amerikos echokardiografijos draugijos rekomendacijomis [173]: KS miokardas suskirstytas į 16 segmentų, kurių kiekvieno kontraktilinė funkcija vertinta balais: 1 balas – nesutrikusi kontrakcija, 2 balai – hipokinezė, 3 balai – akinezė, 4 balai – diskinezė. Sudėjus visų segmentų balus ir padalijus iš segmentų skaičiaus, nustatytas sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis (SKPR). KS galinis diastolinis (GDT) ir galinis sistolinis tūriai (GST) apskaičiuoti iš viršūninių keturių ir dviejų širdies ertmių vaizdų, remiantis modifikuotu *Simpson* metodu (diskų metodu). KS išstūmimo frakcija apskaičiuota automatiškai pagal formulę:

$$\text{KSIF (\%)} = (\text{GDT} - \text{GST}/\text{GDT}) \times 100\%$$

2.7. Laboratoriniai tyrimai

Visiems tiriamiesiems tik atvykus į KRIT skyrių paimti kraujo mėginiai nustatyti širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų – KK, KK-MB, troponino I, taip pat C reaktyviojo baltymo (CRB) – koncentracijai. Kraujo mėginiai kartoti praėjus 6, 12 ir 24 (48) val. po reperfuzijos miokardo pažeidimą rodančių žymenų maksimaliai koncentracijai kraujyje nustatyti.

Kraujo mėginiai buvo tiriami Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos Laboratorinės diagnostikos skyriuje. KK, KK-MB izofermento, troponino I, CRB koncentracijos nustatytos naudojant *Abbott diagnostics* (Vokietija) reagentus *Architect systems* analizatoriumi.

2.8. Trimatė echokardiografija

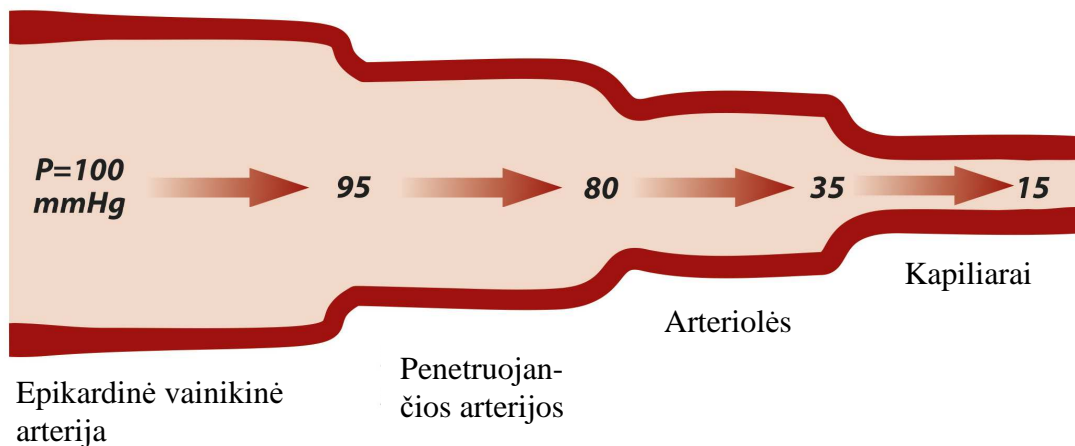
Praėjus 72 val. po reperfuzijos, tiriamajam gulint ant kairiojo šono, kairę ranką sulenkus per alkūnės sąnarį, plaštaką padėjus po galva, atlikta trimatė echokardiografija *Vivid 7 (GE Healthcare, JAV)* echoskopu naudojant matricinį V3 ultragarsinį daviklį. KS trimačiams vaizdams gauti naudota viso tūrio metodika sumuojant keturių širdies ciklų metu gautus dalinius tūrius. Vaizdinimo dažnis – iki 20 tūrių per sekundę. Dalinių tūrių tarpusavio poslinkiams išvengti skenavimo metu pacientas sustabdydavo alsavimą, o jo širdies ritmas turėjo būti reguliarus. Trimačių KS vaizdų analizė buvo atliekama naudojant specializuotą programinę įrangą *4D LV Analysis (TomTec Imaging system)*. Pusiau automatiniu būdu buvo atkuriamas KS tūris viso širdies ciklo metu ir apskaičiuojami diastolinis, sistolinis jo tūriai bei išstūmimo tūris ir frakcija.

Naudojant trimatę echokardiografiją (3DE) dar tiksliau įvertinami KS tūriai, KSIF, KS sferiškumas. Manoma, kad 3DE metodas ypač vertingas pacientams, persirgusiems MI, nes šių pacientų KS forma dažniausiai būna pakitusi, todėl naudojant dvimatę echokardiografiją galima nepakankamai tiksliai įvertinti KS tūrius ir KSIF, kurie yra svarbūs KS dilatacijos ir remodeliacijos po ŪMI parametrai. *Jenkins* ir bendra autoriai [174] ištyrė 50 pacientų, atvykusių KS funkcijai įvertinti 2DE, 3DE ir magnetinio rezonanso tyrimais, naudodami MRT metodą kaip „auksinį standartą“ nustatant KSIF ir tūrius. Viena vertus, MRT įvertinti KS GDT ir KS GST statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo 2DE metodu išmatuotų atitinkamų parametrų. Kita vertus, MRT ir 3DE metodais nustatyti tūriai statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vertinant

KSIF, reikšmingų skirtumų nebuvo nustatant KSIF visais trimis metodais (2DE, 3DE ir MRT). *Mannaerts* su bendraautoriais [175] tyrė 3DE vertę siekdami prognozuoti KS remodeliaciją po persirgto ŪMI. Ištyrę 33 pacientus ŪMI metu, praėjus 6 ir 12 mėn., nustatė, kad KS sferiškumo rodmuo, apskaičiuotas KS GDT dalijant iš sferos tūrio, yra geriausias KS dilatacijos ir remodeliacijos po MI prognozinis rodmuo.

2.9. Koronarinės tėkmės rezervo įvertinimas transtorakalinės doplerinės echokardiografijos metodu

Vertinant KTR TDE metodu, svarbu atsižvelgti į VA patofiziologiją. VA medis sudarytas iš keturių pagrindinių segmentų: 1) stambiųjų epikardinių VA, pristatančių kraują smulkesnėms šakoms ir minimaliai dalyvaujančių koronarinės tėkmės autoreguliacijoje; 2) transmuralinių penetruojančių arterijų; 3) arteriolių, sudarančių didžiausią pasipriešinimą (rezistentiškumą) kraujo tėkmei ir dalyvaujančių koronarinės tėkmės autoreguliacijoje; 4) kapiliarų tinklo, tiesiogiai aprūpinančio miokardo ląsteles maisto medžiagomis ir deguonimi [176] (1 pav.):



1 pav. Vainikinės arterijos medis

Didžiausias perfuzinio spaudimo (P) mažėjimas yra arteriolių lygyje. Būtent šis segmentas yra svarbiausias koronarinės kraujotakos autoreguliacijoje ir vertinant koronarinės tėkmės greičių kitimus maksimalios vazodilatacijos metu epikardinėse arterijose, tai yra nustatant KTR tiek invaziniais, tiek neinvaziniais tyrimų metodais.

Koronarinei kraujotakai būdinga autoreguliacija – padidėjus miokardo metaboliniams poreikiams sumažėja pasipriešinimas (rezistentiškumas) kraujo

tėkmei arteriolėse dėl vykstančios jų dilatacijos, padidėja perfuzinis spaudimas VA, suintensyvėja koronarinė tėkmė. Koronarinės tėkmės priklausomybė nuo pagrindinių ją reguliuojančių faktorių išreiškiama formule [112]:

$$\text{Koronarinė tėkmė} = \frac{\text{Perfuzinis spaudimas}}{\text{Koronarinis rezistentiškumas}}$$

Koronariniam rezistentiškumui įtaką daro miogeniniai, metaboliniai, nervų sistemos ir endotelio išskiriami faktoriai, reguliuojantys arteriolių sienelių įsitemimą pagal deguonies poreikį miokarde. Taigi KTR – tai koronarinio medžio kraujagyslių sugebėjimas keičiant savo spindį suintensyvinti kraujo tėkmę, tai yra prisitaikyti prie padidėjusių miokardo metabolinių poreikių. Sveikų asmenų – kurie neserga koronarine širdies liga (KŠL) ir neturi kitų kardiovaskulinių rizikos veiksnių (RV) – koronarinė tėkmė, esant didžiausiems deguonies poreikiams miokarde, gali padidėti 3–6 kartus, palyginti su ramybės (bazinė) koronarine tėkme, tai yra KTR reikšmė svyruoja tarp 3–6. KTR rodo koronarinio medžio kraujagyslių funkcinę būklę. Hiperemijai (vazodilatacijai) sukelti dažniausiai naudojamas adozinas – nukleozidas, kuris, veikdamas per adozino A_{2A} receptorių, esančius ant endotelio ir kraujyje cirkuliuojančių ląstelių paviršiaus, sukelia nuo endotelio nepriklausomą (nuo NO nepriklausomą) miokardo smulkiųjų kraujagyslių – arteriolių – vazodilataciją, visiškai neveikdamas stambiuju, epikardinių VA spindžio. Žinoma, kad kraujo tėkmė tiesiogiai priklauso nuo tėkmės greičio ir kraujagyslės skerspjūvio ploto kitimų. Veikiant adozinui, nors ir nekinta VA spindis, tačiau, išsiplėtus arteriolėms, registruojama pagreitėjusi kraujo tėkmė ir pagrindinėse epikardinėse arterijose. Taigi KTR – tai stimuliuotos, užregistruotos maksimalios hiperemijos sąlygomis, ir bazinės, užregistruotos ramybės metu, diastolinės koronarinės kraujo tėkmės santykis, nustatytas matuojant maksimalų ar integralinį VA kraujotakos greitį. Dauguma reikšmingų VA stenozijų nustatomos proksimalinėse VA dalyse, todėl kraujotaka tiriama viduriniuose ar distaliniuose arterijų segmentuose, tai yra

registruojama postenozinė kraujo tėkmė. Ramybės metu postenoziniame segmente registruojamas kraujotakos spektras nesiskiria nuo prestenozinio spektro, tačiau hiperemijos metu ženkliai padidėjus deguonies ir metaboliniams poreikiams, postenozinė kraujo tėkmė, užuot ženkliai pagreitėjusi, pagreitėja nežymiai, todėl nustatomas sumažėjęs KTR. Stenoziniame segmente jau ramybės metu registruojama pagreitėjusi tėkmė, todėl šiame segmente KTR netiriamas. Nustatant KTR, galima įvertinti VA susiaurėjimų hemodinaminį (funkcinį) reikšmingumą, o nesant pokyčių VA – sutrikusį smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių – arteriolių – vazodilatacinį atsaką [112,139], sutrikusią miokardo mikrocirkuliaciją ir perfuziją širdies raumenyje dėl išeminio-reperfuzinio miokardo pažeidimo, tai yra galima nustatyti lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą po reperfuzinio MI gydymo. Sumažėjęs KTR nustatomas sergantiesiems hipertrofine kardiomiopatija (HKMP) ar dilatacine kardiomiopatija (DKMP), ženkliais vožtuvų ydomis, cukriniu diabetu, hipertenzine širdies liga ir esant ryškiai kairiojo skilvelio hipertrofijai [177–181] (1 lentelė). VA angiografijos metu nustatčius aterosklerozinius pakitimus, tai yra anatominius struktūrinius pokyčius, ne visuomet galima tiksliai įvertinti šių pokyčių hemodinaminį reikšmingumą, ypač esant vidutiniškai arterijos spindį (40–70%) siaurinančioms VA stenozėms. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis [182–189], KTR reikšmė 2 – tai kritinė vertė, padedanti atskirti hemodinamiškai nereikšmingas stenozes nuo hemodinamiškai reikšmingų VA pakitimų. Esant hemodinamiškai reikšmingam VA susiaurėjimui, maksimalios hiperemijos metu stenozinėje VA registruojama ženkliai sutrikusi kraujo tėkmė, sukeliama miokardo išemija, nustatomas $KTR < 2$. Esant kritinėms stenozėms, siaurinančioms VA spindį $> 90\%$, registruojamas $KTR < 1$. Šie duomenys buvo patvirtinti klinikinių tyrimų metu, kai vidutiniškų VA stenozių funkcinė svarba buvo tiriama MPRKT ir PET metodais [190–192]. Taigi, remiantis KTR verte, galima nuspręsti optimalios tolesnės gydymo taktikos – medikamentinio ar invazinio gydymo – pasirinkimą.

1 lentelė. KTR nustatymo TDE būdu pritaikymas

KTR nustatymo tikslai	KTR vertė
Įvertinti angiografiškai vidutinių VA stenozijų (40–70%) hemodinaminį reikšmingumą	KTR < 2
Nustatyti kritines (> 90%) stenozes	KTR < 1
Įvertinti KTR ankstyvuojų laikotarpiu po PKI (nustatyti VA reokliuzijas, mikrocirkuliacijos pažeidimą)	KTR < 2
Pakartotinai įvertinti KTR po PKI restenozėms nustatyti	KTR < 2
Nustatyti KTR ankstyvuojų laikotarpiu po reperfuzinio ŪMI gydymo (miokardo gyvybingumo prediktorius)	KTR > 1,6
Įvertinti miokardo mikrocirkuliacijos struktūrinį ir funkcinį vientisumą (nesant pokyčių epikardinėse VA)	KTR < 2
Įvertinti KTR ir sienelių kontrakcijos sutrikimus krūvio echokardiografijos metu	KTR < 2

KS – kairysis skilvelis; KTR – koronarinės tėkmės rezervas; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; TDE – transtorakalinė doplerinė echokardiografija; ŪMI – ūminis miokardo infarktas; VA – vainikinė arterija.

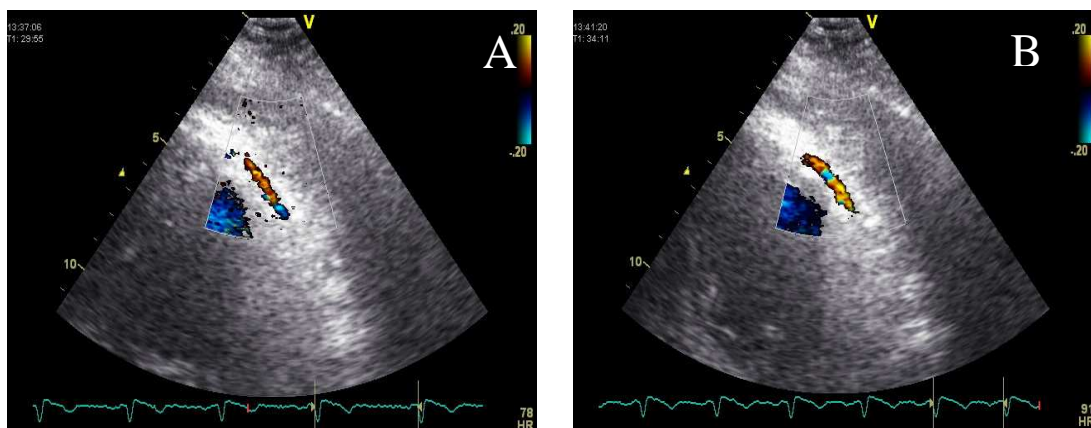
Miokardo perfuzija vyksta diastolės metu, atsipalaidavus miokardui, todėl naudojant transtorakalinę spalvinę doplerografiją ir 2,0–3,5 MHz daviklį, modifikuotuose parasternaliniuose trumposios širdies ašies ar dviejų bei keturių širdies ertmių viršūniniuose vaizduose registruojama VA diastolinė tėkmė. Kairiojoje vainikinėje arterijoje diastolinė tėkmė nustatoma 90–96% atvejų, dešiniojoje VA – 34–50%, juosiančioje šakoje ~ 60–80% atvejų [69]. Diastolinės kraujo tėkmės projekcijoje panaudojant pulsines bangos doplerio tiriamąjį tūrį registruojamas VA kraujotakai būdingas dvifazis doplerinis spektras. Didžiąją jo dalį sudaro diastolinis komponentas, kurio maksimalus greitis esti nuo 20 iki 60 cm/s, ir sistolinis spektro komponentas – nedidelis, jo maksimalus greitis tesiekia 5–20 cm/s, bet jį užregistruoti yra sunkiau, kadangi širdis cikliška juda.

Mūsų tyrimo metu visiems tiriamiesiems KTR vertintas *Vivid 7 Dimension ultrasound system (GE Healthcare, USA)* echoskopu, naudojant 3,5 MHz daviklį širdies ir kraujagyslių neinvazinės ir ultragarsinės diagnostikos skyriuje praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo. Prieš tyrimą pacientas turėjo būti bent 2 val. nevalgęs, mažiausiai 12 val. negėręs kavos ir nerūkęs. 48 val. buvo nutrauktas beta adrenoblokatorių, 12 val. – ilgo veikimo nitratų vartojimas. Iki pusės nusirengęs tiriamasis buvo guldomas ant kairiojo

šono, kairioji ranka dedama po galva. Prijungtas elektrokardiografas ir arterinio kraujo spaudimo monitorius širdies veiklai ir AKS sekti.

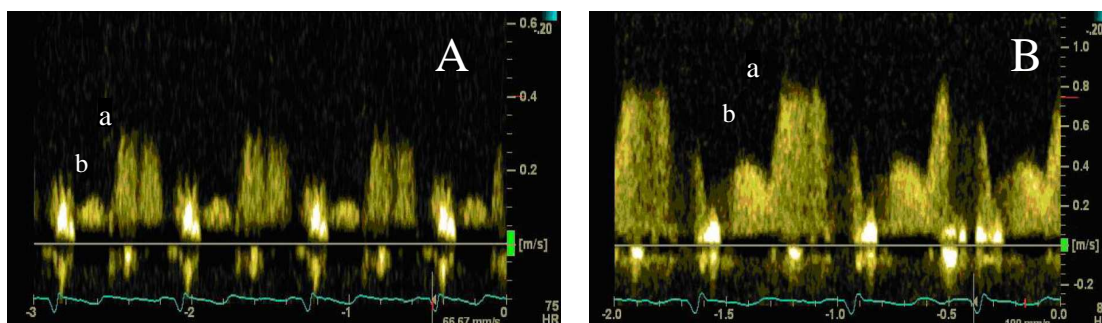
Maksimaliai vazodilatacijai sukelti naudotas adozinas – tiesioginis smulkiųjų širdies raumens kraujagyslių vazodilatorius, saugus tiriant pacientus, sergančius ŪMI. Taikyta intraveninė 140 µg/kg/min adozino infuzija, maksimali hiperemija pasiekta praėjus 45–60 s nuo infuzijos pradžios. Adozinas pasižymi trumpa veikimo trukme, jo skilimo pusperiodis apie 10–15 s, todėl jo sukelti šalutiniai poveikiai – karščio jutimas, paraudimas, hiperventiliacija, bradikardija, AV laidumo sulėtėjimas, AKS ar ŠSD padidėjimas – buvo trumpalaikiai, praėjo savaime per keliolika sekundžių sustabdžius šio farmakologinio preparato infuziją ir nereikalavo papildomos korekcijos.

Modifikuotame parasternaliniame trumposios širdies ašies vaizde naudojant spalvinę doplerografiją aptikta diastolinė tėkmė priekinės nusileidžiančios šakos distaliniame segmente (2 pav.). Panaudojus pulsinės bangos doplerio tiriamąjį tūrį, registruotas VA kraujotakai būdingas dvifazis doplerinis spektras ramybės ir maksimalios hiperemijos (antrąją infuzijos minutę) metu (3 pav.). VA poslinkiams išvengti registruojant ir išsaugant kompiuterio atmintyje doplerinio kraujotakos spektro vaizdus tolesnei analizei tiriamasis sustabdydavo alsavimą.



2 pav. Diastolinė tėkmė kairiosios vainikinės arterijos (KVA) priekinės nusileidžiančios šakos (PNŠ) distaliniame segmente; A – ramybės metu B – maksimalios vazodilatacijos metu

Naudojant spalvinę doplerografiją diastolės metu registruojama kraujo tėkmė kairiojo skilvelio (KS) priekinės-pertvarinės sienelės viršūninio segmento epikarde (modifikuotas parasternalinis trumposios širdies ašies vaizdas).



3 pav. Koronarinės tėkmės dvifazis doplerinis spektras – didesnis komponentas diastolės metu (a) ir nedidelis komponentas sistolės metu (b) ramybės (A) ir maksimalios hiperemijos (B) metu

KTR nustatytas apskaičiuojant santykį tarp stimuliuotos, užregistruotos maksimalios hiperemijos sąlygomis, ir bazinės, užregistruotos ramybės metu, diastolinės koronarinės tėkmės. Matavome maksimalų diastolinės kraujo tėkmės greitį PNŠ distaliniame segmente ir apskaičiavome greičių vidurkį iš penkių širdies ciklų. KTR apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{KTR} = V_{(\text{maks.})} \text{ hiperemijos metu} / V_{(\text{maks.})} \text{ ramybės metu}$$

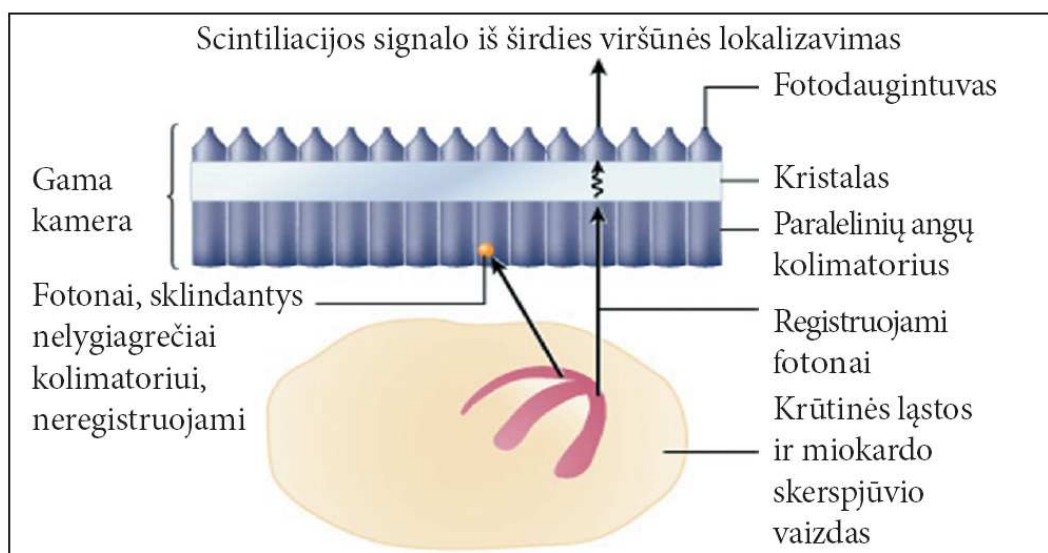
2.10. Miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija

MPRKT tyrimas ženkliai pranašesnis prognozuojant vienerių metų kardiovaskulinių įvykių – mirties, pakartotinio MI – riziką negu klinikiniai ar KS funkcijos parametrai (KSIF, KS GDT, KS GST), įvertinti echokardiografijos metodu [143]. Kaip minėta anksčiau, yra atlikta nemažai klinikinių tyrimų, kurių metu nagrinėta MPRKT tyrimo klinikinė vertė renkantis gydymo taktiką, vertinant ir prognozuojant pacientų po MI riziką, nustatant miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį. Pastaruoju metu, gerėjant pacientų transportavimo galimybėms ir greičiau pasiekiant gydymo įstaigas, kuriose atliekamos profesionalios intervencinės procedūros, tobulėjant diagnostinėms technologijoms, didėja poreikis klinikinių tyrimų, kuriuose būtų įvertintas reperfuzinės terapijos efektyvumas nustatant ne tik kraujotakos atkūrimą IRA, bet ir pačiame miokarde (miokardo reperfuziją), išemijos buvimą ir išplitimą (išemijos plotą) ankstyvuojų ŪMI laikotarpiu. Vertinant

paciento riziką ir prognozuojant artimuosius bei atokiuosius reperfuzinio MI gydymo rezultatus svarbu nustatyti miokardo mikrocirkuliacinės grandies struktūrinio bei funkcinio vientisumo pažeidimo plotą, tai yra pažeistos miokardo perfuzijos plotą, išlikusį miokardo kontraktilinį rezervą (gyvybingumą) ir galutinį infarkto dydį, įvertinti KS išstūmimo frakciją bei tūrius. Synchronizuotas su EKG MPRKT tyrimas krūvio mėginiui atlikti naudojant adenoziną – saugus, neinvazinis tyrimo metodas, kuriuo galima įvertinti visus šiuos KS kontraktinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrus tiek ankstyvuojų, tiek atokiuojų MI laikotarpiu. Atliekant synchronizuotą su EKG MPRKT, galima įvertinti ne tik miokardo perfuzijos sutrikimus, bet ir bendrąją bei lokalią KS sistolinę funkciją. Tyrimui atlikti naudojama gama kamera, kuri registruoja gama fotonus, išspinduliuojamus radioizotopo savaiminio skilimo metu. Dažniausiai naudojama kelių detektorių gama kamera, kuri registruoja gama fotonus efektyviau nei vieno detektoriaus gama kamera, nes vienu metu dirba ne vienas detektorius (4 ir 5 pav.).



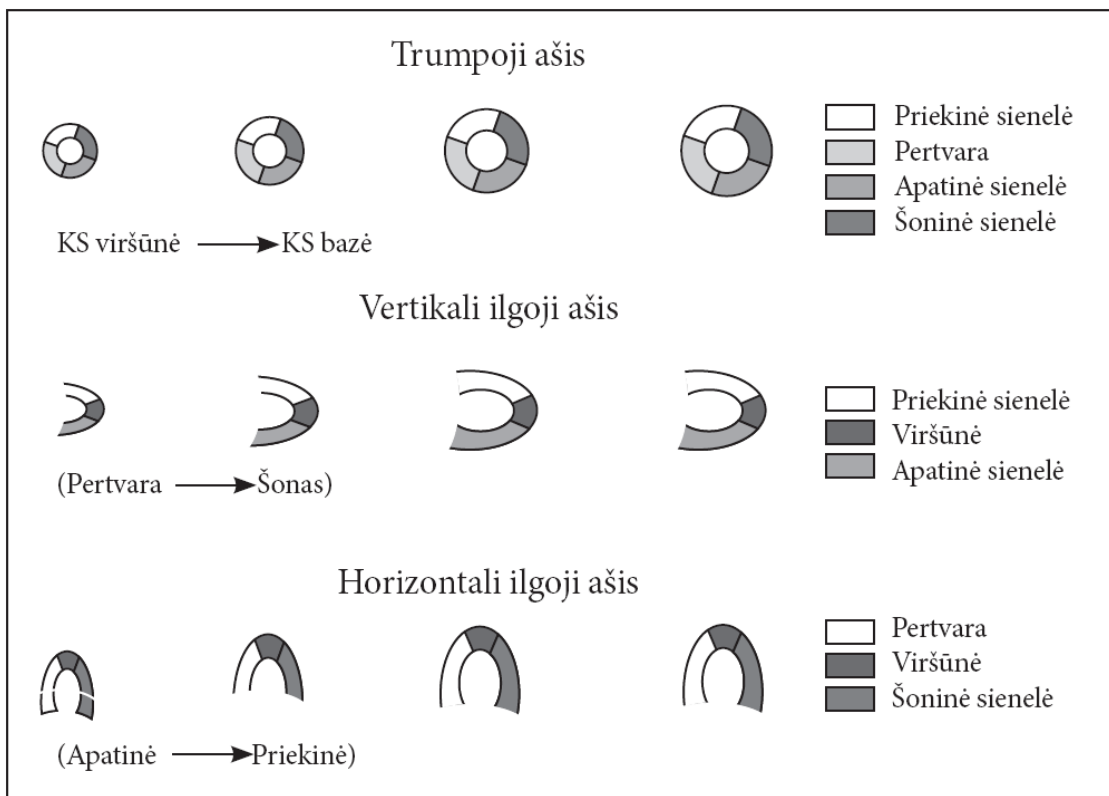
4 pav. Gama kamera



5 pav. Gama kameros veikimo principas

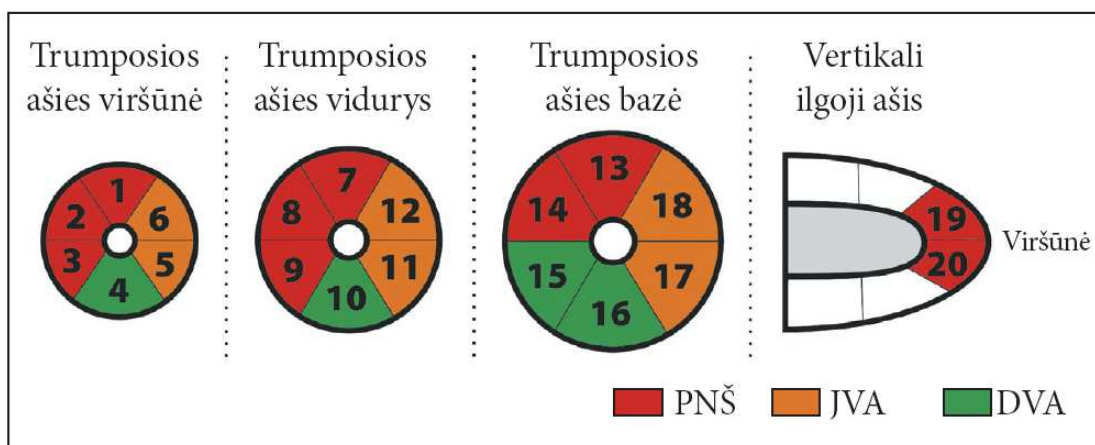
Parengta pagal: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th edition, Elsevier Saunders. Philadelphia, Pesylvania, 2005. p. 288.

