

# Procjena rizika krvarenja u bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST spojnice

---

Urlić, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:873696>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Urlić**

**PROCJENA RIZIKA KRVARENJA U BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM**  
**MIOKARDA BEZ ELEVACIJE ST SPOJNICE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2021.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Hrvoje Urlić**

**PROCJENA RIZIKA KRVARENJA U BOLESNIKA S AKUTNIM INFARKTOM**  
**MIOKARDA BEZ ELEVACIJE ST SPOJNICE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, srpanj 2021.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Epidemiologija, definicija i klasifikacija infarkta miokarda.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Definicija.....	3
1.1.3. Klasifikacija .....	4
1.1.3.1. IM tip 1.....	4
1.1.3.2. IM tip 2.....	4
1.1.3.4. IM tip 4.....	5
1.1.3.5. IM tip 5.....	6
1.2. Patologija i patofiziologija .....	6
1.3. Etiologija i rizični čimbenici.....	7
1.4. Dijagnostika .....	7
1.4.1. Anamneza i klinički pregled .....	7
1.4.2. Elektrokardiografija .....	8
1.4.3. Laboratorijska dijagnostika.....	9
1.5. Liječenje.....	10
1.6. Komplikacije i prognoza.....	12
1.7. Procjena rizika krvarenja .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	16
3. MATERIJALI I METODE .....	18
3.1. Opis istraživanja.....	19
3.2. Ispitanici.....	19
3.3. Provedeni postupci.....	19
3.4. Statistička obrada podataka.....	19
4. REZULTATI.....	21
5. RASPRAVA .....	27
6. ZAKLJUČCI.....	30
7. LITERATURA.....	32
8. SAŽETAK .....	38
9. SUMMARY .....	40
10. ŽIVOTOPIS .....	42

## Zahvala

*Za početak bih citirao jednog engleskog filozofa mišlju "You can't always get what you want, but if you try sometimes, well, you might find, you get what you need".*

*Ovim putem bih se želio zahvaliti svima koji su mi na bilo kakav način pomogli u mom dosadašnjem obrazovanju.*

*Posebno bih se želio zahvaliti svojoj mentorici, koja mi je to bila i prije pisanja ovog diplomskog rada, "profi" TTK koja me naučila House načinu razmišljanja u medicini, ali i u životu. Također bi se zahvalio svom prijatelju dr. Marku Kumriću za pomoć u izradi rada te poticanju kompetitivnijeg učenja medicine.*

*Posebnu zahvalu posvećujem mami na prvotnoj ideji za studiranje medicine a i kasnije svakodnevnoj transcendentnoj motivaciji, svome bratu na mnogim "to ćeš ti u dva dana riješiti" savjetima, teti Jasminki na konstatnoj potpori i ohrabrivanju te frendu Marinu na podršci, kao i svom najboljem prijatelju i lady Rainbow na 24 satnom uveseljavanju. Naposljetku želio bih se zahvaliti čovjeku koji mi je večer i jutro prije svakog ispita poželio sreću, čovjeku koji mi je od 9. godine mama i tata, mom starom vuku.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

AKS – akutni koronarni sindrom

AP – angina pectoris

CABG – presadba koronarne arterije (engl. *coronary artery bypass grafting*)

CHD – ishemijska bolest srca (engl. *coronary heart disease*)

CRUSADE score – može li brza procjena rizika pacijenata s nestabilnom anginom smanjiti neželjene ishode ranim korištenjem ACC/AHA smjernica (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*)

DM – šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*)

ECMO- ekstrakorporalna cirkulacija (engl. *extracorporeal membrane oxygenation*)

EKG – elektrokardiogram (engl. *electrocardiogram*)

GRACE score – globalni registar akutnih koronarnih incidenata (engl. *Global Registry for Acute Coronary Events*)

HEART score – povijest bolesti, elektrokardiogram, dob, rizični čimbenici, troponin (engl. *History, Electrocardiogram, Age, Risk factors, Troponin*)

HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

IM – infarkt miokarda (engl. *myocardial infarction*)

KVB – kardiovaskularne bolesti

LBBB – blok lijeve grane (engl. *left bundle branch block*)

NSTE-ACS – akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*)

NSTEMI – infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. *non ST-elevation myocardial infarction*)

hsTnI/hsTnT – visoko osjetljivi troponin I i T (engl. *high sensitivity troponin I and T*)

CK-MB – kreatin kinaza – mišić/mozak izoforma (engl. *creatine kinase – muscle/brain*)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)

STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*)

STE-ACS – akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (engl. *ST-elevation acute coronary syndrome*)

TIMI score – skor trombolize u infarktu miokarda (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction score*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

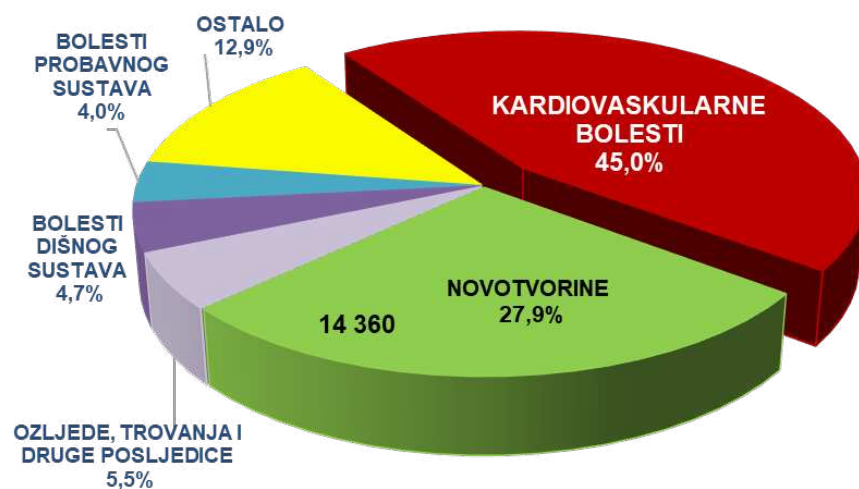
## **1. UVOD**



## 1.1. Epidemiologija, definicija i klasifikacija infarkta miokarda

### 1.1.1. Epidemiologija

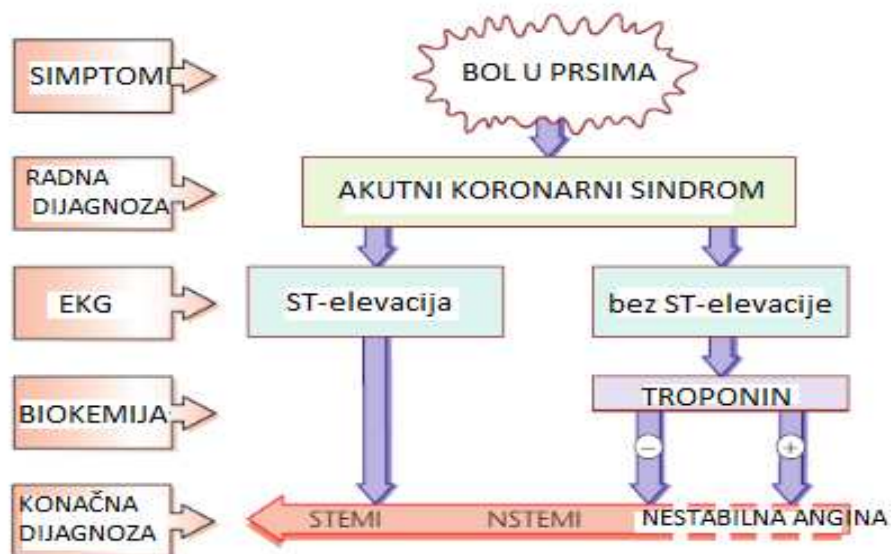
Diljem svijeta, kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju najčešći uzrok smrti. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World health organization* – WHO) KVB uzrokuju 9,5 milijuna smrti godišnje, čineći udio veći od 16% u ukupnoj smrtnosti (1). U Europi, u posljednja tri desetljeća, dolazi do smanjenja smrtnosti od posljedica KVB-a koje trenutno uzrokuju 20% svih smrti. U Hrvatskoj su KVB također na vrhu ljestvice smrtnosti. U 2016. godini, od KVB-a je umrlo 23.190 osoba, odnosno 45% ukupno umrlih (Slika 1). Analiza prema spolu pokazuje da su uzrok smrti 50,1% umrlih žena te 39,7% umrlih muškaraca. Infarkt miokarda (engl. *myocardial infraction* - IM), kao glavni predstavnik koronarne bolesti srca, uzrok je 7% svih smrtnih ishoda na području Republike Hrvatske u 2018. godini. Prema tim podacima, dvije trećine svih smrtnih ishoda su bili muškarci (2).



