

Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma

Svetlana Apostolović¹, Milan Pavlović¹, Sonja Šalinger Martinović², Miloje Tomašević³,
Nebojša Krstić², Miodrag Damjanović², Milan Živković², Tomica Kostić², Nenad Božinović²,
Lazar Todorović¹, Nemanja Stepanović⁴

¹Klinika za kardiovaskularne bolesti, Medicinski fakultet u Nišu, Klinički centar Niš, ²Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ³Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu,

⁴Doktorske akademske studije, Medicinski Fakultet u Nišu

Sažetak

Uvod: Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem koji, ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan (od 0.07 do 1.1 % u opštoj populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom). Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma (AKS) koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

Najčešće objavljivani slučajevi SDKA su udruženi sa trudnoćom i postojećom aterosklerozom, dok se malo zna o svim ostalim predisponirajućim faktorima za nastanak ovog kliničkog entiteta. Mnogo je više rezultata na polju prepoznavanja faktora rizika udruženih sa nastankom SDKA nego postizanja nekog dogovora oko terapijskog pristupa ovom entitetu u AKS.

Metodi: Cilja rada je da se istraži učestalost nalaza SDKA kao uzroka nastanka akutnog koronarnog sindroma (AKS) tokom četiri godine praćenja u sali za kateterizaciju Klinike za KVB, KC Niš, kao i da se skrene pažnja na ovaj redak uzrok AKS koji se uglavnom javlja kod mlade populacije. Zahteva individualni i specifičan terapijski pristup i sekundarnu prevenciju. Ujedno su predstavljeni i dosadašnji objavljeni literaturni podaci na ovu temu.

Rezultati: Rezultati su pokazali da je u periodu od 01.02.2009 do 30.12.2012 godine u odeljenju interventne kardiologije analizirano 3 530 uzastopnih koronarografija kod bolesnika sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (AKS). Od toga 1080 bolesnika je imalo dijagnozu AKS sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI) dok je 2450 bolesnika imalo dijagnozu AKS bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI). Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma je otkrivena je u 6 slučajeva što iznosi 0.16%.

Zaključak: Način lečenja je u literaturi određivan težinom prezentacije bolesti i podržana je konzervativna strategija u inače stabilnih pacijenata sa očuvanim protokom u zahvaćenju arteriji. Izazov bi bio ako se nastavi bol u grudima u odsustvu ishemije, verovatno zbog promena (aktivnog procesa) u zidu krvnog suda ili uticaja na vaskularni tonus. Potrebno je razmotriti ovu mogućnost pre pristupanja revaskularizaciji kod pacijenata koji samo imaju simptome, a ne i znake ishemije.

Ključne reči

spontana disekcija koronarnih arterija; akutni koronarni sindrom; trudnoća; fibromuskularna displazija; terapija spontanih disekcija koronarnih arterija

Koronarna disekcija je rezultat razdvajanja slojeva arterijskog zida. Lažni lumen se može stvoriti između intime i medije koronarnog krvnog suda ili medije i adventicije.^{1,2} Kompresija lumena krvnog suda nastaje zbog hemoragije i hematoma između spoljnog dela medije i eksterne lamine elastike. Pretpostavlja se da je osnovni mehanizam primarna disrupcija vasa vasorum sa krvarenjem u mediji.³

Pod dejstvom pritiska nastaje ekspanzija lažnog lumena koja vodi u axialnu propagaciju disekcije i kompresiju pravog lumena i kompromitovanje koronarnog protoka, posledičnu miokardnu ishemiju odnosno ne-

krozu. Uvođenjem angiografije u strategiju ranog lečenja akutnog koronarnog sindroma (AKS) postoji porast u prepoznavanju spontane disekcije koronarnih arterija (SDKA) kao uzroka nastanka AKS.

Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem koji, ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan. Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

SDKA je prvi put opisana postmortem kod žene koja je umrla pod slikom iznenadne srčane smrti.⁴ Od tada je počelo veće interesovanje za ovaj entitet posebno kao

uzrok AKS. Prava incidenca nije poznata. Do sada je u literaturi opisano oko 500 slučajeva SDKA. Većina pacijenata (71.9%) su bile žene a 28.1% muškarci. U tri opservacione studije, od kojih je jedna prospektivna, u grupi pacijenata kod kojih je urađena koronarna angiografija SDKA je otkrivena između 0.07 do 1.1%, sa skorašnjim podacima čija analiza ukazuje incidencu SDKA kod žena sa AKS mlađih od 50 godina u 10% slučajeva.^{5, 6, 7}

Najnovija istraživanja pokazuju da SDKA nije tako redak događaj. U populaciji žena koje su podvrgnute koronarnoj angiografiji, 29.3% je imalo SDKA.⁸

U nedavno objavljenoj studiji prezentovane su karakteristike, lečenje i ishod kod velike grupe pacijenata sa SDKA koje su viđene na Mayo klinici tokom poslednjih 30 godina. Ove serije pacijenata predstavljaju daleko najveće prikazane sa ovom retkom bolesti. Iako je ova studija po dizajnu retrospektivna, metodološki zahtevi su bili veći u odnosu na prethodne studije. Pacijenti sa pridruženom aterosklerozom su bili isključeni. Većina ranijih registara je „neprihvatljivo” obuhvatala zajedno i pacijente sa „izolovanom” SDKA udruženom sa aterosklerotičnim lezijama. Uključeno je osamdesetsedam uzastopnih pacijenata sa SDKA. U svim slučajevima je „disekciono polje” viđeno angiografski, ali je pridružena ateroskleroza bila odsutna. Prosečna starost pacijenata je bila 43 godine i 82% su bile žene.⁹

Skoro istovremeno objavljeni su rezultati skrininga urađenog na materijalu zabeleženom u periodu 1979–2011 preko ključnih reči kada je nađeno 508 potencijalnih pacijenata sa SDKA. Individualna analiza istorija bolesti koronarnih angiografija isključila je pacijente sa drugim dijagnozama, jatrogenim koronarnim traumama i disekcije aterosklerotičnih plakova. Izdvojeno je 87 subjekata sa kompatibilnom istorijom i angiografskim nalazom SDKA. Inicijalno je lečeno 63 pacijenta u referentnoj instituciji. Kriterijum za angiografsku definiciju predstavljali su: disekciju bez elemenata koronarne ateroskleroze, potvrđeno od najmanje dva kardiologa. Kod dva bolesnika od 87, angiografski nalaz je bio dvosmislen i SDKA je potvrđena IVUSom (disekcioni flap, intramuralni hematoma, uz odsustvo ateroskleroze u oba slučaja). Od 87 pacijenata sa SDKA, 71 (82%) su bile žene. Srednja starost je bila 42.6 + 10 godina.¹⁰

Oboleli od SDKA su na osnovu koronarografskih nalaza, patoloških nalaza i pridruženih stanja i bolesti podeljeni u tri grupe:¹¹

- a) pacijenti sa koronarnom aterosklerozom,
- b) žene u peripartalnom periodu (poslednji trimestar trudnoće), tokom i do 3 meseca nakon porođaja
- c) idiopatska grupa.

Malo se zna o SDKA koje nisu udružene sa trudnoćom i aterosklerozom.

Maedera sa saradnicima je analizirao 5054 uzastopnih koronarnih angiografija u cilju nalaza pacijenata sa SDKA, a da pri tome nalaz nije vezan za trudnoću i nije aterosklerotskog porekla.¹²

SDKA je nađena kod 5 pacijenata (prosečna starost 44±8.7 godina). Interesantno je da su sve bile žene u premenopauzi. Kod tri nisu nađeni faktori kardiovaskularnog rizika, dve žene su ranije pušile i kod jedne je nađeno diskretno povećanje vrednosti holesterola. U 4

slučaja klinička prezentacija je bio akutni infarkt miokarda, dok u jednom nestabilna angina pectoris.