Kelių detektorių gama kamera gali registruoti iki 600 000 impulsų per sekundę. Radionuklidinės kompiuterinės tomografijos (angliškai *SPECT* – *Single Photon Emission Computed Tomography* – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija) metu sukantis detektoriumi 180° lanko trajektorija registruojami skirtingų projekcijų dvimačiai širdies vaizdai. Vėliau juos apdorojus naudojant tam tikrą programinę įrangą, sukuriama trimatis širdies vaizdas. Trajektorijos lankas prasideda nuo 45° įstrižinės dešinėsios priekinės plokštumos ir baigiasi 45° įstrižine kairiaja užpakaline plokštuma pacientui gulint ant nugaros. Rekonstruoti trimačiai vaizdai analizuojami trijose standartinėse – trumposios ašies, vertikalios ilgosios ašies ir horizontalios ilgosios širdies ašies – plokštumose (6 pav.).



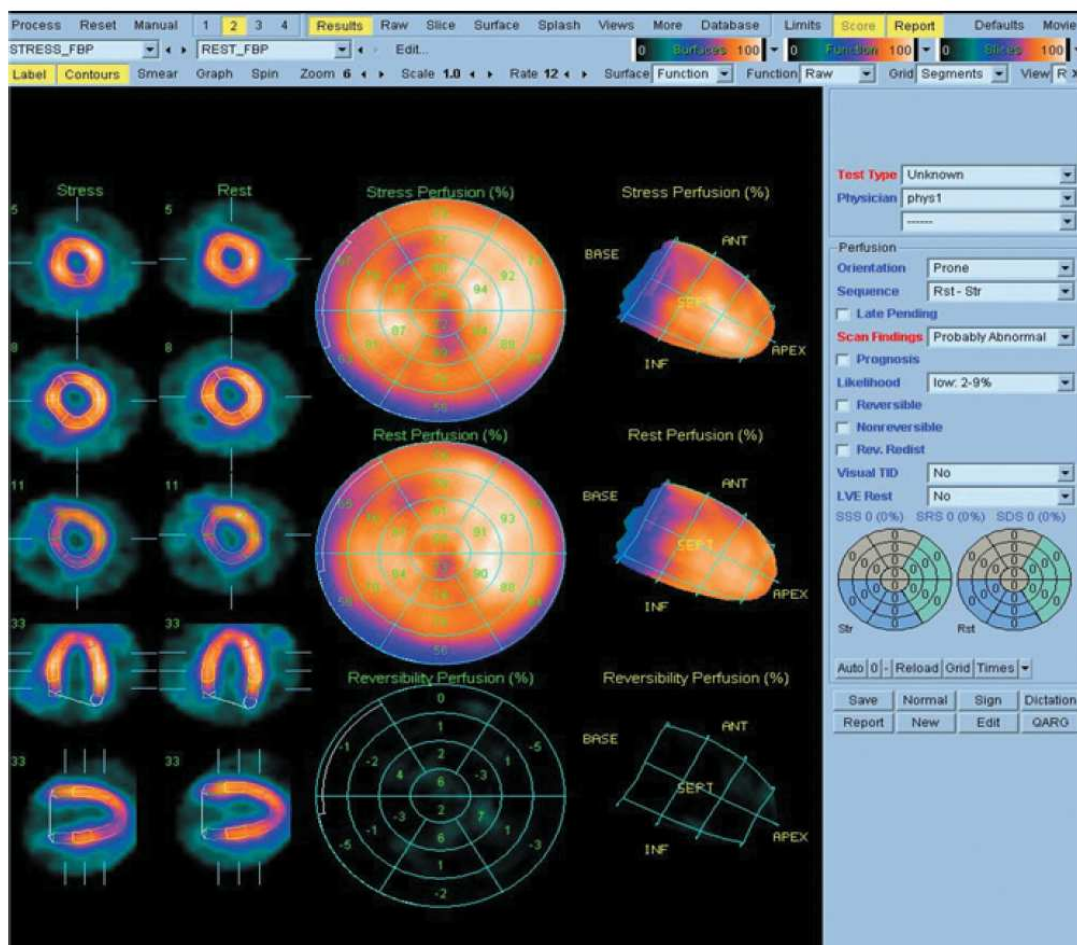
6 pav. Miokardo perfuzijos vaizdai trijose standartinėse plokštumose: trumposios ašies, vertikali ilgosios ir horizontalios ilgosios ašies pjūviai

Trumpoji ašis dar skirstoma į viršūninę, vidurinę ir bazalinę dalis. Visas KS miokardas skirstomas į 20 segmentų. Vertinant radionuklidinės kompiuterinės tomografijos vaizdus, išskiriamos ir vainikinių arterijų aprūpinamos miokardo sritys (7 pav.).



7 pav. 20 segmentų kairiojo skilvelio modelis
 PNŠ – priekinė nusileidžiančioji šaka, JVA – juosiančioji vainikinė arterija,
 DVA – dešinioji vainikinė arterija.

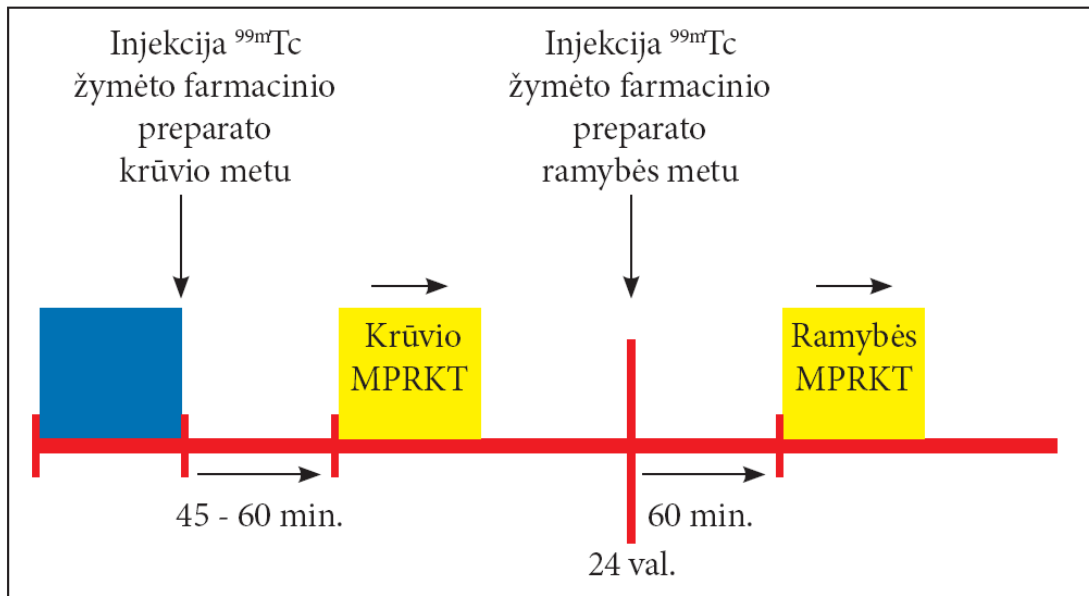
Be standartinių tomografinių projekcijų, trumposios ašies pjūviai gali būti sukomponuoti į „jaučio akies“ vaizdus arba vadinamąją KS polių schemą. Tokia kompiuteriu generuojama KS polių schema pateikia trumposios ašies pjūvius taip, kad centrinė vaizdo dalis atitinka širdies viršūnės pjūvius, o periferinė dalis – KS bazalinius segmentus (8 pav.).



8 pav. „Jaučio akies“ vaizdai arba kairiojo skilvelio (KS) polių schema

MPRKT tyrimams naudojami skirtingi radioizotopai – radioaktyvusis talis (^{201}Tl) arba radiotechnecis ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), sujungtas su farmaciniu preparatu – sestamibiu ar tetrofosminu. Šiems radioizotopams ir radiofarmaciniams preparatams būdingos tam tikros specifinės energetinės ir kinetinės savybės, skirtingas pasiskirstymas audiniuose. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ žymėti farmaciniai preparatai pradėti naudoti klinikinėje praktikoje nuo 1990 metų. VUL Santariškių

klinikos naudojami tik ^{99m}Tc žymėti farmaciniai preparatai. ^{99m}Tc pusėjimo laikas – 6 val. Šis radioizotopas skyla išspinduliuodamas 140 keV energijos gama fotonus. Sušvirkštus į veną ^{99m}Tc tetrafosmino, 40–60% šio radiofarmacinio preparato patenka į širdies raumens ląsteles per pirmąjį širdies ciklą. Pradinis medžiagų susitelkimas tiesiogiai priklauso nuo regioninės miokardo kraujotakos. ^{99m}Tc tetrafosminas pasyvios difuzijos būdu patenka į miocitą ir prisijungia prie vidinės mitochondrijų membranos. ^{99m}Tc tetrafosminas iš miokardo pasišalina labai lėtai, menkai persiskirsto audiniuose. Dėl tokio minimalaus šio radiofarmacinio preparato persiskirstymo reikalingos dvi atskiros injekcijos – ramybės ir krūvio metu. Atliekant MPRKT, galima taikyti vienos dienos protokolą, kai krūvio ir ramybės MPRKT atliekami tą pačią dieną, ir dviejų dienų protokolą, kai krūvio ir ramybės MPRKT atliekami skirtingomis dienomis. Atliekant tyrimą pagal atskirų dienų protokolą, galima skirti didesnę ^{99m}Tc aktyvumą tiek krūvio, tiek ramybės metu geresnei miokardo perfuzijos vaizdų kokybei užtikrinti, be to, sumažėja po pirmosios injekcijos miokarde išlikusio radiofarmacinio preparato aktyvumo įtaka kito vaizdinimo kokybei ir vaizdų interpretavimui, nes ryšys tarp atskirų dienų tyrimų yra minimalus. Tiek krūvio, tiek ramybės tyrimų metu naudojamas vienodas 600–1000 MBq ^{99m}Tc aktyvumas. Krūvio ir ramybės tyrimus gali skirti viena arba dvi dienos. Pirmiausia atliekamas krūvio MPRKT, kai maksimalaus krūvio metu į veną sušvirkščiamas 600–1000 MBq ^{99m}Tc žymėto farmacinio preparato, o skenavimas gama kamera pradedamas po 45 min. Kitą dieną ramybės metu į veną sušvirkščiamas toks pat ^{99m}Tc žymėto farmacinio preparato aktyvumas, tyrimas gama kamera pradedamas po 60 min. (9 pav.).



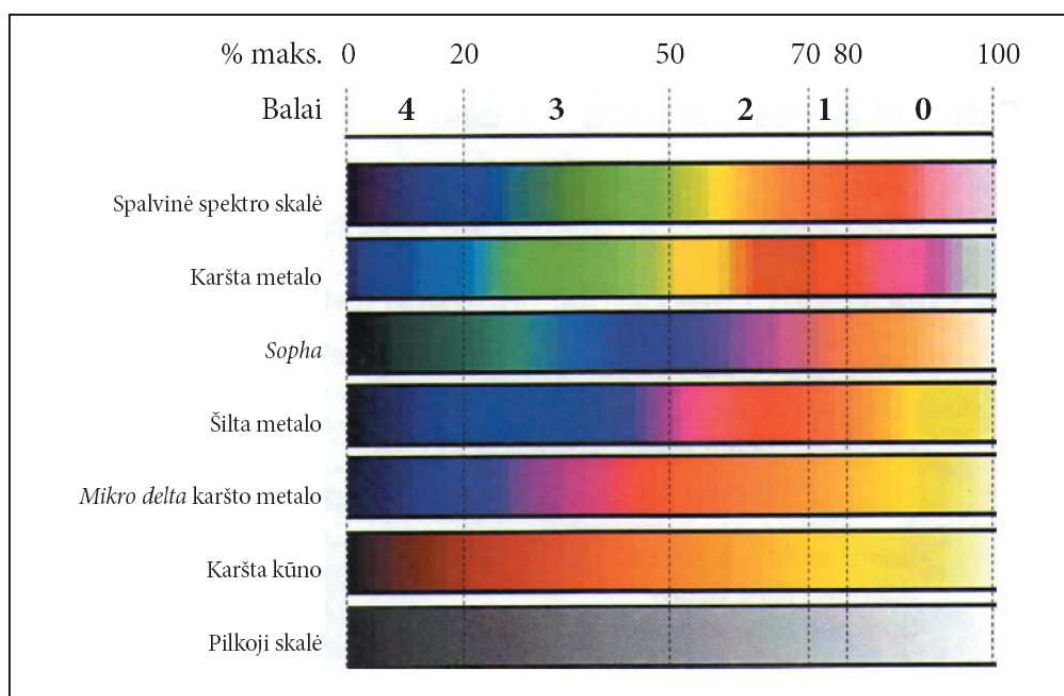
9 pav. ^{99m}Tc dviejų dienų vaizdinimo protokolas
 ^{99m}Tc – radiotechnecis, MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija.

Atliekant MPRKT vaizdinimo tyrimą, pacientai paprastai guli ant nugaros, pakėlę virš galvos kairę ranką. Ramybės MPRKT vaizdinimo tyrimas po radiofarmacinio preparato injekcijos pradedamas vėliau nei krūvio MPRKT dėl lėtesnio radiofarmacinio preparato išsiskyrimo iš kepenų ramybės metu. ^{99m}Tc žymėti farmaciniai preparatai į kepenis patenka praėjus 15–30 min. po preparato injekcijos, vėliau per biliarinę sistemą patenka į virškinamąjį traktą. Viršutinėje virškinamojo trakto dalyje esantis radiofarmacinis preparatas gali lemti KS apatinės sienelės vaizdų artefaktus, todėl tyrimas gama kamera pradedamas po tam tikro laiko sušvirkštus radiofarmacinį preparatą. Sušvirkštus radiofarmacinį preparatą į veną, pacientui rekomenduojama suvalgyti saldaus ir riebaus maisto, pvz., šokolado plytelę, ir išgerti keletą stiklinių vandens, siekiant pagreitinti radiofarmacinio preparato biliarinę ekskreciją ir pasažą virškinamajame trakte.

MPRKT tyrimo vaizdai peržiūrimi ir vertinami pagal tam tikrą standartinę schemą. Pirma, peržiūrimi pradiniai nerekonstruoti vaizdai, ieškant artefaktų, ekstraširdinio radiofarmacinio preparato telkimosi, įvertinamas radiofarmacinio preparato telkimosi širdyje ir plaučiuose santykis. Antra, sulyginami ramybės ir krūvio MPRKT tyrimo vaizdai trijose tomografinėse

projekcijose, atkreipiant dėmesį į KS ertmės kitimą, radioizotopo pasiskirstymo miokarde tolygumą. Trečia, įvertinama KS polių schema („*jaučio akies*“ vaizdai), kuri automatiškai yra sulyginama su referentine mažos KŠL rizikos, sveikų asmenų duomenų baze. Ketvirta, iš sinchronizuotų su EKG vaizdų vertinama bendroji ir lokali KS sistolinė funkcija (KSIF, atskirų miokardo segmentų judesys ir storėjimas), KS prisipildymo tūriai (KS GDT, KS GST).

Iš pradžių tyrėjas krūvio ir ramybės perfuzijos vaizdus vertina akimi – pusiau kiekybinės analizės būdu. Pagal radiofarmacinio preparato susitelkimo intensyvumą, koduojamą spalvomis (10 pav.), kiekvienam miokardo segmentui suteikiamas tam tikras balas, lyginami krūvio ir ramybės vaizdai, perfuzijos sutrikimų išplitimas ir gilumas, perfuzijos sutrikimų grįžtamumas ramybės vaizduose.

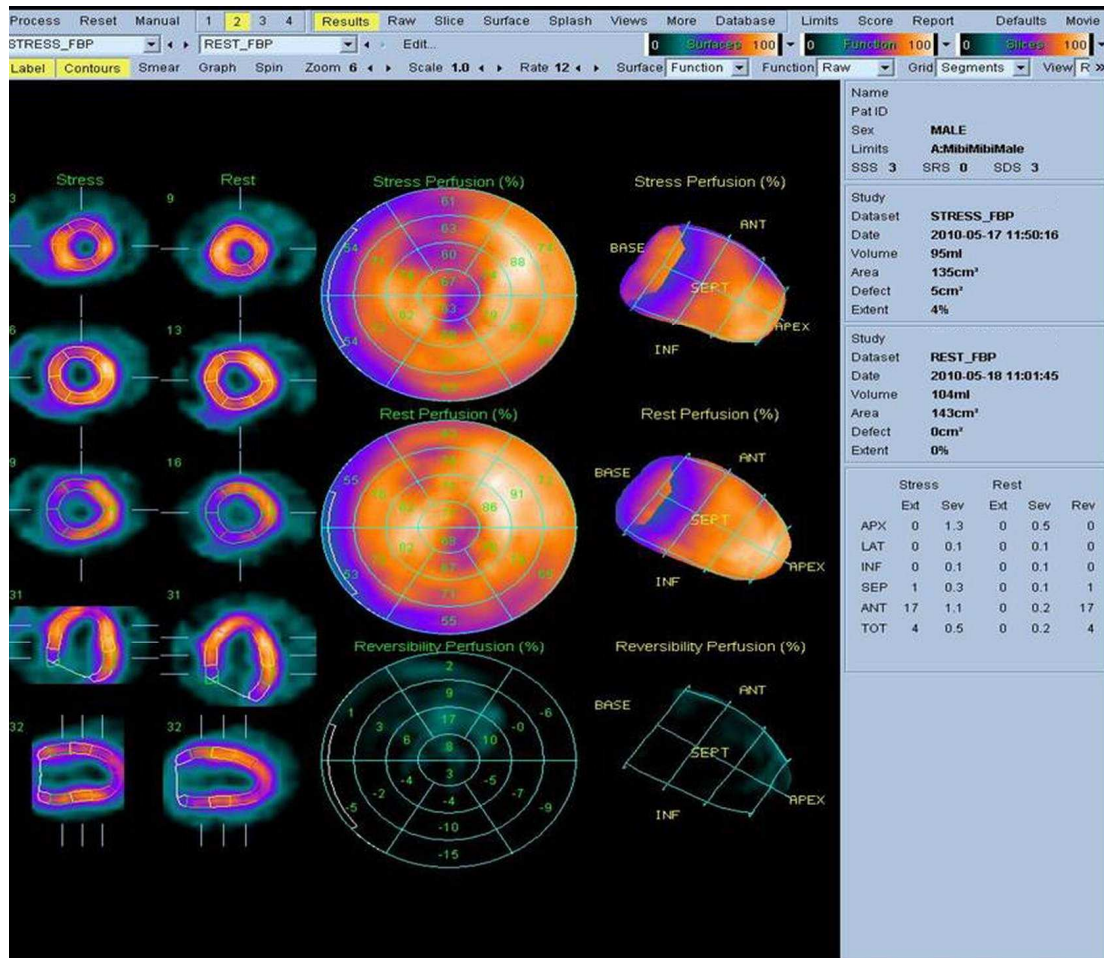


10 pav. Radioizotopo kaupimosi miokarde kodavimas spalvomis

Esant nesutrikusiai miokardo perfuzijai, radiofarmacinis preparatas širdies raumenyje pasiskirsto tolygiai. Didžioji preparato dalis matyti kairiajame skilvelyje, o dešinysis skilvelis atrodo kaip plona puslankio formos struktūra.

Kiekvieno segmento perfuzija krūvio ir ramybės vaizduose vertinama balais pagal penkių balų sistemą: 0 – normalus telkimas, 1 – neženkliai sutrikusi perfuzija, 2 – vidutiniškai sutrikusi perfuzija, 3 – ženkliai sutrikusi perfuzija, 4 – perfuzijos defektas (nėra radiofarmacinio preparato telkimosi). Suminiai rodikliai gaunami sudėjus visų miokardo segmentų perfuzijos sutrikimų balus. Suminis krūvio rodiklis (SKR) rodo bendrą perfuzijos sutrikimą (išplitimą ir gilumą) krūvio metu. Suminis ramybės rodiklis (SRR) rodo miokardo perfuzijos sutrikimą ramybės metu. Suminis skirtumo rodiklis (SSR) – skirtumas tarp SKR ir SRR – rodo perfuzijos sutrikimų grįžtamumą (normalizavimąsi). SSR yra miokardo išemijos rodmuo.

Taip pat apskaičiuojamas pažeistos miokardo perfuzijos plotas (pažeisto miokardo plotas) (PMP) (%) – suminis krūvio ar ramybės rodiklis dalijamas iš galimo maksimalaus suminio rodiklio (naudojant 20 segmentų KS modelį, maksimalus suminis rodiklis yra 80) ir dauginamas iš 100%. Tai yra tikslesnis rodmuo vertinant perfuzijos defekto išplitimą ir gilumą nei SKR ir SRR – įvairiose klinikose naudojami 20 arba 17 segmentų KS modeliai. „Jaučio akies“ vaizduose, pasitelkiant kompiuterinę programinę įrangą *Quantitative Perfusion SPECT (QPS)* (Cedar Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, JAV) [193,194], atliekama visiškai automatinė kiekybinė miokardo perfuzijos analizė, nustatant perfuzijos defekto išplitimą ir gilumą krūvio bei ramybės metu – bendrąjį perfuzijos defektą (BPD) (%), defekto plotą (cm²) KS ploto atžvilgiu, ankščiau minėtus suminius rodiklius, apskaičiuotus pagal standartinį nuokrypį nuo normos, palyginti su referentine – tam tikros lyties, mažos kardiovaskulinės rizikos, sveikų asmenų – duomenų baze (11 pav.). Šis automatinis kiekybinės analizės metodas padidina MPRKT tyrimo tikslumą tiriant pacientą pakartotinai po tam tikro laiko negu pusiau kiekybinis vertinimas akimi.



11 pav. Kairiojo skilvelio (KS) „jaučio akies“ vaizdai ir visiškai automatinė kiekybinė miokardo perfuzijos sutrikimų analizė

Mūsų tyrimo metu praėjus 72 val. po reperfuzijos visiems tiriamiesiems atlikome krūvio ir ramybės MPRKT gama kamera *INFINIA GP 3* (*GE Medical Systems, JAV*). Sinchronizuoti su EKG miokardo perfuzijos vaizdinimą ir stebėti paciento širdies veiklą, viso tyrimo metu buvo atliekama stebėseną naudojant EKG. Pacientai buvo guldomi ant nugaros kairę ranką pakėlę virš galvos. Atliekant sinchronizuotą su EKG MPRKT naudotas radioizotopu ^{99m}Tc žymėtas farmacinis preparatas tetrafosminas, taikytas dviejų dienų protokolas (6 pav.). Tiriamieji prieš tyrimą turėjo būti bent 3–4 val. nevalgę, mažiausiai 12 val. negėrę kavos, arbatos, nerūkę, 48 val. nutraukę BAB vartojimą, 12 val. – nitratų vartojimą. Pirmąją protokolo dieną farmakologiniam krūvio mėginiui atlikti taikyta 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 6 min. trukmės intraveninė adozino infuzija. Adozinas yra saugus preparatas ŪMI metu. Taupant lėšas, paciento ir tyrėjo

laiko sąnaudas, prieš pradėdant infuziją (ramybės metu) ir adenozino infuzijos antrąją minutę TDE metodu registruoti koronarinės tėkmės dvifaziai dopleriniai spektrai PNŠ distaliniame segmente ir išsaugoti kompiuterio atmintyje KTR įvertinti. Trečiąją tos pat infuzijos minutę į veną buvo suleidžiama radiofarmacinio preparato ^{99m}Tc tetrofosmino (750 MBq). Praėjus 45 min. buvo atliekamas MPRKT vaizdinimas gama kamera. Po 24 val. buvo atliekamas ramybės skenavimas, į veną suleidus tokio paties aktyvumo (750 MBq) radiofarmacinės medžiagos. Suleidus radiofarmacinio preparato į veną, kiekvienam pacientui rekomenduota suvalgyti šokolado plytelę, išgerti 3 stiklines vandens siekiant pagreitinti radiofarmacinio preparato biliarinę ekskreciją ir pasąžą virškinamajame trakte.

ŪMI metu MPRKT atlikta reperfuzinės terapijos efektyvumui įvertinti, nustatyti pažeistos miokardo mikrocirkuliacijos bei perfuzijos plotą, tai yra įvertinti lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir išplitimą, nustatyti sukeltos išemijos plotą. MPRKT vaizdai vertinti pagal anksčiau aprašytą standartinę schemą. Akimi lyginti (du tyrėjai) krūvio ir ramybės vaizdai, vertinti perfuzijos sutrikimų išplitimas ir gilumas, apskaičiuoti suminiai rodikliai (SKR, SRR, SSR), pažeistos miokardo perfuzijos plotas (PMP), kiekybinės automatinės miokardo perfuzijos analizės būdu nustatytas BPD (%) krūvio ir ramybės metu, perfuzijos sutrikimo grįžtamumas (%). Iš sinchronizuotų su EKG trimačių širdies vaizdų pagal KS tūrių ir endokardo poslinkio kitimus sistolės metu bei diastolės metu, automatiškai, naudojant programinę įrangą, apskaičiuoti KSIF, KS GDT ir KS GST, vertinti lokalūs KS sienelių judesio ir storėjimo ypatumai krūvio ir ramybės metu.

Praėjus 5 mėn., MPRKT tyrimas kartotas visiems pacientams galutiniam infarkto dydžiui (BPD) nustatyti ir bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametrų dinamiškai įvertinti.

2.11. Dobutamino krūvio echokardiografija

Išlikusių miokardo gyvybingumą po reperfuzinio MI gydymo parodo ne tik išlikęs kontraktilinis rezervas, t.y. segmentinės kontrakcijos pagerėjimas mažų dobutamino dozių (MDD) testo metu, bet ir išsaugotas miocitų struktūrinis-membraninis vientisumas, miokardo metabolizmas bei perfuzija, kurie nustatomi neinvaziniais vaizdinimo metodais (KTR, MPRKT, PET, MKE, MRT). Mažų dobutamino dozių testas krūvio echokardiografijos metu pasižymi didele teigiama prognozinė reikšme (*PPV*; angl. *positive predictive value*) nusakant bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą atokiuoju MI laikotarpiu. Naudojant MDD testą ŪMI metu galima įvertinti išlikusių laikinai sutrikusios susitraukimo funkcijos (angl. *stunning*) miokardo kontraktilinį rezervą, kuris yra miokardo gyvybingumo ir funkcijos atsistatymo atokiuoju MI laikotarpiu prognozinis veiksnys. Esant išlikusiam miokardo kontraktiliniam rezervui, atliekant MDD (5–10 µg/kg/min) testą nustatomas mažiausiai keturių hipokinetiškų ar akinetiškų segmentų kontraktilinės funkcijos pagerėjimas bent vienu balu ar SKPR sumažėjimas $\geq 0,25$ [133,195]. Didelių dobutamino dozių (DDD) testo metu (30–40 µg/kg/min) galima nustatyti miokardo išemiją, kai matomas bent dviejų miokardo segmentų kontraktilinės funkcijos pablogėjimas, palyginti su šių segmentų kontraktiline funkcija ramybės metu. Tačiau DDD testas ŪMI metu neatliekamas dėl galimo ryškaus dobutamino proaritminio poveikio ir galimų dobutamino sukeltų širdies raumens mechaninių komplikacijų. Kaip minėta anksčiau, širdies raumens ir mikrocirkuliacijos išeminis-reperfuzinis pažeidimas bei laikinas funkcijos sutrikimas sėkmingai atvėrus IRA spindį yra dinaminis procesas, kuris tęsiasi nuo kelių valandų iki kelių dienų, todėl išlikusio kontraktilinio rezervo, kaip ir miokardo perfuzijos, vertinimas tiksliausias atliekant tyrimus ne anksčiau kaip praėjus 3 paroms po reperfuzinio ŪMI gydymo.