**Slika 1.** Uzroci smrtnosti u Republici Hrvatskoj 2016. godine Dostupno na <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti>

### 1.1.2. Definicija

Pojam akutnog IM-a označava nekrozu srčanog mišića kao posljedicu ishemije. Ozljeda miokarda definirana je povišenjem barem jedne vrijednosti visoko osjetljivih srčanih troponina (engl. *high sensitivity troponin I / high sensitivity troponin T* - hsTnI/hsTnT) najmanje iznad 99. centile gornje referente vrijednosti (3). Prema dogovoru Europskog i Američkog kardiološkog društva iz 2000. godine, akutni koronarni sindrom (AKS) možemo podijeliti na tri klinička entiteta: nestabilnu anginu pectoris (AP), IM bez elevacije ST-segmenta (engl. *non ST-elevation myocardial infraction* - *NSTEMI*) te IM s elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-elevation myocardial infraction* - *STEMI*) (4). U akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (engl. *ST-segment elevation acute coronary syndrome* - *STE-ACS*) ubrajamo STEMI dok se kao akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (engl. *non ST-elevation acute coronary syndrome* - *NSTE-ACS*) ubrajaju NSTEMI i nestabilna AP (Slika 2) (5).



**Slika 2.** Prikaz akutnog koronarnog sindroma Dostupno na <https://academic.oup.com/eurheartj/article/35/37/2541/581070?login=true>

Kratice: EKG - elektrokardiogram, STEMI- infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta, NSTEMI- infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta

Razlika u dijagnostici NSTEMI-ja i nestabilne AP je u biokemijskim markerima poput troponina I i T visoke osjetljivosti koji su povišeni u NSTEMI-ju. Medijan godina prezentacije bolesti u Sjedinjenim Američkim državama je 68 godina i to u omjeru 3:2 u korist muškaraca. Incidencija AKS-a u Sjedinjenim Američkim državama je preko 780 000 od čega je udio NSTEMI-a oko 70%. Brojni su predisponirajući čimbenici za pojavnost NSTEMI-ja poput pušenja, smanjene ili nedovoljne tjelesne aktivnosti, hipertenzije, šećerne bolesti, povišenog kolesterola, pretilosti ili pozitivne obiteljske anamneze za koronarnu bolest srca. AKS predstavlja neusklađenost potrebe miokardiocita za kisikom i njihove potrošnje kisika (engl. *demand supply mismatch* -DSM) (6). Dok je u STEMI-ju glavni patofiziološki čimbenik ruptura koronarnog plaka te njom prouzročen DSM, NSTEMI ima nekolicinu potencijalnih uzročnika poput nedostatnog protok kroz stabilni plak, vazospazma u vidu Prinzmetalove angine, koronarne embolije ili koronarni arteritisa. Nekoronarna srčana zbivanja poput kontuzije srca, miokarditisa ili prisutnost kardiotskičnih tvari mogu također uzrokovati NSTEMI. Zbog nemogućnosti zadovoljavanja veće potrebe za kisikom i niz stanja poput hipotenzije, hipertenzije, tahikardije, aortne stenoze i plućne embolije mogu dovesti do NSTEMI-ja (6).

### **1.1.3 Klasifikacija**

Nakon višestrukih modifikacija, vodeća svjetska kardiološka društva 2018. godine, donijela su posljednju, četvrtu klasifikaciju koja dijeli IM na pet entiteta: IM tip 1, IM tip 2, IM tip 3, IM tip 4 koji se dijeli na podskupine a, b i c te IM tip 5. Uz sve navedeno, definirana je i akutna ozljeda miokarda kao zaseban entitet (6).

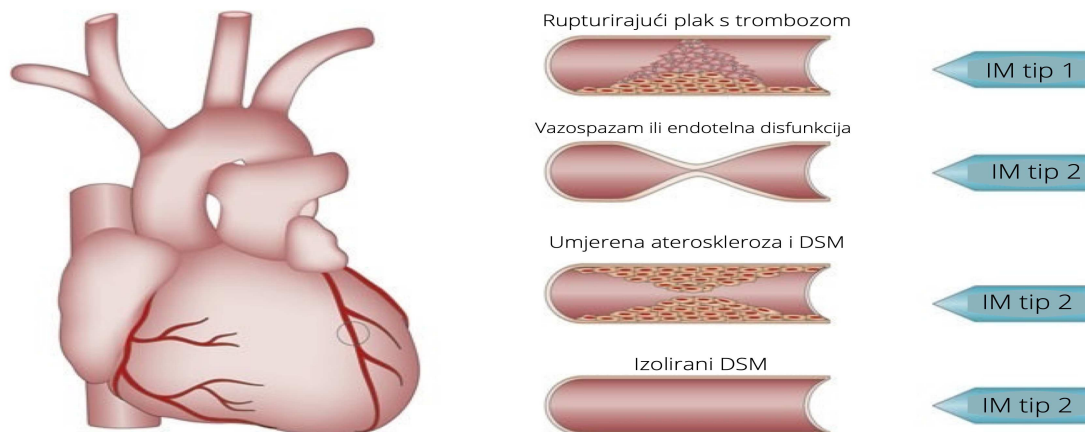
#### **1.1.3.1 IM tip 1**

IM nastao rupturom ili erozijom aterosklerotskog plaka koronarne arterije definira se kao IM tip 1. Relativni učinak ateroskleroze i tromboze u zahvaćenoj arteriji uvelike oscilira, a dinamička trombotska komponenta može dovesti do distalne koronarne embolizacije što rezultira nekrozom miocita. Posljedica potpune okluzije koronarne arterije sa stvaranjem tromba dovodi do razvoja STEMI-ja dok nepotpuna okluzija koronarne krvne žile rezultira NSTEMI-jem (3, 7).

#### **1.1.3.2 IM tip 2**

Patofiziološki mehanizam koji dovodi do ishemijske ozljede miokarda u vidu nesrazmjera opskrbe miokarda kisikom te metaboličkih potreba miokarda definiran je kao IM

tip 2 (8). Akutni poremećaj plaka, odnosno ruptura ili erozija plaka, nisu obilježja ovog tipa IM-a (Slika 3). Primjer ovog tipa su bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću koje akutni stresni čimbenik poput krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, zatajenja disanja, anemija, embolizacija ili disekcija koronarne krvne žile, teška bradiaritmija ili pak trajne tahiaritmije s kliničkim manifestacijama ishemije miokarda dovedu do infarkta miokarda. Većina dosadašnjih studija pokazuje veću učestalost IM-a tipa 2 u žena te upućuje na to da su



stope kratkotrajne i dugoročne smrtnosti za bolesnike s tipom 2 IM-a veće nego kod bolesnika s tipom 1 IM-a zbog povećane prevalencije popratnih bolesti. Četvrtina svih slučajeva IM-a se definira kao tip 2 dok čak u polovine pacijenata ne pronalazimo tragove prijašnje koronarne bolesti (9, 10).

