

## INFLUENCE OF CARDIAC INSUFFICIENCY AS A COMPLICATION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ON ONE-YEAR MORTALITY IN PATIENTS TREATED WITH PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

## UTICAJ SRČANE INSUFICIJENCIJE KAO KOMPLIKACIJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA NA JEDNOGODIŠNJI MORTALITET KOD BOLESNIKA LEČENIH PRIMARNOM PERKUTANOM KORONARNOM INTERVENCIJOM

Božana Trivunović<sup>1</sup>, Teodora Crvenkov<sup>1</sup>, Dragan Matic<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Urgentni centar, Beograd, Srbija

**Correspondence:** bozana.trivunovic93@gmail.com

### Abstract

**Introduction:** Cardiac insufficiency is the most common and most severe complication of patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). So far, there has been little data on the incidence and prognosis of cardiac insufficiency in patients with STEMI in primary percutaneous coronary intervention (PCI) era.

**Aim:** The aim of this investigation is to determine the incidence and impact of cardiac insufficiency on one-year mortality in patients with STEMI treated with primary PCI method.

**Material and methods:** Data on consecutive patients with STEMI was analyzed who were treated with primary PCI in the Coronary Care Unit of the Emergency Center in Belgrade, due to acute STEMI. The assessment of cardiac insufficiency was done according to the Killip classification. The primary outcome of the study was one-year mortality.

**Results:** Out of 700 consecutive patients with STEMI treated with primary PCI, cardiac insufficiency occurred in 160 patients (22.9%). One-year mortality in patients with heart failure was significantly higher than in patients who did not develop this complication (34.4% *versus* 5.4%;  $p < 0.001$ ). Using the multivariate Cox regression analysis, independent predictors of one-year mortality were isolated. Cardiac insufficiency was the strongest predictor of mortality. Patients with cardiac insufficiency were at the seven-fold higher risk of fatal outcome compared to patients without heart failure (HR 7.16; 95% CI 4.47-11.48;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Cardiac insufficiency is a frequent complication of acute ST segment elevation myocardial infarction in the primary PCI era. The occurrence of cardiac insufficiency as a complication of STEMI is associated with a seven-fold higher risk for one-year mortality.

### Keywords:

cardiac insufficiency,  
acute ST segment  
elevation myocardial  
infarction,  
primary percutaneous  
coronary intervention

## Sažetak

**Uvod:** Srčana insuficijencija je česta i najteža komplikacija pacijenata koji su lečeni od akutnog infarkta miokarda sa elevacijom segmenta ST (STEMI). Za sada postoji malo podataka o učestalosti i prognostičkom značaju srčane insuficijencije kod pacijenata sa STEMI u eri primene primarne perkutane koronarne intervencije (PCI).

**Cilj:** Cilj ovog rada je da se utvrde učestalost i uticaj srčane insuficijencije na jednogodišnji mortalitet kod bolesnika lečenih zbog STEMI metodom primarne PCI.

**Materijal i metode:** Analizirali smo podatke bolesnika koji su zbog akutnog STEMI bili lečeni metodom primarne PCI u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra u Beogradu. Procena srčane insuficijencije vršena je prema klasifikaciji po Kilipu (*Killip*). Primarni cilj studije bila je analiza jednogodišnjeg mortaliteta.

**Rezultati:** Od 700 bolesnika koji su zbog STEMI infarkta lečeni metodom primarne PCI srčana insuficijencija se javila kod 160 pacijenata (22,9%). Jednogodišnji mortalitet je bio znatno veći kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom u odnosu na pacijente koji nisu razvili ovu komplikaciju (34,4% prema 5,4%;  $p < 0,001$ ). Korišćenjem multivarijantne Koksove (*Cox*) regresione analize izdvojeni su nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta. Srčana insuficijencija je bila najjači prediktor mortaliteta. Pacijenti koji su imali srčanu insuficijenciju bili su u sedmostruko većem riziku od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente bez srčane insuficijencije (HR 7,16; 95% CI 4,47-11,48;  $p < 0,001$ ).

**Zaključak:** Srčana insuficijencija predstavlja čestu komplikaciju akutnog infarkta miokarda sa elevacijom segmenta ST i u eri primarne PCI. Razvoj srčane insuficijencije kao komplikacije STEMI povezan je sa sedmostruko većim rizikom za jednogodišnji mortalitet.