Taigi mūsų tyrimo metu visiems tiriamiesiems atliktas MDD testas praėjus 72 val. po reperfuzinės ŪMI terapijos. Tyrimas atliktas *Vivid 7*

Dimension ultrasound system (GE Healthcare, JAV) echoskopu. Tyrimo metu atlikome širdies veiklos, širdies susitraukimų dažnio bei AKS stebėseną naudodami dvylikos derivacijų elektrokardiografą ir AKS monitorių. Pagal standartinį dobutamino krūvio protokolą, MDD infuzija pradėta nuo 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, praėjus 3 min. dozė padidinta iki 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, tęsta dar 3 min. Ramybės metu, taip pat kiekvienos dobutamino dozės leidimo pakopos metu ir pabaigus intraveninę dobutamino infuziją, atsistatymo laikotarpiu praėjus 5 min., registruojame ir išsaugojame tolesnei analizei viršūninius keturių, dviejų bei parasternalinius ilgosios ir trumposios ašies širdies ertmių vaizdus. Du patyrę tyrėjai, naudodamiesi KS 16 segmentų modeliu ir keturių balų sistema, aprašyta anksčiau, kiekvieno segmento susitraukimo ir judesio funkciją atskirose dobutamino testo pakopose vertino pusiau kiekybiniu metodu – vertinimu akimis. Sudėjus visų segmentų balus, nustatytas KS sienelių kontrakcijos pažeidimas (SKP), o SKP dalijant iš segmentų skaičiaus (naudotasi 16 segmentų KS modeliu) – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis (SKPR).

Praėjus 5 mėn. visiems pacientams kartota DKE. Pradėta nuo 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dobutamino infuzijos ir kas 3 min. dozė didinta iki 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Ramybės metu, mažų ir didelių dobutamino dozių leidimo metu bei atsistatymo laikotarpiu registruoti ir išsaugoti vaizdai sienelių kontrakcijos pažeidimui analizuoti. Didinant dobutamino dozę iki maksimalios (40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), siekta įvertinti ne tik miokardo gyvybingumą esant laikinai sutrikusiai KS kontraktilinei funkcijai (angl. *stunning*), kai MDD testo metu matomas hipokinetiškų ar akinetiškų segmentų kontraktinės funkcijos gerėjimas, išliekantis ir DDD testo metu, bet ir išemijos paveiktą (hibernuojantį) miokardą, kai DDD testo metu vėl nustatomas tų pačių segmentų kontrakcijos pablogėjimas.

2.12. Statistinė 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 (%). Dviejų nepriklausomų grupių kiekybinių rodiklių vidurkiams palyginti taikytas neparаметrinis *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 struktūrinę bei funkcinę vientisumą, tai yra adekvačią miokardo reperfuziją.

Tiriant nepriklausomų (priežastinių) kintamųjų įtaką optimaliai išsaugotai ir atsistačiusiai KS funkcijai įvertinti sudaryti logistinės regresijos modeliai (*Forwald 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.

3. REZULTATAI

Tyrimo rezultatai pateikiami vadovaujantis darbe iškeltais uždaviniais:

1. Aprašyti tiriamieji pagal svarbiausias charakteristikas (kontrolinius kintamuosius) iki miokardo infarkto diagnozės nustatymo.
2. Palyginti duomenys, gauti tiriant dvi pacientų grupes – tiriamąją, kurioje reperfuzinė terapija (PKI ir stentavimas) buvo papildyta adenzinu, ir kontrolinę, kurioje reperfuzinė terapija buvo atliekama nenaudojant adenozino. Įvertintas tiriamosios ir kontrolinės grupių homogeniškumas pagal kontrolinius kintamuosius.
3. Apžvelgti duomenys, gauti tiriant adenozino įtaką KS kontraktilinei funkcijai (bendrajai ir segmentinei) bei miokardo perfuzijai praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzijos; įvertinti miokardo pažeidimą rodančių žymenų pokyčiai, elektrokardiografiniai duomenys bei bendrosios klinikinės baigtys.
4. Pateikti duomenys, gauti vertinant gydymo taktikos efektyvumą optimaliai išsaugant KS funkciją ŪMI metu ir gerinant jos atsistatymą praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.
5. Išnagrinėti pagrindiniai koronarinės tėkmės rezervo išsaugojimo, išlikusio miokardo gyvybingumo, mažesnio galutinio infarkto dydžio ir KS remodeliacijos prognoziniai veiksniai.
6. Aptarta neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant KS funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą.

3.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Į tyrimą įtraukti 39 pacientai, pirmą kartą susirgę ūminiu priekinės KS sienelės miokardo infarktu. 11 iš jų atveriant vainikinės arterijos (PNŠ) spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo KS priekinės sienelės STŪMI, PKI metu papildomai buvo leidžiama adenozino (tiriamoji grupė), kitiems 28 pacientams kraujagyslės spindis atvertas nenaudojant adenozino (kontrolinė grupė). Imtį

sudarė 34 (87,2%) vyrai ir 5 (12,5%) moterys. Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $53,3 \pm 8,76$ metai, jauniausias pacientas buvo 36 metų, vyriausias – 67 metų.

3.1.1. Anamnezė

Siekiant užtikrinti imties (tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių) homogeniškumą, į tyrimą buvo įtraukti tik tokie pacientai, kurie iš esmės tarpusavyje nesiskyrė pagal esamas ar buvusias kardiovaskulines ligas ir jų rizikos veiksnius, vartotus medikamentus iki MI. Rezultatai pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

2 lentelė. Sociodemografinės charakteristikos ir kardiovaskulinių rizikos veiksnių paplitimo dažnis bendroje imtyje

Kintamieji		N	%
Lytis	Vyras	34	87,2
	Moteris	5	12,5
Amžiaus vidurkis (metais) \pm SN		$53,3 \pm 8,76$	
Rūkymas		20	51,3
KMI vidurkis (kg/m^2) \pm SN		$29,1 \pm 4,25$	
Nutukimas		11	28,2
Antsvoris		23	59,0
Dislipidemija		39	100
Arterinė hipertenzija		25	64,1
Cukrinis diabetas		2	5,1
Glikemijos sutrikimas nevalgius		2	5,1
Gliukozės tolerancijos sutrikimas		1	2,6

KMI – kūno masės indeksas; SN – standartinis nuokrypis.

Analizuojant kardiovaskulinių rizikos veiksnių dažnį bendroje imtyje nustatyta, kad visiems pacientams nebuvo gydyta dislipidemija, 25 (64,1%) sirgo arterine hipertenzija. Vidutinis pacientų kūno masės indeksas (KMI) buvo $29,1 \pm 4,25 \text{ kg}/\text{m}^2$, nutukimas (KMI $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) nustatytas 11 (28,2%) pacientų, antsvoris (KMI $25\text{--}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) – 23 (59,0%) pacientams. Trims pacientams (7,7%) hospitalizacijos metu nustatytas angliavandenių apykaitos sutrikimas (gliukozės tolerancijos sutrikimas arba glikemijos sutrikimas nevalgius), dviem tiriamiesiems (5,1%) nustatytas antro tipo cukrinis diabetas. 20 pacientų (51,3%) buvo rūkantys.

3 lentelė. Vartotų medikamentų iki miokardo infarkto ir gretutinių ligų paplitimo dažnis bendroje imtyje

Kintamieji	N	%
ANAMNEZĖS DUOMENYS		
KŠL	0	0
Įtampos KA	0	0
Persirgtas MI	0	0
Buvusi PKI/AKJO	0	0
PAL	0	0
Smegenų kraujotakos sutrikimai	0	0
MEDIKAMENTŲ VARTOJIMAS		
AKFI/ARB	8	20,5
BAB	10	25,6
Diuretikai	2	5,1
Nitratai	1	2,6
KKB	3	7,7
Glikozidai	0	0
Aspirinas	3	7,7
Klopidogrelis	0	0
Statinai	0	0
Fibratai	0	0
NVNU	0	0
Amiodaronas	1	2,6

KŠL – koronarinė širdies liga; KA – krūtinės angina; MI – miokardo infarktas; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; AKJO – aortokoronarinių jungčių operacija; PAL – periferinių arterijų liga; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Analizuodami 3 lentelėje pateiktus duomenis, matome, kad nė vienas pacientas nesirgo MI, PAL, galvos smegenų insultu, nepažymėjo prieš MI buvusių krūtinės anginos simptomais, jiems nebuvo taikyta miokardo revaskuliarizacija (PKI ar AKJO).

Analizuojant mūsų tyrime dalyvavusius asmenis pagal medikamentų vartojimą iki MI, matome, kad 10 iš jų (25,6%) vartojo BAB, 8 (20,5%) – AKFI. Kadangi šie medikamentai pasižymi antiišeminiu poveikiu, jų vartojimas pagerina miokardo aprūpinimą deguonimi, į šių vaistų poveikį bus atsižvelgta tolesnėje rezultatų analizėje. Kitus medikamentus vartojusių pacientų procentinė dalis buvo ženkliai mažesnė, todėl jų įtaka KS funkcijai išsaugoti bei atsistatyti nebus analizuojama.

3.1.2. Tiriamųjų klinikiniai ir angiografiniai rodikliai

Klinikinių ir angiografinių parametų analizė yra labai svarbi pasirenkant gydymo taktiką bei vertinant pasirinkto gydymo metodo efektyvumą STŪMI metu. 4 lentelėje pateikiami tyrime dalyvavusių pacientų bendri klinikiniai ir angiografiniai rodikliai (laikas iki reperfuzijos, objektyvaus ištyrimo ir elektrokardiografiniai duomenys, laboratoriniai bei angiografiniai rodikliai).

4 lentelė. Tyrime dalyvavusių pacientų klinikiniai ir angiografiniai rodikliai

Kintamieji		N	%
Laikas nuo skausmo krūtinėje pradžios iki PKI (val.)	0–3	18	46,2
	3–6	12	30,8
	6–12	9	23,1
Ūminio KS funkcijos nepakankamumo klasė (<i>Killip</i>)	I	25	64,1
	II	13	33,4
	III	1	2,5
	IV	0	0
Maksimali KK-MB koncentracija (µg/l)		275,61 ± 335,37	
Maksimali troponino I koncentracija (µg/l)		103,48 ± 88,55	
CRB koncentracija (µg/l)		6,81 ± 8,64	
SAKS atvykimo į KRIT metu (mmHg)		118,2 ± 14,53	
DAKS atvykimo į KRIT metu (mmHg)		74,0 ± 9,01	
ŠSD atvykimo į KRIT metu (k/min)		88,7 ± 11,13	
EKG ST segmento pakilimas		39	100
ST segmento pakilimas priekinėje ir šoninėje KS sienelėse		39	100
Q bangos ŪMI		39	100
Visiškas EKG ST segmento normalizavimasis (≥70% pradinės EKG)	1 val. po reperfuzijos	15	38,5
	Antrą parą	26	66,7
	Trečią parą	27	69,2
Kolateralės		10	25,6
TIMI kraujo tėkmės laipsnis iki PKI	0	37	94,9
	1°	2	5,1
TIMI kraujo tėkmės laipsnis po PKI	3°	39	100

PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; KS – kairysis skilvelis; KK-MB – kreatino kinazės MB izofermento frakcija; CRB – C reaktyvusis baltymas; SAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; KRIT – Kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; EKG – elektrokardiograma; ŪMI – ūminis miokardo infarktas; TIMI – trombolizė miokardo infarkto metu (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*).

Analizuodami 4 lentelėje pateiktus duomenis matome, kad didžiajai daliai pacientų (77%) vainikinės arterijos spindis, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo STŪMI, atvertas per pirmąsias 6 val. nuo simptomų – skausmo krūtinėje – atsiradimo pradžios. Tai ypač svarbu pacientams, susirgusiems STŪMI, nes kaip minėta anksčiau, laikas iki reperfuzijos pradžios yra labai svarbus veiksnys, sąlygojantis mažesnę lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo riziką, mažesnę galutinį infarkto dydį bei lengvesnio laipsnio ūminio bei lėtinio širdies funkcijos nepakankamumo išsivystymą, taigi gerinantis artimąsias ir atokiausias MI klinikines baigtis [1,4].

Nepaisant to, kad visi tiriamieji sirgo plačiu priekinės ir šoninės KS sienelės STŪMI, nustatyta remiantis klinikiniais, elektrokardiografiniais, echokardiografiniais bei laboratoriniais duomenimis, revaskuliarizacija atlikta per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios, todėl beveik visiems pacientams (97,5%) nustatytas tik I arba II klasės ūminis širdies funkcijos nepakankamumas pagal *Killip*.

Kaip jau buvo minėta, visiems pacientams atlikta skubi ir be komplikacijų PKI ir stentavimas, atstatant TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmę IRA, tačiau tik 15 pacientų (38,5%) pirmąją valandą po reperfuzijos stebėtas visiškas ($\geq 70\%$, palyginti su pradine EKG) ST segmento pakilimo normalizavimasis, rodantis, manoma, atkurtą kraujo tėkmę ne tik epikardinėje arterijoje, bet ir adekvačią miokardo reperfuziją, tai yra atkurtą kraujo tėkmę mikrocirkuliacijos grandyje. Pažymėtina, kad daugiau nei pusei tiriamųjų EKG ST segmento visiškas normalizavimasis nustatytas tik antrą ir trečią parą po reperfuzijos (atitinkamai 66,7 ir 69,2%), kas rodytų nevisiškai atstatytą kraujotaką smulkiausiose širdies raumens kraujagyslėse, tai yra lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą po reperfuzinio MI gydymo. Be to, 10 pacientų nustatyta kolateralinė kraujotaka, kuri gali turėti įtakos galutiniams ŪMI gydymo rezultatams. Todėl į pastaruosius du veiksnius atsižvelgsime tolesnėje duomenų analizėje.

3.2. Tiriamosios ir kontrolinės grupių palyginimas pagal kontrolinius kintamuosius

Siekdami įsitikinti dviejų – tiriamosios ir kontrolinės – grupių homogeniškumu, palyginome grupes pagal svarbiausius kontrolinius kintamuosius, atsižvelgdami į sociodemografines charakteristikas, KV ligas ir jų rizikos veiksnius, vartotus medikamentus iki MI, klinikinius ir angiografinius duomenis, turinčius įtakos galutiniams MI gydymo rezultatams (5 lentelė).

5 lentelė. Pacientų grupių palyginimas pagal kontrolinius kintamuosius (vidurkis ± SN arba absoliutus įvertis (%))

Kintamasis		Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	P
Lytis	Vyrai	9 (81,8%)	25 (89,3%)	0,438
Amžius (metai)		55,6 ± 7,42	52,4 ± 9,19	0,340
Rūkymas		4 (36,4%)	16 (57,1%)	0,209
KMI (kg/m ²)		29,7 ± 3,68	28,9 ± 4,50	0,325
KMI	Norma	0	5 (17,9%)	0,145
	Antsvoris	2 (18,2%)	9 (32,1%)	
	Nutukimas	9 (81,8%)	14 (50,0%)	
Angliavandenių apykaitos sutrikimas		2 (18,2%)	1 (3,7%)	0,196
Arterinė hipertenzija		8 (72,7%)	17 (60,7%)	0,376
AKFI/ARB		2 (18,2%)	6 (21,4%)	0,599
BAB		2 (18,2%)	8 (28,6%)	0,409
Aspirinas		1 (9,1%)	2 (7,1%)	0,642
Diuretikai		0	2 (7,1%)	0,510
Laikas nuo skausmo krūtinėje pradžios iki PKI (val.)	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%)	
Ūminio KS funkcijos nepakankamumo klasė (Killip)	I	10 (90,9%)	15 (53,6%)	0,090
	II	1 (9,1%)	12 (42,9%)	
	III	0	1 (3,6%)	
SAKS atvykimo į KRIT metu (mmHg)		124,6 ± 18,51	115,6 ± 12,11	0,233
DAKS atvykimo į KRIT metu (mmHg)		71,9 ± 9,27	74,8 ± 8,95	0,590
ŠSD atvykimo į KRIT metu (k/min)		86,0 ± 9,65	89,8 ± 11,65	0,346
Kraujo tėkmės TIMI laipsnis iki PKI	1°	0	2 (7,1%)	0,510
	Nėra tėkmės	11 (100%)	26 (92,9%)	
Kolateralės		4 (36,4%)	6 (21,4%)	0,284

KMI – kūno masės indeksas; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; KS – kairysis skilvelis; SAKS – sistolinis arterinis kraujo spaudimas; DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis; KRIT – Kardiologinės reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius; TIMI – trombolizė miokardo infarkto metu (angl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*).

Iš 5 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad abi grupės – kontrolinė grupė, kurios pacientams IRA spindis atvertas PKI ir stentavimo būdu, papildomai nenaudojant adenozino, ir tiriamoji grupė, kurios pacientams, siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, intervencijos metu į veną bei į VA buvo leidžiama adenozino – statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei 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.

3.3. Kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrų kitimas penkių mėnesių laikotarpiu

Prieš pradėdami analizuoti adenozino, kuriuo papildoma reperfuzinė terapija (PKI ir stentavimas), įtaką KS kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai dviejose – tiriamojoje ir kontrolinėje – pacientų grupėse, įvertinome, kaip KS kontraktinės funkcijos ir miokardo perfuzijos parametrai (jų vidutinės skaitinės charakteristikos) kinta 5 mėn. laikotarpiu neatsižvelgiant į taikytą skirtingą reperfuzinės terapijos metodą (PKI naudojant adenoziną ir PKI nenaudojant adenozino). KS funkcijos rodiklių, vertintų praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzijos, vidurkių skaitinėms charakteristikoms palyginti taikytas neparametrinis *Wilcoxon* kriterijus priklausomoms imtims. Rezultatai pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos ir miokardo perfuzijos parametrų skaitinės charakteristikos (vidurkis \pm SN) po 72 val. ir po 5 mėn. nuo reperfuzijos

Kintamasis	Vidurkis \pm SN Po 72 val.	Vidurkis \pm SN Po 5 mėn.	Z	p
KTR	1,74 \pm 0,23	2,35 \pm 0,45	-5,429	<0,001
Defekto plotas (MPRKT krūvis) (cm ²)	47,38 \pm 25,97	31,67 \pm 24,26	-5,376	<0,001
Defekto dydis (BPD) (MPRKT krūvis) (%)	29,15 \pm 14,93	18,85 \pm 13,44	-5,340	<0,001
Defekto plotas (MPRKT ramybė) (cm ²)	35,41 \pm 23,70	24,74 \pm 22,09	-5,000	<0,001
Defekto dydis (BPD) (MPRKT ramybė) (%)	21,97 \pm 13,86	14,85 \pm 12,95	-5,081	<0,001
Grįžtamumas (%)	14,41 \pm 10,11	6,31 \pm 5,19	-4,127	<0,001
PMP (MPRKT krūvis) (%)	28,62 \pm 14,13	18,43 \pm 12,87	-5,443	<0,001
PMP (MPRKT ramybė) (%)	20,93 \pm 12,87	14,78 \pm 12,03	-4,691	<0,001
Grįžtamumas (MPRKT) (%)	7,69 \pm 3,85	3,65 \pm 3,50	-4,040	<0,001
SKPR ramybėje	1,83 \pm 0,23	1,66 \pm 0,28	-4,655	<0,001
SKPR MDD testo metu	1,65 \pm 0,31	1,54 \pm 0,35	-4,612	<0,001
KS GDT (3DE) (ml)	120,38 \pm 23,49	122,80 \pm 26,43	-1,066	0,286
KS GST (3DE) (ml)	68,12 \pm 17,79	69,18 \pm 22,13	-0,239	0,811
KSIF (3DE) (%)	43,55 \pm 7,82	44,79 \pm 9,05	-1,383	0,167
KS GDT (MPRKT krūvis) (ml)	152,59 \pm 34,08	144,49 \pm 36,67	-2,129	0,033
KS GST (MPRKT krūvis) (ml)	93,79 \pm 33,05	83,23 \pm 33,69	-3,601	<0,001
KSIF (MPRKT krūvis) (%)	39,97 \pm 9,71	45,77 \pm 12,02	-4,387	<0,001
KS GDT (MPRKT ramybė) (ml)	142,15 \pm 33,28	142,00 \pm 34,66	-0,118	0,906
KS GST (MPRKT ramybė) (ml)	83,49 \pm 31,31	78,23 \pm 31,80	-1,932	0,053
KSIF (MPRKT ramybė) (%)	43,21 \pm 10,02	47,33 \pm 11,27	-3,815	<0,001

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; PMP – pažeisto miokardo plotas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; MDD – mažos dobutamino dozės; KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija.

Analizuodami 6 lentelėje pateiktus duomenis, matome, kad neatsižvelgiant į taikyto reperfuzinio gydymo ypatumus (PKI naudojant adenoziną ir PKI nenaudojant adenozino), nustatomas statistiškai reikšmingas daugelio KS funkcijos parametrų pagerėjimas praėjus 5 mėn. po reperfuzijos, palyginti su KS funkcijos parametrais, vertintais ŪMI metu (praėjus 72 val. po reperfuzijos). Statistiškai reikšmingai nekito tik bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametrai (KS GDT, KS GST, KSIF), vertinti trimatės echokardiografijos bei sinchronizuotos su EKG MPRKT metodais.

Siekiant įvertinti, kaip 5 mėn. laikotarpiu pagerėja KS kontraktilinė funkcija ir miokardo perfuzija kiekvienoje grupėje atskirai, atlikta analizė taikant *Wilcoxon* kriterijų priklausomoms imtims. Rezultatai pateikiami 7 ir 8 lentelėse.

7 lentelė. Tiriamosios pacientų grupės miokardo perfuzijos ir kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos parametrų skaitinės charakteristikos (vidurkis ± SN) po 72 val. ir po 5 mėn. nuo reperfuzijos

Kintamasis	Vidurkis ± SN Po 72 val.	Vidurkis ± SN Po 5 mėn.	Z	p
KTR	1,96 ± 0,22	2,58 ± 0,20	-2,934	0,003
Defekto plotas (MPRKT krūvis) (cm ²)	27,55 ± 18,07	12,64 ± 16,16	-2,940	0,003
Defekto dydis (BPD) (MPRKT krūvis) (%)	16,27 ± 10,37	6,73 ± 8,57	-2,937	0,003
Defekto plotas (MPRKT ramybė) (cm ²)	17,00 ± 16,58	9,82 ± 13,44	-2,533	0,011
Defekto dydis (BPD) (MPRKT ramybė) (%)	9,45 ± 9,03	4,91 ± 6,80	-2,524	0,012
Grįžtamumas (%)	9,64 ± 5,80	2,45 ± 3,05	-2,940	0,003
PMP (MPRKT krūvis) (%)	17,95 ± 9,99	5,45 ± 6,24	-2,934	0,003
PMP (MPRKT ramybė) (%)	11,02 ± 9,47	5,68 ± 6,65	-2,439	0,015
Grįžtamumas (MPRKT) (%)	6,93 ± 3,32	1,14 ± 2,13	-2,943	0,003
SKPR ramybėje	1,70 ± 0,25	1,36 ± 0,25	-2,938	0,003
SKPR MDD testo metu	1,44 ± 0,24	1,22 ± 0,23	-2,943	0,003
KS GDT (3DE) (ml)	109,83 ± 18,29	103,45 ± 18,12	-0,979	0,328
KS GST (3DE) (ml)	60,25 ± 15,96	52,27 ± 14,74	-2,401	0,016
KSIF (3DE) (%)	47,15 ± 7,63	50,18 ± 6,68	-2,047	0,041
KS GDT (MPRKT krūvis) (ml)	133,73 ± 28,63	128,09 ± 32,49	-1,112	0,266
KS GST (MPRKT krūvis) (ml)	73,64 ± 25,30	60,18 ± 28,99	-2,446	0,014
KSIF (MPRKT krūvis) (%)	46,27 ± 8,97	55,64 ± 12,31	-2,756	0,006
KS GDT (MPRKT ramybė) (ml)	129,64 ± 29,14	124,64 ± 34,57	-0,714	0,475
KS GST (MPRKT ramybė) (ml)	66,18 ± 26,51	56,91 ± 28,51	-1,691	0,091
KSIF (MPRKT ramybė) (%)	51,09 ± 11,34	56,45 ± 10,66	-2,362	0,018

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; PMP – pažeisto miokardo plotas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; MDD – mažos dobutamino dozės; KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija, SN – standartinis nuokrypis.

8 lentelė. Kontrolinės pacientų grupės miokardo perfuzijos ir kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos parametrų skaitinės charakteristikos (vidurkis ± SN) praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzijos

Kintamasis	Vidurkis ± SN Po 72 val.	Vidurkis ± SN Po 5 mėn.	Z	p
KTR	1,66 ± 0,18	2,27 ± 0,49	-4,601	<0,001
Defekto plotas (MPRKT krūvis) (cm ²)	55,18 ± 24,60	39,14 ± 22,94	-4,544	<0,001
Defekto dydis (BPD) (MPRKT krūvis) (%)	34,21 ± 13,40	23,61 ± 12,00	-4,495	<0,001
Defekto plotas (MPRKT ramybė) (cm ²)	42,64 ± 22,28	30,61 ± 22,22	-4,304	<0,001
Defekto dydis (BPD) (MPRKT ramybė) (%)	26,89 ± 12,29	18,75 ± 12,77	-4,448	<0,001
Grįžtamumas (%)	16,29 ± 10,88	7,82 ± 5,11	-3,076	0,002
PMP (MPRKT krūvis) (%)	32,81 ± 13,39	18,39 ± 9,26	-4,623	<0,001
PMP (MPRKT ramybė) (%)	24,82 ± 12,01	18,35 ± 11,85	-4,021	<0,001
Grįžtamumas (MPRKT) (%)	7,99 ± 4,06	4,64 ± 3,47	-2,853	0,004
SKPR ramybėje	1,88 ± 0,21	1,76 ± 0,25	-3,512	<0,001
SKPR MDD testo metu	1,74 ± 0,26	1,66 ± 0,30	-3,503	<0,001
KS GDT (3DE) (ml)	124,54 ± 24,29	130,39 ± 25,49	-1,635	0,102
KS GST (3DE) (ml)	71,21 ± 17,78	75,82 ± 21,14	-1,671	0,095
KSIF (3DE) (%)	42,14 ± 7,58	42,68 ± 9,08	-0,471	0,638
KS GDT (MPRKT krūvis) (ml)	160,00 ± 33,60	150,93 ± 36,73	-1,765	0,078
KS GST (MPRKT krūvis) (ml)	101,71 ± 32,71	92,29 ± 31,38	-2,722	0,006
KSIF (MPRKT krūvis) (%)	37,50 ± 8,96	41,89 ± 9,59	-3,423	0,001
KS GDT (MPRKT ramybė) (ml)	147,07 ± 33,99	148,82 ± 32,82	-0,635	0,525
KS GST (MPRKT ramybė) (ml)	90,29 ± 30,81	86,61 ± 29,41	-1,347	0,178
KSIF (MPRKT ramybė) (%)	40,11 ± 7,63	43,75 ± 9,46	-2,976	0,003

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; PMP – pažeisto miokardo plotas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; MDD – mažos dobutamino dozės; KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija; SN – standartinis nuokrypis.

Analizuodami 7 ir 8 lentelėse pateiktus duomenis, matome, kad abiejose grupėse 5 mėn. laikotarpiu statistiškai reikšmingai pagerėjo miokardo perfuzijos rodikliai bei KS segmentinė kontraktinė funkcija. Skirtumai tarp grupių buvo nustatyti tik analizuojant bendrosios KS kontraktinės funkcijos parametrų rezultatus: tiriamojoje grupėje buvo registruojamas ženklus KS GST (3DE) sumažėjimas bei KSIF (3DE) padidėjimas, o KS GDT (3DE) reikšmingai nekito (nepadidėjo) 5 mėn. laikotarpiu po reperfuzinio MI gydymo. Kontrolinėje pacientų grupėje statistiškai reikšmingo KSIF (3DE)

pagerėjimo nenustatyta, o KS GDT (3DE), nors ir nereikšmingai, tačiau, vertinant po 5 mėn., buvo padidėjęs.

Remiantis šiais duomenimis būtina pažymėti, kad, darant išvadas apie reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamų priemonių, taigi ir adenozino, įtaką KS kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai, būtina atsižvelgti į savaiminį, natūralų KS kontraktinės funkcijos ir miokardo perfuzijos gerėjimą (atsistatymą) per tam tikrą laikotarpį po reperfuzinio MI gydymo. Kitame duomenų analizės etape, lygindami tiriamosios ir kontrolinės grupės pacientų rezultatus, siekėme nustatyti, kurie ir kaip reikšmingai KS kontraktinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrai kinta praėjus 72 val. ir 5 mėn. po reperfuzijos.