Objavljen je slučaj 30-godišnje žene koja je doživela anterolateralni IM uzrokovan spontanom disekcijom glavnog stabla LKA i prednje descendente arterije. Lečena je postavljanjem venskog grafta na LAD jer je na levoj internoj mamarnoj arteriji (LIMA) zapažena spontana disekcija. Histopatološki nalaz na LIMA je pokazao mediocističnu nekrozu. Pacijentkinja je doživela još dve epizode spontane disekcije nativnih koronarnih arterija.¹³

U retkim slučajevima nije otkriven faktor udružen sa SDKA. Hipertenzija se može sresti i u slučajevima SDKA u trudnoći i bez nje. Zabeležena su druga stanja udružena sa SDKA: bolesti vezivnog tkiva, vaskulitis u sistemskom lupusu, abusus kokaina, ekstremni napor i prolongirana kijavica/respiratorna infekcija.¹⁴

Donedavno se SDKA skoro uvek vezivala za trudnoću i to poslednje tromesečje trudnoće ili kratko nakon porođaja (kako su Koul i saradnici objavili). Većina se manifestovala nakon porođaja (78%) dok je ostatak bio u trudnoći. SDKA se obično javlja 2 nedelje nakon porođaja, međutim, kod nekih žena se manifestovala znatno kasnije (10–12 nedelja).¹⁵ Međutim, SDKA je samo u peripartalnom periodu češće prepoznata i dobro opisana, ali nije nikako najčešća.

Jedna od poslednjih studija koja je objavljena 2013 godine bavila se analizom udruženosti SDKA neaterosklerotskog uzroka sa postojanjem slabosti zida koronarnih arterija u okviru fibromuskularne displazije (FMD). U periodu od aprila 2006 do marta 2012 godine identifikovano je 50 pacijenata sa neaterosklerotskom SDKA. Prosečna starost je bila 51 godina i većina su bile žene (98 %). Klinička prezentacija je uvek bio akutni infarkt miokarda (AIM), 30 % sa elevacijom ST segmenta i 70 % bez elevacije ST segmenta. Samo jedna žena je bila u postpartalnom periodu, dok su dve žene bile izložene intenzivnom izometrijskom naporu. U 26 % slučajeva je emocionalni stres prethodio AIM. Interesantan je nalaz da većina pacijenata sa SDKA ima FMD bar jednog vaskularnog regiona van koronarne teritorije (86 %): 25 od 43 (58.1 %) renalne arterije, 21 od 43 (48.8 %) iliačne i 20 od 43 (46.5 %) cerebrovaskularne (6 od 43, 14 % je imalo intracerebralno krvarenje). Kod 5 pacijenata nije urađen kompletan skrining za FMD.¹⁶

Incidenca ponovljenih SDKA nije poznata. U saopštenjima retrospektivnih analiza udruženih sa trudnoćom, kod 20% onih koji su preživeli inicijalni događaj postoji evidencija nove epizode tokom praćenja.¹⁷

Analiza serija slučajeva SDKA je pokazala da ponovljene epizode disekcije koronarnih arterija nastaju u 50% slučajeva unutar jednog meseca od inicijalne prezentacije.^{18, 19} Mnogo je više rezultata na polju prepoznavanja faktora rizika udruženih sa nastankom SDKA nego postizanja nekog dogovora oko terapijskog pristupa ovom entitetu u AKS. Zato smatramo svaki prikaz, terapijski pristup i tok bolesti kod bolesnika sa AKS izazavanim SDKA korisnim u doprinosu postizanja određenog konsenzusa za lečenje i prevenciju ovog kliničkog entiteta.

Cilj rada je bio da se istraži učestalost nalaza SDKA kao uzroka nastanka akutnog koronarnog sindroma

(AKS) tokom četiri godine praćenja u sali za kateterizaciju Klinike za KVB, KC Niš. Cilj rada je da skrene pažnju na ovaj redak uzrok AKS koji se uglavnom javlja kod mlade populacije. Zahteva individualni i specifičan terapijski pristup i sekundarnu prevenciju.

Sekundarni ciljevi su bili da se odrede:

1. faktori rizika za nastanak spontanih disekcija koronarnih arterija kod bolesnika koji su ih doživeli,
2. pridružene bolesti i stanja kod bolesnika sa SDKA,
3. karakteristike angiografskog nalaza kod osoba sa SDKA,
4. kratkoročna prognoza (meseć dana) u zavisnosti od terapijskog pristupa, kao i da se uporede literaturni podaci sa slučajevima SDKA u našem ispitivanju.

Metode

Na Klinici za kardiovaskularne bolesti u Nišu, u odeljenju interventne kardiologije, u periodu od 01.02.2009 do 30.12.2012 godine retrospektivno su analizirani angiografski nalazi kod bolesnika koji su primljeni pod dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (dijagnoza AKS je potvrđivana prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za univerzalnu definiciju infarkta miokarda).²⁰

Izdvojena je grupa bolesnika koja je doživela SDKA kao uzrok AKS. Kriterijumi za angiografsku dijagnozu i klasifikaciju SDKA su korišćeni prema National Heart, Lung and Blood Institute klasifikacionom sistemu nastalom na osnovu Registra koronarne angioplastike.²¹

Tip disekcije se gradirao od A do F:

Tip **A** i **B** disekcije: kontrastni defekt u punjenju koronarne arterije, ali bez (ili sa minimalno) zadržavanja kontrasta nakon nestanka bojenja arterije,

Tip **C** disekcije: izgleda kao stagniranje kontrasta u ekstraluminalni prostor,

Tip **D** disekcije: spiralni defekt lumena,

Tip **E**: perzistentni defekt lumena,

Tip **F**: okluzija lumena.

Distribucija disekcije u odnosu na koronarne arterije (glavno stablo leve koronarne arterije (LM), prednja silazna arterija (LAD), cirkumfleksna arterija (ACX) i desna koronarna arterija).

Parametri koji su se analizirali u grupi bolesnika sa SDKA

1. tip prezentacije AKS na osnovu EKG promena
2. demografske karakteristike bolesnika (pol, godine starosti)
3. faktori rizika za nastanak ateroskleroze (BMI, hipertenzija, ukupni holesterol, LDL holesterol, pušenje, oralni kontraceptivi)
4. postojanje pridruženih stanja ili bolesti (trudnoća, postpartalni period, sistemske bolesti, reumatske bolesti, vaskulitis, terapija vezana za fertilitet, ekstreman fizički napor)
5. ehokardiografska analiza funkcije leve komore

Terapijski pristup je bio diskreciono pravo operatera.

U statističkoj analizi su korišćene metode deskriptivne statistike. Vrednost $p < 0.05$ je smatrana statistički značajnom.

Rezultati

U periodu od 01. 2. 2009. do 30. 12. 2012. godine u odeljenju interventne kardiologije je analizirano 3 530 uzastopnih koronarografija kod bolesnika sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (AKS). Od toga 1080 bolesnika je imalo dijagnozu AKS sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI), dok je 2450 bolesnika imalo dijagnozu AKS bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI).

Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma otkrivena je u 6 slučajeva što iznosi 0.16%.

Prosečna starost pacijenata sa SDKA kao uzrokom AKS bila je 51 ± 10.1 godina. Od 6 pacijenata, 5 su bile žene, od toga 2 u premenopauzi.

Što se tiče klasičnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze, dijabetes nije bio prisutan, pušenje kod dve pacijentkinje i hipertenzija kod dva pacijenta. Hiperlipidemija kod jedne pacijentkinje udružena sa hipertenzijom (Tabela 1). Pacijentkinje sa najnižom telesnom masom, ujedno najmlađe i u premenopauzi, imale su najteži oblik disekcije (slučaj 1 i 6).

Klinička prezentacija SDKA je kod 5 pacijenata bila u formi infarkta miokarda sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI), dok je samo kod 1 pacijentkinje bila kao infarkt miokarda bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI) (Tabela 2).

Tabela 1. Faktori rizika prisutni kod pacijenata sa SDKA

Inicijali	Starost	BMI kg/m ²	Hipertensio arterialis	Diabetes Mellitus	Hyperlipidemia	Pušenje
MM/Ž	36	19	-	-	-	+
GM/Ž	57	24	+	-	+	-
ĐN/M	56	25	+	-	-	+
CR/Ž	59	28	-	-	-	-
ŽR/Ž	59	29	-	-	-	-
RLJ/Ž	40	17	-	-	-	-

Tabela 2. Prezentacija AKS

	STEMI	NSTEMI	NSAP
MM/Ž	+		
GM/Ž	+		
ĐN/M	+		
CR/Ž	+		
ŽR/Ž		+	
RLJ/Ž	+		

Četiri pacijenta je imalo spontanu disekciju više od 1 krvnog suda, dok je kod 2 pacijenta zabeležena na 1 krvnom sudu. Interesantno je da je kod pacijenata koji su imali samo klasične faktore rizika za aterosklerozu zabeležena izolovana spontana disekcija jednog krvnog suda (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija disekcije u koronarnom stablu

	LM	LAD	ACDX	ACX	VIŠESUDOVNA
MM/Ž	+	+	+	+	+
GM/Ž			+		
ĐN/M				+	
CR/Ž	+	+			+
ŽR/Ž		+	+		+
RLJ/Ž	+	+			+

(Glavno stablo leve koronarne arterije (LM), Prednja silazna arterija (LAD), Cirkumfleksna arterija (ACX) i Desna koronarna arterija (ACDX).