**Slika 3.** Patofiziološki mehanizam razvoja tipa 2 IM-a. Dostupno na <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/20/2551/447556> Kratice: DSM – neujednačenost dopreme i potražnje hranjivih tvari (engl. *demand-supply mismatch*)

### 1.1.3.3. IM tip 3

U pravilu je za potvrdu IM-a potreban dokaz porasta kardioselektivnih biljega, što kod ovog tipa nije slučaj. Ovaj oblik infarkta klinički se manifestira kao nagla srčana smrt koja je nastupila prije mogućnosti uzorkovanja krvi za analizu ili fulminatnog tijeka bolesti kada porast kardiosenzitivnih biljega još nije bio moguć. IM tip 3 nema zaseban patofiziološki mehanizam te prema etiologiji može biti jednak i tipu 1 i tipu 2 (11).

### 1.1.3.4. IM tip 4

Infarkt miokarda koji nastaje kao komplikacija pri izvođenju perkutane koronarne intervencije (engl. *percutaneous coronary intervention* - PCI) dijeli se na tri tipa. Tip 4a nastaje

unutar 48 sati od izvođenja PCI-e te je za postavljanje dijagnoze potreban porast kardioselektivnih enzima najmanje 5 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti u bolesnika s urednim vrijednostima hsTnI/hsTnT. Isto tako, dijagnoza se može postaviti porastom većim od 20% u bolesnika s već povišenim, ali stabilnim vrijednostima hsTnI/hsTnT. Nadalje, potrebno je dokazati novonastalu ishemijsku promjenu na EKG-u ili pomoću angiografskih nalaza komplikacija poput tromboze, okluzije, distalne embolizacije ili disekcije vezanih uz izvršeni zahvat. Tip 4b označava trombozu unutar potpornice (engl. *stent*) potvrđenu koronarografijom ili obdukcijom služeći se istim kriterijima kao i za dokaz IM-a tipa 1. Tip 4c definiran je kao žarišna ili difuzna restenoza nakon provedene balonske angioplastike ili postavljanja potpornice (6).

#### **1.1.3.5. IM tip 5**

IM tip 5 nastaje kao posljedica traumatske ozljede te daljnje nekroze kardiomiocita uzrokovane ugradnjom aortokoronarnog premoštenja (engl. *coronary artery bypass graft - CABG*). Mehanička traumatska ozljeda te ishemijski inzult uz moguće posljedice postupaka tijekom izvantjelesne membranske oksigenacije (engl. *extracorporeal membrane oxygenation - ECMO*) mogu biti uzroci nekroze srčanog mišića (6).

### **1.2. Patologija i patofiziologija**

Budući da IM-a označava nekrozu kardiomiocita uzrokovanu okluzijom koronarnih krvnih žila, prestanak aerobnog metabolizma dovodi do hipoksične hipoenergoze. Kao posljedica toga, može se prezenirati značajnom sistoličkom disfunkcijom neposredno nakon okluzije. Sljedećih nekoliko minuta bilježe se rane ultrastrukturne promjene kardiomiocita, uključujući gubitak citoplazmatskih zrnaca glikogena, iskrivljenje endoplazmatskog retikuluma i bubrenje mitohondrija. Ako je trajanje ishemijske manje od 15 do 20 minuta, spomenute promjene su potpuno reverzibilne nakon obnavljanja koronarnog protoka. Dulja razdoblja ishemijske uzrokuju smrt sve većeg broja kardiomiocita (12). Iako se smrt kardiomiocita ne može zabilježiti nekoliko sati nakon okluzije koronarnih žila, interval od 20 do 30 minuta teške ishemijske dovoljan je da potakne ireverzibilne promjene u nekim kardiomiocitima, najčešće subendokardijalnog područja odakle se daljnjim odmicanjem vremena nekroza širi prema subepikardu. Na staničnoj razini dolazi do promjena sarkoleme uz upečatljive poremećaje mitohondrijske arhitekture što je oznaka nepovratno ozlijeđenih kardiomiocita (13). Ateroskleroza je kronični, sporonapredujući upalni proces koji se odvija u intimi svih krvnih žila pa tako i koronarnih arterija te se smatra uzrokom IM-a u 90% oboljelih.

Glavni patofiziološki posrednik ateroskleroze je oksidativni stres. Slobodni radikali kisika kao glasničke molekule, putem aktivacije transkripcijskih sustava, potiču izražaj adhezijskih molekula na membranamama endotelnih stanica i dovodi do prijanjanja proupalnih čimbenika ponajprije monocita i limfocita T. Plak koji nastaje multifaktorijalnim procesom ateroskleroze izaziva simptome pri suženju lumena većem od 70% te je često podložan upali, što može dovesti do njegove rupture ili krvarenja te stvaranja tromba koji dovodi do ranije navedene ishemije kardiomiocita (14). Na obdukcijском nalazu preminulih od AKS-a, kod STEMI-ja se najčešće vidi crveni, eritrocitni tromb s fibrinom dok se kod NSTEMI-ja u pravilu vidi bijeli tromb prepun trombocita (15).

### **1.3. Etiologija i rizični čimbenici**

Obzirom da je ateroskleroza glavni uzročnik IM-a, čimbenici rizika za razvoj ateroskleroze ujedno su i čimbenici rizika za IM. U čimbenike rizika na koje se ne može utjecati ubrajamo muški spol, stariju dob i prethodno postojanje koronarne bolesti u obitelji. Promjenjivi čimbenici rizika su pušenje, prekomjerno uživanje alkohola i psihosocijalni stress. Najvažniji klinički čimbenici rizika su hipertenzija, šećerna bolest, abdominalni tip pretilosti i dislipidemija dok se sve veća važnost pridaje povišenim serumskim vrijednostima homocisteina i fibrinogena. Rizični čimbenici poput vaskulitisa, trauma ili uživanja kokaina čine značajno manji udio u etiologiji razvoja IM-a (16, 17).

### **1.4. Dijagnostika**

Dijagnoza IM-a se postavlja na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, elektrokardiografije i mjerenja serumskih vrijednosti kardioselektivnih biljega. Od ostalih tehnika se koriste ehokardiografija, hemodinamska mjerenja te slikovne tehnike poput koronarografije i magnetske rezonance srca i koronarografije te radionuklinde angiografije, koja je nekoć bila zlatni standard (18).