3.4. Adenozino įtaka bendrosios ir segmentinės kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos bei miokardo perfuzijos parametru kitimui po 72 val. ir po 5 mėn. nuo reperfuzijos

Eksperimentiniais darbais įrodyta, kad adenozinas pasižymi miokardą apsaugančiu nuo išeminio–reperfuzinio pažeidimo arba jį mažinančiu poveikiu, t.y. jis mažina lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo riziką [96–98,100]. Atlikus klinikinius tyrimus, kurių metu nagrinėtas išeminių–reperfuzinį miokardo pažeidimą ir infarkto dydį mažinantis, KS funkcijos atsistatymą bei atokiuosius gydymo rezultatus gerinantis adenozino poveikis, gauti prieštaringi rezultatai [88–94,98,102,103,108,111]. Tačiau pažymėtina, kad miokardą nuo išeminio–reperfuzinio pažeidimo apsaugantis ar jį mažinantis adenozino poveikis tirtas skirtingose, nehomogeniškoje pagal kontrolinius kintamuosius grupėse pacientų, sergančių tiek priekiniu, tiek kitos lokalizacijos (KS apatinės, apatinės–šoninės sienelių ar dešiniojo skilvelio) ŪMI, kai vieniems taikyta trombolizė, kitiems IRA spindis atvertas PKI būdu. Be to, adenozino poveikis KS kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai tirtas praėjus mažiau nei 48–72 val. po reperfuzijos. Todėl, siekiant išvengti gydymo rezultatų vertinimo paklaidos dėl minėtų veiksnių nevienodo pasiskirstymo ankstesnių klinikinių tyrimų lyginamosiose pacientų grupėse, mūsų tyrimo metu labai kruopščiai ir

pagal griežtus įtraukimo į tyrimą kriterijus atrinkti tiriamieji, sergantys tik priekinės KS sienelės STŪMI. Papildomas adenozino poveikis apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinant tirtas praėjus 72 val. po reperfuzijos, palygintas tarp dviejų homogeniškų pagal kontrolinius kintamuosius pacientų grupių.

Siekdami palyginti KS kontraktilinės (bendrosios ir segmentinės) funkcijos bei miokardo perfuzijos parametrų pokyčius ŪMI metu (praėjus 72 val. po reperfuzijos) ir po 5 mėn. tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių, taikėme neparametrinį *Mann–Whitney* kriterijų nepriklausomoms imtims.

3.4.1. Adenozino įtaka bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai, miokardo perfuzijai bei miokardo pažeidimo žymenų ir elektrokardiografiniams pokyčiams ŪMI metu

3.4.1.1. Adenozino įtaka miokardo perfuzijai

Tiriamosios ir kontrolinės grupių pacientų miokardo perfuzijos parametrų, įvertintų MPRKT ir TDE metodais, lyginamoji analizė pateikiama 9 lentelėje.

9 lentelė. Miokardo perfuzijos rodiklių skaitinės charakteristikos praėjus 72 val. po reperfuzijos ir jų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
KTR	1,96 ± 0,22	1,66 ± 0,18	-3,907	<0,001
Defekto plotas (MPRKT krūvis) (cm ²)	27,55 ± 18,07	55,18 ± 24,59	-3,123	0,002
Defekto dydis (BPD) (MPRKT krūvis) (%)	16,27 ± 10,37	34,21 ± 13,40	-3,280	<0,001
Defekto plotas (MPRKT ramybė) (cm ²)	17,00 ± 16,58	42,64 ± 22,28	-3,155	0,002
Defekto dydis (BPD) (MPRKT ramybė) (%)	9,45 ± 9,03	26,89 ± 12,29	-3,408	0,001
Grižtamumas (%)	9,64 ± 5,80	16,29 ± 10,88	-1,751	0,080
PMP (MPRKT krūvis) (%)	17,95 ± 9,99	32,81 ± 13,39	-2,673	0,001
PMP (MPRKT ramybė) (%)	11,02 ± 9,47	24,82 ± 12,01	-2,571	0,002
Grižtamumas (MPRKT) (%)	6,93 ± 3,32	7,99 ± 4,06	-0,564	0,432

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; PMP – pažeisto miokardo plotas.

Analizuodami 9 lentelėje pateiktus duomenis matome, kad pacientų grupei, kuriai PKI metu apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti nenaudotas adenosinas, jau praėjus 72 val. po IRA spindžio atvėrimo miokardo perfuzijos rezultatai, rodantys miokardo reperfuzijos adekvatumą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimą ir išplitimą, buvo blogesni, palyginti su tiriamosios grupės miokardo perfuzijos parametrais. Vertinant miokardo perfuzijos defekto plotą bei dydį, nustatytus MPRKT metodu, konstatuota, kad pacientų, kuriems reperfuzijos metu papildomai naudotas adenosinas, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, buvo mažesnis perfuzijos defekto plotas viso KS ploto atžvilgiu tiek krūvio, tiek ramybės metu ($p = 0,002$) ir mažesnis bendrasis perfuzijos defektas: atitinkamai $M = 16,27$ ir $34,21\%$, $p < 0,001$ krūvio ir atitinkamai $M = 9,45$ ir $26,89\%$, $p = 0,001$ ramybės metu.

Vertinant išsaugotą miokardo mikrocirkuliacijos struktūrinę bei funkcinę vientisumą, tai yra miokardo reperfuziją, nustatytą matuojant KTR TDE metodu, statistiškai reikšmingai didesnis KTR įvertis nustatytas tiriamojoje grupėje, palyginti su KTR įverčiu kontrolinėje grupėje: atitinkamai $M = 1,96$ ir $1,66$, $p < 0,001$.

Statistiškai reikšmingi skirtumai abiejose pacientų grupėse nebuvo nustatyti vertinant perfuzijos defekto grįžtamumą (miokardo išemijos rodmuo) MPRKT vaizduose: $M = 9,64\%$ tiriamojoje grupėje ir $M = 16,29\%$ kontrolinėje grupėje ($p = 0,080$).

3.4.1.2. Adenozino įtaka bendrajai kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai

Analizuojant adenozino įtaką bendrajai KS kontraktilinei funkcijai (KS GDT, KS GST, KSIF), įvertintai atliekant trimatę echokardiografiją ir sinchronizuotą su EKG MPRKT tyrimą, nustatyta, kad ŪMI metu tik KS GDT ir KS GST statistiškai reikšmingai skyrėsi tiriamojoje grupėje, palyginti su minėtais parametrais kontrolinėje grupėje: atitinkamai KS GDT $M = 109,83$ ir $124,54$ ml, $p = 0,038$ ir atitinkamai KS GST $M = 60,25$ ir $71,21$ ml, $p = 0,044$,

o KSIF, vertinta trimatės echokardiografijos metodu, tarp abiejų grupių reikšmingai nesiskyrė: atitinkamai $M = 47,15$ ir $42,14\%$, $p = 0,115$. Tačiau KSIF, nustatyta sinchronizuotos su EKG MPRKT būdu, buvo statistiškai reikšmingai didesnė tiriamojoje grupėje, palyginti su KSIF kontrolinėje grupėje tiek krūvio (atitinkamai $M = 46,27$ ir $37,50\%$, $p = 0,018$), tiek ramybės (atitinkamai $M = 51,09$ ir $40,11\%$, $p = 0,007$) metu (10 lentelė).

10 lentelė. Bendrosios kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos parametru palyginimas tarp kontrolinės ir tiriamosios pacientų grupių praėjus 72 val. po reperfuzijos

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
KS GDT (3DE) (ml)	109,83 ± 18,29	124,54 ± 24,29	-2,077	0,038
KS GST (3DE) (ml)	60,25 ± 15,96	71,21 ± 17,78	-2,014	0,044
KSIF (3DE) (%)	47,15 ± 7,63	42,14 ± 7,58	-1,578	0,115
KS GDT (MPRKT krūvis) (ml)	133,73 ± 28,63	160,00 ± 33,60	-1,889	0,059
KS GST (MPRKT krūvis) (ml)	73,64 ± 25,30	101,71 ± 32,71	-2,388	0,017
KSIF (MPRKT krūvis) (%)	46,27 ± 8,968	37,50 ± 8,96	-2,374	0,018
KS GDT (MPRKT ramybė) (ml)	129,64 ± 29,14	147,07 ± 33,99	-1,139	0,255
KS GST (MPRKT ramybė) (ml)	66,18 ± 26,51	90,29 ± 30,81	-2,060	0,039
KSIF (MPRKT ramybė) (%)	51,09 ± 11,34	40,11 ± 7,63	-2,675	0,007

KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija.

3.4.1.3. Adenozino įtaka segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai ir išsaugotam kontraktiliniam rezervui

Išlikusių miokardo kontraktiliškumą ir gyvybingumą po reperfuzinio MI gydymo rodo ne tik išsaugota miokardo perfuzija, tai yra išlikę mikrocirkuliacijos, miocitų ir mitochondrijų struktūrinis bei funkcinis vientisumas, bet ir kontraktilinis rezervas, tai yra segmentinės kontrakcijos pagerėjimas mažų dobutamino dozių testo metu. Taigi atliekant MDD testą ŪMI metu galima įvertinti miokardo, kurio susitraukimo funkcija laikinai sutrikusi, išlikusių kontraktilinį rezervą, kuris yra miokardo gyvybingumo ir KS funkcijos atsistatymo rodmuo atokiuoju MI laikotarpiu [195].

11 lentelė. Segmentinės kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos ir kontraktilinio rezervo palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių praėjus 72 val. po reperfuzijos

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
SKPR ramybėje	1,70 ± 0,25	1,88 ± 0,21	-2,228	0,026
SKPR MDD testo metu	1,44 ± 0,24	1,74 ± 0,26	-2,896	0,004
SKPR ramybėje – SKPR MDD testo metu (Δ SKPR)	0,26 ± 0,10	0,14 ± 0,15	-2,700	0,007

SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; MDD – mažos dobutamino dozės; Δ SKPR – skirtumas tarp SKPR ramybės metu ir SKPR mažų dobutamino dozių testo metu rodo miokardo kontraktilinį rezervą; Δ SKPR \geq 0,25 rodo išsaugotą miokardo kontraktilinį rezervą.

Iš 11 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad segmentinė KS kontrakcija (SKPR) ramybės metu buvo ženkliai geresnė tiriamojoje grupėje, palyginti su segmentine kontrakcija kontrolinėje grupėje praėjus 72 val. po reperfuzijos (atitinkamai M = 1,70 ir 1,88, p = 0,026), taip pat MDD testo metu (atitinkamai M = 1,44 ir 1,74, p = 0,004). Išsaugotas KS kontraktilinis rezervas, kai nustatomas SKPR sumažėjimas \geq 0,25 MDD testo metu, palyginti su ramybės SKPR, tai yra Δ SKPR \geq 0,25, statistiškai reikšmingai buvo geresnis tiriamojoje grupėje, kurioje reperfuzijos metu papildomai naudotas adenozinas Δ SKPR = 0,26, negu kontrolinėje grupėje, kurioje IRA spindis atvertas nenaudojant adenozino: Δ SKPR = 0,14, p = 0,007.

3.4.1.4. Adenozino įtaka elektrokardiografiniams pokyčiams

Siekdami įvertinti taikytos reperfuzinės terapijos (PKI naudojant adenoziną ar PKI nenaudojant adenozino) efektyvumą atstatant kraujo tėkmę ne tik IRA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra užtikrinant adekvačią miokardo reperfuziją, palyginti dviejų pacientų grupių elektrokardiografiniai ST segmento kitimai pirmąją valandą po reperfuzijos ir kitomis dviem dienomis. EKG ST segmento pakilimo normalizavimasis (nusileidimas), palyginti su pradinės EKG ST segmento pokyčiais, vertintas procentais: ST segmento nusileidimas \geq 70% vertintas kaip visiškas ST segmento normalizavimasis, 30–70% – kaip normalizavimasis iš dalies, $<$ 30% – kaip ST segmento normalizavimosi nebuvimas.

12 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių palyginimas pagal elektrokardiografinius ST segmento pokyčius

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	p
ST segmento nusileidimas $\geq 70\%$ I-ą val. po reperfuzijos	8 (72,7%)	7 (25,0%)	0,009
ST segmento nusileidimas $\geq 70\%$ II-ą parą po reperfuzijos	10 (91,7%)	16 (57,1%)	0,046
ST segmento nusileidimas $\geq 70\%$ III-ą parą po reperfuzijos	10 (91,7%)	17 (60,7%)	0,068

Iš 12 lentelėje pateiktų rezultatų matyti, kad pirmąją valandą po reperfuzijos tiriamojoje grupėje net 72,7% pacientų registruotas visiškasis EKG ST segmento normalizavimas, o kontrolinėje grupėje – tik 25% pacientų ($p = 0,009$). Abiejose grupėse visiškasis EKG ST segmento normalizavimas statistiškai reikšmingai skyrėsi ir antrąją parą po kraujagyslės spindžio atvėrimo ($p = 0,046$). Trečiąją parą skirtumo tarp grupių pagal EKG ST segmento pokyčius nenustatyta. Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad atliekant įprastinę reperfuzinę terapiją ir papildomai naudojant adenoziną siekiant sumažinti išeminių-reperfuzinių miokardo pažeidimą, pagerinti audinio reperfuziją, elektrokardiografinė ST segmento normalizavimosi analizė svarbi vertinant reperfuzinės terapijos adekvatumą bei efektyvumą, kraujo tėkmės atstatymą ne tik IRA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje.

3.4.1.5. Adenozino įtaka žymenų, rodančių miokardo pažeidimą, dinamikai

Širdies raumens pažeidimą rodančių žymenų – KK-MB, troponino I – maksimaliai koncentracijai nustatyti atlikti kraujo mėginiai pacientams tik atvykus į KRIT skyrių, pirmąją valandą po PKI ir praėjus 6, 12, 24 ir 48 val. po reperfuzijos. Vertinant mūsų gautus rezultatus, nei KK-MB ($p = 0,142$), nei troponino I maksimali koncentracija ($p = 0,053$) reikšmingai nesiskyrė tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių (13 lentelė). Remiantis šiais duomenimis, galima manyti, kad maksimali miokardo pažeidimą rodančių žymenų koncentracija nerodo taikytos reperfuzinės terapijos efektyvumo ir pažeistos miokardo perfuzijos ploto. Todėl siekiant nustatyti reperfuzinės terapijos efektyvumą apsaugant nuo lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimo,

infarktines zonos išplitimo bei mažinant galutinį infarkto dydį, į tolesnę analizę šie kintamieji nebus įtraukiami.

13 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių palyginimas pagal maksimalią miokardo pažeidimą rodančių žymenų koncentraciją

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	p
Maksimali KK-MB koncentracija ($\mu\text{g/l}$)	161,72 \pm 150,90	320,31 \pm 377,49	0,142
Maksimali troponino I koncentracija ($\mu\text{g/l}$)	60,65 \pm 120,31	120,31 \pm 93,17	0,053

Vidurkis \pm SN; KK-MB – kreatino kinazės izofermento MB frakcija.

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

Siekdami palyginti rezultatus, gautus tiriant pacientų, kuriems atveriant IRA spindį papildomai naudotas adenozinas ir kuriems PKI atlikta nenaudojant adenozino, miokardo perfuzijos parametrų pokyčius praėjus 5 mėn. po reperfuzijos, tai yra galutinį infarkto dydį, sukeltos išemijos plotą, bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos parametrus, taikėme neparametrinį *Mann–Whitney* testą nepriklausomoms imtims.

3.4.2.1. Miokardo perfuzijos rezultatai, nustatyti atliekant miokardo perfuzijos radionuklidinę kompiuterinę tomografiją ir transtorakalinę doplerinę echokardiografiją

Palyginus tiriamąją ir kontrolinę grupes pagal miokardo perfuzijos parametrų vidurkius praėjus 5 mėn. po reperfuzijos (14 lentelė), nustatyta, kad pacientų grupėje, kuriems PKI metu naudotas adenozinas, TDE būdu įvertintas KTR buvo statistiškai reikšmingai geresnis ($M = 2,58$), palyginti su KTR kontrolinėje pacientų grupėje ($M = 2,27$), $p = 0,025$. Kiti miokardo perfuzijos rodikliai, nustatyti krūvio ir ramybės metu atliekant MPRKT – PMP, BPD (galutinis infarkto dydis), buvo statistiškai reikšmingai geresni tiriamojoje grupėje, palyginti su šiais rodikliais kontrolinėje grupėje. Galutinis infarkto dydis (BPD) atitinkamai buvo: $M = 4,91$ ir $18,75\%$, $p = 0,002$ MPRKT vaizduose ramybės metu ir atitinkamai $M = 6,73$ ir $23,61\%$, $p < 0,001$ krūvio

metu. Perfuzijos defekto grįžtamumas, rodantis išemijos išplitimą miokarde, taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnis tiriamojoje pacientų grupėje, palyginti su išemijos plotu kontrolinėje pacientų grupėje: atitinkamai $M = 2,45$ ir $7,82\%$, $p = 0,002$.

14 lentelė. Miokardo perfuzijos parametrų skaitinių charakteristikų (vidurkis \pm SN) palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių praėjus 5 mėn. po reperfuzijos

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
KTR	2,58 \pm 0,20	2,27 \pm 0,49	-2,248	0,025
Defekto plotas (MPRKT krūvis) (cm ²)	12,64 \pm 16,16	39,14 \pm 22,94	-3,206	0,001
Defekto dydis (BPD) (MPRKT krūvis) (%)	6,73 \pm 8,57	23,61 \pm 11,99	-3,520	<0,001
Defekto plotas (MPRKT ramybė) (cm ²)	9,82 \pm 13,44	30,61 \pm 22,22	-2,897	0,004
Defekto dydis (BPD) (MPRKT ramybė) (%)	4,91 \pm 6,80	18,75 \pm 12,77	-3,105	0,002
Grįžtamumas (%)	2,45 \pm 3,04	7,82 \pm 5,11	-3,119	0,002
PMP (MPRKT krūvis) (%)	6,82 \pm 7,79	22,99 \pm 11,57	-3,566	<0,001
PMP (MPRKT ramybė) (%)	5,68 \pm 6,65	18,35 \pm 11,85	-3,174	0,002
Grįžtamumas (MPRKT) (%)	1,14 \pm 2,13	4,64 \pm 3,47	-3,118	0,002

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; PMP – pažeisto miokardo plotas.

Apibendrinus šiame skyriuje pateiktus rezultatus, galima konstatuoti, kad STŪMI metu atliekant PKI ir papildomai naudojant adenziną siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, sumažinama ne tik lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika ar pasireiškusio fenomeno išplitimas ŪMI metu, bet kartu ir galutinis infarkto dydis bei miokardo išemijos plotas praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.

3.4.2.2. Adenzino įtaka bendrajai kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai

Vertinant adenzino įtaką bendrajai KS kontraktilinei funkcijai (KS GDT, KS GST, KSIF) (15 lentelė), nustatyta, kad papildomas adenzino naudojimas ŪMI metu atveriant IRA spindį yra neabejotinai naudingas siekiant išsaugoti ir pagerinti bendrosios KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo. Palyginus tiriamosios ir kontrolinės grupių bendrosios KS kontraktilinės funkcijos rezultatus, gautus atliekant tiek trimatę

echokardiografija, tiek MPRKT, nustatyta, kad bendrosios KS kontraktilinės funkcijos rodiklių pokyčiai tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė tik vertinant KS GDT kitimus krūvio ir ramybės metu MPRKT metodu (atitinkamai $p = 0,078$ ir $p = 0,083$). Visi kiti bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametrai statistiškai reikšmingai geresni pacientų grupėje, kuriems ŪMI metu atveriant IRA spindį į veną bei tiesiai į vainikinę arteriją, tai yra į PNŠ, didelėmis dozėmis buvo leidžiama adenozino.

15 lentelė. Bendrosios kairiojo skilvelio kontraktilinės funkcijos parametų skaitinės charakteristikos (vidurkis \pm SN) praėjus 5 mėn. ir jų palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių

Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
KS GDT (3DE) (ml)	103,45 \pm 18,12	130,39 \pm 25,49	-2,809	0,005
KS GST (3DE) (ml)	52,27 \pm 14,74	75,82 \pm 21,14	-3,015	0,003
KSIF (3DE) (%)	50,18 \pm 6,68	42,68 \pm 9,08	-2,452	0,014
KS GDT (MPRKT krūvis) (ml)	128,09 \pm 32,48	150,93 \pm 36,73	-1,764	0,078
KS GST (MPRKT krūvis) (ml)	60,18 \pm 28,98	92,29 \pm 31,38	-2,685	0,007
KSIF (MPRKT krūvis) (%)	55,64 \pm 12,31	41,89 \pm 9,59	-3,016	0,003
KS GDT (MPRKT ramybė) (ml)	124,64 \pm 34,57	148,82 \pm 32,81	-1,733	0,083
KS GST (MPRKT ramybė) (ml)	56,91 \pm 25,51	86,61 \pm 29,41	-2,576	0,010
KSIF (MPRKT ramybė) (%)	56,45 \pm 10,66	43,75 \pm 9,46	-3,045	0,002

KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija.

3.4.2.3. Adenozino įtaka miokardo gyvybingumui

Iš 16 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad miokardo kontraktiškumas – SKPR – statistiškai reikšmingai buvo geresnis tiriamojoje grupėje, palyginti su miokardo kontraktiškumu kontrolinėje pacientų grupėje tiek ramybės (atitinkamai $M = 1,36$ ir $1,76$, $p < 0,001$), tiek MDD testo metu (atitinkamai $M = 1,22$ ir $1,66$, $p < 0,001$). Savaiminis miokardo kontraktilinės funkcijos atsistatymas, tai yra išsaugotas miokardo gyvybingumas, kai praėjus 5 mėn. po reperfuzijos nustatomas $SKPR \geq 0,25$ sumažėjimas, palyginti su SKPR ŪMI metu, statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp abiejų grupių: $\Delta SKPR =$

0,34 tiriamojoje grupėje ir Δ SKPR = 0,12 – kontrolinėje pacientų grupėje ($p < 0,001$). Tačiau vertinant miokardo kontrakcijos pagerėjimą MDD testo metu praėjus 5 mėn. po MI, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių jau nebebuvo nustatyta.

16 lentelė. Miokardo kontraktiškumo ir išsaugoto gyvybingumo palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių praėjus 5 mėn. po miokardo infarkto

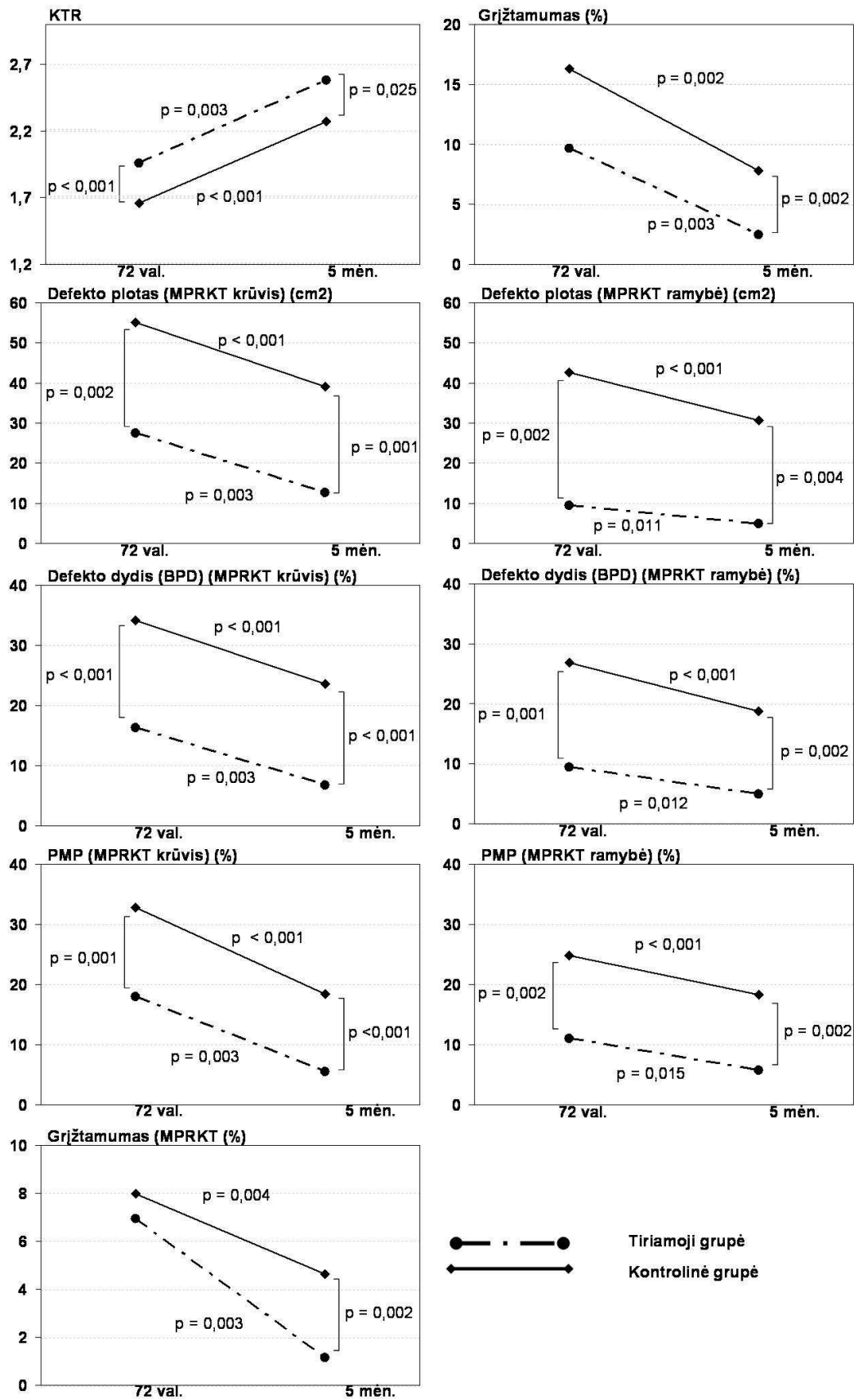
Kintamasis	Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	Z	p
SKPR ramybėje	1,36 ± 0,25	1,76 ± 0,25	-3,537	<0,001
SKPR MDD testo metu	1,22 ± 0,23	1,66 ± 0,30	-3,503	<0,001
SKPR ramybėje – SKPR MDD testo metu (Δ SKPR)	0,13 ± 0,09	0,10 ± 0,12	-1,411	0,158
SKPR ramybėje (po 72 val.) – SKPR ramybėje (po 5 mėn.)(Δ SKPR)	0,34 ± 0,16	0,12 ± 0,16	-3,546	<0,001

SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; SKPR MDD – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis mažų dobutamino dozių testo metu; Δ SKPR – SKPR pokytis; Δ SKPR $\geq 0,25$ ramybės ir mažų dobutamino dozių testo metu rodo išsaugotą miokardo kontraktilinį rezervą, o Δ SKPR $\geq 0,25$ ramybės metu ŪMI ir praėjus 5 mėn. – išsaugotą miokardo gyvybingumą.

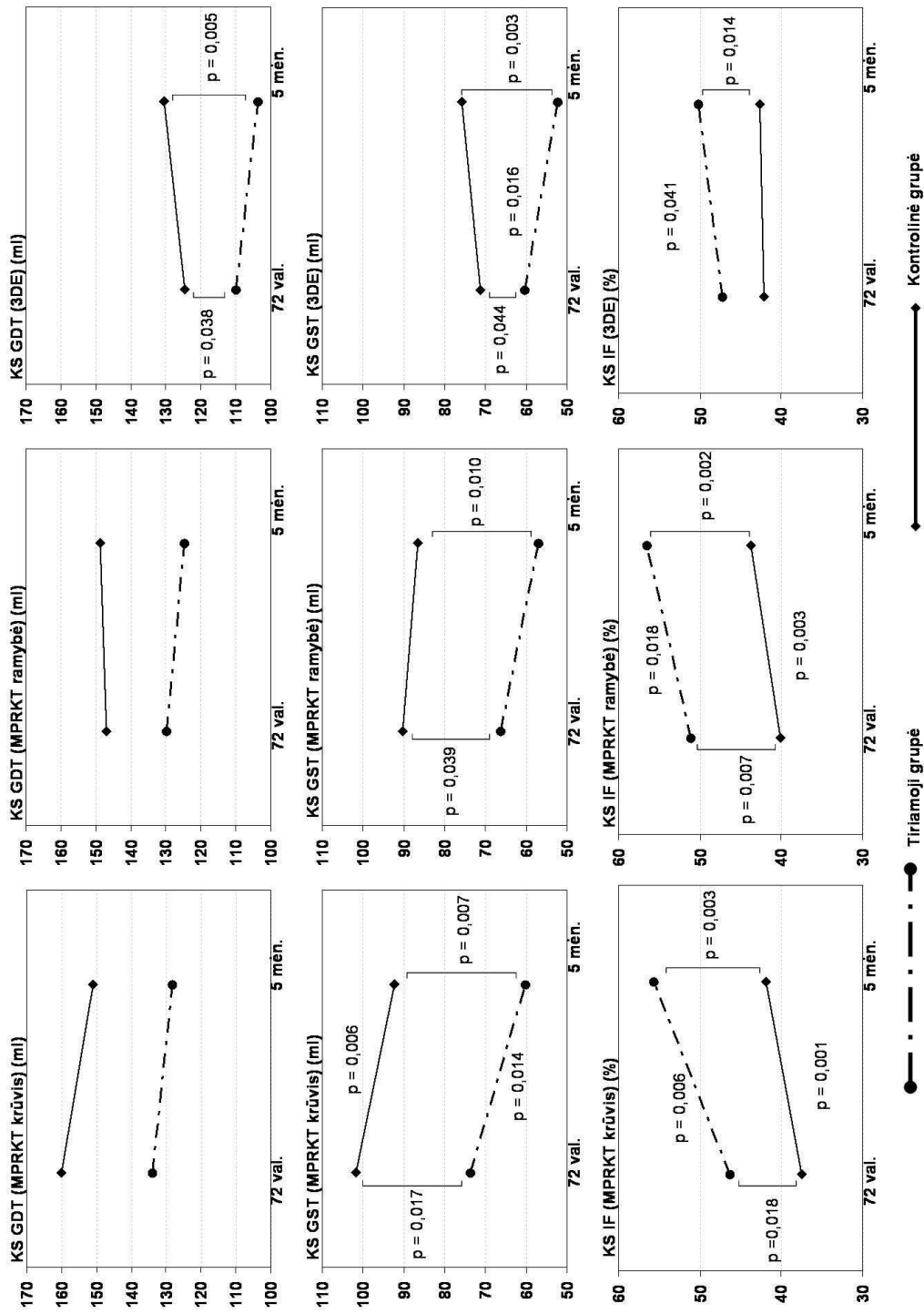
Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad papildomas didelių adozino dozių naudojimas PKI metu yra tikslingas siekiant išsaugoti miokardo kontraktilinę funkciją ŪMI metu ir pagerinti jos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo. Pažymėtina, kad miokardo kontraktinės funkcijos atsistatymas tikėtinas pirmųjų 5 mėn. laikotarpiu po reperfuzijos; vėliau išlikusio miokardo kontraktinio rezervu nustatymas taikant mažų dobutamino dozių testą nebetikslingas.