### Ključne reči:

srčana insuficijencija, akutni infarkt miokarda sa elevacijom segmenta ST, primarna perkutana koronarna intervencija

## Uvod

Srčana insuficijencija predstavlja jednu od najčešćih komplikacija akutnog infarkta miokarda, kao i značajan prediktor mortaliteta (1-3). U akutnom infarktu miokarda srčana insuficijencija nastaje kao posledica miokardne nekroze i gubitka miokardnog tkiva. Stoga reperfuziona terapija primenom primarne perkutane koronarne intervencije (PCI) ili trombolitičke terapije danas predstavlja metodu izbora za lečenje akutnog infarkta miokarda sa elevacijom segmenta ST (STEMI), koji je nastao kao rezultat potpune okluzije koronarnog arterijskog krvnog suda. Za sada postoji malo podataka iz randomizovanih kliničkih studija, kao i iz velikih registara o incidenciji i prognostičkom značaju srčane insuficijencije kod pacijenata sa STEMI lečenih metodom primarne PCI (4).

Cilj naše studije je bio da se utvrde učestalost i prognostički značaj srčane insuficijencije u jednogodišnjem periodu praćenja kod uključenih bolesnika sa STEMI, lečenih metodom primarne PCI u velikom tercijarnom centru.

## Materijal i metode

U našu studiju je uključeno 700 bolesnika sa STEMI, primljenih u periodu od januara do jula 2016. godine u Urgentni centar i upućenih u salu za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu radi lečenja metodom primarne PCI.

Akutni STEMI definisan je na osnovu podatka o bolu u grudima koji je trajao najmanje 20 minuta i nastao zbog ishemijske miokarda, a bio je praćen elevacijom segmenta ST od najmanje 1 mm u  $\geq 2$  konsektivna ili ekstremitetna odvoda ili bar 2 mm u

prekordijalnim odvodima; ili novonastalim blokom leve grane; ili depresijom segmenta ST od najmanje 1 mm u  $\geq 2$  konsektivna anteriorna odvoda, što se viđa kod pravog posteriornog infarkta (5).

Srčana insuficijencija definisana je na osnovu klasifikacije po Kilipu (*Killip*) (6). Bolesnici u Kilipovoj klasi I nisu imali znake srčane insuficijencije. Kod bolesnika Kilipove II klase postojali su znaci blage srčane insuficijencije – kasnoinspirijumski pukoti nad plućima do polovine plućnih polja i/ili prisustvo trećeg srčanog tona, dok su bolesnici u klasi III imali znake edema pluća. U klasu IV svrstani su bolesnici sa znacima kardiogenog šoka koji je definisan kao vrednost sistolnog krvnog pritiska  $< 90$  mmHg u trajanju od barem 30 minuta ili oni kod kojih je postojala potreba za primenom inotropnih lekova. Pacijenti klase II-IV po Kilipu smatrani su za pacijente sa srčanom insuficijencijom. U obzir su uzimani pacijenti sa srčanom insuficijencijom prilikom prijema u bolnicu, kao i pacijenti koji su razvili srčanu insuficijenciju tokom hospitalizacije.

Bubrežna insuficijencija je definisana kao klirens kreatinina  $< 60$  ml/min (7), računat prema Kokroft-Goltovoj (*Cockcroft-Gault*) formuli (8).

Anemija je, prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, definisana kao vrednost hemoglobina  $< 130$  g/L za muškarce i  $< 120$  g/L za žene (9).

Metodom deskriptivne statistike opisivani su podaci o pacijentima. Kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom prikazana su kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), a obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i odnos između kvartila. Kategorijalne varijable prikazivane su kao procentualne vrednosti. Testiranje učestalosti mortaliteta tokom jednogodišnjeg perioda praćenja vršeno je pomoću  $\chi^2$

testa. Kaplan-Majerova (*Kaplan-Meier*) analiza je korišćena za ilustraciju 1-godišnjeg preživljavanja pacijenata u odnosu na postojanje srčane insuficijencije. Univarijantnom i multivarijantnom Koksovom (*Cox*) regresionom analizom testirana je povezanost srčane insuficijencije i jednogodišnjeg mortaliteta. Uporedili smo korigovani mortalitet pacijenata bez srčane insuficijencije sa mortalitetom pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Jednogodišnji mortalitet zbog srčane insuficijencije korigovan je za sledeće faktore rizika: životnu dob, pol i telesnu težinu, dijabetes melitus, hipertenziju i hiperholesterolemiju, prethodni infarkt miokarda, prethodni PCI, prethodni šlog, sadašnje pušenje. Sve statističke analize su urađene korišćenjem programa *IBM SPSS statistics V. 23.0*.

## Rezultati

U našu studiju uključeno je ukupno 700 bolesnika koji su zbog STEMI lečeni metodom primarne PCI. Od ovog broja, srčana insuficijencija kao komplikacija akutnog infarkta miokarda bila je zastupljena kod 160 bolesnika (22,9%).