#### **1.4.1. Anamneza i klinički pregled**

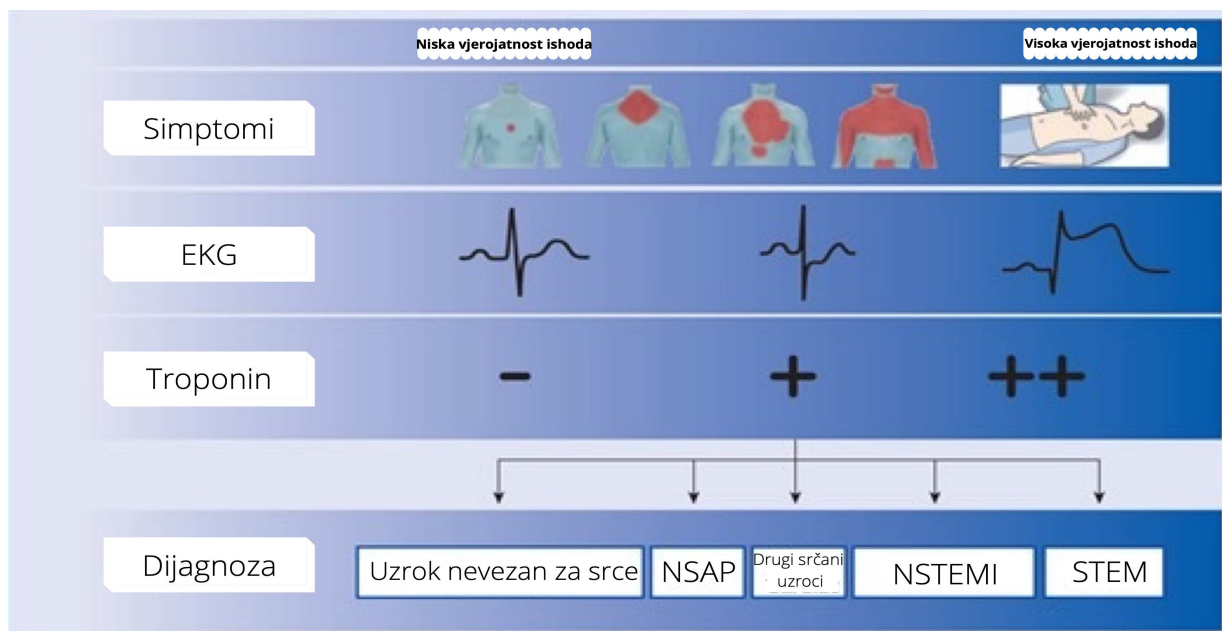
Tipična prezentacija AKS-a je prekordijalna bol nalik pritisku, koja se javlja u mirovanju ili uz minimalni napor. Bol najčešće traje više od 10 minuta i može se širiti u ruku, vrat ili čeljust. Bol može biti povezana s dispnejom, mučninom ili povraćanjem, sinkopom te umorom. Iznenađna pojava neobjašnjive dispneje s ili bez pridruženih simptoma također može biti prezentacija AKS-a. Atipični simptomi mogu uključivati probadajuću ili pleuritičnu bol, bol u epigastriju ili bol u lijevom ramenu. Iako se kod svih pacijenata s AKS-om učestalije

pojavljaju tipični nego atipični simptomi, vjerojatnost atipičnih prezentacija je veća u osoba sa šećernom bolesti, bubrežnom insuficijencijom, žena i osoba starijih od 75 godina.(TTK ref) Međutim, ovi simptomi nisu visoko specifični za ishemiju miokarda i mogu se pojaviti u drugim stanjima kao što su lokomotorne, psihosomatske, gastrointestinalne ili plućne tegobe. Glavna razlika AKS-a u odnosu na stabilnu anginu jest intenzitet, trajanje, kvalitet boli te odgovor na sublingvalnu primjenu nitroglicerina. Također anamnestički je potrebno saznati postojeće komorbiditete te moguće čimbenike rizika koji mogu biti presudni u dijagnozi (9). Fizikalnim pregledom nastojimo nadopuniti anamnestičke podatke i utvrditi etiologiju te uvidjeti hemodinamske promjene koje je AKS prouzrokovao. Fizikalni pregled za AKS često je nespecifičan. Simptomi kao što su jaka bol u leđima može ukazivati na disekciju aorte ili auskultacijski nalaz perikardnog trenja za perikarditis, ali kod AKS nema specifičnog simptoma ni nalaza u statusu bolesnika koji bi ukazao na dijagnozu. Isto tako, znakovi akutnog nastalog zatajenja srca mogu biti posljedica opsežnog AKS ali nisu patognomonični. AKS je potrebno razlikovati od drugih entiteta po nekim simptomima poput pleuralne boli kod pleuropneumonije ili perikardnog trenja kod perikarditisa (19).

#### **1.4.2. Elektrokardiografija**

Elektrokardiogram (EKG) i dalje ostaje ključno sredstvo u identifikaciji i liječenju akutnog infarkta miokarda. Najčešće se koristi standardni 12-kanalni EKG s 6 perifernih i 6 prekordijalnih odvoda. Svaki odvod prikazuje različiti vektorski prikaz električnih potencijala srca (3). Važno je napomenuti da EKG zapis bez osobitosti u fazi kada bol popusti ne isključuje dijagnozu IM-a. Isto tako, novonastali blok lijeve grane (engl. *Left Bundle Branch Block* - LBBB) može biti posljedica opsežnog infarkta miokarda. U slučaju prethodnog postojanja LBBB-a, za dijagnozu STEMI-ja koriste se modificirani Sgarbossa kriteriji (20). Važno ograničenje EKG-a jest nejasan prikaz stražnje, bočne i vršne stijenke lijeve klijetke. Detaljna analiza obrazaca promjena ST segmenta pridonosi točnijoj lokalizaciji područja infarkta miokarda sa pripadajućom koronarnom arterijom te može utjecati na odluke u vezi s primjenom reperfuzijske terapije. Elektrokardiografski znakovi reperfuzije važan su biljeg mikrovaskularnog krvotoka i posljedične prognoze (21, 22). Iako EKG u postavkama NSTEMI-ACS može biti normalan u više od jedne trećine bolesnika, karakteristične abnormalnosti uključuju ST denivelaciju, prolazno povišenje ST segmenta i promjene T-vala (slika 4). U bolesnika sa nespecifičnim znakovima i simptomima, nalaz trajnog povišenja ST segmenta ukazuje na STEMI, koji nalaže trenutnu reperfuziju (23). Povišenje ST-segmenta kao glavni EKG nalaz koji upućuje na STEMI prezentira se porastom ST-spojnice za više od 1 mm u 2

susjedna odvoda, u svim odvodima osim u V<sub>2</sub> i V<sub>3</sub>. U odvodima V<sub>2</sub> i V<sub>3</sub>, za žene je značajna vrijednost elevacije veća od 1,5 mm, za muškarce starije od 40 godina veća od 2 mm te za muškarce mlađe od 40 godina više od 2,5 mm (6). Ovi kriteriji primjenjivi su samo u slučaju izostanka već postojećeg LBBB-a. Karakteristični EKG za nestabilnu anginu te NSTEMI su horizontalna ili silazna ST-denivelacija veća od 0,5 mm u barem dva susjedna odvoda ili negativni valovi dubine veće od 1mmu svim odvodima.



**Slika 4.** Algoritam određivanja AKS-a (Preuzeto i prilagođeno prema: Roffi M, Patrono C, Collet JP. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016; 37:267–315.) Kratice: EKG- elektrokardiogram, NSAP- nestabilna angina pectoris NSTEMI- infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice, STEMI- infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice

### 1.4.3. Laboratorijska dijagnostika

U svih bolesnika sa sumnjom na AKS, uz klinički pregled i EKG, potrebno je odrediti serumske vrijednosti kardioselektivnih. Srčani troponini I i T osjetljiviji su i specifičniji biljezi ozljede kardiomiocita od kreatin kinase i njegovog izoenzima te mioglobina. Ako klinička slika upućuje na ishemiju miokarda, tada praćenje dinamike porasta srčanog troponina iznad 99. percentile ukazuje na IM. Razine srčanog troponina uobičajno rastu unutar prvog sata od pojave simptoma i ostaju povišene do nekoliko dana nakon pojave simptoma (24). Međutim, važno je znati da porast visoko osjetljivih troponina upućuje samo na oštećenje miokarda, a ne i na



etiologiju oštećenja. Ponekad se povišene vrijednosti troponina mogu zabilježiti bolesnika s bubrežnim i srčanim zatajenjem (25). Od ostalih biokemijski parametara važno je pratiti serumske vrijednosti elektrolita kalija, kalcija i magnezija zbog mogućeg razvoja aritmija i srčanog zastoja. Uz to, nužna je i procjena bubrežne funkcije uz analizu krvne slike i parametara zgrušavanja zbog daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka (9).