3.4.3. Adozino įtakos miokardo perfuzijai, galutiniam infarkto dydžiui, bendrajai ir segmentinei kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai apibendrinimas

Siekdami parodyti adozino įtaką bendrosios ir segmentinės KS kontraktinės funkcijos išsaugojimui bei atsistatymui, miokardo perfuzijai ir galutiniam infarkto dydžiui, kiekvieno rodiklio kitimus 5 mėn. laikotarpiu toje pačioje pacientų grupėje ir lygindami tarp dviejų – tiriamosios ir kontrolinės – pacientų grupių, pavaizdavome grafiškai (12, 13 ir 14 pav.). Pateikiamos tik statistiškai reikšmingų skirtumų p reikšmės.

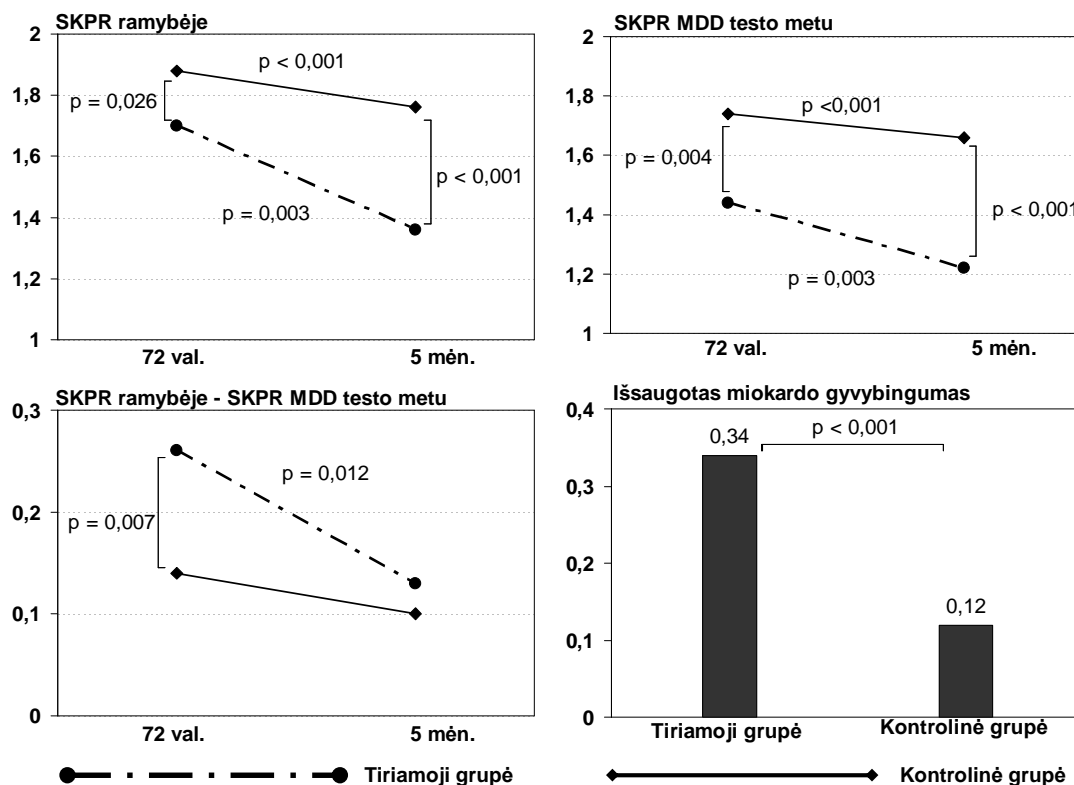


12 pav. Miokardo perfuzijos parametrų dinamika 5 mėn. laikotarpiu
 KTR – koronarinės tėkmės rezervas; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija; PMP – pažeisto miokardo plotas, BPD – bendrasis perfuzijos defektas.



13 pav. Bendrosios kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos parametų dinamika 5 mėn. laikotarpiu

KS GDT – kairiojo skilvelio galinis diastolinis tūris; KS GST – kairiojo skilvelio galinis sistolinis tūris; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; 3DE – trimatė echokardiografija; MPRKT – miokardo perfuzijos radionuklidinė kompiuterinė tomografija.



14 pav. Segmentinės kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos dinamika 5 mėn. laikotarpiu

SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; SKPR MDD – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis mažų dobutamino dozių testo metu; Δ SKPR – SKPR pokytis; Δ SKPR ramybės ir mažų dobutamino dozių testo metu rodo miokardo kontraktinį rezervą, o Δ SKPR ŪMI metu ir praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo ramybės metu rodo miokardo gyvybingumą; Δ SKPR $\geq 0,25$ rodo išsaugotą miokardo kontraktinį rezervą/miokardo gyvybingumą.

3.4.4. Adenozino vaidmuo klinikinėms miokardo infarkto baigtims

Siekiant nustatyti taikyto gydymo metodo įtaką MI klinikinėms baigtims praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo, remtasi pacientų anamnezės ir objektyvaus ištyrimo duomenis, klinikiniais bei ligos istorijų duomenimis. Visos imties klinikinų baigčių duomenys pateikiami 17 lentelėje.

17 lentelė. Visos imties klinikinės baigtys

Kintamieji	N	%
ANAMNEZĖS DUOMENYS		
Įtampos KA	18	46,2
Pakartotinis MI	0	0
Pakartotinė PKI	9	23,1
Smegenų kraujotakos sutrikimas	1	2,6
ŠN	39	100
Funkcinė klasė (NYHA)	I	11
	II	20
	III	8
Kardiovaskulinė mirtis	0	0
MEDIKAMENTŲ VARTOJIMAS		
AKFI	39	100
BAB	37	94,9
Diuretikai	27	69,2
Nitratai	0	0
KKB	0	0
Glikozidai	0	0
Aspirinas	39	100
Klopidogrelis	39	100
Statinai	39	100
Fibratai	0	0
NVNU	0	0
Amiodaronas	5	12,8
Kiti	9	23,1

KA – krūtinės angina; MI – miokardo infarktas; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; ŠN – širdies funkcijos nepakankamumas; NYHA – angl. *New York Heart Association*; AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai; BAB – beta adrenoblokatoriai; KKB – kalcio kanalų blokatoriai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

Analizuojant 17 lentelėje pateiktus duomenis matyti, kad visiems pacientams (100%) buvo nustatytas širdies funkcijos nepakankamumas. Pagal ŠN sunkumą, vertintą NYHA funkcinėmis klasėmis, 28,2% pacientų buvo priskirti I funkciniai klasei, daugiau nei pusė (51,3%) – II funkciniai klasei, o 20,5% pacientų – III funkciniai klasei. 18 pacientų (46,2%) nurodė įtampos krūtinės angina po MI. Devyniems pacientams (23,1%) dėl nestabilios krūtinės anginos (NKA) klinikos ar krūvio mėginiais (MPRKT) įrodytos plačios miokardo išemijos atlikta pakartotinė PKI ir stentavimas. Tačiau 5 mėn. laikotarpiu nebuvo nė vieno paciento, kuris pakartotinai patyrė MI arba mirė.

Analizuojant 17 lentelėje pateiktus duomenis apie medikamentų vartojimą po MI, matyti, kad visi pacientai 5 mėn. laikotarpiu vartojo aspiriną ir klopidogrelį, statinus, AKFI, 94,9% iš jų – BAB. 27 pacientams (69,2%) ŠN

gydyti buvo skiriami diuretikai. Todėl į šiuos kintamuosius atsižvelgta toliau analizuojant rezultatus.

Papildomai palygintas pacientų pasiskirstymas praėjus 5 mėn. po MI pagal kliniškes baigtis tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse. Rezultatai pateikiami 18 lentelėje.

18 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal kliniškes baigtis tiriamojoje ir kontrolinėje grupėse

Kintamasis		Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	p
Įtampos KA	Taip	3 (27,3%)	15 (53,6%)	0,130
	Ne	8 (72,7%)	13 (46,4%)	
Pakartotinė PKI	Taip	0	9 (32,1%)	0,033
	Ne	11 (100%)	19 (67,9%)	
Insultas	Taip	0	1 (3,6%)	0,718
	Ne	11 (100%)	27 (96,4%)	
Širdies nepakankamumo funkcinė klasė (NYHA)	I	7 (63,6%)	4 (14,3%)	0,009
	II	3 (27,3%)	17 (60,7%)	
	III	1 (9,1%)	7 (25,0%)	
Diuretikų vartojimas	Taip	2 (18,2%)	25 (89,3%)	<0,001
	Ne	9 (81,8%)	3 (10,7%)	

KA – krūtinės angina; PKI – perkutaninė koronarinė intervencija; NYHA – angl. *New York Heart Association*.

Analizuojant 18 lentelėje pateiktus rezultatus matyti, kad sunkesnis ŠN dažniau nustatytas pacientų grupėje, kurioje PKI atlikta papildomai nenaudojant adenzino. Pacientų, kuriems nustatytas trečios funkcinės klasės ŠN, kontrolinėje grupėje buvo 25,0%, tiriamojoje grupėje – tik 9,1%, antros funkcinės klasės ŠN – atitinkamai 60,7 ir 27,3%, o pacientų, kurie neturėjo ŠN simptomų ir požymių – atitinkamai 14,3 ir 63,6% ($p = 0,009$). Nė vienam pacientui, kuriam apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti buvo skirta adenzino, 5 mėn. laikotarpiu neatlikta pakartotinė PKI dėl NKA ar krūvio mėginiais sukeltos plačios miokardo išemijos ($p = 0,033$).

Taigi, apibendrinant tyrimų, atliktų praėjus 5 mėn. po MI, rezultatus, galima teigti, kad papildomas didelių adenzino dozių naudojimas ŪMI metu atveriant PNŠ spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės KS sienelės STŪMI, lemia ženkliai geresnę KS funkciją – išsaugotą koronarinės tėkmės rezervą ir miokardo gyvybingumą, mažesnę galutinį infarkto dydį,

geresnius bendrosios bei lokalsios KS kontraktilinės funkcijos rezultatus. Klinikinių baigčių 5 mėn. laikotarpiu rezultatai taip pat buvo geresni pacientų grupėje, kuriems PKI metu atveriant IRA spindį papildomai naudotas adenozinas.

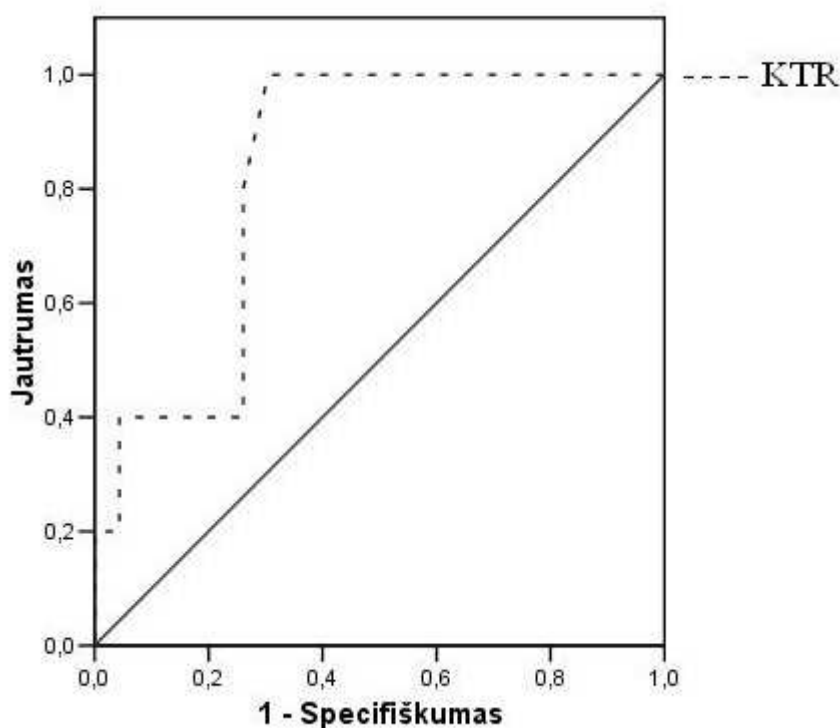
3.5. Adenozino įtaka optimaliai išsaugant kairiojo skilvelio funkciją

Nustatant taikytos reperfuzinės terapijos adekvatumą bei efektyvumą išsaugant KS funkciją, remtasi literatūroje pateiktais duomenimis, liudijančiais apie optimaliai išsaugotą bei atsistačiusią KS funkciją po reperfuzinio MI gydymo. Optimaliai išsaugotą bei atsistačiusią KS funkciją rodo:

- išsaugotas miokardo mikrocirkuliacinės grandies struktūrinis bei funkcinis vientisumas, sąlygojantis išsaugotą koronarinės tėkmės rezervą ir adekvačią miokardo reperfuziją;
- nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis atokiuoju MI laikotarpiu ($BPD \leq 15\%$);
- išsaugotas miokardo kontraktilinis rezervas ŪMI metu, sąlygojantis savaiminį KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą, tai yra išlikusį miokardo gyvybingumą atokiuoju MI laikotarpiu;
- išsaugota KS forma bei tūriai, kai atokiuoju MI laikotarpiu nevyksta KS remodeliacija – KS GDT nepadidėja daugiau nei 20%, palyginti su pradiniu KS GDT: $KS\ GDT\ (po\ 5\ mėn.)/KS\ GDT\ (\bar{U}MI\ metu) \leq 1,2$.

Norėdami ŪMI metu nustatyti KTR kritinę vertę, kuria galima būtų remtis teigiant, kad pasiekta efektyvi ir adekvati miokardo reperfuzija, lemianti optimaliai išsaugotą bei atsistačiusią KS funkciją praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo, tai yra išlikusį miokardo gyvybingumą, nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį, nepakitusių KS formą bei tūrius, taikėme ROC kreivės analizę.

Siekiant išvengti taikytos skirtingos reperfuzinės terapijos įtakos KS funkcijos išsaugojimui bei atsistatymui, ROC analizė atlikta remiantis tik kontrolinės pacientų grupės rezultatais (N = 28). Atskaitos tašku laikyti ankščiau išvardyti išsaugotos bei atsistačiusios KS funkcijos kriterijai – nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis: BPD \leq 15 %; išlikęs miokardo gyvybingumas: Δ SKPR \geq 0,25; išsaugota KS forma ir tūriai: KS GDT (po 5 mėn.)/KS GDT (ŪMI metu) \leq 1,2. Kritinės vertės, plotas po kreive (AUC; angl. *Area Under Curve*), jautrumo ir specifiškumo charakteristikos pateikiamos 19 lentelėje, o pati kreivė – 15 paveiksle.



15 pav. Koronarinės tėkmės rezervo ROC kreivės analizė
ROC – angl. *Receiver Operating Characteristic curve*.

19 lentelė. Koronarinės tėkmės rezervo ROC kreivės analizė

Kintamasis	Kritinė vertė	Plotas po kreive (95% PI)	p	Jautrumas	Specifiškumas
KTR (po72 val.)	1,66	0,83 (0,669;0,992)	0,023	0,80	0,74

KTR – koronarinės tėkmės rezervas; PI – pasikliautinis intervalas; ROC – angl. *Receiver Operating Characteristic curve*.

Remiantis ROC kreivės analize galima teigti, kad esant 0,80 jautrumui, o specifiškumui – 0,74, praėjus 72 val. po reperfuzijos TDE būdu įvertinto KTR kritinė vertė yra 1,66. Taigi tolesnėje analizėje remtasi būtent šia KTR kritine verte, rodančia efektyvią ir adekvačią miokardo reperfuziją ŪMI metu.

Atskirai tiek tiriamosios, tiek kontrolinės grupių pacientus suskirsčius į du pogrupius pagal tai, ar nustatomas optimalus KS kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos išsaugojimas ŪMI metu bei KS funkcijos atsistatymas praėjus 5 mėn. po reperfuzijos, ar nenustatomas, palygintas papildomai prie įprastinės reperfuzinės terapijos (PKI ir stentavimo) skirto adenozino poveikis siekiant optimaliai išsaugoti KS funkciją bei jai atsistatyti (20 lentelė).

20 lentelė. Optimalų KS funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą rodančių rodiklių pasiskirstymo palyginimas tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių pacientų pogrupių

Kintamieji		Tiriamoji grupė (N = 11)	Kontrolinė grupė (N = 28)	p
BPD ≤ 15% (po 5 mėn.)	Taip	10 (90,9)	11 (39,3)	0,004
	Ne	1 (9,1)	17 (60,7)	
Išsaugotas miokardo gyvybingumas (Δ SKPR ≥ 0,25)	Taip	8 (72,7)	6 (21,4)	0,004
	Ne	3 (27,3)	22 (78,6)	
Išsaugotas miokardo kontraktilinis rezervas (Δ SKPR ≥ 0,25 MDD testo metu)	Taip	7 (63,6)	8 (28,6)	0,049
	Ne	4 (36,4)	20 (71,4)	
KS remodeliacija	Ne	11 (100)	20 (71,4)	0,047
	Taip	0 (0)	8 (28,6)	
KTR (po 72 val.) ≥ 1,66	Taip	11 (100)	10 (35,7)	<0,001
	Ne	0 (0)	18 (64,3)	

BPD – bendrasis perfuzijos defektas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; Δ SKPR ≥ 0,25 – SKPR pokytis ≥ 0,25, rodantis išsaugotą miokardo gyvybingumą/kontraktilinį rezervą; MDD – mažos dobutamino dozės; KS – kairysis skilvelis; KTR – koronarinės tėkmės rezervas.

Iš 20 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad, atveriant IRA spindį ir papildomai naudojant adenziną, statistiškai reikšmingai dažniau nustatomi išsaugoti KTR (miokardo mikrocirkuliacijos struktūrinis ir funkcinis vientisumas) ir miokardo kontraktilinis rezervas, išsaugotas miokardo gyvybingumas, mažesnis galutinis infarkto dydis, rečiau nustatoma KS remodeliacija. Taigi reperfuzijos (PKI ir stentavimo) metu papildomai didelėmis dozėmis leidžiamas adenzinas neabejotinai naudingas siekiant optimaliai išsaugoti KS funkciją ŪMI metu ir pagerinti jos atsistatymą praėjus 5 mėn. po reperfuzijos.

3.6. Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognoziniai veiksniai

Naudojant pažingsninę (angl. *Stepwise*) logistinę regresijos analizę (*Forward Wald*) siekta išsiaiškinti, kurie nepriklausomi kintamieji gali būti optimaliai išsaugotos bei atsistačiusios KS funkcijos po reperfuzinio MI gydymo prognoziniai veiksniai. Adenozinas buvo įtrauktas kaip nepriklausomas kintamasis, siekiant parodyti šio veiksnio prognozinę svarbą KS funkcijai išsaugoti bei atsistatyti po persirgto MI.

Atliekant pažingsninę logistinę regresijos analizę, vienetu žymėtas KS funkcijos išsaugojimas bei atsistatymas, nuliu – išlikusi sutrikusi KS funkcija. Logistinės regresijos modelis leidžia prognozuoti tikimybę (pažymėta θ), kad koduotas kintamasis įgis vieneto reikšmę.

Į pažingsninę logistinę regresinę analizę buvo įtraukti visi šiame darbe analizuoti nepriklausomi kintamieji, kurie galėtų turėti įtakos KS funkcijai išsaugoti bei atsistatyti po persirgto MI:

- **sociodemografinės charakteristikos** – pacientų amžius ir lytis (1 – vyrai, 0 – moterys);
- **KV rizikos veiksniai** – arterinė hipertenzija (1 – serga, 0 – ne), rūkymas (1 – rūko, 0 – ne), KMI, angliavandenių apykaitos sutrikimas (1 – taip, 0 – ne);
- **klinikiniai ir angiografiniai duomenys** – laikas nuo skausmo krūtinėje pradžios iki reperfuzijos (kur 1 ir 0 koduota 0–3 val., 0 ir 1 koduota 3–6 val., 0 ir 0 – >6 val.), ūminio KS funkcijos nepakankamumo klasė (1 ir 0 – I klasė, 0 ir 1 – II klasė, 0 ir 0 – III klasė), kolateralinė kraujotaka (1 – yra kolateralės, 0 – nėra);
- **laboratorinių tyrimų rezultatai** – maksimali troponino I, KK-MB koncentracija, CRB koncentracija kraujyje;
- **objektyvaus ištyrimo duomenys** – širdies susitraukimų dažnis (k/min), diastolinis ir sistolinis arterinis kraujo spaudimas (mmHg) atvykimo į KRIT skyrių metu;
- **gydymo taktika** – papildomas adenozino leidimas PKI metu (1 – leista adenozino, 0 – neleista).

Logistinės regresijos modelio paskutinio žingsnio rezultatai pateikiami 21 lentelėje.

21 lentelė. Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozių nepriklausomų kintamųjų logistinė regresinė analizė

Modelio Chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	<i>Hosmer ir Lemeshow</i> Chi kvadrato (χ^2) suderinamumo kriterijus (p)	<i>Negelkerke</i> determinacijos koeficientas (R^2)	Teisingos klasifikacijos procentas	Regresoriai	Regresijos koeficientas (B), (standartinė paklaida)	Wald statistika	p	Exp (B)
Nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis (BPD \leq 15%)								
< 0,001	0,877	0,725	82,1	Adenozinas	5,492 (2,437)	5,079	0,024	242,66
				CRB	-0,139 (0,069)	4,059	0,044	0,87
				Rūkymas	3,356 (1,360)	6,090	0,014	28,67
				KK–MB	-0,013 (0,006)	5,079	0,024	0,98
				Konstanta	1,028 (1,217)	0,713	0,398	2,79
Išsaugotas miokardo gyvybingumas (Δ SKPR \geq 0,25)								
0,001	0,850	0,433	74,4	Adenozinas	2,455 (0,920)	7,114	0,008	11,64
				DAKS	-0,122 (0,058)	4,453	0,035	0,89
				Konstanta	7,517 (4,109)	3,348	0,067	1839,4
Nėra KS remodeliacijos								
0,016	0,758	0,215	79,5	Troponinas I	-0,011 (0,005)	4,610	0,032	0,99
				Konstanta	2,693 (0,814)	10,952	0,001	14,78
Išsaugotas mikrocirkuliacijos vientisumas (KTR \geq 1,66)								
< 0,001	-	0,358	74,4	Adenozinas	3,050 (1,124)	7,360	0,007	21,11
				Konstanta	-0,747 (0,405)	3,410	0,065	0,47

CRB – C reaktyvusis baltymas; KK–MB – kreatino kinazės MB izofermento frakcija; DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas; KTR – koronarinės tėkmės rezervas; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis; Δ SKPR \geq 0,25 rodo išsaugotą miokardo gyvybingumą; KS – kairysis skilvelis.

Analizuojant 21 lentelėje pateiktus duomenis matyti, kad papildomas adenozino naudojimas reperfuzinės terapijos metu yra svarbus veiksnys išsaugant KTR, taigi ir užtikrinant adekvačią bei efektyvią miokardo reperfuziją, prognozuojant mažesnę galutinę infarkto dydį bei išlikusį miokardo gyvybingumą. Tačiau adenozino naudojimas PKI metu nėra KS remodeliacijos prognozinis veiksnys.

Iš 21 lentelėje duomenų matyti, kad papildomas adenozino naudojimas atliekant PKI yra vienintelis išsaugoto KTR, esant kritinei vertei 1,66, prognozinis veiksnys:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = -0,747 + 3,050 * \text{Adenozinas}$$

Irašius duomenis į lygtį, pacientui, kuriam PKI metu atveriant IRA spindį papildomai naudotas adenozinas:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = -0,747 + 3,050 * 1 = 2,303$$

tikimybė, kad bus išsaugotas mikrocirkuliacijos struktūrinis ir funkcinis vientisumas bei KTR, taigi bus pasiekta adekvati miokardo reperfuzija:

$$\theta = \exp(2,303) / (1 + \exp(2,303)) = 0,909,$$

tai yra arti 1. Vadinasi, tikimybė labai didelė.

Pacientui, kuriam atveriant IRA spindį nebuvo papildomai naudotas adenozinas (adenozino reikšmė 0):

$$\theta = \exp(-0,747) / (1 + \exp(-0,747)) = 0,32,$$

tai yra arčiau 0. Vadinasi, tikimybė, kad bus išsaugotas KTR, esant kritinei vertei 1,66, yra nedidelė.

Išsaugotą miokardo gyvybingumą ($\Delta\text{SKPR} \geq 0,25$) po įvykusio MI geriausiai leidžia prognozuoti diastolinis arterinis kraujo spaudimas ir papildomas adenozino naudojimas reperfuzijos metu:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = 7,517 + 2,455 * \text{Adenozinas} - 0,122 * \text{Diastolinis arterinis kraujo spaudimas}$$

Adenozino naudojimas gali turėti dvi reikšmes: 1 – naudotas adenozinas, 0 – nenaudotas. Diastolinio arterinio kraujo spaudimo reikšmėmis pasirinkome: 90 mmHg – padidėjęs kraujo spaudimas, 80 mmHg – normalus, 70 mmHg – sumažėjęs kraujo spaudimas. Galimos kombinacijos ir tikimybės pateiktos 22 lentelėje.

22 lentelė. Išsaugoto miokardo gyvybingumo prognozės galimi variantai

Adenozinas	DAKS (mmHg)	$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta}$	θ
1(naudotas)	90 (padidėjęs)	-1,008	0,267
1(naudotas)	80 (normalus)	0,212	0,553
1(naudotas)	70 (žemas)	1,432	0,807
0 (nenaudotas)	90 (padidėjęs)	-3,463	0,030
0 (nenaudotas)	80 (normalus)	-2,243	0,096
0 (nenaudotas)	70 (žemas)	-1,023	0,264

DAKS – diastolinis arterinis kraujo spaudimas.

Analizuojant 22 lentelėje pateiktus duomenis matyti, kad svarbiausi miokardo išlikusio gyvybingumo prognoziniai veiksniai yra normalus ir žemesnis diastolinis kraujo spaudimas bei papildomas didelių adenozino dozių naudojimas atveriant IRA (PNŠ) spindį.