Od pridruženih stanja i/ili bolesti (Tabela 4) jedna pacijentkinja je bila u postpartalnom periodu (10 dana nakon vaginalnog porođaja), ujedno je jedina i uzimala hormonsku terapiju za fertilitet, a radi se o drugorotki. Kod ove pacijentkinje je patohistološki pronađena jedna od formi fibromuskularne displazije (FMD). Skrining za

Tabela 4. Pridružena stanja i/ili bolesti (kod bolesnika sa SDKA)

	POSTPARTALNI PERIOD	SISTEMSKA BOLEST	HORMONSKA TERAPIJA	FIBROMUSC. DISPLAZIJA	EKSTREMNI FIZIČKI NAPOR
MM/Ž	+	-	+	+	-
GM/Ž	-	-	-	-	+
ĐN/M		-	-	-	+
CR/Ž	-	-	-	-	-
ŽR/Ž	-	+/SLE	-	-	-
RLJ/Ž	-	+/RA	-	-	-

Tabela 5. Implanitirani stentovi u prikazanim slučajevima

	LAD	LM	ACX	ACDX
MM	Integriti 28 x 3.0 Integriti 28 x 3.5	ML Zeta 25 x 4.0 ML Zeta 12 x 4.0		
GM			Tsunami 30 x 2.5 Tsunami 10 x 2.5	
ĐN				Tsunami 30 x 3.5
ŽR	Tsunami 28 x 2.75			

FMD nije rađen kod ostalih pacijenata.

Ekstremni fizički napor je neposredno prethodio kod nastanka disekcija kod dva pacijenta koja su imala samo faktore rizika za nastanak ateroskleroze.

Dve pacijentkinje su imale anamnezu dugogodišnje sistemske bolesti i terapije kortikosteroidima i citostaticima.

Zapaža se poštovanje nepisanog pravila implantacije stenta koji je skoro duplo duži od disekcione lezije kako bi pokrio ivice disekcije (Tabela 5).

Terapijski pristup pacijentu je bilo diskreciono pravo operatera (Tabela 6).

Kod 2 pacijenta je odmah sa prvom koronarografi-jom pristupljeno interventnoj proceduri (perkutana koronarna intervencija – PKI). Pacijentkinja u postpartalnom periodu je egzitala zbog proksimalne propagacije disekcije u glavno stablo i aortu (pacijentkinja je bila na hormonskoj terapiji za fertilitet, imala vaginalni porođaj kao napor, drugorotka i nađena je patohistološki jedna od formi FMD). Odluka za PKI je donešena zbog spiralnog zahvatanja sve tri koronarne arterije disekcijom **tipa D** (slučaj 1).

Kod pacijentkinje koja je imala samo faktore rizika za aterosklerozu (slučaj 2) urađena je angiografija sa idejom primarne PKI jer je postojala klinička prezentacija STEMI inferiorne lokalizacije. Operater nije prepoznao disekciju u osnovi AKS (**tip A, naglo, oštro suženje lumen-a distalnog segmenta cirkumfleksne arterije do 40%**) i pacijentkinja je ostavljena da nastavi sa medikamentnom antitrombotskom i antiishemijskom terapijom. Međutim, zbog ponovljenih bolova i elevacije ST segmenta na EKGu primila je fibrinolitičku terapiju tokom dežurstva. Ponovljena angiografija za 24 časa je pokazala disekciju **tipa D** u distalnom segmentu Acx gde je prethodno zabeležena stenoza. Plasirana su dva stenta od nerđajućeg čelika dužine 40 mm. Angiografski rezultat je bio dobar. Zbog perzistiranja elevacije ST segmenta nad inferiornim odvodima na EKGu urađena je za 48 sati kontrolna

angiografija koja je pokazala propagaciju disekcije distalno. Zbog malog lumena arterije indikovano je nastavak medikamentne terapije. Tokom narednih mesec dana pacijentkinja nije imala bolove u grudima i došlo je do značajne rezolucije ST segmenta.

Pacijent kome je terapijski pristupljeno primarnom PKI je imao lokalizovanu disekciju desne koronarne arterije koja je ličila na disekciju aterosklerotičnog plaka. Međutim nije imao vidljive promene ni na jednom drugom segmentu koronarnog stabla. Urađena je primoinplantacija stenta koji je duži od lezije. Po brzini ekspanzije stenta i postizanja adekvatnog lumena zaključuje se da nije bilo kalcifikata u plaku i da dominantan faktor nije bila značajna stenozna arterije plakom već njegova destabilizacija disekcijom. Postignut je dobar angiografski rezultat. Nije bilo ponavljanih tegoba nakon mesec dana kontrole (slučaj 3).

Pacijentkinja koja je po redosledu predstavljena kao slučaj br 4, je u bolnici opšteg tipa primila je fibrinolitičnu terapiju i zbog perzistirajućih promena na EKGu (bez bolova) poslata na spašavajuću PCI. Angiografija je otkrila disekciju glavnog stabla sa okluzijom lumena (**tip F**) leve koronarne arterije. Zbog nepostojanja kardiohirurškog back-upa, odlukom operatera pacijentkinja je poslata na hitnu hiruršku intervenciju.

Pacijentkinja (slučaj 5) je primljena pod kliničkom slikom NSTEMI i anamnezom za lečenje sistemskog lupusa unazad 10 godina. Koronarografija je pokazala spontanu disekciju distalnog segmenta velike OM 1 grane i distalnog segmenta LAD (oba tipa D). Operater se odlučio da nastavi medikamentnu terapiju kod pacijentkinje jer nije bila hemodinamski ugrožena i protok kroz arterije je postojao. Nakon mesec dana dvojne antitrombotične terapije i beta blokatorom urađena je angiografija. Disekcija na OM 1 je prešla u tip A sa očuvanim protokom i suženjem lumena 50%. Zbog kompromitovanja protoka disekcijom u distalni segment LAD je implantiran BMS. Nakon mesec dana praćenja pacijentkinja je bila bez tegoba.

Pacijentkinja (slučaj 6) je od pridruženih bolesti navela reumatoidni arteritis. Zbog STEMI anteriornog zida urađena je koronarografija koja je pokazala disekciju glavnog stabla LKA sa očuvanim protokom kroz LKA. Upućena je hitno u kardiohiruršku ustanovu. Nakon mesec dana boravka na kardiohirurgiji i medikamentne antitrombotičke terapije (niskomolekularni heparin, dvojna antitrombotična terapija i beta blokator) ponovna angiografija je pokazala da je došlo do otvaranja pravog lumena i zatvaranja lažnog, te je pacijentkinja otpuštena kući.

Diskusija

Koronarna angiografija je široko korišćena u dijagnozi SDKA, pri čemu je glavni dijagnostički znak ove bolesti postojanje klasičnog „intimalnog flapa-rascepa,,. Angiografski nalaz se može gradirati od A –F prema National Heart, Lung and Blood Institute klasifikacionom sistemu nastalom na osnovu Coronary Angioplasti Registra.²¹ Duga ekcentrična stenozna (nagli gubitak lumena, oštih ivica) se može protumačiti kao aterosklerotični plak dok, u stvari, predstavlja intramuralni hematoma odnosno tromba nastao zbog SDKA koji komprimuje lumen koronarne arterije i spada u tip A disekcije. O ovom entitetu treba razmišljati kada predstavlja izolovani nalaz u koronarnom sistemu, posebno u akutnom koronarnom sindromu. U našim prikazanim slučajevima ovaj tip disekcije nije prepoznat od strane operatera u slučaju 1 i 2 (Slika br. 1). Intravaskularni ultrazvuk može pomoći u razlikovanju aterosklerotičnog plaka i koronarne disekcije sa intramuralnim hematomom.^{22,23,24}

Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) omogućava kompletnu procenu externe lamine elastice i procenu zahvaćenosti krvnog suda.¹¹ Zbog plitke penetracije veoma često optička koherentna tomografija (OCT) ne može da pruži kompletnu sliku zida, ali zbog izvanredne rezolucije je idealna za identifikaciju intimalnog cepanja i za suptilno opisivanje morfologije delova bliskih lumenu.¹² OCT pruža neprevaziđenu vizuelizaciju „intimomedijalne“ membrane (intima i najdubljih slojeva medije) olakšavajući tačna merenja. Tokom intervencije *pečaćenje ulaznih vrata* neophodno je da bi se obezbedili povoljni dugoročni rezultati. Samo OCT-om se može videti da li nakon plasiranja stenta i/ili praćenja postoji *restitution ad integrum* koronarnog zida nakon spontane disekcije.¹² Mada intrakoronarne tehnike pružaju jasnu sliku treba ih primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa SDKA kako bi izbegli dalje oštećenje krvnog suda.