## 1.5. Liječenje

Ciljevi početnog liječenja IM-a jesu brzo uspostavljanje krvnog protoka u zahvaćenoj koronarnoj arteriji, prevencija komplikacija i smrtnog ishoda te ponovne okluzije koronarne arterije. Liječenje IM se može podijeliti na akutno i kronično. Pri dijagnozi STEMI-ja, početna terapija je acetil-salicilna kiselina u dozi od 300mg te klopido-rel u dozi od 600 mg ili tikagrelol u dozi od 180 mg. Ublažavanje boli najbolje je postići kisikom 2-4 L/min putem maske ili nosnoga katetera, nitroglicerinom te morfin sulfatom u početnoj dozi 4-8 mg i.v. te nastaviti u dozama od 2-8 mg u intervalima od 5-15 minuta (7, 26, 27). S druge strane, NSTEMI se u velikom postotku slučajeva liječi konzervativnom terapijom koja uključuje heparin, aspirin, klopido-rel, antagoniste glikoproteinskih IIb/IIIa receptora i beta blokatore (28). Iako postoje specifični postupci za pojedinu vrstu IM-a, metode bolničkog liječenja STEMI-ja i NSTEMI-ja se u određenim dijelovima preklapaju, pogotovo u bolesnika s NSTEMI-jem visokog rizika primjerice hemodinamski nestabilni bolesnici gdje je odgovarajuća terapija također PCI. Kao zlatni standard revaskularizacije u bolesnika sa STEMI-jem, PCI se preporuča učiniti unutar 120 minuta od dijagnoze STEMI-ja. PCI se izvodi u specijaliziranom laboratoriju i nastavlja se na angiografiju koronarnih krvnih žila. Postupak se sastoji od postavljanja intervencijskog katetera u zahvaćenu koronarnu arteriju, koji se uvodi kroz femoralnu ili radijalnu arteriju metodom po Seldingeru. Na vršku katetera može se nalaziti samošireći balon ili metalna samošireća potpornica. Ukoliko se u ustanovi u kojoj se nalazi bolesnik nije moguće izvesti PCI unutar 120 minuta, izvodi se fibrinolitička terapija, po mogućnosti unutar 30 minuta od prijema na bolničko liječenje (23). Međunarodne kardiološke smjernice navode da je za liječenje bolesnika s NSTEMI-jem u odabiru terapije najvažnija stratifikacija bolesnika na temelju rizika prema kojem se određuje hoće li se i kada provesti PCI s ugradnjom potpornice. Tri dobro poznate ocjene rizika su: HEART bodovna ljestvica (engl. *History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin*), GRACE bodovna ljestvica (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*) i TIMI bodovna ljestvica (engl. *Thrombolysis In Myocardial Infarction*). HEART bodovna ljestvica uključuje pet važnih elemenata kliničke procjene kod svih bolesnika s bolovima u prsima kardiovaskularne etiologije: povijest, EKG, dob, čimbenici rizika i troponin

(Tablica 1). Svaki od pet elemenata ocjenjuje se s 0, 1 ili 2 boda. Zbroj svih pet elemenata rezultira rezultatom između 0 i 10, s naznakom da je rezultat od 10 najgori mogući. GRACE bodovna ljestvica ima ulogu u procjeni stope mortaliteta za vrijeme boravka u bolnici, a procjena se vrši dodjeljivanjem bodova na temelju godina, pulsa, tlaka, kreatinina, Killip klase, nalaza EKG-a, srčanih markera te kardiovaskularnog zastoja pri prijemu, a vrednuje se kao i HEART bodovna ljestvica, odnosno najveći mogući rezultat 363 je ujedno i najlošiji. TIMI bodovna ljestvica postoji i za STEMI, i za NSTEMI sa sličnim sustavom vrednovanja kao i prethodno navedene bodovne ljestvice te se određuje na temelju godina starosti, postojanja više od tri rizična čimbenika u koje ubrajamo hipertenziju, šećernu bolest, pušenje, obiteljska anamneza koronarne bolesti srca i hiperkolesterolemiju, poznata koronarna bolest srca sa suženjem većim od 50%, korištenje acetil-salicilne kiseline u zadnjih 7 dana, više od 2 epizode angine u protekla 24 sata te promjene na EKG-u (29, 30).

**Tablica 1.** Stratifikacija bolesnika s boli u prsištu pomoću HEART bodovne ljestvice

<b>Anamneza</b>	Visoko suspektna	2
	Umjereno suspektna	1
	Neznatno suspektna ili uredna	0
<b>EKG</b>	Znacajna ST-denivelacija	2
	Nespecifične promjene repolarizacije	1
	Uredan nalaz	0
<b>Dob</b>	$\geq 65$ godina	2
	$>45 - <65$ godina	1
	$\leq 45$ godina	0
<b>Rizični čimbenici</b>	$\geq 3$ rizična čimbenika, ili postojanje aterosklerotske bolesti	2
	1 do 2 rizična čimbenika	1
	Bez poznatih rizičnih čimbenika	0
<b>Troponin</b>	$\geq 3x$ referentne vrijednosti	2
	$>1 - <3x$ referentne vrijednosti	1
	$\leq$ referentne vrijednosti	0
<b>Ukupno</b>		

**Raspon: 0-10**

Preuzeto i prilagođeno prema: Poldervaart JM, Reitsma JB, Koffijberg H, Backus BE, Six AJ, Doevendans PA, Hoes AW. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013 Sep 26; 13:77. doi: 10.1186/1471-2261-13-77. PMID: 24070098; PMCID: PMC3849098. EKG- elektrokardiogram

## 1.6. Komplikacije i prognoza

U odnosu na strukturalne srčane promjene koje nastaju kao komplikacija STEMI-ja, promjene vezane uz NSTEMI najčešće imaju sistemski učinak. Krvarenje nastalo nakon preboljelog AKS-a uz trenutačan, izravan i štetan učinak pokazalo se negativnim prediktivnim

faktorom smrtnog ishoda. Ostale komplikacije povezane s AKS-om su akutno srčano zatajenje s kardiogenim šokom, ponovne epizode ishemije miokarda i venske tromboembolije. Od mehaničkih komplikacija ističe se ruptura ventrikularnog septuma koji najčešće nastaje unutar tjedan dana kao posljedica velikog infarkta prednje stijenke te je praćen dispnejom anginoznom boli u prsištu. Insuficijencija mitralnog ušća, također mehanička komplikacija, obilježena je povratnim tokom krvi iz lijevog ventrikula u desni za vrijeme sistole te je praćena dispnejom i slabosti kao posljedicom novonastalog srčanog zatajenja i palpitacijama uzrokovanim atrijskom fibrilacijom. AKS može uzrokovati komplikacije u provođenju električnog impulsa te dovesti do razvoja aritmija poput atrijske fibrilacije, atrioventrikularnoga bloka i ventrikularne fibrilacije. Daljnje komplikacije mogu biti kardiomiopatije s difuznom hipokinezom, aneurizme lijeve klijetke te disfunkcije papilarnih mišića. (31, 32). Dresslerov sindrom, poznat kao post-infarktni sindrom oblik je imunološki posredovanog sekundarnog perikarditisa s ili bez perikardijalnog izljeva, koji se javlja kao posljedica ozljede srčanog mišića ili perikarda. Trajna slabost ili umor dva tjedna nakon preboljelog IM-a glavno je obilježje Dresslerovog sindroma (33). Akutni infarkt miokarda povezan je sa 30% smrtnosti s tim da 50% smrtnih slučajeva se dogodi prije dolaska u bolnicu. Dodatnih 5-10% preživjelih umire u prvoj godini nakon IM-a (29). Prediktivni faktori za povećanu smrtnost su dob, šećerna bolest, prethodni IM ili cerebrovaskularnidogađaj, smanjenje ejekcijske frakcije, povećane razine moždanog natriuretskog peptida, c terminalnog proendotelina 1 kopeptin ili kasno provedena PCI. Ranije navedene TIMI, GRACE I HEART bodovne ljestvice služe za jednostavnije i lakše procjenjivanje prognoze bolesnika s IM (34).