**Tabela 1.** Demografski podaci i podaci o prethodnim oboljenjima kod bolesnika lečenih primarnom PCI u odnosu na pojavu srčane insuficijencije

Varijable	Bez srčane insuficijencije (n = 540)	Sa srčanom insuficijencijom (n = 160)	P
<b>Demografski podaci</b>			
Medijana godina, (25, 75. percentil)	60 (52, 68)	63,5 (55, 73)	< 0,001
Ženski pol, %	25,2	30,6	171
Medijana težine, kg (25, 75. percentil)	80 (70, 90)	80,5 (72, 91)	0,687
<b>Prethodna oboljenja</b>			
Dijabetes melitus, %	19,3	32,5	< 0,001
Hipertenzija, %	56,5	70,6	1
Hiperholesterolemija, %	40,2	39,4	854
Sadašnje pušenje, %	56,3	41,3	0,001
Prethodni infarkt miokarda, %	10,7	21,9	< 0,001
Prethodna PCI, %	6,9	9,4	0,285
Prethodno aortokoronarno premošćenje, %	1,7	3,1	0,247
Prethodni šlog, %	5,6	6,3	0,740

**Tabela 2.** Osnovne kliničke i proceduralne karakteristike pacijenata lečenih primarnom PCI u odnosu na pojavu srčane insuficijencije

Varijable	Bez srčane insuficijencije (n = 540)	Sa srčanom insuficijencijom (n = 160)	p
<b>Karakteristike prilikom prijema</b>			
Ejekciona frakcija, % (25, 75. percentil)	50 (45, 58)	36 (30, 45)	<0,001
Medijana vrednosti kreatin-fosfokinaze, U/L (25, 75. percentil)	1523 (750,25; 2957,50)	3160,5 (1120,5; 5332,75)	<0,001
Bubrežna insuficijencija, %	11,4	28,8	<0,001
Anemija, %	13,9	22,1	14
<b>Proceduralne karakteristike</b>			
Inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, %	31,9	41,3	28
Proceduralno vreme, minuti (25, 75. percentil)	30 (21, 43)	37 (26,25; 51,75)	<0,001
Implantacija stenta, %	92,8	88,8	102

Osnovne demografske karakteristike i prethodna oboljenja bolesnika sa i bez srčane insuficijencije prikazana su u **tabeli 1**.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom bili su starije dobi i češće su imali dijabetes melitus i arterijsku hipertenziju kao pridružena oboljenja. Oni su takođe češće imali prethodni infarkt miokarda, ali je kod njih učestalost sadašnjeg pušenja bila manja u odnosu na pacijente bez srčane insuficijencije.

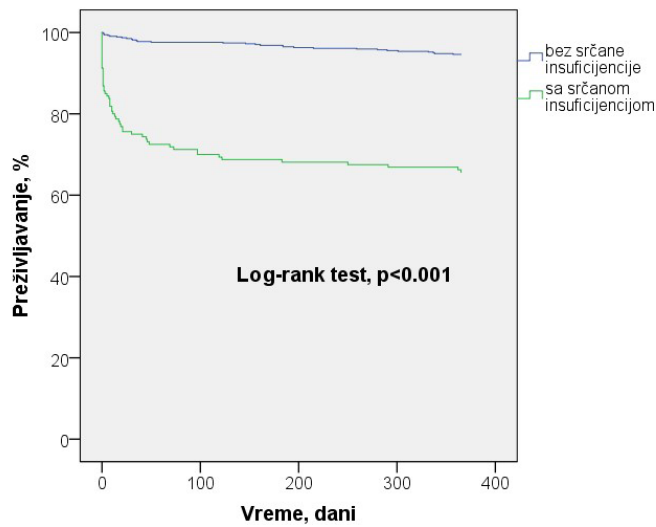
U **tabeli 2** prikazane su karakteristike pacijenata prilikom prijema na bolničko lečenje, kao i proceduralne karakteristike. Niža ejekciona frakcija i veća vrednost enzima kreatin-fosfokinaze češće su bili zastupljeni kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Pacijenti sa srčanom insuficijencijom češće su imali bubrežnu insuficijenciju i anemiju. Što se tiče proceduralnih karakteristika, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom vremenski period od početka bola u grudima do početka izvođenja primarne PCI bio je duži.