Konačno, pokazana je i određena vrednost multislajsnog CTa u ovim uslovima. Ova neinvazivna tehnika izgleda idealno pogodna za praćenje slike ovog dinamičnog entiteta.²

Spontana disekcija koronarnih arterija udružena sa peripartalnim periodom (tokom trudnoće, porođaja i nakon njega)

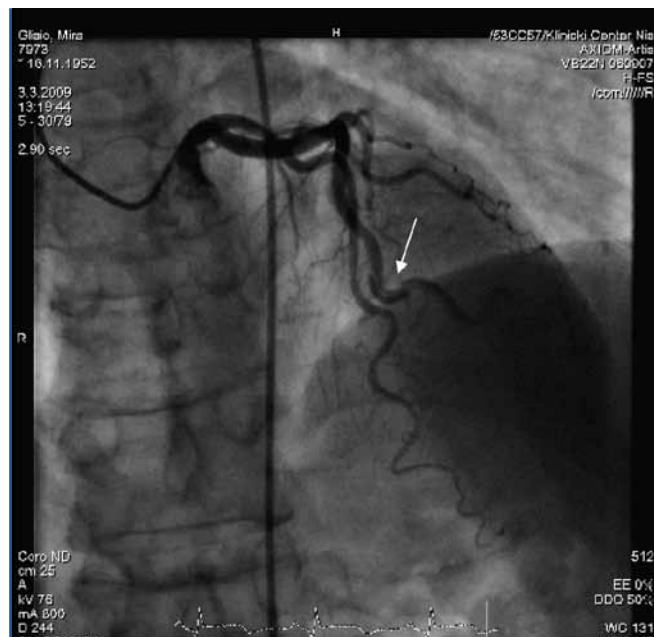
Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) u trudnoći, u toku ili nakon porođaja (do tri meseca) predstavlja klinički entitet visokog rizika zbog čestog nalaza istovremene disekcije više koronarnih krvnih sudova i samim tim velike površine miokarda zahvaćenog nekro-

Tabela 6. Terapijski pristup bolesniku

	medikamentni	PKI/stent	AKB	ISHOD
MM/Ž		+		smrtni
GM/Ž	+ (fibrinolitič)	+ (odloženi za 24 h)		propag. disekcije
ĐN/M		+		oporavljen
CR/Ž	+ (fibrinolitič)		+	oporavljen
ŽR/Ž	+	+(odložen za 30 d.)		oporavljen
RLJ/Ž	+			oporavljen



Slika 1 Angiografska prezentacija Tipa A disekcije (Slučaj 2)



Slika 2. Ponovljena angiografska prezentacija Tipa A disekcije (Slučaj 2)

zom što za posledicu može imati srčanu insuficijenciju i smrt kod prethodno zdravih žena.^{16, 25} Do 2005 godine je objavljeno oko 100 slučajeva SDKA u peripartalnom periodu.

U prikazanim slučajevima SDKA u peripartalnom periodu tipično je zahvatala starije višerotkinje (70% je starije od 30 godina), dok je u radu Maedera¹³ pacijentkinja imala 22 godine. Ovaj slučaj naglašava značaj postavljanja sumnje i kod veoma mladih žena koje imaju bol u grudima tokom trudnoće ili postpartalnog perioda. Odložena dijagnoza može pogoršati prognozu sa rizikom rekurentnih disekcija.^{26, 27} Oko 40% žena sa peripartalnom SDKA ima višesudovnu koronarnu disekciju što govori o generalizovanoj pre nego lokalizovanoj bolesti koronarne cirkulacije. Smatra se da slabljenje arterijskog zida zbog poremećene sinteze kolagena, proliferacija glatkih mišićnih ćelija kao i promena u sadržaju mukopolisaharida u mediji tokom trudnoće doprinose patogenezi disekcije koronarnih arterija.²⁹

Ima nekoliko hipoteza o endokrinim mehanizmima u osnovi peripartalnih SDKA:

1. Visok nivo estrogena sa posledičnim povećanim oslobađanjem metaloproteinaza iz glatkih mišićnih ćelija može biti ključni faktor ovih strukturalnih promena
2. Postoje sugestije da je visok nivo progesterona odgovoran za slabost zida koronarnog krvnog suda.³⁰

Dva objavljena slučaja SDKA nastala tokom menstrualnog ciklusa povećavaju verovatnoću da nagli pad nivoa polnih hormona u krvi može biti krucijalni događaj za nastanak SDKA kod žena koje nisu trudne što je sličan scenario onom, rano nastalom nakon porođaja.³¹ Ova teorija je podržana činjenicom da najveći broj peripartalnih SDKA nastaje u postpartalnom periodu.

3. Pored hormonalnih efekata, hipoteza da brza promena metabolizma holesterola sa formiranjem plaka i daljom destabilizacijom može biti uzrok SDKA. Ova teorija ranih aterosklerotskih promena je potvrđena IVUSom kod nekoliko pacijentkinja sa angiografski normalnim koronarnim arterijama.^{23, 28}

Interesantno je da porast vrednosti ukupnog i LDL holesterola koji je vezan za trudnoću je nezavisan od vrednosti pre trudnoće, ali zavisi od broja trudnoća žene. Slično tome, rizik nastanka peripartalne SDKA je veći kod multipara nego kod primipara.¹⁶

U većini publikacija vrednosti ukupnog i LDL holesterola nisu ni određivani kod bolesnica na prijemu, ali su autori navodili anamnestičke podatke i samim tim nivoje holesterola pre trudnoće ili jednostavno saopštavali da li pacijentkinja ima faktore rizika ili ne.

Pošto je činjenica da se fiziološkim porastom ukupnog holesterola smatra porast za 50%, ne može se govoriti o jasnoj udruženosti hiperholesterolemije u trudnoći i peripartalne SDKA. Profilaktička primena statina u trudnoći je kontraindikovana zbog mogućeg teratogenog efekta. Pored morfoloških promena, porast udarnog volumena (za 50% u trećem trimestru) i posledični „shearing stress“ mogući su faktori rizika.³³

U odnosu na visok procenat postpartalne disekcije Koul i sar. su sugerisali da dalji porast udarnog volumena tokom vaginalnog porođaja može inicirati proces postpartalne SDKA mehanizmom intimalne rupture, praćene hemoragijom u mediju odloženo, tokom kasnijeg perioda.¹⁶

Međutim, postpartalna SDKA nastaje i nakon vaginalnog porođaja i porođaja sekcijom. Jedno od objašnjenja je hemodinamsko, pada cardiac output nakon porođaja ali dalje raste udarni volumen tokom 48 časova, verovatno zbog povećanog preloada kao posledice oslobađanja

kavalne kompresije.³⁴ Tako da kombinacija strukturalnih promena arterijskog zida i hemodinamsko opterećenje mogu da iniciraju proces koronarne disekcije.

Interesantno je da postoji udruženost između idiopatske SDKA, SDKA koja nije udružena sa trudnoćom ili tradicionalnim KV faktorima rizika i ekstremnog fizičkog napora, koji su na mnogo načina slični hemodinamskim promenama tokom trudnoće. Ekstenzivne promene koagulacionog sistema vode u protrombotično stanje izazvano trudnoćom i time povećavanje rizika tromboze lažnog lumena i kompresije pravog lumena, što može doprineti većem morbiditetu i mortalitetu udruženom sa peripartalnom SDKA. Nekoliko slučajeva ukazuju na udruženost AIM u postpartalnom periodu i upotrebe bromokriptina u cilju supresije laktacije.

Koronarni spazam sa posledičnom koronarnom disekcijom se može se pretpostaviti kao osnovni mehanizam.

Najznačajnija poruka ovih objavljenih slučajeva jeste da, kod žena u peripartalnom periodu (tokom trudnoće i rano nakon porođaja) sa bolom u grudima, treba misliti o disekciji koronarnih arterija. EKG znaci ishemijske ili porast nivoa kardijalnih troponina treba da vode u odluku za hitno izvođenje koronarne angiografije kako bi tačno znali koronarnu anatomiju i odabrali optimalnu terapiju.