### **1.7. Procjena rizika krvarenja**

Jedna od najčešćih komplikacija IM-a je krvarenje koje često povezujemo s perkutanom koronarnom intervencijom. Veći rizik za krvarenje imaju osobe ženskog spola, starije dobi te bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajanjem. Istovremeno, veća vjerojatnost krvarenja pojavljuje se kod bolesnika kod kojih je dijagnosticiran NSTEMI i u onih sa srčanim zatajanjem (35). Smatra se da osobe starije dobi imaju povećan rizik krvarenja zbog krkihijih krvnih žila i slabije vazokonstrikcije. U usporedbi s muškarcima, žene imaju povećan rizik krvarenja nakon AKS-a zbog anatomske manjih krvnih žila, veće prevalencije komorbiditeta te različitog farmakološkog odgovora na antitrombotsko liječenje. Najveći rizik za krvarenje imaju bolesnici s kroničnim bubrežnim zatajanjem zbog dugotrajnih oštećenja krvnih žila koje kao takve, postaju sklonije puknuću. Klinička važnost krvarenja kao komplikacije AKS-a ne očituje

se samo akutno već je povezana i s povećanim rizikom za kasniji smrtni ishod. Smatra se kako krvarenje ima izravno štetne posljedice, a istovremeno pokreće brojne mehanizme prilagodbe koji samo po sebi uzrokuju nepovoljan ishod. Posljedice krvarenja su hipotenzija, anemija i nedostatna isporuka kisika (36). S obzirom na povećan rizik krvarenja u bolesnika s AKS-om, tijekom godina više je autora pokušalo razviti pouzdan način procjene istog, s namjerom prilagodbe terapije i poboljšanja ishoda u toj skupini bolesnika. Jedan od priznatih je i CRUSADE bodovna ljestvica (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*) kao predskazatelj osnovnog rizika krvarenja u pacijenata s AKS-om, a ujedno kao i pomoć u odabiru terapije za smanjenje rizika krvarenja. Razvijen je i potvrđen u istraživanju kod približno 90 000 bolesnika koji su liječeni kao NSTEMI-ji, a njegova predviđajuća sposobnost rizika krvarenja bila je dosljedna kada je uključivala one s nestabilnom anginom (37). Sustav bodovanja sastoji se od osam varijabli, četiri dihotomne (spol, znakovi zatajenja srca, DM i prethodne žilne bolesti) i četiri polukvantitativna (početni hematokrit, klirens kreatinina, otkucaji srca i sistolički krvni tlak). Predisponirajući čimbenici krvarenja su sve dihotomne varijable, kao i nizak hematokrit, klirens kreatinina, sistolički krvni tlak i visok puls. U svojoj izvornoj klasifikaciji, CRUSADE skor kategorizirao je pacijente na pet razina rizika: vrlo nizak rizik <20, nizak rizik 21–30, umjereni rizik 31–40, visok rizik 41–50, vrlo visok rizik >50. CRUSADE skor se pokazao kao koristan alat u predikciji krvarenja bolesnika s AKS-om u mnogim studijama u različitim populacijama. U svrhu studije od Shan Lija i suradnika pacijentima su dodijeljene tri razine rizika po svim rezultatima zajedničkim razmatranjem vrlo visokog i visokog rizika kao kategorije visokog rizika (>40), vrlo niskog i niskog rizika kao kategorije niskog rizika (<30). CRUSADE skor može predvidjeti velika krvarenja u bolesnika s IM bez elevacije ST spojnice dok mu je diskriminacijska sposobnost umjerena. U istraživanje je bilo uključeno 512 pacijenata s AKS-om koji su bili podvrgnuti uspješnoj PCI te jednu godinu zavedeni u bolnički sustav svim dostupnim podacima. CRUSADE skor je bio izračunat na prijemu u bolnicu, a vrijednost reakcijske jedinice P2Y12 (PRU) izmjerena je testom VerifyNow P2Y12. Trideset i pet (6,8%) pacijenata doživjelo je velika krvarenja unutar 1 godine praćenja. Pacijenti koji su razvili komplikacije krvarenja imali su viši CRUSADE rezultat ( $37,5 \pm 9,4$  naspram  $29,0 \pm 10,2$ ,  $p < 0,001$ ) i nižu vrijednost PRU ( $149,7 \pm 57,1$  naspram  $196,4 \pm 51,4$ ,  $p < 0,001$ ) od onih koji nisu. I CRUSADE rezultat i reaktivnost trombocita bili su neovisno povezani s krvarenjem. Kaplan-Meierova analiza pokazala je da su pacijenti s visokim rezultatom CRUSADE plus niskom reaktivnošću trombocita imali značajno povišen rizik od krvarenja (HR 7.905, 95% CI 2.623-23.822,  $p < 0,001$ ). U usporedbi sa samo rezultatom

CRUSADE, dodavanje reaktivnosti trombocita na vrh rezultata CRUSADE nudilo je diskriminativni porast koji je prikazan c-statistikom (0,827 naspram 0,732,  $p = 0,011$ ), kao i neto poboljšanje reklasifikacije (NRI = 0,258,  $p < 0,001$ ) i integrirano poboljšanje diskriminacije (IDI = 0,022,  $p = 0,002$ ). Nakon uspješne implantacije koronarnog stenta u bolesnika s ACS-om, kombiniranje rezultata CRUSADE i reaktivnosti trombocita dalo je precizniju prediktivnu vrijednost za jednogodišnji rizik od krvarenja (38). Ipak ograničenja CRUSADE skora postoje, incidencija većih krvarenja u različitim kategorijama CRUSADE skora je bila 0,5% u kategoriji vrlo niskog rizika (stopa procijenjena na ocjenu 3,1%), 1,5% u kategoriji niskog rizika (5,5%), 1,6% u kategoriji umjerenog rizika (8,6%), 5,5% u kategoriji visokog rizika (11,9%) te 4,4% u kategoriji vrlo visokog rizika (19,5%). Prediktivna sposobnost CRUSADE skora za velika krvarenja bila je samo umjerena i premda je imala određenu sposobnost razlikovanja, značajno je precijenila stopu glavnih krvarenja i to posebno u bolesnika s većim rizikom (39).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je procjena rizika krvarenja CRUSADE bodovnom ljestvicom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice. Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Ispitanici s višežilnom koronarnom bolesti s dijagnozom NSTEMI-ja imaju veći rizik za krvarenje od ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja koji ne boluju od višežilne koronarne bolesti.
2. Ispitanici koji boluju od šećerne bolesti s dijagnozom NSTEMI-ja imaju veći rizik za krvarenje od ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja koji ne boluju od šećerne bolesti.
3. Ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja kojima je provedena PCI imaju veći rizik za krvarenje od ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja kojima nije provedena PCI.



### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. Opis istraživanja**

Istraživanje koje smo proveli po pristupu je opservacijsko dok je po namjeni primijenjeno istraživanje. Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju bili su informirani o tijeku i cilju istoga te su također prije početka istraživanja potpisali informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu (Klasa: 003-08/18-03/0001, Ur. Broj.: 2181-198-03-04-18-0040) te je provedeno u skladu sa svim etičkim principima sedme revizije Helsinške deklaracije iz 2013. godine.

### **3.2. Ispitanici**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 40 ispitanika kojima je dijagnosticiran NSTEMI-ACS, a koji su bolnički liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split. Istraživanje je provedeno od 1. veljače 2019. do 1. srpnja 2019. Svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Kriteriji uključenja ispitanika u istraživanje bili su: dob >18 godina i dijagnoza AKS bez ST elevacije. Iz istraživanja su isključeni ispitanici s nestabilnom AP, imunokompromitirani ispitanici, ispitanici s hematološkim poremećajima te ispitanici koji su odbili sudjelovati u istraživanju.

### **3.3. Provedeni postupci**

Uzorak krvi kod ispitanika sa NSTEMI-ACS-om prikupljen je isključivo pri prijemu. Od svih bolesnika smo prikupili opće i antropometrijske podatke koji uključuju dob, spol, tjelesnu visinu, tjelesna masu, opseg bokova te opseg struka. Medicinska dokumentacija poslužila nam je pri sakupljanju informacija o dobi, spolu, tjelesnoj visini te tjelesnoj masi. Opseg bokova izmjeren je u razini velikih trohantera dok je opseg struka izmjeren na polovini udaljenosti između ilijačne kriste i donjeg ruba rebrenog luka.

Uzorci krvi obrađeni su u Laboratoriju za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu, najviše 6 sati nakon uzorkovanja. Uzorci krvi iz jedne od perifernih vena gornjeg ekstremiteta uzeti su u epruvetu s EDTA antikoagulansom.

### **3.4. Statistička obrada podataka**

Računalni program IBM SPSS 24.0 za Windows 10 (IBM, Armonk, NY, SAD) korišten je za statističku analizu. Kontinuirane varijable su prikazane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija. Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Studentov t-test korišten je za usporedbu kontinuiranih varijabli budući da je raspodjela bila

normalna u svim mjerenim parametrima. S druge strane, kategorijske varijable uspoređivane su hi-hvadrat testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

#### **4.1. Osnovna obilježja ispitanika**

U ovom istraživanju je sudjelovalo 80 bolesnika s infarktom miokarda bez elevacije ST-spojnice. Unutar cijele ispitivane skupine medijan dobi je bio 70 godina ( $70 \pm 7,78$ ), 80% svih ispitanika su činili muškarci. Od popratnih bolesti najčešća je bila hipertenzija (60%) dok je najrjeđa dislipidemija (20%). Od laboratorijskih parametara, ispitanici s NSTEMI-jem bilježili su blage poraste serumskih vrijednosti glukoze ( $8 \pm 4,30$  mmol/L) i CRP-a ( $14 \pm 23,52$  mmol/l). Vrijednosti visoko osjetljivog srčanog troponina I bile su značajno povišene ( $363 \pm 46,97$  ng/L). Od lijekova, ispitanici u kroničnoj terapiji najčešće koristili ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih receptora (50%). Temeljne karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Temeljne karakteristike ispitanika (N=40)\*

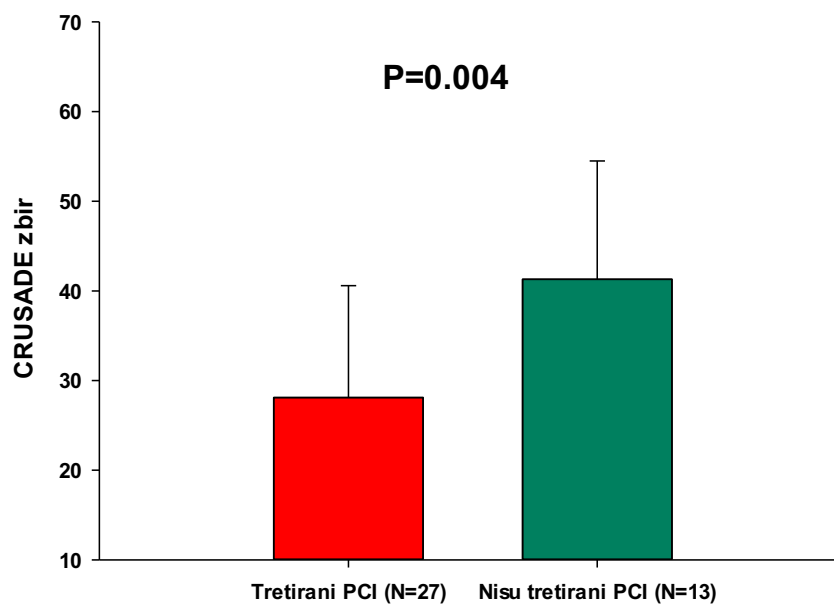
	<b>Parametar</b>	<b>Ukupna populacija (N=40)*</b>
<b>Opće karakteristike</b>	Dob (godine)	70 ± 7,78
	Muški spol, n (%)	32 (80%)
	ITM (kg/m <sup>2</sup> )	27 ± 2,29
	WHR	1 ± 0,07
	Hipertenzija, n (%)	24 (60%)
	Šećerna bolest, n (%)	9 (22,5%)
	Dislipidemija, n (%)	8 (20 %)
	Pušači, n (%)	15 (37,5 %)
<b>Sadašnja bolest</b>	NSTEMI, n (%)	40 (100%)
	Višežilna koronarna bolest, n (%)	10 (29,4%)
	Provedena PCI, n (%)	27 (67,5%)
	Frekvencija srca na prijemu (/min)	73 ± 14,69
	Sistolički tlak na prijemu (mmHg)	135 ± 21,69
	GRACE bodovna ljestvica	126 ± 16,64
<b>Laboratorijski parametri</b>	Eritrociti (x10 <sup>12</sup> /L)	5 ± 0,48
	Glukoza (mmol/L)	8 ± 4,30
	AST (mmol/L)	45 ± 28,10
	Urea (mmol/L)	9 ± 4,07
	Kreatinin (mmol/L)	105 ± 45,67
	CRP (mmol/L)	14 ± 23,52
	hs-cTnI na prijemu	363 ± 464,97
	INR	1 ± 0,53
	aPTV (s)	24 ± 3,98
<b>Lijekovi</b>	Beta blokatori, n (%)	16 (40%)
	Blokatori kalcijjskih kanala, n (%)	6 (15%)
	ACEi/ARB, n (%)	20 (50%)
	Statini, n (%)	11 (27,5%)
	Diuretici, n (%)	12 (30%)

Podaci su prikazani kao n (%) ili srednja vrijednost ± standardna devijacija

\*Za 6 ispitanika nisu dostupni podaci o višežilnoj koronarnoj bolesti pa je za taj parametar N=34; ITM-indeks tjelesne mase, WHR-omjer struka i bokova (engl. *weight-hip ratio*),