U toku prve godine posle izvođenja primarne PCI umrlo je ukupno 84 bolesnika (12,0%). Smrtnost je bila značajno veća među bolesnicima sa srčanom insuficijencijom

u odnosu na bolesnike bez srčane insuficijencije (34,4% prema 5,4%;  $p < 0,001$ ). Naime, pacijenti sa srčanom insuficijencijom imali su skoro sedam puta veći mortalitet u odnosu na pacijente bez srčane insuficijencije.

Kretanje mortaliteta u jednogodišnjem periodu praćenja prikazano je na **grafikonu 1**.



**Grafikon 1.** Kaplan-Majerova kriva jednogodišnjeg preživljavanja u odnosu na prisustvo srčane insuficijencije

Iz njega se može videti da se već na samom početku praćenja uočava velika razlika u mortalitetu između pacijenata sa i bez srčane insuficijencije. Ova razlika se u daljem periodu održava.

U **tabeli 3** prikazani su rezultati testiranja rizika za jednogodišnji mortalitet. Korigovani rizik od nastupanja smrtnog ishoda prikazan je putem vrednosti korigovanog HR (engl. *Hazard ratio*, odnos šansi za ostvarenje rizika). Iz tabele se može videti da su u jednogodišnjem periodu praćenja nezavisni prediktori mortaliteta bili starije životno doba i srčana insuficijencija.

Srčana insuficijencija je bila najjači prediktor jednogodišnjeg mortaliteta. Bolesnici koji su ispoljili srčanu insuficijenciju imali su 7,16 puta veći rizik od smrtnog ishoda u periodu od godinu dana u odnosu na bolesnike bez srčane insuficijencije.

**Tabela 3.** Prediktori jednogodišnjeg mortaliteta kod bolesnika lečenih primarnom PCI

Varijabla	Univarijantna Koksova regresiona analiza		Multivarijantna Koksova regresiona analiza
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)
Životno doba, godine	1,05 (1,03-1,07)	< 0,001	1,03 (1,00-1,05)
Ženski pol	1,70 (1,09-2,64)	0,019	1,19 (0,71-1,97)
Telesna težina	0,98 (0,97-0,99)	29	0,99 (0,97-1,00)
Dijabetes melitus	1,27 (0,78-2,07)	0,330	0,93 (0,56-1,54)
Hipertenzija	1,45 (0,92-2,29)	0,113	0,91 (0,56-1,54)
Hiperholesterolemija	0,69 (0,44-1,09)	0,111	0,69 (0,43-1,10)
Sadašnje pušenje	0,47 (0,30-0,74)	0,001	0,85 (0,49-1,46)
Prethodni infarkt miokarda	1,57 (0,91-2,71)	103	1,30 (0,69-2,42)
Prethodna PCI	0,96 (0,42-2,20)	0,924	0,88 (0,35-2,25)
Prethodni šlog	2,11 (1,06-4,22)	0,034	1,50 (0,73-3,06)
Srčana insuficijencija	7,91 (5,04-2,41)	< 0,001	7,16 (4,47-11,48)

## Diskusija

Glavni nalazi naše studije su: 1) srčana insuficijencija je često zastupljena kod pacijenata lečenih primarnom PCI; 2) pacijenti sa srčanom insuficijencijom su bili starije životne dobi, češće su imali dijabetes melitus, hipertenziju, prethodni infarkt miokarda, bubrežnu insuficijenciju, anemiju, nižu ejectionu frakciju i duži vremenski period od početka bola do PCI intervencije; 3) srčana insuficijencija kod pacijenata lečenih metodom primarne PCI je nezavisni prediktor jednogodišnjeg mortaliteta; 4) pacijenti sa srčanom insuficijencijom lečeni metodom primarne PCI imaju 7 puta veći rizik od smrtnog ishoda u jednogodišnjem periodu praćenja u odnosu na pacijente bez srčane insuficijencije.

Rezultati nekoliko dosadašnjih randomizovanih studija i registara su pokazali da pacijenti koji su lečeni primarnom PCI zbog STEMI u značajnom procentu imaju zastupljenu srčanu insuficijenciju. U DANAMI-2 (4) studiji, koja je upoređivala rezultate fibrinolitičke terapije i primarne PCI kod STEMI, srčana insuficijencija je bila zastupljena kod 25% preminulih pacijenata koji su lečeni fibrinolizom i kod 20% preminulih pacijenata koji su lečeni primarnom PCI tokom perioda praćenja od 3 godine, dok je kod preživelih bolesnika u istom periodu praćenja ona bila zastupljena kod 10% bolesnika koji su primili fibrinolitičku terapiju i kod 5% bolesnika koji su lečeni primarnom PCI.