Terapijski pristup peripartalnoj SDKA

Smatra se da pacijentkinje sa jednosudovnom SDKA i nekompromitovanim koronarnim protokom u odsustvu simptoma ili hemodinamske nestabilnosti mogu biti lečene medikamentnom terapijom. Medikamenta terapija je pogodna za otprilike 1/3 žena sa peripartalnom SDKA.

Kako je pokazano analizom literature, angiografski kompletno ozdravljenje disekcije nastaje u oko 50% peripartalnih SDKA koje su lečene medikamentno uključujući antitrombotičnu terapiju i beta blokatore, a ujedno je visok procenat i onih koji su bez ponovljenih simptoma.

Objavljena su dva slučaja kliničkog i EKG pogoršanja nakon započinjanja terapije trombolizom kod pacijenata sa SDKA, verovatno zbog dalje propagacije disekcije.³⁵

Mada je dokumentovano ozdravljenje mesta disekcije različitih lokalizacija uključujući i višesudovnu peripartalnu disekciju, lečenu medikamentnom terapijom, kod mlade žene sa izolovanom proksimalnom disekcijom koronarnih arterija koje snabdevaju veliku površinu viabilnog miokarda bez dovoljno kolateralnih krvnih sudova, perkutana koronarna intervencija (PKI) se može preferirati, ali bi sekundarna okluzija imala za posledicu veliki akutni infarkt miokarda i katastrofalnu kliničku situaciju. Koronarno stentiranje uspešno je izvedeno kod nekoliko pacijenata sa peripartalnom SDKA.³⁶

Veoma je teško dati generalnu preporuku za lečenje peripartalne SDKA. Svaki slučaj treba da podleže individualnoj proceni u svetlu kliničke i angiografske prezentacije.

Odluka o načinu lečenja je poseban izazov tokom trudnoće (lekovi, fluoroskopija, ekstrakorporalna cirkulacija...) i treba izmeriti rizik za majku i fetus.

Peripartalne SDKA su mnogo agresivnije prirode od idiopatske SDKA. Ova činjenica je podržana većom ten-

dencijom višesudovne disekcije kod peripartalne SDKA u odnosu na idiopatsku SDKA. Uprkos napretku dijagnozi i terapiji ne treba ohrabrivati žene koje su doživele disekciju koronarnih arterija da ponovo rađaju.

Nije poznat slučaj žene sa anamnezom peripartalne SDKA koja je doživela ponovnu disekciju u drugoj trudnoći verovatno zbog toga što se takvim ženama savetuje da ne rađaju ponovo.

Spontana disekcija koronarnih arterija udružena sa fibromuskularnom displazijom

Sugestija Tweeta i saradnika,³⁷ da je fibromuskularna displazija (FMD) potencijalni „uzročni“ faktor SDKA, bila je zaista provokativna jer se bazirala na nalazu kod samo 10 pacijenata. FMD je neaterosklerotska bolest arterija i može voditi u stenozu arterije, disekciju ili formiranje aneurizme. Fibromuskularna displazija medije je kategorisana na osnovu klasičnih znakova „niska perli“, koje najčešće zahvataju renalne i karotidne arterije.

FMD koronarnih arterija je retko opisana patohistološki u malim krvnim sudovima ili kao uzrok infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti.³⁷

Pate i saradnici³⁹ su opisali 7 mladih žena sa AKS i difuznom bolešću medijalnog koronarnog segmenta sa karakterističnim naglim prelaskom od normalnog proksimalnog segmenta. Pridružena renalna ili cerebrovaskularna FMD je detektovana kod svih ovih slučajeva ukazujući da je ovakav angiografski nalaz rezultat „koronarne“ FMD.

Interesantno je takođe da je, u analizi većih serija SDKA novijeg datuma, kod 50% pacijenata sa femoralnim angiogramom nađena fibromuskularna displazija (FMD) i autori sugerišu da FMD može biti potencijalni uzrok SDKA.^{6,7}

U slučaju naše pacijentkinje (slučaj br. 1) mestimično je nedostajala unutrašnja elastična membrana. U literaturi nismo mogli da pronađemo sličan slučaj vezan za koronarne arterije; jedini slučaj koji smo našli bio je vezan za disekciju vertebralnih arterija.⁴⁴ Gubitak unutrašnje elastične membrane može da bude povezan sa fibromuskularnom displazijom. (Prema klasifikaciji po Harrisonu naš slučaj bi spadao u intimalnu FMD).⁴⁵

Pregled literature ukazao je na nekoliko najčešćih histoloških nalaza kod peripartalne SDKA: eozinofilna infiltracija, cistična medijalna nekroza, cepanje intime i neki slučajevi bez patološkog nalaza. Istraživanje iz 1996 pokazalo je 6 slučajeva SDKA kao uzroka miokardnog infarkta ili iznenadne srčane smrti. Svi pacijenti bili su ženskog pola. Histološki nalaz je bio eozinofilni infiltrat u 4 slučaja, cistična medijalna nekroza u jednom slučaju i jedan slučaj bez patološkog nalaza. Značajna razlika u broju eozinofila je pokazana kod pacijenata sa SDKA u odnosu na zdrave osobe. Neki autori tvrde da je povećano prisustvo eozinofila posledica hormonskih promena u trudnoći. Objašnjenje moguće povezanosti eosinofila i disekcije je dobro dokumentovano.⁴⁰⁻⁴²

Aktivna sistemska inflamacija je mogući etiološki faktor SDKA bez ranije ateroskleroze. Dokazano je prisustvo infiltracije inflamatornim ćelijama koronarnih arterija

Klasifikacija	Učestalost	Patologija	Angiografski izgled
Medijalna displazija			
Medijalna fibroplazija	75-80%	Mestimično zadebljala medija i zgusnuti fibromukulami lukovi koji sadrže kolagen. Unutrašnja elastična membrana može da nedostaje u nekim delovima	Izgled "Niza perli" gde je dijametar perli veći od dijametra arterije
Perimedijalna fibroplazija	10-15%	Obimni depoi kolagena u spoljašnjoj polovini medije	Izgled "Niza perli" gde je dijametar perli manji od dijametra arterije
Medijalna hiperplazija	1-2%	Prava hiperplazija glatko mišićnih ćelija bez fibroze	Koncentrična glatka stenozna
Intimalna fibroplazija	<10%	Cirkumferentno ili ekscentrično taloženje kolagena u intimi	Glatka fokalna stenozna ili dugačka stenozna
Adventicijalna fibroplazija	<1%	Lipidna ili inflamatorna komponenta. Interna elastična membrana fragmentirana ili udvojena. Gusti kolagen zamenjuje fibrozno tkivo adventicije i može biti prisutan i u okolnom tkivu.	

Modifikovano prema: Susan M, Begelman MD, Jeffery WO. Fibromuscular dysplasia. Curr Opin Rheumatol 2000;12:41-7.

kod osobe koja boluje od Crohnove bolesti. Oslobođanjem proinflatornih citokina može se isprovocirati intramedijalna hemoragija i tromboza zbog rupture vasa vasorum.⁴⁶

U našem radu su opisana dva slučaja SDKA kod žena sa reumatoidnim arteritisom i sistemskim lupusom.

Jasno se kao predisponirajući faktori izdvajaju peripartalni period, bolest vezivnog tkiva, FMD, vaskulitis i fizičko opterećenje, što ukazuje na postojanje u osnovi vaskularne predispozicije, mada jedinstvena strukturalna abnormalnost zida krvnog suda nije još uvek identifikovana.