Remiantis 21 lentelėje pateiktais rezultatais, sudaryta mažesni (nedidelį-vidutinį) galutinį infarkto dydį lemiančių veiksnių prognozinė logistinės regresijos lygtis:

$$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta} = 1,028 + 5,492 * \text{Adenozinas} - 0,139 * \text{CRB} + 3,356 * \text{Rūkymas} - 0,013 * \text{KK-MB}$$

Atsižvelgiant į tai, kad CRB ir KK-MB koncentracijos yra tolydūs kintamieji ir jie gali įgyti labai skirtingas reikšmes, į lygtį įrašytos vidutinės mūsų imtyje gautos šių kintamųjų reikšmės (4 lentelė): KK-MB = 275,61μg/l,

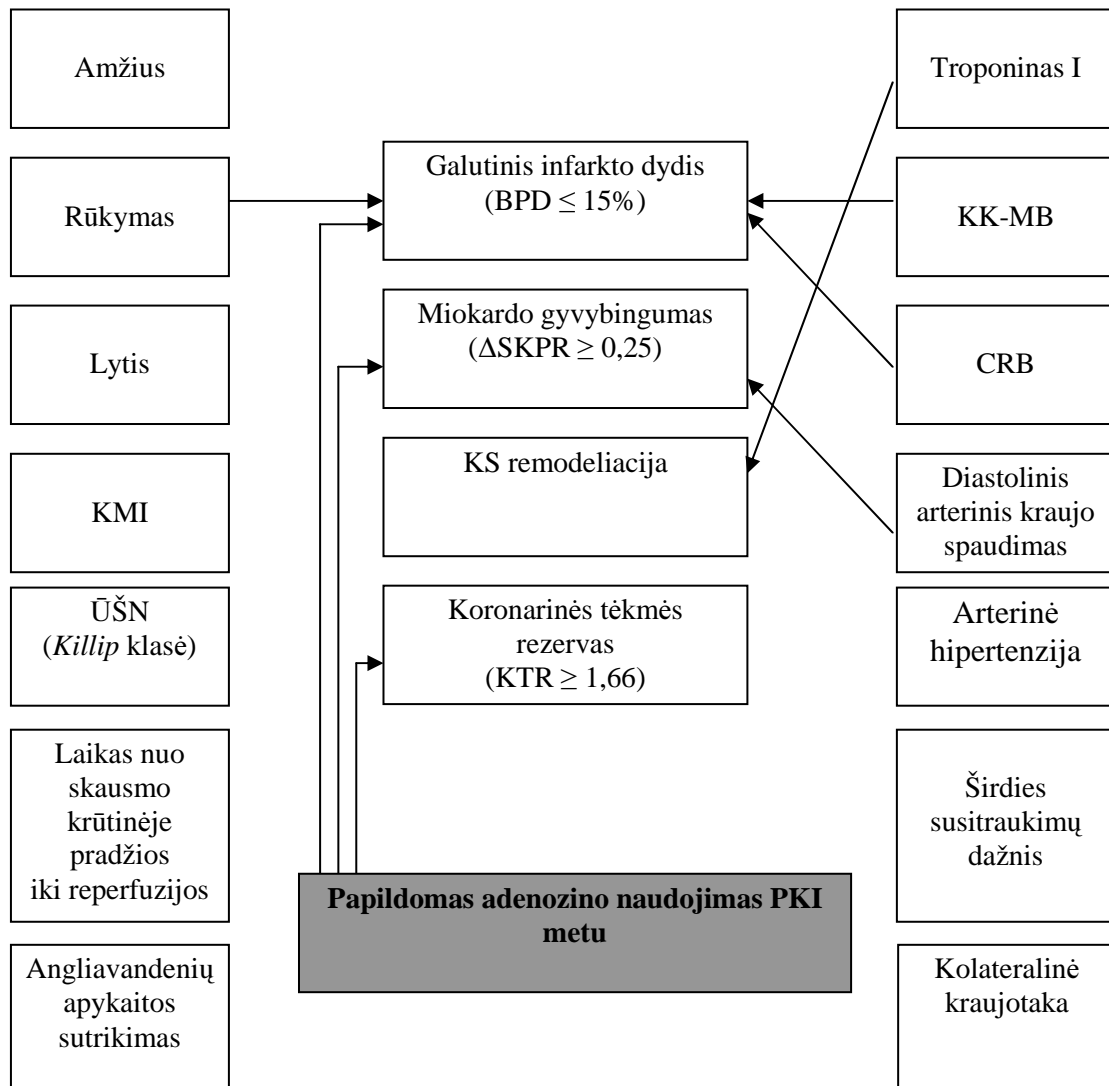
CRB = 6,81µg/l. Kitų veiksmų galimos kombinacijos ir jas naudojant apskaičiuotos lygties tikimybės pateiktos 23 lentelėje.

23 lentelė. Nedidelio–vidutinio galutinio infarkto dydžio prognozės galimi variantai

Adenozinas	Rūkymas	$\text{Ln} \frac{\theta}{1-\theta}$	θ
1(naudotas)	1 (rūkė)	5,346	0,995
1(naudotas)	0 (nerūkė)	1,990	0,880
0 (nenaudotas)	1 (rūkė)	-0,146	0,464
0 (nenaudotas)	0 (nerūkė)	-3,502	0,029

Analizuojant 23 lentelėje pateiktus rezultatus matyti, kad geriausiai nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį ($\text{BPD} \leq 15\%$) leidžia prognozuoti adenozino naudojimas PKI metu – pacientams, kuriems reperfuzijos metu papildomai naudotas adenozinas, nepriklausomai nuo to, ar jie rūkė, ar ne, tikimybė, kad galutinis infarkto dydis bus nedidelis–vidutinis, yra labai didelė (atitinkamai $\theta = 0,995$ ir $\theta = 0,880$) ir daug didesnė nei tų, kuriems reperfuzijos metu nebuvo naudotas adenozinas (atitinkamai $\theta = 0,464$ ir $\theta = 0,029$).

Iš logistinės regresijos analizės rezultatų plaukia išvada, kad papildomas adenozino naudojimas reperfuzijos metu, siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti, yra reikšmingiausias miokardo perfuzijos ir KS kontraktilinės funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozinis veiksnys (16 pav.). Jeigu pacientui, sergančiam priekinės KS sienelės STŪMI, PKI metu atveriant PNŠ spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo ŪMI, į veną pastoviai 70µg/kg/min infuzija ir tiesiai į VA, po 1 mg tris kartus bus leidžiama adenozino, yra didelė tikimybė, kad lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika bus mažesnė, kad bus išsaugotas koronarinės tėkmės rezervas bei miokardo gyvybingumas ir bus mažesnis galutinis infarkto dydis.



16 pav. Nepriklausomų kintamųjų įtaka kairiojo skilvelio funkcijai išsaugoti bei atsistatyti

KMI – kūno masės indeksas; ŪŠN – ūminis širdies funkcijos nepakankamumas; KK-MB – kreatino kinazės MB izofermentas; CRB – C reaktyvusis baltymas; KS – kairysis skilvelis; PKI – perkutanišė koronarinė intervencija; KTR – koronarinės tėkmės rezervas; BPD – bendrasis perfuzijos defektas; SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklis.

3.7. *Neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant KS funkcijos atsistatymą*

Vienas iš darbo uždavinių buvo nustatyti, kokia yra neinvaziniais vaizdinimo metodais ŪMI metu vertintų parametų – KTR, nustatyto TDE metodu, BPD (MPRKT) ir SKPR (DKE) – vertė prognozuojant KS remodeliaciją, išsaugotą miokardo gyvybingumą ir nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį. Statistinei analizei taikytas *Chi* kvadrato nepriklausomumo (χ^2)

kriterijus. Kaip kritinės vertės buvo pasirinktos literatūroje nurodomas $BPD \leq 15\%$, $\Delta SKPR \geq 0,25$ MDD testo metu ir mūsų darbe nustatyta KTR kritinė vertė 1,66. Šios vertės traktuotos kaip rodančios efektyvią bei adekvačią miokardo reperfuziją ŪMI metu. Remdamiesi anksčiau pateiktais mūsų tyrimo duomenimis ir atsižvelgdami į tai, kad jau įrodėme adenozino, papildomai naudojamo atliekant reperfuzinę terapiją, efektyvumą išsaugant ir gerinant koronarinės tėkmės ir miokardo kontraktilinį rezervus (20 lentelė), analizavome tik kontrolinės grupės (N = 28) pacientų rezultatus. Rezultatai pateikiami 24, 25 ir 26 lentelėse.

24 lentelė. Transtorakalinės doplerinės echokardiografijos vertė prognozuojant kairiojo skilvelio remodeliaciją, miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį

		KTR įvertis		p	TPV	NPV	Jautrumas	Specifiškumas
		$\geq 1,66$	$< 1,66$					
KS remodeliacija	Ne	8 (80,0%)	12 (66,7%)	0,385	0,40	0,75	0,80	0,33
	Taip	2 (20,0%)	6 (33,3%)					
Miokardo gyvybingumas	Taip	5 (50,0%)	1 (5,6%)	0,013	0,83	0,77	0,50	0,94
	Ne	5 (50,0%)	17 (94,4%)					
Galutinis infarkto dydis $\leq 15\%$	Taip	8 (80,0%)	3 (16,7%)	0,002	0,73	0,88	0,80	0,83
	Ne	2 (20,0%)	15 (83,3%)					

Absoliutus įvertis (N) ir procentinė dalis nuo analizuojamos imties (%); KTR – koronarinės tėkmės rezervas; KS – kairysis skilvelis; TPV – teigiama prognozinė vertė; NPV – neigiama prognozinė vertė.

25 lentelė. Miokardo perfuzijos radionuklidinės kompiuterinės tomografijos vertė prognozuojant kairiojo skilvelio remodeliaciją, miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį

		BPD įvertis (%)		p	TPV	NPV	Jautrumas	Specifiškumas
		≤ 15	> 15					
KS remodeliacija	Ne	5 (100%)	15 (65,2%)	0,158	0,25	1,00	1,00	0,35
	Taip	0 (0%)	8 (34,8%)					
Miokardo gyvybingumas	Taip	2 (40,0%)	4 (17,4%)	0,285	0,33	0,86	0,40	0,83
	Ne	3 (60,0%)	19 (82,6%)					
Galutinis infarkto dydis $\leq 15\%$	Taip	5 (100%)	6 (26,1%)	0,005	0,45	1,00	1,00	0,74
	Ne	0 (0%)	17 (73,9%)					

Absoliutus įvertis (N) ir procentinė dalis nuo analizuojamos imties (%); BPD – bendrasis perfuzijos defektas; KS – kairysis skilvelis; TPV – teigiama prognozinė vertė; NPV – neigiama prognozinė vertė.

26 lentelė. Dobutamino krūvio echokardiografijos vertė prognozuojant kairiojo skilvelio remodeliaciją, miokardo gyvybingumą ir galutinį infarkto dydį

		Kontraktilinis rezervas (Δ SKPR)		p	TPV	NPV	Jautrumas	Specifiškumas
		$\geq 0,25$	$< 0,25$					
KS remodeliacija	Ne	7 (87,5%)	13 (65,0%)	0,240	0,35	0,88	0,88	0,35
	Taip	1 (12,5%)	7 (35,0%)					
Miokardo gyvybingumas	Taip	5 (62,5%)	1 (5,0%)	0,003	0,83	0,86	0,63	0,95
	Ne	3 (37,5%)	19 (95,0%)					
Galutinis infarkto dydis $\leq 15\%$	Taip	7 (87,5%)	4 (20,0%)	0,002	0,64	0,94	0,88	0,80
	Ne	1 (12,5%)	16 (80,0%)					

Absoliutus įvertis (N) ir procentinė dalis nuo analizuojamos imties (%); Δ SKPR – sienelių kontrakcijos pažeidimo rodiklio pokytis mažų dobutamino dozių testo metu; KS – kairysis skilvelis; TPV – teigiama prognozinė vertė; NPV – neigiama prognozinė vertė

Analizuojant 24, 25 ir 26 lentelėse pateiktus duomenis matyti, kad nei KTR, nei BPD, nei SKPR įverčiai, nustatyti ŪMI metu, neleidžia prognozuoti KS remodeliacijos praėjus 5 mėn. po MI. Išsaugotas KTR, esant kritinei vertei 1,66, ir miokardo kontraktilinis rezervas, esant Δ SKPR $\geq 0,25$ ŪMI metu, leidžia prognozuoti, kad bus išsaugotas miokardo gyvybingumas ir nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis. BPD $\leq 15\%$, nustatytas atliekant MPRKT 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.

Taigi, remiantis šiais rezultatais, padaryta išvada, kad KTR nustatymas TDE metodu, BPD nustatymas atliekant MPRKT ir kontraktilinio rezervo įvertinimas DKE būdu ŪMI metu yra neinvaziniai vaizdinimo metodai, su kurių pagalba galima įvertinti reperfuzinės terapijos adekvatumą ir efektyvumą, prognozuoti išsaugotą miokardo gyvybingumą bei nedidelį–vidutinį galutinį infarkto dydį. Adekvati ir efektyvi miokardo reperfuzija – pagrindinis veiksnys siekiant optimaliai išsaugoti ir pagerinti KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo.

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1. Eksperimentinio – klinikinio tyrimo sąlygų užtikrinimas

Literatūros duomenimis, nepaisant laiku atliekamos ir efektyvios reperfuzinės terapijos atstatant kraujo tėkmę VA, kurios spindžio okliuzija sąlygojo STŪMI, apie 30–50% pacientų išlieka sutrikusi KS kontraktinė funkcija, vyksta KS dilatacija bei remodeliacija [196]. Manoma, kad tai susiję su išeminiu-reperfuziniu širdies raumens ląstelių bei mikrocirkuliacijos struktūrinio bei funkcinio vientisumo pažeidimu, sąlygojančiu sutrikusius KS kontraktinį bei koronarinės tėkmės rezervus. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, išliekanti VA medžio mikrocirkuliacinės grandies disfunkcija po PKI yra pagrindinė neadekvačios miokardo reperfuzijos priežastis. Neadekvati miokardo reperfuzija – vienas iš reikšmingiausių KS dilatacijos ir remodeliacijos, pakartotinio miokardo infarkto, kardialinės mirties ir širdies nepakankamumo išsivystymo prognozinių veiksnių [197–200]. Todėl įvairių priemonių – farmakologinių bei mechaninių – apsaugančių miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį mažinančių, sąlygojančių mažesnės infarktinės zonos išsivystymą ŪMI metu ir geresnę KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo, paieška ir diegimas mokslinėje bei klinikinėje veikloje yra viena iš svarbiausių šių dienų užduočių tobulinant gydymo metodus pacientų, sergančių STŪMI, ypač priekinės KS sienelės ŪMI, kai platesnio ir gilesnio miokardo pažeidimo, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika ženkliai didesnė nei sergant kitos lokalizacijos ŪMI [1,9,13,15,16,19].

Pastaruoju metu buvo atlikta nemažai klinikinių tyrimų, paremtų eksperimentiniais darbais, įrodančiais neabejotiną tam tikrų farmakologinių ir mechaninių priemonių naudą gelbstint miokardą. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, yra nemažai gydymo metodų, padedančių sumažinti išemini-reperfuzinį miokardo pažeidimą. Šiuose darbuose buvo naudojami antioksidantai, priešuždegiminiai medikamentai, gliukozės–insulino–kalio

terapija, Mg preparatai. Tačiau nepaisant daug žadančių rezultatų, gautų eksperimentinių tyrimų metu, daugelio atliktų klinikinių tyrimų rezultatai nepatvirtino minėtų priemonių naudos siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti [6,10,11,50–52]. Daugiausia vilčių teikia papildomas adenozino naudojimas atveriant VA spindį, kurio okliuzija sąlygojo STŪMI. Eksperimentinių darbų metu nagrinėta adenozino nauda tiriant sveikus, jaunus gyvūnus, žinant tikslią miokardo išemijos trukmę ir reperfuzijos pradžią. Tuo tarpu į klinikinius tyrimus įtraukiami asmenys dažniausiai yra vyresnio amžiaus, dauguma jų turi daug ir įvairių KV ligų rizikos veiksnių, serga įvairiomis gretutinėmis ligomis, vartoja tam tikrus medikamentus, kurie gali turėti įtakos adenozino, naudojamo miokardui apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo, veikimui. Be to, adenozino poveikis tirtas nehomogeniškose pacientų grupėse. Todėl tikslesnis ir detalesnis klinikinis reperfuzinės terapijos efektyvumo vertinimas turi būti atliktas kuo panašesnėse pagal minėtus kontrolinius kintamuosius pacientų grupėse – kontrolinėje ir tiriamojoje.

Mūsų darbo tikslas buvo nustatyti adenozino įtaką siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti ir taip išsaugoti KS funkciją bei sumažinti galutinį infarkto dydį. Pirmame šio darbo etape buvo būtina užtikrinti tiriamosios grupės pacientų, kuriems PKI metu buvo leidžiama adenozino, ir kontrolinės grupės pacientų, kuriems PKI atlikta nenaudojant adenozino, homogeniškumą. Tam pacientų grupės palygintos pagal sociodemografinius, KV ligų rizikos veiksnių paplitimo, klinikinius bei angiografinius požymius.

Į savo tyrimą įtraukėme 39 pacientus, kurių amžiaus vidurkis buvo 53,3 metai, tai yra daugiausia jaunus ir vidutinio amžiaus. Atsitiktinės atrankos būdu į tiriamąją grupę buvo įtraukta 11 pacientų, į kontrolinę – 28 pacientai. Šių pacientų buvo panašūs KV ligų rizikos veiksniai, jie nesirgo gretutinėmis kardiovaskulinėmis ligomis, vartojo panašius medikamentus, priekinės KS sienelės STŪMI susirgo pirmą kartą. Visiems pacientams atlikta skubi VA angiografija ir nustatyta vienos VA liga, tai yra priekinės nusileidžiančios

šakos spindžio okliuzija/subokliuzija ir TIMI 0–1 laipsnio kraujo tėkmė joje; kitos VA buvo be hemodinamiškai reikšmingų anatominių pokyčių. Visiems pacientams per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios atlikta sėkminga PKI ir stentavimas, taip atstatant TIMI 3 laipsnio kraujo tėkmę PNŠ. Pagal protokolą vienuolikai iš jų (tiriamoji grupė) siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti trimis smūginėmis po 1 mg injekcijomis tiesiai į PNŠ ir pastovia 70 µg/kg/min į veną infuzija buvo leista adenozino, kitiems 28 pacientams (kontrolinė grupė) PKI ir stentavimas atliktas nenaudojant adenozino.

Apibendrinus mūsų tyrimo tiriamosios ir kontrolinės grupių rezultatus pagal kontrolinius kintamuosius, kurie gali iškreipti arba sumažinti adenozino, naudoto siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti, poveikį, galima teigti, kad abi grupės buvo homogeniškos. Taigi adenozino efektyvumas siekiant užtikrinti adekvačią miokardo reperfuziją, išsaugoti koronarinės tėkmės ir kontraktilinį rezervus bei miokardo gyvybingumą, sumažinti galutinį infarkto dydį, buvo įvertintas metodiškai taisyklingai ir korektiškai.

4.2. Adenozino, kuriuo papildoma reperfuzinė terapija, vaidmuo apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo, įvertinto neinvaziniais tyrimų metodais, arba jį sumažinant ŪMI metu

Pasitelkdami naujausius neinvazinius vaizdinimo metodus siekėme įvertinti taikytos reperfuzinės terapijos efektyvumą atstatant kraujo tėkmę ne tik stambiosiose VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra nustatyti miokardo reperfuzijos adekvatumą įprastinę PKI papildydami arba nepapildydami didelėmis adenozino dozėmis. Siekdami nustatyti reperfuzijos adekvatumą ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimo laipsnį miokarde, vertinome KTR naudodami TDE ir nustatėme bendrąjį perfuzijos defektą bei pažeisto miokardo plotą atlikdami MPRKT praėjus 72 val. po MI reperfuzinio gydymo. Vertindami reperfuzinės terapijos įtaką išlikusiai bendrajai ir

segmentinei KS kontraktilinei funkcijai, nustatėme KS išstūmimo frakciją bei prisipildymo tūrius trimatės echokardiografijos metodu, miokardo kontraktilinį rezervą dobutamino krūvio echokardiografijos metu atlikdami MDD testą, Stebėdami reperfuzinės terapijos rezultatus praėjus 5 mėn. po MI, pakartojome visus neinvazinius tyrimus: nustatėme KTR naudodami TDE metodą, atlikome MPRKT tyrimą, nustatydami galutinį infarkto dydį, tai yra BPD, vertinome išlikusį miokardo gyvybingumą DKE metodu, KSIF bei tūrių pokyčius – atlikdami trimatę echokardiografiją. Visi šie nustatyti miokardo perfuzijos ir KS kontraktinės funkcijos parametrai yra svarbūs vertinant bei prognozuojant paciento riziką tiek ankstyvuojų, tiek atokiuojų MI laikotarpiu.

Mūsų tyrime iš 39 dalyvavusių pacientų, 11 pacientų įprastinės PKI ir stentavimo metu atveriant IRA, tai yra PŅŠ spindį, miokardui apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti papildomai naudotas adozinas. Eksperimentiniais darbais įrodyta, kad adozinas pasižymi miokardo išeminį-reperfuzinį pažeidimą ir lėtos ar nutrūkusios tėkmės pasireiškimo riziką mažinančiu poveikiu, tai yra pleotropiniu veikimu [88–95]. Tačiau mums prieinamoje literatūroje, kurioje pateikti klinikinių tyrimų metu gauti duomenys apie išeminį-reperfuzinį miokardo pažeidimą slopinantį ir infarkto dydį mažinantį, kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymą bei atokiuosius gydymo rezultatus gerinantį adozino poveikį, yra prieštaringi [96–111]. Pažymėtina, kad šiuose klinikiniuose tyrimuose miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo apsaugantis arba jį mažinantis adozino poveikis tirtas labai skirtingose, nehomogenišiose pagal kontrolinius kintamuosius pacientų grupėse. Tiriamieji sirgo įvairios lokalizacijos – KS apatinės, apatinės–šoninės sienelių ar dešiniojo skilvelio – ŪMI. Kaip minėta anksčiau, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo ir išplitimo rizika žymiai didesnė sergant priekinės KS sienelės STŪMI [19], o tai lemia didesnę pažeisto miokardo plotą [102,103]. Be to, atliekant klinikinius tyrimus vieniems pacientams taikyta trombolizė, kitiems – IRA spindis atvertas PKI būdu, todėl ne visų pacientų buvo žinomi VA anatomiciniai–struktūriniai pokyčiai, jų išplitimas, liekamosios stenozės ir jų išreikštumo laipsnis po atliktos

trombolizės. Visi šie veiksniai gali paveikti taikytos reperfuzinės terapijos galutinius rezultatus [201]. Literatūros duomenimis, adenozino poveikis KS kontraktilinei funkcijai ir miokardo perfuzijai tirtas netinkamu laiku, kai dar tęsiasi postišeminė kompensacinė mikrocirkuliacinės grandies kraujagyslių dilatacija, medikamentų, vartotų atveriant VA spindį, veikimas, tebesitęsiant miokardo ir mikrocirkuliacijos išeminiam-reperfuziniam pažeidimui, kuris maksimalus pirmomis 48 val. po reperfuzijos [202–204]. Todėl mūsų tyrimo metu reperfuzinės terapijos efektyvumas bei adekvatumas tirtas praėjus 72 val. po reperfuzijos, kai visi minėti veiksniai didesnės įtakos tyrimų rezultatams nebeturi. Kartodami visus tyrimus praėjus 5 mėn. po MI ir vertindami taikytų skirtingų reperfuzinės terapijos metodų įtaką galutiniams gydymo rezultatams (KS funkcijos išsaugojimui bei atsistatymui, galutiniam infarkto dydžiui, klinikinėms baigtims), darėme prielaidą, kad praėjus 5 mėn. bus mažesnė IRA restenozijų rizika. Be to, turėjome omeny, kad dėl išeminio-reperfuzinio kontraktilinių baltymų pažeidimo ŪMI metu KS kontraktilinės funkcijos atsistatymas užtrunka nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių (literatūros duomenimis – gali užtrukti iki 3–4 mėn.) [39,50,52], kol organizme susintenzuojami nauji kontraktiliniai baltymai bei atsistato jų funkcija. Taigi KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą tyrėme praėjus 5 mėn. po MI.

Prieš pradėdami lyginti adenozino įtaką KS kontraktilinei funkcijai bei miokardo perfuzijai tarp tiriamosios ir kontrolinės grupių, pirmiausia nustatėme, ar KS kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos rodikliai kinta 5 mėn. laikotarpiu nepaisant taikytos reperfuzinės terapijos skirtumų. Paaiškėjo, kad bendrojoje imtyje 5 mėn. laikotarpiu statistiškai reikšmingai pagerėja visi miokardo perfuzijos rodikliai (BPD, PMP krūvio ir ramybės metu) bei segmentinė KS kontraktilinė funkcija (SKPR ramybės metu ir SKPR atliekant MDD testą). Statistiškai reikšmingai nekito tik bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametrai (KS GDT, KS GST, KSIF), nustatyti trimatės echokardiografijos bei sinchronizuotos su EKG MPRKT metodais.

Siekdami išsiaiškinti, ar KS kontraktilinės funkcijos bei miokardo perfuzijos gerėjimą lėmė papildomas adenozino naudojimas PKI metu,

palyginome KS kontraktilinės funkcijos ir miokardo perfuzijos parametru pokyčius 5 mėn. laikotarpiu tiriamojoje ir kontrolinėje grupėje atskirai. Visi miokardo perfuzijos parametrai 5 mėn. laikotarpiu statistiškai reikšmingai pagerėjo abiejose pacientų grupėse, o analizuojant bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametru pokyčius, nustatyta, kad statistiškai reikšmingas KS GST sumažėjimas bei KSIF padidėjimas (įvertinti 3DE metodu) nustatytas tik pacientų grupėje, kuriems PKI metu naudotas adozinas. KS GDT reikšmingai nekito abiejose pacientų grupėse.

Remiantis šiais duomenimis, padaryta išvada, kad vertinant kartu su įprastine reperfuzine terapija naudojamų farmakologinių ar mechaninių priemonių efektyvumą mažinant išeminių-reperfuzinių miokardo pažeidimą, išsaugant KS funkciją bei mažinant galutinį infarkto dydį būtina atsižvelgti į savaiminį, natūralų KS kontraktilinės funkcijos ir miokardo perfuzijos gerėjimą (atsistatymą) per tam tikrą laikotarpį. Mums prieinamos literatūros duomenimis, tokia analizė ankstesnių klinikinių tyrimų metu atlikta nebuvo.

Kitame duomenų analizės etape, lygindami rezultatus tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių, siekėme nustatyti, kurie ir kaip reikšmingai kinta minėti KS funkcijos bei perfuzijos parametrai papildomai reperfuzinės terapijos (PKI ir stentavimo) metu naudojant adoziną, įvertinti praėjus 72 val. bei 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo.

Nustatyta, kad tiriamojoje pacientų grupėje statistiškai reikšmingai geresni buvo beveik visi miokardo perfuzijos parametrai, vertinti praėjus 72 val. po reperfuzijos: BPD ir PMP, KTR, rodantys neabejotinai teigiamą adozino poveikį apsaugant miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinant, tai yra sumažinant lėtos ar nutrūkusios tėkmės ir infarktinės zonos išplitimą, gerinant kraujotakos atstatymą ne tik stambiosiose epikardinėse VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje (audinio reperfuzija). Pažymėtina, kad perfuzijos defekto grįžtamumas, rodantis tebesitęsiančią miokardo išemiją, statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp abiejų pacientų grupių, tačiau nežymiai buvo didesnis kontrolinėje grupėje, palyginti su

išemijos plotu tiriamojoje grupėje: atitinkamai $M = 16,29$ ir $9,64\%$, $p = 0,080$. Patvirtinti ar paneigti šiuos rezultatus reikalingi didesnės imties tyrimai.

Lyginant bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos rezultatus tarp tiriamosios ir kontrolinės pacientų grupių, nustatyta, kad tiriamojoje pacientų grupėje KS GDT ir KS GST buvo statistiškai reikšmingai mažesni, palyginti su šiais parametrais kontrolinėje pacientų grupėje, o KSIF, vertinta trimatės echokardiografijos metodu ŪMI metu, reikšmingai nesiskyrė tarp abiejų pacientų grupių. Tai patvirtina ir kiti autoriai [133,205,206] teigdami, kad KSIF priklauso ne tik nuo kontraktilinių baltymų struktūros bei funkcijos pažeidimo ŪMI metu, bet ir nuo KS prieškrūvio bei pokrūvio ypatybių, kompensacinės išlikusių nepažeistų miokardo segmentų hiperkinezės ankstyvuojami MI laikotarpiu. Taigi, viena vertus, analizuodami literatūroje pateiktus klinikinių tyrimų duomenis, padarėme prielaidą, kad remtis vien tik bendrosios KS kontraktilinės funkcijos rodikliais vertinant reperfuzinės terapijos efektyvumą bei adekvatumą būtų netikslu ir nenaudinga. Kita vertus, KSIF, vertinta sinchronizuoto su EKG MPRKT tyrimo metu, kontrolinėje pacientų grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai mažesnė nei tiriamojoje pacientų grupėje. Tačiau mes, kaip ir kiti autoriai, manome, kad trimatė echokardiografija vertinant bendrąją KS kontraktilinę funkciją, esant ženkliai sutrikusiai KS sistolinei funkcijai bei pakitusiai KS formai, yra tikslesnis metodas nei MPRKT. Trimatės echokardiografijos metodu pusiau automatiniu būdu atkuriamas KS tūris viso širdies ciklo metu, todėl tiksliau įvertinami KS tūriai, KSIF, KS sferiškumas ir sferiškumo indeksai, palyginti su visiškai automatiniu KS tūrių ir KSIF įvertinimu sinchronizuoto su EKG MPRKT tyrimo metu [133,146].

Praėjus 72 val. po reperfuzijos analizuojant miokardo kontraktiškumą (SKPR) ir kontraktilinį rezervą (Δ SKPR), kuris yra miokardo gyvybingumo ir KS funkcijos atsistatymo atokiuojami MI laikotarpiu rodmuo [195], nustatyta, kad tiek segmentinės KS kontrakcijos, tiek miokardo kontraktilinio rezervo rodikliai ženkliai geresni tiriamojoje pacientų grupėje.

Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad adenzinas, pasižymėdamas plačiu pleotropiniu veikimu, pagerina ne tik miokardo perfuziją, bet veikdamas per A_1 receptorius ir slopindamas Ca^{2+} jonų patekimą į ląsteles (miocitus), o per A_{2A} receptorius – citokinų, uždegimo mediatorių išskyrimą ir laisvųjų deguonies radikalų gamybą, slopina miocitų kontraktilinių baltymų pažeidimą ir taip išsaugo miokardo kontraktiliškumą bei kontraktilinį rezervą ŪMI metu.

4.3. Adenozino įtaka miokardo pažeidimą rodančių žymenų ir elektrokardiografiniams pokyčiams

Elektrokardiografinė ST segmento pakilimo normalizavimosi analizė po reperfuzinio MI gydymo – vienas iš paprasčiausių ir prieinamiausių miokardo reperfuzijos vertinimo metodų. Atlikus klinikinius tyrimus nustatyta, kad ST segmento normalizavimosi dydis po trombolizinio ŪMI gydymo tiesiogiai koreliuoja su KS išstūmimo frakcija, infarkto dydžiu, nustatytu pagal miokardo pažeidimą rodančių žymenų (KK, KK-MB, troponino I) maksimalią koncentraciją kraujyje, nekomplikuota MI eiga ir pacientų mirštamumu [163–166]. Pažymėtina, kad tik pavieniais tyrimais buvo siekiama nustatyti EKG ST segmento pakilimo normalizavimosi sąsają su kraujo tėkmės atstatymu mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra su adekvačia audinių reperfuzija ŪMI metu [165–168]. Atlikus multicentrinį kontrastinio vaizdinimo ŪMI metu tyrimą (AMICI; angl. *Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging*) [129] nustatyta, kad tik TIMI < 3 laipsnio kraujo tėkmė IRA ir echokonstrastinis miokardo defektas > 25% buvo vieninteliai KS remodeliacijos prognoziniai veiksniai, o EKG ST segmento pakilimo visiškai normalizavimasis reikšmingai nesiskyrė tarp dviejų pacientų grupių, iš kurių vienoje nustatyta KS remodeliacija, o kitoje – ne. Panašūs rezultatai gauti atlikus ir kitus klinikinius tyrimus [165–168].

Mūsų tyrimo metu jau pirmą valandą po reperfuzijos tiriamojoje grupėje net 72,7% pacientų registruotas visiškai ST segmento pakilimo normalizavimasis, palyginti su pradinės EKG ST segmento pokyčiais, o

kontrolinėje grupėje – tik 25% pacientų ($p = 0,009$). Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad, viena vertus, EKG ST segmento normalizavimasis rodo ne tik kraujo tėkmės atstatymą epikardinėje VA, bet ir mikrocirkuliacijos grandyje, tai yra adekvačią miokardo reperfuziją. Kita vertus, atsižvelgiant į anksčiau minėtų tyrimų rezultatus, EKG ST segmento normalizavimosi klinikinė vertė vertinant reperfuzinės terapijos adekvatumą ir efektyvumą išlieka mokslinių diskusijų objektu. Reikalingas detalesnis ir išsamesnis paciento ištyrimas nustatant mikrocirkuliacijos struktūrinę bei funkcinę vientisumą ir adekvačią miokardo reperfuziją po reperfuzinio MI gydymo, prognozuojant KS funkcijos atsistatymą ir atokiuosius gydymo rezultatus.

Daugelio eksperimentinių tyrimų rezultatais patvirtinta, kad miokardo pažeidimą rodančių žymenų maksimali koncentracija koreliuoja su pažeisto miokardo plotu ŪMI metu bei galutiniu infarkto dydžiu atokiuoju MI laikotarpiu [207–210], o klinikinių tyrimų rezultatai gauti prieštaringi [211–213]. Manoma, kad rezultatų prieštaringumą sąlygojo tai, jog skyrėsi kraujo mėginių paėmimo laikas miokardo pažeidimą rodančių žymenų maksimaliai koncentracijai nustatyti, be to, daugelyje klinikinių tyrimų analizuoti troponino T dinamikos pokyčiai. Troponino T atsipalaidavimas iš miocitų ir kinetika skiriasi nuo troponino I kinetikos. Vertinant mūsų tyrimo rezultatus, nei izofermento KK-MB, nei troponino I maksimalios koncentracijos statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp abiejų pacientų grupių. Remdamiesi šiais duomenimis, padarėme išvadą, kad miokardo pažeidimą rodančių žymenų maksimali koncentracija kraujyje nerodo taikytos reperfuzinės terapijos adekvatumo bei efektyvumo ir pažeistos miokardo perfuzijos ploto.

4.4. Adenozino įtaka kairiojo skilvelio kontraktilinei funkcijai ir galutiniam infarkto dydžiui praėjus 5 mėn. po reperfuzijos

Kaip minėta anksčiau, miokardo perfuzijos pažeidimas, sąlygojantis lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą, turi ypač didelę klinikinę svarbą: dėl nepakankamos kraujo tėkmės smulčiausiose VA medžio

kraujagyslėse ir tebesitęsiančios miokardo išemijos vystosi platesnis širdies raumens pažeidimas, didesnis galutinis infarktas, sutrinka bendrosios ir segmentinės KS kontraktilinės funkcijos atsistatymas po reperfuzinio MI gydymo, vyksta KS remodeliacija, dažnesni pasikartojantys ūminio koronarinio sindromo epizodai (pakartotinis MI, pakartotinė hospitalizacija dėl paūmėjusio ŠN, kardialinė mirtis) [21,38,41]. Klinikiniais darbais įrodyta, kad lėtos ar nutrūkusios tėkmės išplitimo laipsnis tiesiogiai koreliuoja su infarkto dydžiu, tai yra BPD, tiek ankstyvuojų, tiek atokiuojų MI laikotarpiu, KS remodeliacija, ankstyvuojų bei vėlyvuojų mirštamumu; yra susijęs su skilveliniais ritmo sutrikimais, ankstyvuojų ŠN pasireiškimu ir mechaninėmis MI komplikacijomis [9,37–40]. *T.D. Miller* su bendraautorais [214] nustatė, kad grupėje ŪMI sirgusių pacientų, kuriems prieš išrašant iš stacionaro atlikus MPRKT nustatytas BPD $\geq 15\%$, dvejų metų mirštamumas siekė 7%, o grupėje pacientų, kurioje nustatytas mažesnis BPD (BPD $< 15\%$), dvejų metų laikotarpiu mirties atvejų neregistruota. Panašūs rezultatai gauti atlikus *R.J. Burns* ir kt. vadovaujamą multicentrinį (1181 pacientų) tyrimą [147].

Mūsų tyrimo metu nebuvo detaliai įvertintos artimosios bei atokiosios klinikinės baigtys nustatant reperfuzinės terapijos efektyvumą, nes tyrimas truko tik 5 mėn. Pagrindinis mūsų tyrimo tikslas – įvertinti adenozino įtaką KS funkcijai išsaugoti bei atsistatyti. Naudodami didelėmis dozėmis adenoziną PKI metu atveriant IRA spindį, tikėjomės sumažinti galutinį infarkto dydį, išsaugoti miokardo kontraktiliškumą ir gyvybingumą, pagerinti bendrosios KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą, išvengti KS remodeliacijos.

Apibendrinant daugelio klinikinių tyrimų (multicentrinių ir mažesnės apimties) [97,99,110,215,216], kuriuose miokardui apsaugoti nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti buvo naudojamos įvairios farmakologinės ar mechaninės priemonės, rezultatus, galima teigti, kad galutinis infarkto dydis, tai yra BPD, nustatytas MPRKT metodu, dažniausiai buvo vertinamas praėjus 5–9 dienoms po reperfuzijos arba išrašant pacientą iš stacionaro (praėjus ~ 30 dienų po ŪMI). Nustatytas BPD dydis buvo naudojamas kaip surogatinis KS funkcijos atsistatymo, artimųjų klinikinių

baigčių bei mirštamumo rodmuo. Tačiau, kaip jau minėta, miokardo mikrocirkuliacijos bei perfuzijos, tuo labiau KS kontraktilinės funkcijos atsistatymas po reperfuzinio MI gydymo užtrunka nuo kelių dienų iki kelių mėnesių, todėl daugelyje atliktų tyrimų nustatytas neatitikimas tarp miokardo perfuzijos ir KS kontraktilinės funkcijos atsistatymo rodiklių [217]. Mums prieinamos literatūros duomenimis, nerasta darbų, kuriuose toks detalus ir išsamus KS funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo įvertinimas, toks kaip mūsų tyrimo metu, derinant naujausius neinvazinius miokardo perfuzijos ir KS kontraktilinės funkcijos vaizdinimo metodus būtų atliktas visiems be išimties tyrimo pacientams ŪMI metu ir praėjus 5 mėn. po reperfuzijos.

Analizuojant 5 mėn. rezultatus, nustatyta, kad visi miokardo perfuzijos rodikliai – tiek KTR, įvertintas TDE metodu, tiek BPD ir PMP krūvio bei ramybės metu, nustatyti atliekant MPRKT, buvo geresni tiriamosios grupės pacientų, kuriems įprastinės PKI metu naudotas adenzinas, palyginti su šiais miokardo perfuzijos rodikliais kontrolinėje grupėje, kurioje pacientams reperfuzija atlikta nenaudojant adenozino. Galutinis infarkto dydis statistiškai reikšmingai buvo mažesnis tiriamojoje pacientų grupėje ($M = 4,91\%$), palyginti su kontrolinės grupės pacientų galutiniu infarkto dydžiu ($18,75\%$) ($p < 0,001$).

Vertinant lokalsios ir bendrosios KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą po 5 mėn., nustatyta, kad miokardo kontraktiškumo bei savaiminio KS kontraktilinės funkcijos atsistatymo, tai yra miokardo išsaugoto gyvybingumo, rodikliai statistiškai reikšmingai geresni tiriamojoje pacientų grupėje. Panašūs rezultatai gauti nustatant bendrąją KS kontraktilinę funkciją: tiek KS GDT, tiek KS GST buvo mažesni, o KSIF buvo ženkliai didesnė tiriamojoje pacientų grupėje, palyginti su bendrosios KS kontraktilinės funkcijos parametrais kontrolinėje pacientų grupėje.

Taigi, remiantis mūsų tyrimo rezultatais, galima teigti, kad atliekant PKI ir stentavimą pacientams, sergantiems priekinės KS sienelės STŪMI, papildomai naudojamas adenzinas efektyviai mažina miokardo bei mikrocirkuliacijos išeminių-reperfuzinį pažeidimą ir laikiną funkcijų sutrikimą (angl. *stunning*), turi neabejotiną naudą KS kontraktilinei funkcijai bei

miokardo perfuzijai išsaugoti ir atsistatyti. Adenozinas, kuriuo papildoma reperfuzinė terapija, turi įtakos išsaugant miokardo gyvybingumą bei sumažinant galutinį infarkto dydį, gerinant artimašias klininkines baigtis po persirgto MI. Nedidelis–vidutinis galutinis infarkto dydis (BPD \leq 15%) ir išlikęs miokardo gyvybingumas – palankesnės prognozės po persirgto MI rodmenys [195,214].

4.5. Adenozino įtaka klinikinėms baigtims

Kaip jau minėta anksčiau, pagrindinis mūsų tyrimo tikslas buvo nustatyti reperfuzinės terapijos metu papildomai naudojamo adenozino įtaką mažinant infarkto dydį ir išsaugant kairiojo skilvelio funkciją pacientams, sergantiems ūminiu miokardo infarktu. Įvertinti adenozino įtaką klinikinėms baigtims po reperfuzinio MI gydymo, tegalėjome laikyti antriniu uždaviniu, nes, norint nustatyti reperfuzinei terapijai papildyti naudojamų farmakologinių ar mechaninių priemonių naudą gerinant klininkines baigtis, turi būti labai didelė tiriamųjų imtis (mažiausiai 5000 pacientų) ir ilgas stebėjimo laikotarpis [145]. Deja, atliekant šį tyrimą minėtų sąlygų užtikrinti negalėjome. Tačiau siekėme nustatyti, kokios yra klininkinių baigčių tendencijos mūsų tyrimo dviejose pacientų grupėse, kur tiriamosios grupės pacientams reperfuzijos metu buvo naudojamas adenozinas, o kontrolinės grupės pacientams – ne. Nustatyta, kad nepalankių klininkinių baigčių – sunkaus ŠN (\geq III NYHA funkcinė klasė), pakartotinės PKI dėl NKA klinikos ar krūvio mėginiais sukeltos plačios miokardo išemijos – dažnis reikšmingai didesnis kontrolinėje pacientų grupėje. Net 63,6% tiriamosios grupės pacientų nenustatyta ŠN simptomų ir požymių praėjus 5 mėn. po MI, o kontrolinėje grupėje – tik 14,3% pacientų ($p = 0,009$). Kasdienis diuretikų poreikis, rodantis ŠN sunkumą, reikšmingai buvo didesnis kontrolinėje grupėje, palyginti su diuretikų poreikiu tiriamojoje grupėje: atitinkamai 89,3 ir 18,2%. Be to, pakartotinės PKI dažnis taip pat reikšmingai skyrėsi tarp abiejų pacientų grupių: nė vienam pacientui, kuriam apsaugoti

miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo ar jį sumažinti buvo naudojamas adenozinas, 5 mėn. laikotarpiu neatlikta pakartotinė PKI dėl NKA ar krūvio mėginiais sukeltos plačios miokardo išemijos, o kontrolinėje grupėje net 9 pacientams iš 28 (32,1%) atlikta pakartotinė PKI ir stentavimas dėl PNŠ restenozės ($p = 0,033$).

Remiantis šiais mūsų tyrimo rezultatais galima teigti, kad papildomai PKI ir stentavimo metu naudojamas adenozinas, pasižymintis priešuždegiminiu, antitrombocitiniu, antineutrofiliniu, vazodilataciniu, antiproliferaciniu veikimu, Ca^{2+} jonų ir laisvųjų deguonies radikalų patekimo į ląsteles slopinimu, išankstiniu ir vėlyvu miokardo bei mikrocirkuliacijos paruošimo deguonies trūkumui (angl. *pre-conditioning* ir *post-conditioning*) mechanizmais, išsaugo koronarinės tėkmės bei kontraktinį rezervus ŪMI metu, gerina KS kontraktinės funkcijos (bendrosios ir segmentinės) atsistatymą bei mažina galutinį infarkto dydį, mažina restenozių dažnį po PKI ir gerina pacientų klinikines baigtis po persirgto MI.

4.6. Adenozino įtaka siekiant optimaliai išsaugoti kairiojo skilvelio funkciją

Literatūros duomenimis, optimalų KS funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo rodo: išsaugotas kontraktinis bei koronarinės tėkmės rezervai, išlikęs miokardo gyvybingumas, mažesnis nei 15% galutinis infarkto dydis, išlikusi nepakitusi KS forma bei tūriai, tai yra KS remodeliacijos nebuvimas [129,195,215,218,219]. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, buvo pateikiamos labai skirtingos KTR kritinės vertės (priežastys apibūdintos anksčiau), rodančios išsaugotą mikrocirkuliacijos struktūrinį bei funkcinį vientisumą ŪMI metu [220–223], kuris koreliuoja su miokardo gyvybingumu ir KS funkcijos atsistatymu atokiuoju MI laikotarpiu [141,142]. Mes atlikome ROC kreivės analizę, nustatydami KTR kritinę vertę ŪMI metu, turinčią sąsają su optimaliu KS funkcijos išsaugojimu bei atsistatymu po reperfuzinio MI gydymo. Remiantis išvardytais optimalaus KS funkcijos

išsaugojimo bei atsistatymo rodikliais ir mūsų tyrimo metu gautais rezultatais, galima teigti, kad reperfuzijos metu papildomai didelėmis dozėmis tiesiai į VA ir į veną leidžiamas adenzinas turi didelės įtakos siekiant optimaliai išsaugoti KS funkciją bei jai atsistatyti: išsaugo kontraktilinį ir koronarinius rezervus, gerina bendrosios KS kontraktilinės funkcijos atsistatymą, mažina galutinį infarkto dydį bei KS remodeliacijos pasireiškimo riziką.

4.7. Kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognoziniai veiksniai

Pritaikius logistinės regresijos metodą, nustatyti išsaugoto KTR ir miokardo gyvybingumo, nedidelio–vidutinio galutinio infarkto dydžio bei KS remodeliacijos prognoziniai veiksniai. Mūsų tyrimo duomenimis, viena vertus, per pirmąsias 12 val. nuo skausmo krūtinėje pradžios papildomai į veną ir tiesiai į VA didelėmis dozėmis kombinuotas adenzino leidimas atveriant VA spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo STŪMI, yra adekvačios ir efektyvios miokardo reperfuzijos, tai yra atstatytos kraujo tėkmės mikrocirkuliacijos grandyje (angl. *reflow*), prognozinis veiksnys. Kita vertus, papildomas adenzino naudojimas nėra KS formos bei tūrių pokyčių (KS remodeliacijos) po reperfuzinio MI gydymo prognozinis veiksnys. Manoma, kad tokie rezultatai gauti dėl nedidelės imties tiriamosios pacientų grupės (N = 11) – nė vienam šios grupės pacientų 5 mėn. laikotarpiu nenustatyta KS remodeliacija. Atlikus nepriklausomų kintamųjų logistinę regresijos analizę, taip pat įrodyta, kad tokie veiksniai kaip diastolinis arterinis kraujo spaudimas, išmatuotas atvykimo į KRIT skyrių metu, maksimali KK-MB ir troponino I koncentracija, C reaktyviojo baltymo koncentracija yra svarbūs prognozuojant KS funkcijos išsaugojimą ŪMI metu bei atsistatymą praėjus 5 mėn. po reperfuzijos.

Iš mūsų tyrimo metu gautų rezultatų seka išvada, kad papildomas adenzino naudojimas reperfuzijos metu siekiant apsaugoti miokardą nuo išeminio-reperfuzinio pažeidimo arba jį sumažinti yra reikšmingiausias

miokardo perfuzijos ir KS kontraktilinės funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozinis veiksnys. Jei pacientui, sergančiam priekinės KS sienelės STŪMI ir atitinkančiam griežtus įtraukimo į mūsų tyrimą kriterijus, PKI metu atveriant PNŠ spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo ŪMI, į veną pastovia 70µg/kg/min infuzija ir tiesiai į PNŠ po 1 mg tris kartus bus leidžiamas adenzinas, bus mažesnė lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimo rizika, didelė tikimybė, kad bus išsaugotas koronarinės tėkmės rezervas bei miokardo gyvybingumas, bus mažesnis galutinis infarkto dydis. Taigi, šio paciento artimųjų klinikinių baigčių ir atokiųjų įvykių (pakartotinio MI ar kardiovaskulinės mirties) prognozė bus geresnė nei paciento, kuriam PNŠ spindis atvertas nenaudojant adenzino.

Remdamiesi STŪMI reperfuzinio gydymo, papildomo adenzinu, literatūroje aprašytų klinikinių tyrimų prieštaringų rezultatų palyginimu su mūsų tyrimo rezultatais, galima teigti, kad teigiamas adenzino poveikis apsaugant miokardą nuo išemino-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 adenziną plačiai naudoti klinikinėje praktikoje, reikalingi tolesni didesnių imčių klinikiniai tyrimai, be to, adenzino 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.

4.8. Neinvazinių vaizdinimo metodų vertė prognozuojant KS funkcijos atsistatymą po reperfuzinio MI gydymo

Vienas iš mūsų darbo uždavinių buvo nustatyti neinvazinių vaizdinimo metodų vertę nustatant reperfuzinės terapijos efektyvumą bei prognozuojant KS funkcijos atsistatymą praėjus 5 mėn. po MI gydymo. Palygintos dviejų naujausių tyrimo metodų – KTR įvertinimo TDE metodu ir BPD nustatymo MPRKT metodu ŪMI metu – prognozinės vertės ir nustatyta sąsaja su KS kontraktilinės funkcijos tyrimų metodais. Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, padaryta išvada, kad ŪMI metu TDE metodu nustatytas KTR, esant kritinei vertei 1,66, leidžia prognozuoti išsaugotą miokardo gyvybingumą ir nedidelį-vidutinį galutinį infarkto dydį, o BPD, įvertintas MPRKT metodu – nedidelį-vidutinį galutinį infarkto dydį. Galima teigti, kad KTR nustatymas TDE metodu yra paprastas, saugus, nesusijęs su paciento apšvita tyrimo metodas, su kurio pagalba galima įvertinti reperfuzinės terapijos adekvatumą ir efektyvumą, prognozuoti miokardo gyvybingumą bei galutinį infarkto dydį, o BPD nustatymas MPRKT metodu – labai jautrus (100% jautrumas) ir specifiškas (74% specifiškumas) tyrimo metodas, leidžiantis prognozuoti galutinį infarkto dydį.

Apibendrinant mūsų tyrimo rezultatus, padaryta išvada, kad detalus tiek KS kontraktilinės funkcijos, tiek miokardo perfuzijos įvertinimas padidina neinvaziniais diagnostiniais metodais gautų rezultatų tikslumą nustatant bei prognozuojant KS funkcijos atsistatymą ir galutinį infarkto dydį praėjus 5 mėn. po reperfuzinio MI gydymo. Miokardo kontraktiškumo vertinimas pasižymi didesniu specifiškumu, o miokardo perfuzijos tyrimas – didesniu jautrumu nustatant ir prognozuojant KS funkcijos atsistatymą po įvykusio MI. Kiekviena papildoma informacija tik sustiprina prognozinę tyrimų vertę. Taigi miokardo reperfuzijos įvertinimas TDE metodu nustatant KTR ir/ar MPRKT metodu nustatant BPD turėtų būti įtraukti į kasdienę klinikinę praktiką vertinant reperfuzinės terapijos efektyvumą ir adekvatumą bei prognozuojant KS funkcijos atsistatymą pacientams, sergantiems STŪMI.

IŠVADOS

1. Papildomas didelių adenozino dozių naudojimas reperfuzijos metu atveriant priekinės nusileidžiančios šakos spindį, kurio okliuzija/subokliuzija sąlygojo priekinės kairiojo skilvelio sienelės ūminį miokardo infarktą, mažina miokardo išeminių-reperfuzinių pažeidimą, lėtos ar nutrūkusios tėkmės fenomeno pasireiškimą ir išplitimą. Adenozinas, 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. Adenozinas, 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 adenozinas, yra pranašesnė nei įprastinė perkutaninė koronarinė intervencija. Papildomai skiriamas adenozinas turi įtakos adekvačiai ir efektyviai miokardo reperfuzijai, lemiančiai optimalų kairiojo skilvelio funkcijos išsaugojimą bei atsistatymą.

4. Iš visų nepriklausomų kintamųjų adenozinas, papildomai skiriamas atveriant vainikinės arterijos spindį, kurio okliuzija/subokliuziją sąlygojo ūminį miokardo infarktą, yra reikšmingiausias miokardo perfuzijos ir kairiojo skilvelio kontraktinės funkcijos išsaugojimo bei atsistatymo prognozinis veiksnys.

5. Detalus tiek kairiojo skilvelio kontraktinės 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 reperfusioninės terapijos metu papildomai didelėmis dozėmis leisti adenoziną.

2. Intraveninę 70 µg/kg/min adozino infuziją siūloma pradėti iš karto angiografijos metu nustatius 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 trombų išsiurbimo, prieš stento implantavimą ir iš karto po stentavimo.

3. Reperfusioninės terapijos efektyvumą bei adekvatumą rekomenduojama vertinti neinvaziniais vaizdinimo metodais – nustatyti koronarinės 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 reperfusionijos, siekiant išvengti klaidingų ir netikslių tyrimų rezultatų dėl iki 48 val. tebesitęsiančio mikrocirkuliacijos išeminio-reperfusioninio pažeidimo.

5. Siekiant nustatyti bei prognozuoti kairiojo skilvelio funkcijos atsistatymą ir galutinį infarkto dydį po reperfusioninio miokardo infarkto gydymo, rekomenduojama taikyti neinvazinius miokardo perfuzijos bei kairiojo skilvelio kontraktilinės 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.

LITERATŪRA

1. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
2. Ramaraj R, Movahed MR. Microvascular Dysfunction Following Primary Percutaneous Coronary Intervention in the Setting of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol* 2008; 20(11): 603–614.
3. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J* 2007 Apr; 28(7): 788–797.
4. Gibson M, Carrozza JP, Raham LJ. Suboptimal reperfusion after primary percutaneous coronary intervention in acute ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 231.
5. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
6. Cannon RO. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005; 2(2): 88–94.
7. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990; 82(Suppl 3): II 2–12.
8. Fischell TA. Pharmaceutical Interventions for the Management of No-reflow. *J Invasive Cardiol* 2008; 20(7): 374–379.
9. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830–840.

10. Dirksen MT, Laarman GJ, Simoons ML, Duncker DJGM. Reperfusion injury in humans: A review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovascular Research* 2007; 74: 343–355.
11. Forman MB, Stone GW, Jackson EK. Role of Adenosine as Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Cardiovasc Drug Reviews* 2006; 24(2): 116–147.
12. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular Dysfunction in Acute Myocardial Infarction: Focus on the Roles of Platelet and Inflammatory Mediators in the No-Reflow Phenomenon. *Am J Cardiol* 2000; 85: 50B–60B.
13. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121–1135.
14. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009 Jul 21;54(4): 281–292.
15. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart* 2002; 87: 162–168.
16. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J* 2010; 31: 2449–2455.
17. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 950–957.
18. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, et al. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(10): 1739–1746.
19. Kenner MD, Zajac EJ, Kondos GT, Dave R, Winkelmann JW, Jofus J, et al. Ability of the “no-reflow” phenomenon during an acute myocardial infarction to predict left ventricular dysfunction at one month follow-up. *Am J Cardiol* 1995; 76: 861–868.

20. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(7): 1229–1235.
21. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Ottervanger JP, Zijlstra F, Suryapranata H. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004;109(8): 958–961.
22. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Shintani Y, Yamamoto K, Kato A, et al. Predictive factors for development of the no-reflow phenomenon in patients with reperfused anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(2): 472–477.
23. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1202–1209.
24. Bolognese L, Carraba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodelling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121–1126.
25. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001; 22: 729–739.
26. Gross GJ, Auchampach JA. Reperfusion injury: does it exist? *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 12–18.

27. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 359–372.
28. Wu KC, Lima JAC. Noninvasive Imaging of Myocardial Viability: Current Techniques and Future Developments. *Circ Res* 2003; 93: 1146–1158.
29. Pinto DS, Gibson CM, Wykrzykowska JJ. Ischemic reperfusion injury of the heart. Waltham, MA: UpToDate [online serial]; September 2009.
30. Matsumura K, Jeremy RW, Schaper J, Becker LC. Progression of myocardial necrosis during reperfusion of ischemic myocardium. *Circulation* 1998; 97(8): 795–804.
31. Arai M, Lefer DJ, So T, DiPaula A, Aversano T, Becker LC. An anti-CD18 antibody limits infarct size and preserves left ventricular function in dogs with ischemia and 48-hour reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(5): 1278–1285.
32. Ferrari R, Hearse DJ. Reperfusion Injury: Does It Exist and Does It Have Clinical Relevance? *J Thromb Thrombolysis* 1997; 4(1): 25–34.
33. Goel M, Dodge JT Jr, Rizzo M, McLean C, Ryan KA, Daley WL, et al. The open artery hypothesis: past, present, and future. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5: 101–112.
34. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999; 100: 14–20.
35. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 9–18.
36. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, et al. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and

- myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 667–674.
37. Grayburn PA, Choi JW. Advances in the Assessment of “No-Reflow” after Successful Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(5): 566–568.
 38. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyawa T, Hori M, et al. Clinical implications of the “no-reflow” phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodelling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–228.
 39. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765–772.
 40. Galiuto L. Optimal therapeutic strategy in the setting of post-infarct ‘no reflow’: the need for a pathogenetic classification. *Heart* 2004; 90: 123–125.
 41. Bax M, de Winter RJ, Schotborgh CE, Koch KT, Meuwissen M, Voskuil M, et al. 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: 534–541.
 42. Deluca G, van Hoff AWJ, de Boer MJ, Hoorntje, JCA, Gosselink ATM, Dambrink JHE, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004; 109: 958–961.
 43. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Kawano S, Okamura A, Tanaka K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction. Perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1993–1999.

44. Antoniucci D, Rodriguez A, Hempel A, Valenti R, Migliorini A, Vigo F, et al. A randomized trial, comparing primary infarct stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1879–1885.
45. Toyokuni S. Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; 49(2): 91–102.
46. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Henriksen K, Parvinen M, Voipio-Pulkki LM. Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95(2): 320–323.
47. Piot CA, Wolfe CL. Apoptosis: A New Mechanism of Lethal Myocardial "Reperfusion Injury"? *J Thromb Thrombolysis* 1997; 4(1): 67–68.
48. Zhao ZQ, Velez DA, Wang NP, Hewan-Lowe KO, Nakamura M, Guyton RA, et al. Progressively developed myocardial apoptotic cell death during late phase of reperfusion. *Apoptosis* 2001; 6(4): 279–290.
49. Zhao JI, Yang YJ, You SJ, Jing ZC, Wu YJ, Cheng JL, et al. Pretreatment with fosinopril or valsartan reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 463–469.
50. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, Aruoma OI, Halliwell B, Lai EK, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial „stunning“ is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989; 65: 607–622.
51. Bolli R, Becker L, Gross G, Mentzer R Jr, Balshaw D, Lathrop DA. Myocardial protection at a crossroads: the need for translation into clinical therapy. NHLBI Working Group on the Translation of Therapies for Protecting the Heart from Ischemia. *Circ Res* 2004; 95(2): 125–134.
52. Gibbons RJ, Christian TR, Hopfenspirger M, Hodge DO, Bailey KR. Myocardium at risk and infarct size after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Implications for the design of randomised trials of acute intervention. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 616–623.