U HORIZONS-AMI (10), velikoj randomizovanoj kliničkoj studiji koja je proučavala primenu direktnog inhibitora trombina, bivalirudina kod bolesnika lečenih zbog STEMI metodom primarne PCI, srčana insuficijencija prilikom prijema bila je takođe zastupljena kod značajnog broja bolesnika (7,9%) i imala je veliki uticaj na dugoročni mortalitet.

Prema podacima velikog PCI registra iz Firence (11), koji je obuhvatio 2089 pacijenata lečenih primarnom PCI u periodu 1995-2005. godine, srčana insuficijencija registrovana prilikom prijema zabeležena je kod 357

bolesnika (17%), dok je kod njih 27 ona zabeležena tokom hospitalnog lečenja (1,3%). Pacijenti koji su razvili srčanu insuficijenciju su bili starije životne dobi, češće su bili ženskog pola i značajno češće su imali komorbiditete kao što su dijabetes, hipertenzija, preležan infarkt miokarda i višesudovna koronarna bolest. Oni su takođe imali i duže vreme čekanja do izvođenja same primarne PCI kao i veći procenat neuspele PCI i veće vrednosti kreatin-fosfokinaze. Najveći mortalitet kod dugoročnog praćenja zabeležen je kod pacijenata koji su razvili srčanu insuficijenciju tokom hospitalizacije u odnosu na pacijente koji su imali srčanu insuficijenciju prilikom prijema ili uopšte nisu imali srčanu insuficijenciju.

U našoj studiji srčana insuficijencija je bila prisutna kod velikog broja bolesnika, skoro četvrtine (22,9%). Niži procenat srčane insuficijencije kod randomizovanih kliničkih studija (4, 10) u odnosu na podatke iz naše studije može se obrazložiti činjenicom da su ove velike studije uglavnom uključivale lakši profil bolesnika, kao što su pacijenti sa manjim brojem komorbiditeta, ili pacijente koji nisu u veoma teškom opštem stanju, kao što su edem pluća ili kardiogeni šok. Podatke slične našim izneo je već pomenut PCI registar iz Firence (11). U ovom registru su u značajnoj meri bili zastupljeni pacijenti sa prethodnim dijabetesom, hipertenzijom i već preležanim infarktom miokarda. U našoj studiji su pacijenti sa srčanom insuficijencijom imali znatno duže vreme čekanja na perkutanu koronarnu intervenciju, što se objašnjava činjenicom da je kod njih bila zastupljena daleko veća miokardna nekroza koja je dovela do razvoja ove komplikacije. U prilog tome govori i indirektno detektovana veća zona miokardne nekroze izražena preko povećanja kreatin-fosfokinaze. Prema podacima registra iz Firence (11), srčana insuficijencija je bila povezana sa dužim vremenom čekanja na izvođenje same procedure rekanalizacije okludiranog krvnog suda ili neuspešno izvedene rekanalizacije. Primarna PCI se danas smatra superiornijom reperfuzionom strategijom u odnosu na trombolizu. Prema podacima iz DANAMI-2 studije (4), veći procenat razvoja srčane insuficijencije, a samim tim i veći mortalitet, primećen je kod bolesnika koji su primili trombolizu u odnosu na pacijente koji su bili lečeni primarnom PCI.

## Zaključak

Srčana insuficijencija predstavlja čestu komplikaciju infarkta miokarda sa ST elevacijom i u eri primarne PCI. Češće je bila zastupljena kod pacijenata starije životne dobi, odnosno pacijenata koji su imali prethodna oboljenja kao što su hipertenzija, dijabetes melitus i prethodni infarkt miokarda, kao i kod bolesnika koji su imali duže vreme čekanja od početka anginoznog bola do izvođenja same perkutane koronarne intervencije. Sama srčana insuficijencija je jedan od najvećih prediktora mortaliteta u periodu od godinu dana posle primarne PCI. Očekuje se da skraćenje intervala od početka anginoznog bola do izvođenja primarne PCI i povećanje procenta uspešno izvedenih intervencija smanje učestalost srčane insuficijencije i poboljšaju dugoročno preživljavanje pacijenata sa STEMI.

## Literatura

1. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: a report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1389-94.
2. Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J.* 2003;145:73-9.
3. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004;109:494-9.
4. Busk M, Maeng M, Kristensen SD, et al. Timing, causes, and predictors of death after three years' follow-up in the Danish Multicenter Randomized Study of Fibrinolysis versus Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2) trial. *Am J Cardiol.* 2009;104:210-5.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45.
6. 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(4):457-64.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
9. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
10. Kelly DJ, Gershlick T, Witzenbichler B, Guagliumi G, Fahy M, Dangas G, et al. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J.* 2011;162:663-70.
11. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, et al. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:780-5.