Terapijski pristup SDKA

Ne postoji vodič za terapiju SDKA te se preporučuje individualni pristup svakom slučaju. Terapijska strategija uključuje medikamentni pristup, perkutanu koronarnu intervenciju (PKI) ili hirurško aorto-koronarno premošćenje (AKB). Angiografska rezolucija se često beleži nakon medikamentnog lečenja koje uključuje heparin, antitrombocitnu terapiju i antiishemijske lekove kao što su beta-blokatori i antagonisti kalcijuma. Fibrinolitike treba izbegavati. PKI možemo razmotriti kada su zahvaćene najveće arterije i postoji ishemijska miokarda. Potreban je poseban tehnički oprez da bi se izbeglo plasiranje koronarne žice u lažni lumen arterije ili propagacija disekcije distalno. Ukoliko je zahvaćen disekcijom veći broj krvnih sudova ili glavno stablo LKA terapijska opcija može biti AKB. Spazam koronarnih arterija se može lečiti blokatorima kalcijumskih kanala.³⁷

U jednoj od poslednjih objavljenih serija SDKA, između ostalih podataka, prezentovani su lečenje i ishod kod velike grupe pacijenata sa SDKA koje su viđene na Mayo klinici tokom poslednjih 30 godina.^{9,10} Uključeno je osamdeset sedam uzastopnih pacijenata sa SDKA. U svim slučajevima je „disekciono polje“ viđeno angiograf-

ski, ali je pridružena ateroskleroza bila odsutna. Prosečna starost pacijenata je bila 43 godine i 82% su bile žene. Predispozicioni uslovi su uključivali: ekstreman napor (44% muškaraca) i postpartalni period (18% žena). Polovina pacijenata je imala prezentaciju na EKG-u u vidu infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta i 14% sa životno ugrožavajućim aritmijama. Dve trećine pacijenata je podvrgnuto revaskularizaciji tokom hospitalizacije, ali akutni rezultati koronarnih intervencija i dugotrajni rezultati koronarne hirurgije su relativno nezadovoljavajući. Desetogodišnji mortalitet je bio 7.7 %, ali stopa glavnih neželjenih događaja je bila 47 %. Interesantno je da je mortalitet bio niži ali stopa događaja slična kao u velikim, kontrolisanim studijama sa aterosklerotskom koronarnom bolešću i akutnim koronarnim sindromom. Tokom 4 godine praćenja SDKA se ponovo javila kod 15 pacijenata (sve su bile žene).

Zbog nedostataka velikih serija pacijenata sa SDKA, ovo saopštenje predstavlja prekretnicu u našem razumevanju ovog entiteta i pruža novi uvid u donošenje kliničkih odluka. Ove serije pacijenata predstavljaju daleko najveće studije ikada izvedene na ovoj retkoj bolesti. Iako je ova studija po dizajnu retrospektivna, metodološki zahtevi su bili stroži u odnosu na prethodne studije. Pacijenti sa pridruženom aterosklerozom su bili isključeni. Većina ranijih registara je „neprihvatljivo“ obuhvatala zajedno i pacijente sa „izolovanom“ SDKA udruženom sa aterosklerotičnim lezijama. Pacijenti sa pridruženom aterosklerotskim lezijama su stariji, češće muškarci, i imaju veću prevalencu faktora rizika, ali izgleda da je njihova prognoza slična onoj koja je viđena kod izolovane SDKA. Verovatno je da kod većine tih pacijenata postoji disrupcija aterosklerotskog plaka u osnovi patološkog supstrata i samim tim različiti uslovi nastanka AKS.

Šezdeset tri pacijenta (72%) su primala inicijalnu terapiju u referentnoj instituciji. U odnosu na to od interesa je znati da li inicijalno lečenje takođe uključuje re-

vaskularizacije procedure i takođe vremenski interval od inicijalne prezentacije do evaluacije na Mayo klinici. Ostaje moguće da je preferirano upućivanje kompleksnih pacijenata i onih koji su imali komplikacije što bi ukazivalo na selekciju pacijenata u grupu povećanog rizika. To može da objasni relativno nepovoljan akutni i dugoročni klinički ishod prezentovane serije poređeno sa nekim ranijim studijama.

U ovoj studiji medikamentna terapija je opisana detaljno ali njen potencijalni uticaj na klinički ishod ostaje nerazjašnjen. Pre postavljanja dijagnoze, većina pacijenata sa SDKA su lečeni kao konvencionalni akutni koronarni sindrom sa agresivnom antikoagulantnom i antitrombocitnom terapijom i neki od njih (15% u ovoj studiji) su primili fibrinolitičku terapiju (klasično kontraindиковanu u scenariju).

Većini pacijenata se sugeriše nastavak antitrombocitne terapije u cilju izbegavanja stvaranja progresivnog tromba i okluzije krvnog suda. Mada, ovi lekovi mogu delovati kao mač sa dve oštrice koji sprečava ozdravljenje krvnog suda i ubrzava ekstenziju bolesti. Alternativno, na teoretskoj osnovi, korišćenje BB se smatra potencijalno korisnim u akutnoj fazi, ali i kao prevencija ponovljenih događaja. Prava klinička vrednost ove terapije ostaje nerazjašnjena.

Rezultati revaskularizacije su suboptimalni. Revaskularizaciona strategija se izvodila tokom 3 dekade. Zbog kontinuiranog tehnološkog napretka i akumuliranog kliničkog iskustva ostaje verovatnoća da će vremenom rezultati biti sve bolji. Interesantno je da je definicija uspešnosti intervencije jedino zahtevala bilo koje popravljavanje protoka krvi (za okludiranu arteriju) ili „održavanje“ TIMI 2/3 protoka. Ovako široki kriterijumi su opravdali razmatranje da su neki koronarni segmenti sa značajnom stenozom ostavljeni netretirani. Bez obzira na sve, tehnički uspeh je dobijen u 28 od 43 procedure (65%), i one su uključivale intervencije komplikovane propagacijom hematoma što je zahtevalo neplaniranu implantaciju većeg broja stentova. Glavni razlog neuspeha je nemogućnost „nagovoriti“ koronarnu žicu da uđe u distalni pravi lumen. Iznenađujuće je da revaskularizacija ciljnog krvnog suda nije uključena u kombinovane kliničke endpointe. Ova informacija, zajedno sa podacima o kasnoj restenozu može biti od glavnog kliničkog interesa.

Preferirana terapija u većini serija slučajeva je bila revaskularizacija. Ova strategija je odabrana ne samo kod nestabilnih pacijenata već i kod stabilisanih pacijenata kada anatomija izgleda povoljno. Restriktivni tretman je indikovao kod većine disekcija proksimalnih koronarnih segmenata. Opisane su i uspešne procedure PKI kod pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću, i mogu biti opcija u pojedinim slučajevima.²⁶

Iznenađujuće je da u mnogim studijama postoji jasna disocijacija između sistematičnih reči opreza u odnosu na te intervencije i dobrih rezultata saopštenih nakon stentiranja. Aksialna propagacija hematoma i gibitak bočnih grana, ostaju glavna briga.

U ovoj prezentovanoj seriji rani rezultati koronarne hirurgije izgledaju povoljni, ali 11 od 15 bypass graftova je bilo okludirano na kontrolnoj koronarografiji.

Nedostaju studije koje su se specijalno bavile rezultatima koronarne hirurgije kod pacijenata sa SDKA ali većina saopštenja naglašava potencijalne hazarde na mestima anastomoze. Tekuće studije pružaju robusne dokaze demonstrirajući da rezultati revaskularizacije u ovima izazovnim situacijama su siromašniji nego što se ranije mislilo i ukazuju da ova strategija treba da bude rezervisana za visokorizične pacijente.

U takođe većoj seriji pacijenata kao i u većini ranijih, veoma dobra prognoza je saopštena kod pacijenata konzervativno lečenih. Ta opcija ostaje kao mogućnost, ali jedino visoko selektovani pacijenti su primali samo medikamentnu terapiju i to može objasniti njihov povoljan ishod. Ova studija je prospektivno pratila 45 uzastopnih pacijenata sa SDKA koji su inicijalno lečeni „konzervativnom terapijskom strategijom“, pri čemu je revaskularizacija (35% tokom prijema) bila ograničena za pacijente sa rekurentnom ishemijskom. Tokom praćenja, samo jedan pacijent je umro od kongestivne srčane insuficijencije i dva su zahtevala revaskularizaciju, ali nijedan pacijent nije doživeo rekurentnu SDKA, AIM ili umro iznenada. Nakon otpusta, tokom tri godine praćenja preživeli nisu imali nijedan događaj u 92% slučajeva. Interesantno je da spontanost nestanka slike SDKA pokazan tokom praćenja kod polovine ovih pacijenata,⁵ što se slaže sa podacima ranijih saopštenja.

Evolucija konzervativno lečenih SDKA liči na većinu jatrogenih rezidualnih disekcija nakon koronarnih intervencija. Mada prirodni tok SDKA ostaje nedefinisan, verovatnoća spontanog ozdravljenja pruža još jedan snažan argument u favorizovanju konzervativne strategije kod ovih pacijenata.

Predložene su indikacije za ACB kod pacijenata sa SDKA:

1. disekcija glavnog stabla LKA,
2. višesudovna koronarna bolest,
3. neuspeh interventnih procedura.

Revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu može biti korisna opcija za lečenje SDKA, jer se izbegava manipulacija sa ascendentnom aortom koja može biti odgovorna za aortnu disekciju.⁴⁹

Rekurentna SDKA

Tokom praćenja od 47 meseci 15 pacijenata (21%) je doživelo ponovljenu SDKA.⁴⁷

Nakon primarnog događaja SDKA, 10to godišnja stopa SDKA je bila 29.4%. Od onih pacijenata sa rekurentnom SDKA, srednje vreme do sekundarne epizode je bilo 2.8 godina (u opsegu od 3 dana do 12 godina).

Kod 12 od 15 pacijenata ponovljeni događaj je nastajao kod ranije nezahvaćenih-nepromenjenih koronarnih arterija. Dva pacijenta su doživela treću epizodu SDKA nakon 1 i 11 meseci od drugog događaja.

Svih 15 pacijenata sa ponovljenom SDKA su bile žene. Dok je relativno mali uzorak onemogućio statističku analizu za prediktore ponovljenih SDKA, notirana su tri aspekta.

Prvi: 4/10 žena sa non-koronarnom FMD je doživelo ponovljenu disekciju KA, od kojih su 2 takođe imale raniju disekciju koronarnih arterija.

Drugi: 9 od preostalih 11 pacijenata je imalo identifikovane precipitirajuće faktore za ponovljenu SDKA, mada dva od njih su bila moguća hormonska udruženost u vreme događaja. Da li je neka od ovih 11 žena imala FMD nije poznato jer vaskularni imaging nije urađen.

Treći: nije jasna udruženost početka uzimanja terapije tokom prijema sa posledičnim rizikom nastanka ponovljene SDKA.

Grupa pacijenata sa rekurentnom SDKA je uzimala u većem procentu statin. Median index događaja godišnje 2007 za one sa propisanim statinima vs., 2002. za one bez propisanih statina, datum događaja je zbunjujući faktor. Sigurno je moguće da pacijenti nisu imali propisan statin inicijalno.

Tokom median follow-up od 47 meseci 5 osoba je razvilo srčanu insuficijenciju, 16 je imalo AIM i 3 je umrlo za 10 god. Observirana 1-godišnja i 10-godišnja stopa mortaliteta je bila 1.1% i 7.7%, i 10-godišnja stopa velikih neželjenih događaja (smrtnost, ponovljene SDKA, miokardni infarkt i kongestivna srčana insuficijencija) bila je 47.4%. Tokom praćenja dva pacijenata su umrla.

U cilju određivanja dugoročne prognoze pacijenata sa SDKA u širem kontekstu pacijenata sa AKS-STEMI (iz Mayo klinike podataka sa PKI) upoređivano je 81/87 SDKA pacijenata. Značajno je bilo manje faktora rizika za aterosklerozu u grupi pacijenata sa SDKA.

Dugoročno praćenje je ukazalo na bolje preživljavanje pacijenata sa SDKA u odnosu na grupu pacijenata sa AKS. Preživljavanje bez infarkta miokarda i hronične srčane insuficijencije je bilo slično u obe grupe.

Glavni nalaz ove long-term studije velike serije pacijenata sa spontanom disekcijom k.a. je:

1. SDKA zahvata mlade ljude, predominantno žene, i predstavlja životno ugrožavajuće stanje u više od polovine slučajeva;
2. Hormonski, shear stress ili vaskularni strukturni faktor su identifikovani u većini slučajeva, sa prisustvom nekoronarne fibromuskularne displazije koja je izgleda upečatljivo i verovatno potcenjeno pridružena;
3. mada je rani mortalitet nizak zavisno od inicijalnog modela lečenja, PKI je udružena sa visokom stopom komplikacija i proceduralnih neuspeha;
4. jedna od pet žena ali nijedan muškarac, doživela je ponovljenu SDKA tokom dugoročnog praćenja;
5. dok dugoročno preživljavanje nakon prve epizode SDKA izgleda bolje u odnosu na tipičan AKS, stepen velikih neželjenih događaja je sličan.

Smatra se da je prava učestalost SDKA potcenjena iz tri razloga:

1. Prezentacija SDKA je bila kao STEMI ili nestabilna ventrikularna aritmija u više od polovine pacijenata u ovoj seriji što ukazuje da je SDKA kao uzrok ISS potcenjena u opštoj populaciji.
2. Dobro definisana starost i pol u evaluaciji bola u grudima ukazuje da mlađi pacijenti (uglavnom žene) mogu biti neprepoznate i nereferisane za

evaluaciju koronarne bolesti ili neadekvatno dijagnostikovana kao nekardijalni simptomi³⁶. To je delimično zbog toga što se smatra da koronarna bolest ne zahvata mlade i inače zdrave.

3. SDKA može angiografski biti neprepoznata.

Da li prisustvo FMD jeste „missing link” između promena polnih hormona i nastanka SDKA i predstavlja intrigantnu mogućnost i zahteva dalje studije. Ova opisana udruženost ukazuje da vaskularni skrining za FMD kod svih pacijenata sa SDKA se snažno preporučuje, i ujedno da se razmišlja o SDKA kod osoba sa SDKA za koje se zna da imaju FMD.

Optimalno lečenje SDKA ostaje neodređeno. Notirano je da svi pacijenti koji su lečeni inicijalno konzervativnom strategijom imaju benignan intrahospitalni tok, a brojni pokazuju angiografsku rezoluciju tokom praćenja. Način lečenja je određivan težinom prezentacije bolesti, ali ti podaci podržavaju konzervativnu strategiju u inače stabilnih pacijenata sa očuvanim protokom u zahvaćenoj arteriji. Izazov bi bio ako se nastavi bol u grudima u odsustvu ishemije, verovatno zbog promena (aktivnog procesa) u zidu krvnog suda ili uticaja na vaskularni tonus. Potrebno je razmotriti ovu mogućnost pre pristupanja revaskularizaciji kod pacijenata koji samo imaju simptome a ne i znake ishemije.

S obzirom na to, PKI je udružena sa povećanom stopom tehnički neuspele procedure u odnosu na nemogućnost prolaska koronarne žice u pravi lumen ili pak ulaska u lažni lumen ili gubitka koronarnog protoka zbog propagacije disekcije i pomeranja intramuralnog hematoma plasiranjem stenta.

Zašto je važno prepoznati potencijalno kritično izvođenje PKI u lečenju akutne SDKA:

1. PCI može biti opasna u situacijama ishemije koja traje ili infarkta koji imaju relativno dobar rani ishod ukoliko su lečeni inicijalno medikamentnom terapijom.
2. Može se tvrditi da je potrebno preduzeti minimum intervencije za uspostavljanje koronarnog protoka. Najčešća komplikacija intervencije kod SDKA je u odnosu na plasiranje stenta (što rezultuje propagacijom hematoma), rizik plasiranja stenta je veliki u odnosu na očekivanja kliničkog ishoda i rezolucije disekcije konzervativnim lečenjem kod pogodnih pacijenata.
3. Zbog ovih dilema moguće je izvesti IVUS i OCT koji bi odredili disrupciju krvnog suda (koja se ne vidi precizno na angiografiji) i obezbediti real-time vođenje interventne strategije. Pacijenti koji su podvrgnuti ACBu kao inicijalnoj strategiji imali su dobru kratkoročnu prognozu uprkos uključenosti LM u 50% slučajeva.

Ova studija je pokazala visoku stopu okluzije graftova tokom dugoročnog posmatranja i nemogućnost zaštite od ponovne disekcije.

Dugoročna prognoza preživljavanja nakon SDKA je ohrabrujuća, ali postoji visoka stopa glavnih neželjenih događaja. Zbog nepredviđenog vremena nastanka re-

kurentnih disekcija (u periodu od 3 dana do 12 godina u prikazanoj seriji) potrebno je dugoročno praćenje.

Zaključak

Treba misliti o SDKA kao uzroku akutnih koronarnih sindroma, posebno kod mladih žena. Skrining na postojanje FMD vaskulature bi bio preporučljiv. Medikamentna terapija i praćenje (ukoliko postoji distalni protok) su preporučeni su inicijalni pristup.