53. Loubeyre C, Morice MC, Lefevre T, Pichaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(1): 15–21.
54. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 557–567.
55. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 2989–3001.
56. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29(24): 3002–3010.
57. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Ploegmakers JP, van der Schaaf RJ, Henriques JP, et al. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 118(18): 1810–1816.
58. Stone GW, Webb J, Cox DA, Brodie BR, Qureshi M, Kalynych A, et al. Enhanced Myocardial Efficacy and Recovery by Aspiration of Liberated Debris (EMERALD) Investigators. Distal microcirculatory protection during percutaneous coronary intervention in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(9): 1063–1072.
59. Gick M, Jander N, Bestehorn HP, Kienzle RP, Ferenc M, Werner K, et al. Randomized evaluation of the effects of filter-based distal protection on myocardial perfusion and infarct size after primary percutaneous catheter

- intervention in myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Circulation* 2005; 112(10): 1462–1469.
60. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, et al. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(9): 899–905.
 61. Limbruno U, De Caterina R. EMERALD, AIMI, and PROMISE: is there still a potential for embolic protection in primary PCI? *Eur Heart J* 2006; 27(10): 1139–1145.
 62. Kandzari DE, Chu A, Brodie BR, Stuckey TA, Hermiller JB, Vetrovec GW, et al. Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study). *Am J Cardiol* 2004; 93(5): 636–639.
 63. Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, Grube E, Sherman W, Schaer GL, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 1928–1934.
 64. Hausenloy DJ, Yellon DM. New directions for protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury: targeting the reperfusion injury salvage kinase (RISK) pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 448–460.
 65. Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35: 339–341.
 66. Peart JN, Headrick JP. Clinical cardioprotection and the value of conditioning responses. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296(6): 1705–1720.
 67. Posa A, Pavo N, Hemetsberger R, Csonka C, Csont T, Ferdinandy P, et al. Protective effect of ischaemic preconditioning on ischaemia/reperfusion-induced microvascular obstruction determined by

- on-line measurements of coronary pressure and blood flow in pigs. *Thromb Haemost* 2010; 103(2): 450–460.
68. Lonborg J, Kebaek H, Vejstrup N, Jørgensen E, Helqvist S, Saunamäki K, et al. Cardio-protective Effects of Ischemic Postconditioning in Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention, Evaluated by Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 34–41.
 69. Hansen PR, Thibault H, Abdulla J. Postconditioning during primary percutaneous coronary intervention: a review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 144(1): 22–25.
 70. Klein HH, Pich S, Bohle RM, Wollenweber J, Nebendahl K. Myocardial protection by Na⁺/H⁺ exchange inhibition in ischemic, reperfused porcine hearts. *Circulation* 1995; 92(4): 912–917.
 71. Rohmann S, Weygandt H, Minck KO. Preischemic as well as postischemic application of a Na⁺/H⁺ exchange inhibitor reduces infarct size in pigs. *Cardiovasc Res* 1995; 30(6): 945–951.
 72. Zeymer U, Suryapranata H, Monassier JP, Opolski G, Davies J, Rasmanis G, et al. ESCAMI Investigators. The Na⁺/H⁺ exchange inhibitor eniporide as an adjunct to early reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Results of the evaluation of the safety and cardioprotective effects of eniporide in acute myocardial infarction (ESCAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(6): 1644–1650.
 73. Ishii H, Ichimiya S, Kanashiro M, Amano T, Imai K, Murohara T, et al. Impact of a single intravenous administration of nicorandil before reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2005; 112: 1284–1288.
 74. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): Two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483–1493.

75. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: The CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 437–446.
76. Baran KW, Nguyen M, McKendall GR, Lambrew CT, Dykstra G, Palmeri ST, et al. Double-blind, randomized trial of an anti-CD18 antibody in conjunction with recombinant tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: limitation of myocardial infarction following thrombolysis in acute myocardial infarction (LIMIT AMI) study. Limitation of Myocardial Infarction Following Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction (LIMIT AMI) Study Group. *Circulation* 2001; 104(23): 2778–2783.
77. Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D Jr, O'Neill WW, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. APEX AMI Investigators. *JAMA* 2007; 297(1): 43–51.
78. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: The TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1657–1666.
79. Tsujita K, Shimomura H, Kaikita K, Kawano H, Hokamaki J, Nagayoshi Y, et al. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 832–837.
80. Flaherty JT, Pitt B, Gruber JW, Heuser RR, Rothbaum DA, Burwell LR, et al. Recombinant human superoxide dismutase (h-SOD) fails to improve recovery of ventricular function in patients undergoing coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1982–1991.
81. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute

- myocardial infarction and long-term survival: A prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004; 109: 1704–1706.
82. Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, Blasini R, Hadamitzky M, Mehilli J, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 915–921.
 83. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98(24): 2695–2701.
 84. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al., ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up*. *N Engl J Med* 2001; 344(25):1895–1903.
 85. de Lemos JA, Antman EM, Gibson CM, McCabe CH, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000; 101: 239–243.
 86. Petronio AS, Rovai D, Musumeci G, Baglini R, Nardi C, Limbruno U, et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 67–76.
 87. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA, et al. Frequency, correlates, and clinical implications of myocardial perfusion after angioplasty and stenting, with and without glycoprotein

- IIB/IIIa inhibitors, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 305–312.
88. Olafsson B, Forman MB, Puett DW, Pou A, Cates CU, Friesinger GC, et al. Reduction of reperfusion injury in the canine preparation by intracoronary adenosine: Importance of the endothelium and the no-reflow phenomenon. *Circulation* 1987; 76: 1135–1145.
 89. Babbitt DG, Virmani R, Vildibill HD, Norton ED, Forman MB. Intracoronary adenosine administration during reperfusion following 3 hours of ischemia: Effects on infarct size, ventricular function, and regional myocardial blood flow. *Am Heart J* 1990; 120: 808–818.
 90. Forman MB, Velasco CE, Jackson EK. Adenosine attenuates reperfusion injury following regional myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 9–17.
 91. Velasco CE, Jackson EK, Morrow JA, Vitola JV, Inagami T, Forman MB. Intravenous adenosine suppresses cardiac release of endothelin after myocardial ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 121–128.
 92. Velasco CE, Turner M, Cobb MA, Virmani R, Forman MB. Myocardial reperfusion injury in the canine model after 40 minutes of ischemia: Effect of intracoronary adenosine *Am Heart J* 1991; 122: 1561–1570.
 93. Zhao ZQ, Nakanura M, Wang MP, Wilcox JN, Shearer S, Ronson RS, et al. Administration of adenosine during reperfusion reduces injury of vascular endothelium and death of myocytes. *Coronary Artery Dis* 1999; 10: 617–628.
 94. Pitarys CJ II, Virmani R, Vildibill HD, Jackson EK, Forman MB. Reduction of myocardial reperfusion injury by intravenous adenosine administration during the early reperfusion period. *Circulation* 1991; 83: 237–247.
 95. Homeister JW, Hoff PT, Fletcher DD, Lucchesi BR. Combined adenosine and lidocaine administration limits myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 82: 595–608.

96. Garratt KN, Holmes DR Jr, Molina-Viamonte V, Reeder GS, Hodge DO, Bailey KR, et al. Intravenous adenosine and lidocaine in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 136: 196–204.
97. Mahaffey KW, Puma JA, Barbagelata NA, DiCarli MF, Leeser MA, Browne KF, et al. Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the AMISTAD trial. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1711–1720.
98. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. A randomised, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of adenosine as an adjunct to reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction (AMISTAD-II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1775–1780.
99. Kopecky SL, Aviles RJ, Bell MR, Lobl JK, Tipping D, Frommell G, et al. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study measuring the effect of an adenosine agonist on infarct size reduction in patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: the ADMIRE study. *Am Heart J* 2003; 146: 146–152.
100. Quintana ML, Hjemdahl P, Sollevi A, Kahan T, Edner M, Rehnqvist N, et al. Left ventricular function and cardiovascular events following adjuvant therapy with adenosine in acute myocardial infarction treated with thrombolysis: the ATTACC study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 1–9.
101. Marzilli M, Orsini E, Marraccini P, Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101: 2154–2159.
102. Claeys MJ, Bosmans J, De Ceuninck M, Beunis A, Vergauwen W, Vorlat A, et al. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 9–13.
103. Kloner RA, Forman MB, Gibbons RJ, Ross AM, Alexander RW, Stone GW. Impact of time to therapy and reperfusion modality on the efficacy

- of adenosine in acute myocardial infarction: the AMISTAD-2 trial. *Eur Heart J* 2006; 27(20): 2400–2405.
104. Quintana ML, Hjemdahl P, Sollevi A, Kahan T, Rehnqvist N, Edner M, et al. Possible beneficial effects of adenosine as adjuvant therapy to thrombolytic treatment in patients with an acute myocardial infarction and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 347A (abstract).
 105. Karmazyn M, Cook MA. Adenosine A1 receptor activation attenuates cardiac injury produced by hydrogen peroxide. *Circulation Research* 1992; 71: 1101–1110.
 106. Headrick JP, Hack B, Ashton KJ. Acute adenosinergic cardioprotection in ischemic-reperfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1797–H1818.
 107. Stoel MG, Marques KMJ, de Cock CC, Bronzwaer JGF, von Birgelen C, Zijlstra F. High dose adenosine for suboptimal myocardial reperfusion after primary PCI: A randomized placebo-controlled pilot study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71(3): 283–289.
 108. Desmet W, Bogaert J, Dubois C, Sinnaeve P, Adriaenssens T, Pappas C, et al. High-dose intracoronary adenosine for myocardial salvage in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32: 867–877.
 109. Fokkema ML, Vlaar PJ, Vogelzang M, Gu YL, Kampinga MA, de Smet BJ, et al. Effect of high dose intracoronary adenosine administration during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 323–329.
 110. Maurer G. Adenosine as an adjunct to reperfusion in myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2376–2377.
 111. de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with

- persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2008; 29: 2909–2945.
112. Toruan PL, Mangiring A. Coronary artery blood flow assessment. Minggu, Department of Cardiology Faculty of Medicine, University of Indonesia. April 2004.
 113. Hellstrom HR. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* 2002; 106: e143.
 114. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105(5): 656–662.
 115. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E, et al. TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105(16): 1909–1913.
 116. French JK, Hyde TA, Straznicky IT, Andrews J, Lund M, Amos DJ, et al. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1516–1524.
 117. Faile BA, Guzzo JA, Tate DA, Nichols TC, Smith SC, Dehmer GJ. Effect of sex, hemodynamics, body size, and other clinical variables on the corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count used as an assessment of coronary blood flow. *Am Heart J* 2000; 140(2): 308–314.
 118. Amos DJ, French JK, Andrews J, Ashton NG, Williams BF, Whitlock RM, et al. Corrected TIMI frame counts correlate with stenosis severity and infarct zone wall motion after thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2001; 141(4): 586–591.
 119. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, et al. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group. *Circulation* 1999; 99(15): 1945–1950.

120. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999; 100(22): 2219–2223.
121. Dibra A, Mehilli J, Dirschinger J, Pache J, Neverve J, Schwaiger M, et al. Thrombolysis in myocardial infarction myocardial perfusion grade in angiography correlates with myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with stenting or thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 925–929.
122. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, Sobel BE, Rundle AC, Syed M, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST-segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002; 105(3): 282–285.
123. Furber AP, Prunier F, Nguyen HC, Boulet S, Delépine S, Geslin P. Coronary blood flow assessment after successful angioplasty for acute myocardial infarction predicts the risk of long-term cardiac events. *Circulation* 2004; 110(23): 3527–3533.
124. Kawamoto T, Yoshida K, Akasaka T, Hozumi T, Takagi T, Kaji S, et al. Can coronary blood flow velocity pattern after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty [correction of angiography] predict recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Circulation* 1999; 100(4): 339–345.
125. Ito H, Tomooka T, Sakai N. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699–1705.
126. Jeetley P, Swinburn J, Hickman M, Bellenger NG, Pennell DJ, Senior R. Myocardial contrast echocardiography predicts left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1030–1036.
127. Ujino K, Hillis GS, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Usefulness of real-time intravenous myocardial contrast echocardiography in predicting left

- ventricular dilatation after successfully reperfused acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 17–21.
128. Abe Y, Muro T, Sakanou Y, Komatsu R, Otsuka M, Naruko T, et al. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts regional and global left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: comparison with low dose dobutamine stress echocardiography. *Heart* 2005; 91: 1578–1583.
129. Galiuto L, Garramone B, Scara A, Rebuffi AG, Crea F, La Tore G, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 552–559.
130. Coser A, Franchi E, Marini M, Cemin R, Benini A, Beltrame F, et al. Intravenous contrast echocardiography after myocardial infarction: relationship among residual myocardial perfusion, contractile reserve and long-term remodeling. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8: 1012–1019.
131. Berūkštis E, Feinstein SB, Laucevičius A. Highlights and trends of echocontrast studies – the 19th course „Annual advances in contrast ultrasound“ 2004, Chicago. *Seminars in Cardiology* 2004; 10 (4): 228–231.
132. Berūkštis E. Miokardo kontrastinė echokardiografija – naujos galimybės. *Seminars in Cardiology*. 2001; 7 (2): 100–102.
133. Mollerna SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart* 2009; 95: 1732–1745.
134. Main LM, Magalsky A, Morris BA, Coen MM, Skolnick DG, Good TH. Combined assessment of microvascular integrity and contractile reserve improves differentiation of stunning and necrosis after acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1079–1084.

135. Berūkštis E. Kontrastinė miokardo echokardiografija vertinant ūminio miokardo infarkto reperfuzinės terapijos sėkmę ir prognozuojant širdies kairiojo skilvelio funkciją. *Lith J Cardiol* 1999; 6 (1): 139–141.
136. Berūkštis E, Kibarskis A, Laucevičius A. „Neatsistačiusios kraujotakos“ fenomenas po sėkmingai miokardo infarkto metu atliktos pirminės perkutaninės transluminalinės koronarų angioplastikos. *Kardiologijos seminarai* 1997; 3 (2): 78–81.
137. Khumri TM, Nayyar S, Idulapati M, Magalski A, Stoner CN, Kuznetsky LL, et al. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting late mortality in patients with anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1150–1155.
138. Dwivedi G, Janardharan, Hayat SA, Swinburn JM, Senior R. Prognostic value of myocardial viability detected by myocardial contrast echocardiography early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 327–334.
139. Sakuma T, Hayashi Y, Sumii K, Imazu M, Yamakido M. Prediction of short- and intermediate-term prognoses of patients with acute myocardial infarction using myocardial contrast echocardiography one day after recanalisation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 890–897.
140. Le Guludec D, Lautamaki R, Knuuti J, Bax JJ, Bengel FM. Present and future of clinical cardiovascular PET imaging in Europe – a position statement by the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1709–1724.
141. Iwakura K, Ito H, Maruyama A, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no-reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1269–1275.
142. Lee S, Otsuji Y, Minagoe S, Hamasaki S, Toyonaga K, Negishi M, et al. Non-invasive evaluation of coronary reperfusion by transthoracic Doppler echocardiography in patients with anterior acute myocardial infarction before coronary intervention. *Circulation* 2003; 108: 2763–2768.

143. de Lamos JA, Antman EM, Giugliano RP, McCabe CH, Murphy SA, Van de Werf F, et al. ST-segment resolution and infarct-related artery patency and flow after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 299–304.
144. Feldman LJ, Himbert D, Juliard JM, Karrillon GJ, Benamer H, Aubry P, et al. Reperfusion syndrome: relationship of coronary blood flow reserve to left ventricular function and infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1162–1169.
145. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with ^{99m}Tc–Sestamibi. *Circulation* 2000; 101: 101–108.
146. Germano G, Berman DS. *Clinical gated cardiac SPECT*. 2nd edition, 2006. Blackwell Futura, New York. Chapter 10. Bax JJ, Poldermans D. Clinical value of assessment of perfusion and function for the evaluation of myocardial viability in patients with ischemic left ventricular dysfunction. p. 217–257.
147. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 30–36.
148. Travin MI, Dessouki A, Cameron T, Heller GV. Use of exercise technetium-99m sestamibi SPECT imaging to detect residual ischemia and for risk stratification after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1995; 75(10): 665–669.
149. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(6): 1333–1340.
150. Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction

- after thrombolysis. Results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI- 2) Data Base. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(3): 608–615.
151. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96(3): 748–755.
 152. Ellis SG, Mooney MR, George BS, da Silva EE, Talley JD, Flanagan WH, et al. Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenoses after thrombolytic treatment of myocardial infarction. Treatment of Post-Thrombolytic Stenoses (TOPS) Study Group. *Circulation* 1992; 86(5): 1400–1406.
 153. Zeymer U, Uebis R, Vogt A, Glunz HG, Vohringer HF, Harmjanz D, et al. Randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty and medical therapy in stable survivors of acute myocardial infarction with single vessel disease: a study of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte. *Circulation* 2003; 108(11): 1324–1328.
 154. Mahmarijan JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, et al. A multinational study to establish the value of early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low-risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (12): 2448–2457.
 155. Yan AT, Gibson CM, Larose E, Anavekar NS, Tsang S, Solomon SD, et al. Characterization of microvascular dysfunction after acute myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance first-pass perfusion and late gadolinium enhancement imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8(6): 831–837.

156. Lima JA, Judd RM, Bazille A, Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI. Potential mechanisms. *Circulation* 1995; 92: 1117–1125.
157. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldermaier S, Höher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26: 549–557.
158. Nijveldt R, Beek AM, Hofman MB, Umans VA, Algra PR, Spreeuwenberg MD, et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance evaluation of infarct size and microvascular obstruction in optimally treated patients after acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007; 9(5): 765–770.
159. Tarantini G, Razzolini R, Cacciavillani L, Bilato C, Sarais C, Corbetti F, et al. Influence of transmural, infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty *Am J Cardiol* 2006; 98(8): 1033–1040.
160. Choi CJ, Haji-Momenian S, Dimaria JM, Epstein FH, Bove CM, Rogers WJ, et al. Infarct involution and improved function during healing of acute myocardial infarction: the role of microvascular obstruction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6(4): 917–925.
161. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JA. Accuracy of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Predicting Improvement of Regional Myocardial Function in Patients After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 106: 1083–1089.
162. Beek AM, Kuhl HP, Bondarenko O, Twisk JW, Hofman MB, van Dockum WG, et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(5): 895–901.
163. Schroder R, Dissmann R, Bruggemann T, Wegscheider. K, Linderer T, Tebbe U, et al. Extent of early ST-segment elevation resolution: a simple

- but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 384–391.
164. van Hof A, Liem A, de Boer M, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead ECG after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 615–619.
165. Matetzky S, Novikov M, Gruberg L, Freimark D, Feinberg M, Elian D, et al. The significance of persistent ST-segment elevation versus early resolution of ST-segment elevation after primary PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1932–1938.
166. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, Jorens P, De Raedt H, Vrints CJ. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute MI. Importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1972–1977.
167. Poli A, Fetiveau R, Vandoni P, del Rosso G, D'Urbano M, Seveso G, et al. Integrated analysis of myocardial blush and ST-segment elevation recovery after successful primary angioplasty: real-time grading of microvascular reperfusion and prediction of early and late recovery of left ventricular function. *Circulation* 2002; 106: 313–318.
168. Sciagra R, Parodi G, Migliorini A, Valenti R, Antonucci D, Sotgia B, et al. ST-segment analysis to predict infarct size and functional outcome in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention and adjunctive abciximab therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 48–54.
169. Thygesen K, Alpert JS and White HD on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur heart J* 2007; 28: 2525–2538.
170. Masoudi F A, Bonow R O, Brindis R G, Cannon C P, DeBuhr Jo, Fitzgerald S, et al. ACC/AHA 2008 Statement on Performance Measurement and Reperfusion Therapy: A Report of the ACC/AHA Task Force on Performance Measures (Work Group to Address the Challenges

- of Performance Measurement and Reperfusion Therapy). *JACC* 2008; Vol. 52, No. 24 (published on line Nov 10, 2008).
171. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587–592.
 172. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–464.
 173. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358–367.
 174. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 87–886.
 175. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 680–687.
 176. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3: 18.
 177. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Non-invasive Assessment of Significant Left Anterior Descending Coronary Artery Stenosis by Coronary Flow Velocity Reserve with Transthoracic Colour Doppler Echocardiography. *Circulation* 1998; 97: 1557–1562.

178. Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction. *Clinical Window Web Journal* 20: Window on Cardiology. September 2005: vol.5.
179. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *Eur Heart Journal* 2004; vol. 25 (No. 21): 1867–1879.
180. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography – noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovascular Ultrasound* 2003; 1: 4.
181. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler Echocardiography: Noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Heart Views* 2004; 5 (2): 55–65.
182. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, et al. 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: 1251–1259.
183. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New Noninvasive method for coronary flow reserve assessment. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999; 99: 771–778.
184. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine. A noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 122–130.
185. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. 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: 1193–1200.
186. Lambertz H, Tries HP, Stein T, Lethen H. Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 186–195.

187. Scheuble A, Feldman LJ, Brochet E, Vahanian A, Steg PG. Measurement of coronary flow reserve by high-frequency transthoracic Doppler ultrasonography: indications and results. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 25–33.
188. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler and venous adenosine infusion, before and after left anterior descending coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 155–162.
189. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1389–1393.
190. Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. *Circulation* 1997; 96: 484–490.
191. Vegsundvag J, Holte E, Wiseth R, Hegbom K, Hole T. Transthoracic Echocardiography for Imaging of the Different Coronary Artery Segments: A Feasibility Study. *Cardiovasc Ultrasound* 2009; 7(1): 58.
192. Vogel RA. Assessing stenosis significance by coronary arteriography. Are the best variables good enough. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 692–693.
193. Germano G, Kavanagh PB, Waechter P, Areeda J, Van Kriekinge S, Sharir T, et al. A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT, I: technical principles and reproducibility. *J Nucl Med* 2000; 41(4): 712–719.
194. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, Akincioglu C, Abidov A, Friedman JD, et al. Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits. *J Nucl Cardiol* 2005; 12(1): 66–77.

195. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement. EAE guidelines. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 415–437.
196. Galiuto L, Gabrielli FA, Lombardo A, La Torre G, Scarà A, Rebuzzi AG, et al. Reversible Microvascular Dysfunction Coupled with Persistent Myocardial Dysfunction: Implications for Post-Infarct Left Ventricular Remodeling. *Heart* 2006. Online publication as 10.1136/hrt.2006.091538.
197. Bolognese L, Carraba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of Microvascular Dysfunction on Left Ventricular Remodeling and Long term Clinical Outcome After Primary Coronary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 109: 1121–1126.
198. Lepper W, Hoffman R, Kamp O, Franke A, de Cock CC, Köhl HP, et al. Assessment of Myocardial Reperfusion by Intravenous Myocardial Contrast Echocardiography and Coronary Flow Reserve after Primary PTCA in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2000; 101: 2368–2374.
199. Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, et al. Temporal Changes in Myocardial Perfusion Patterns in Patients in Reperfused Anterior Wall Myocardial Infarction. Their Relation to Myocardial Viability. *Circulation* 1995; 91: 656–662.
200. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, Santoro L, Porto I, Cianflone D, et al. Temporal Evolution and Functional Outcome of No-Reflow: Sustained and Spontaneously Reversible Patterns Following Successful Coronary Recanalisation. *Heart* 2003; 89: 731–737.
201. Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans J, Krug B, Blockx PP, Snoeck JP. Coronary flow reserve during coronary angioplasty in patients with recent myocardial infarction: relation to stenosis and myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1712–1719.

202. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98:1006–1014.
203. Wu KC, Kim RJ, Bluemke DA, Rochitte CE, Zerhouni EA, Becker LC, et al. 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: 1756–1764.
204. Ishihara M, Sato H, Tateishi H, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Time course of impaired coronary flow reserve after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78:1103–1108.
205. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PWT, Whitlock RML, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
206. Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, Pellikka PA, O'Connor MK, Mahmarian JJ, et al. Feasibility of tomographic ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 1277–1286.
207. Roberts R, Henry PD, Sobel BE. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* 1975; 52: 743–754.
208. Roberts R. Enzymatic estimation: creatine kinase. In: Wagner GS, editor. *Myocardial Infarction Measurement and Intervention*. Hague/Boston/London: Martinus Nijhoff, 1982: 107–142.
209. Ricchiuti V, Sharkey SW, Murakami MM, Voss EM, Apple FS. Cardiac troponin I and T alterations in dog hearts with myocardial infarction; correlation with infarct size. *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 241–247.

210. Remppis A, Ehlermann P, Giannitsis E, Greten T, Most P, Müller-Bardorff M, et al. Cardiac troponin T levels at 96 hours reflect myocardial infarct size: a pathoanatomical study. *Cardiology* 2000; 93: 249–253.
211. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kubler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87: 520–524.
212. Tanaka H, Abe S, Yamashita T, Arima S, Saigo M, Nakao S, et al. Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 433–439.
213. Arruda-Olson AM, Roger VL, Jaffe AS, Hodge DO, Gibbons RJ, Miller TD. Troponin T Levels and Infarct Size by SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2011; 4(5): 523–533.
214. Miller TD, Hodge DO, Sutton JM, Grines CL, O’Keefe JH, DeWood MA, et al. Technecium-99m sestamibi infarct size predicts mortality. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1491–1493.
215. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8):1533–1542.
216. Rusnak JM, Kopecky SL, Clements IP, et al. An anti-CD11/CD18 monoclonal antibody in patients with acute myocardial infarction having percutaneous transluminal coronary angioplasty (The FESTIVAL Study). *Am J Cardiol* 2001; 88: 482–487.
217. Christian TF, Gitter MJ, Gibbons RJ. Prospective identification of myocardial stunning using Tc-99m sestamibi-based measurement of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1633–1640.
218. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *Eur J Echocard* 2008; 9: 449–457.
219. Rigo F, Varga Z, Di Pede F, Grassi G, Turiano G, Zuin G, et al. Early assessment of coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography predicts late remodeling in reperfused anterior myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 750–755.

220. Ueno Y, Nakamura Y, Kinoshita M, Fujita T, Skamoto T, Okamura H. Can coronary flow velocity reserve determined by transthoracic Doppler echocardiography predict the recovery of regional left ventricular function in patients with acute myocardial infarction? *Heart* 2002; 88(suppl 2): 137–141.
221. Rigo F. Coronary flow reserve in stress echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:8–14.
222. Hozumi T, Kanzaki Y, Uead Y, Yamamuro A, Tagaki T, Akasaka T, et al. Coronary flow velocity analysis during short-term follow-up after coronary reperfusion: use of transthoracic Doppler echocardiography to predict regional wall motion recovery in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89:1163–1168.
223. Lim DS, Kim YH, Lee HS, Park CG, Seo HS, Shim WJ, et al. Coronary flow reserve is reflective of myocardial perfusion status in acute anterior myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Intervent* 2000; 51:281–286.

PRIEDAS. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius, Tel. (85) 2398701, 2398700, faks. 2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius, Tel./ faks. (8-5) 2686998, el.pastas bioetika@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2008-02-10 Nr. 2/019

Biomedicininio tyrimo pavadinimas:

Papildomas adenozino vaidmuo mažinant infarkto dydį ir išsaugant KS funkciją pacientams, sergantiems ūmiu miokardo infarktu

Protokolo Nr: 2009/1

Versijos Nr: 1

Data: 2008.10.17

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba:

Versijos Nr: 4

Data: 2009.02.04

Klausimynas lietuvių kalba:

Versijos Nr: -

Data: -

Pagrindinis tyrėjas: Eglė Sadauskienė

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus Universiteto ligoninės Santariškių klinikų Kardiologijos ir angiologijos centras

Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2009 m. vasario mėn. 03 d., sprendimu (protokolo Nr. VR 2009/2).

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	taip
5	doc. dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	taip
6	doc. dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	ne
7	Laura Kalinauskienė	medicina	ne
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	ne
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis

PUBLIKACIJOS IR DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

Publikacijos

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).

Skaityti pranešimai:

1. Zuožienė 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 m. lapkričio mėn. 26 d., Vilnius, Lietuva.
3. **Sadauskienė E.**, Kupstytė N. Medicinos mokslo vystymasis sveikesnei visuomenei. Kardiologijos naujovės 2010 m. 2010 m. gruodžio 17 d., Kaunas, Lietuva.