Literatura

- Adlam D, Cuculi F, Lim C, Banning A. Management of spontaneous coronary artery dissection in the primary percutaneous coronary intervention era. *J Invasive Cardiol* 2010;22:549-553.
- Fontanelli A, Olivari Z, La Vecchia L, et al. Spontaneous dissections of coronary arteries and acute coronary syndromes: Rationale and design of the discovery, a multicenter prospective registry with a case-control group. *J Cardiovasc Med* 2009;10:94-99.
- Lovitt WV and Corzine WJ. Dissecting intramural hemorrhage of anterior descending branch of left coronary artery. *AMA Arch Pathol* 1952;54:458-462.
- Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ* 1931;1:667.
- Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen I. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74: 710-717.
- Hering D, Piper C, Hohmann C. Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection. *Z Kardiol* 1998; 87:961-970.
- Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:250-254.
- Saw J, Poulter R, Fung A. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia. *Circulation Cardiovasc Interv* 2012;5:134-137.
- Alfonso F. Spontaneous Spontaneous Coronary artery dissection: New Insights from the Tip of the Iceberg? *Circulation* 2012;126(6):667-670.
- Marysia T, Sharonne H, Sridevi P, et al. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-588
- De Maio SJ, Kinsella SH, Silvermann ME. Clinical course and longterm prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989;64:471-474.
- Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005; 363-369.
- Harris JL, Brereton J, Lim CS. Recurrent spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of the literature. *Int J Angiol* 2007;16:109-112.
- Vrints CJM. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010; 96:801-808.
- Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: Two case reports and review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:88-94.
- Saw J, Ricci D, Starovoytov A. Spontaneous coronary artery dissection. Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(1):44-52.
- Eddinger J and Dietz WA. Recurrent spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:566-569.
- Kansara P and Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol* 2011;23:76-80.
- James Alexander R, Ali D. Recurrent spontaneous coronary artery dissection: acute management and literature review. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2012;1(1) 53-56.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, M Simoons, B Chaitman and H White: the Writing Group on behalf of the Joint Third universal definition of myocardial infarction: ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
- NHLBI PTCA Registry Coronary artery angiographic changes after PTCA: manual of operations. 1985;6: 9.
- Maehara A, Mintz GS, Castagna MT. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2002; 89:466-468.
- Arnold JR, West NE, van Gaal WJ. The role of intravascular ultrasound in the management of spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:24.
- Kamineni R, Sadhu A, Alpert J. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature. *Cardiol Rev* 2002;10:279-284.
- Togni M, Amann FW, Follath F. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a pregnant woman treated successfully with stent implantation. *Am J Med* 1999;107:407-408.
- Verkaik AP, Visser W, Deckers JW, Lotgering FK. Multiple coronary artery dissection in a woman at term. *Br J Anaesth* 1993;71:301-302.
- Potter JA, Nestel P. The hyperlipidaemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-170.
- Wingrove CS, Garr E, Godslad IF, Stevenson JC. 17-Oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 1998;1406:169-174.
- Shah P, Dzavik RJ, Sermer M, Okun N, Ross J. Spontaneous dissection of the left main coronary artery. *Can J Cardiol* 2004; 20:815-818.
- Slight R, Behranwala AA, Nzewi O, Sivaprakasam R, Brackenbury E, Mankad P. Spontaneous coronary artery dissection: a report of two cases occurring during menstruation. *N Z Med J* 2003;116:U585.
- Maeder M, Ammann P, Drack G, Rickli H. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: impact of medical treatment. Case report and systematic review. *Z Kardiol* 2005;94(12):829-835.
- Moll W. Physiological cardiovascular adaptations in pregnancy – its significance for cardiac diseases. *Z Kardiol* 2001;90 (Suppl 4):2-9.
- Hunter S, Robson SC Adaptions of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68:540-543.
- Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:226-230.
- Klutstein MW, Tzivoni D, Bitran D, Mendzeiveski B, Ilan M, Almagor Y. Treatment of spontaneous coronary artery dissection: report of three cases. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;40:372-376.
- Kamran M, Guptan A and Bogal M. Spontaneous coronary artery dissection: case series and review. *J Invasive Cardiol* 2008; 20:553-559.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJM, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-588.
- Lie JT, Berg KK. Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol* 1987;18:654-656.
- Pate GE, Lowe R, Buller E. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:138-145.
- Borcuk AC, van Hoeven KH, Factor SM. Review and hypothesis: the eosinophils and peripartum heart disease (myocarditis and coronary artery dissection)—coincidence or pathogenetic significance? *Cardiovasc Res* 1997;33:527-532.
- Robinowitz M, Virmani R, McAllister H Spontaneous artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship. *Am J Med* 1982; 72:923-928.
- Burkey D, Love J, Fanning J, Lamrew C. Multiple spontaneous coronary artery dissections in a middle aged women: support for an underlying eosinophilic arteritis predisposing to intimal disruption. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1993; 30:303-305.
- Virmani R, Forman MB, Robinowitz M, Mc Allister HA Coronary artery dissections. *Cardiol Clin* 1984; 4:633-646.

44. Min-Yu Lan, Yung-Yee Chang, Chao-Cheng Huang, Jia-Shou Liu. Segmental disruption of internal elastic lamina in spontaneous vertebral artery dissection combined with redundancy of multiple cervical arteries. Case reports . J Clin Neuroscience 2006;13:367-370.
45. Harrison EG, McCormack LJ: Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension.. A landmark article outlining the current classification system for FMD based on histology. Mayo Clin Proc 1971;46:161-167.
46. Srinivas M, Basumani P, Muthusamy R, Wheeldon N. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection. Postgrad Med J 2005;81:68-70.
47. Gulumser Heper, Ertan Yetkin. Multivessel spontaneous coronary artery dissection after heavy lifting in an elderly diabetic man. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2010;10:309.
48. Carmia D, Touatia G, Barrya M, Dadezb E. Spontaneous coronary artery dissection: value of beating heart myocardial revascularization. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003;2:694-696.
49. Susan M, Begelman MD, Jeffrey WO. Fibromuscular dysplasia. Current Opinion in Rheumatology 2000;12:41-47.

Skraćenice

AKS	Akutni koronarni sindrom
SDKA	Spontana disekcija koronarnih arterija
LIMA	Leva unutrašnja mamarna arterija
LAD	Leva prednja descendentna arterija
LKA	Leva koronarna arterija
AIM	Akutni infarct miokarda
FMD	Fibromuskularna displazija
ACX	Cirkumfleksna arterija
STEMI	Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom
NSTEMI	Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije
ACDX	Desna koronarna arterija
PKI	Perkutana koronarna intervencija
IVUS	Intravaskularni ultrazvuk
OCT	Optička koherentna tomografija

Abstract

Spontaneous dissection of coronary arteries as a cause of acute coronary syndrome

Svetlana Apostolović¹, Milan Pavlović¹, Sonja Šalinger Martinović², Miloje Tomašević³, Nebojša Krstić², Miodrag Damjanović², Milan Živković², Tomica Kostić², Nenad Božinović², Lazar Todorović¹, Nemanja Stepanović⁴

¹ Clinic for cardiovascular diseases, Medical school of Niš, Clinical center of Niš, ² Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Niš, ³ Clinical center of Serbia; Medical school of Kragujevac, University of Kragujevac, ⁴ PhD studies, Medical school of Niš, University of Niš

Background: Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is generally considered a rare event, which can be fatal if not detected and treated in time (0.07 to 1.1% in the general population of patients with acute coronary syndrome). It represents an unusual cause of acute coronary syndrome (ACS), which is not associated with traditional risk factors. Most published cases of SCAD are associated with pregnancy and the existing atherosclerosis, while little is known about any other predisposing factors for the occurrence of this disease. There are many more results in the field of recognition of risk factors associated with the development SCAD than reaching an agreement on the therapeutic approach to this entity in the ACS.

Methods: The aim of this study was to investigate the frequency of SDKA as the cause of acute coronary syndrome (ACS) during the four-year follow-up in the room for catheterization Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre Nis, as well as to draw attention to this rare cause of ACS which chiefly occurs in youth population, requires an individual and specific therapeutic approach and secondary prevention. Current published literature data on this subject is also presented.

Results: Our results showed that during the period from 01.02.2009 to 30.12.2012 in the department of interventional cardiology, 3530 consecutive coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS) were analyzed. Out of these, 1080 patients had a diagnosis of ACS with persistent ST-segment elevation (STEMI) and the 2450 patients had a diagnosis of ACS without persistent ST-segment elevation (NSTEMI). Spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome was detected in 6 cases (0,16%).

Conclusion: Method of treatment is determined by the weight and presentation of disease and is supported by the conservative strategy in otherwise stable patients with preserved flow in the affected artery. The challenge will be if chest pain is continued in the absence of ischemia, probably due to the change (active processes) in the blood vessel wall or influence on vascular tone. It is necessary to consider this possibility before joining revascularization in patients who only have symptoms but not signs of ischemia.

Keywords: spontaneous coronary artery dissection, acute coronary syndrome, pregnancy fibromuscular dysplasia; treatment of spontaneous coronary artery dissection