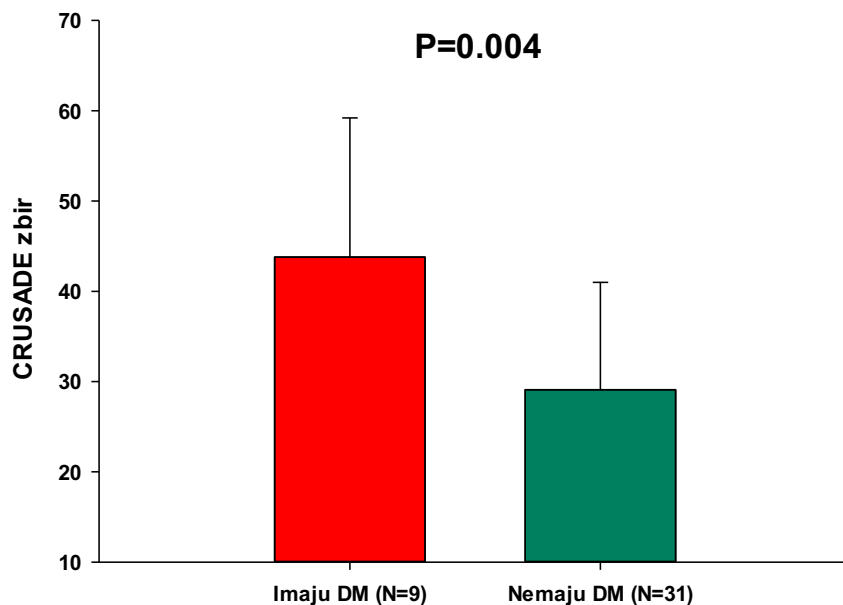
NSTEMI-infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *acute non ST elevation myocardial infarction*), PCI-perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*), GRACE- globalni registar akutnih koronarnih incidenata (engl. *Global Registry of Acute Coronary Events*), AST-aspartat-aminotransferaza (engl. *Aspartate aminotransferase*), CRP-C-reaktivni protein (engl. *C-reactive protein*), hs-cTnI-visoko osjetljivi srčani troponin I (engl. *high sensitive cardiac troponin I*), INR-međunardodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*), aPTV- aktivirano parcijalno protrombinsko vrijeme (engl. *activated Partial Thromboplastin Time*), ACEi/ARB-inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima/blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *inhibitors of angiotensin converting enzyme/inhibitors of angiotensin receptors*)

Unutar cijele ispitivane populacije, pronađena je statistički značajna razlika u riziku krvarenja u ispitanika koji su tretirani PCI-jem u odnosu na one koji nisu tretirani PCI-jem ( $28,1 \pm 12,5$  vs.  $41,3 \pm 13,2$ ;  $P=0,004$ ). Ispitanici tretirani PCI-jem imaju manji rizik za krvarenje od onih koji nisu tretirani PCI-jem (Slika 5).



**Slika 5.** Usporedba CRUSADE bodovna ljestvica između bolesnika tretiranih PCI-jem i bolesnika koji nisu tretirani istim. Kratice: CRUSADE bodovna ljestvica - može li brza procjena rizika pacijenata s nestabilnom anginom smanjiti neželjene ishode ranim korištenjem ACC/AHA smjernica (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*), PCI- perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention*)

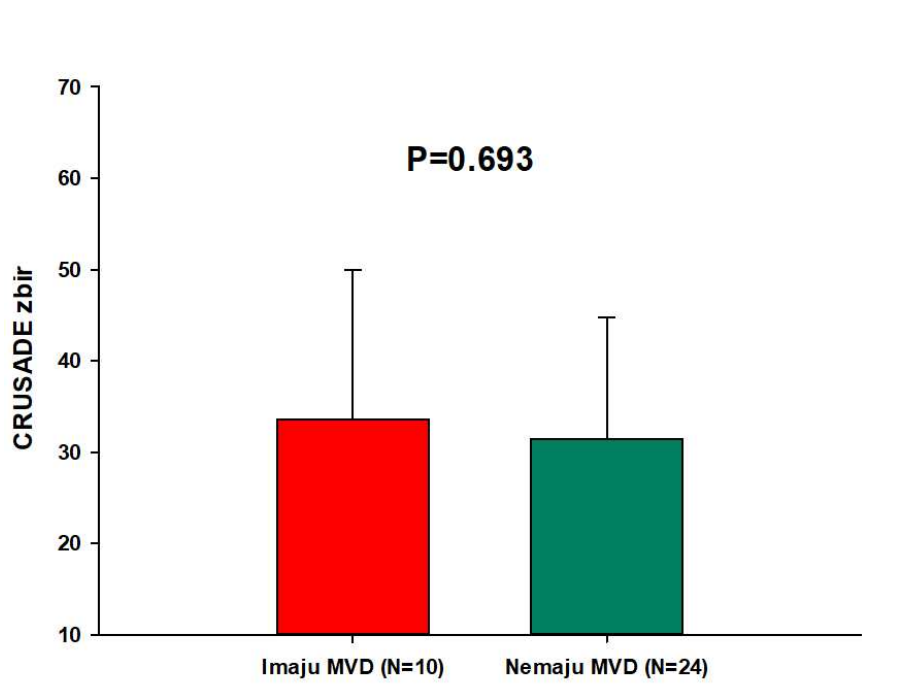
Pronađena je statistički značajna razlika u riziku krvarenja između ispitanika koji boluju od šećerne bolesti u odnosu na one koji ne boluju od šećerne bolesti ( $43,8 \pm 15,4$  vs.  $29,1 \pm 11,9$ ;  $P=0,004$ ). Prema dobivenim rezultatima, ispitanici koji boluju od šećerne bolesti imaju veći rizik za krvarenje od onih ispitanika koji ne boluju od šećerne bolesti (Slika 6).



**Slika 6.** Usporedba CRUSADE bodovna ljestvica između ispitanika koji boluju od šećerne bolesti. Kratice: DM- šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*), CRUSADE bodovna ljestvica- može li brza procjena rizika pacijenata s nestabilnom anginom smanjiti neželjene ishode ranim korištenjem ACC/AHA smjernica (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*)



Unutar skupine ispitanika s NSTEMI-jem, nije pronađena statistički značajna razlika u riziku krvarenja između ispitanika s višezilnom koronarnom bolesti i onih koji ne boluju od višezilne koronarne bolesti ( $33,6 \pm 16,3$  vs.  $31,4 \pm 13,4$ ;  $P=0,639$ ). (Slika 7).



**Slika 7.** Usporedba CRUSADE zbira između ispitanika koji imaju višezilnu koronarnu bolest I ispitanika koji nemaju višezilnu koronarnu bolest. Kratice: MVD- višezilna koronarna bolest, (engl. *multivessel disease*) CRUSADE bodovna ljestvica- može li brza procjena rizika pacijenata s nestabilnom anginom smanjiti neželjene ishode ranim korištenjem ACC/AHA smjernica (engl. *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*),

## **5. RASPRAVA**

Procjena rizika krvarenja u bolesnika s akutnim IM bez elevacije ST-spojnice danas je zastupljena tema mnogih znanstvenih radova. Razlog tomu je što je koronarna bolest srca i dalje vodeći uzrok smrti u svijetu a krvarenje kao posljedica uvelike doprinosi povećanju stope smrtnosti. Bodovne ljestvice nam pomažu pri stratifikaciji rizika i posljedica u pacijenata s preboljelim AKS-om. U ovom istraživanju smo pokušali procijeniti rizik krvarenja u NSTEMI bolesnika uz pomoć CRUSADE bodovne ljestvice (36, 39). U istraživanju je sudjelovalo ukupno 40 ispitanika kojima je dijagnosticiran NSTEMI-ACS. Ovim istraživanjem utvrdili smo i samim time potvrdili hipotezu da ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji boluju od šećerne bolesti imaju veći rizik krvarenja od onih ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja koji ne boluju od šećerne bolesti. Također, utvrđeno je da ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji imaju višezilnu koronarnu bolest te ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji od višezilne koronarne bolesti ne boluju imaju podjednak rizik krvarenja. Nije potvrđena hipoteza prema kojoj ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja kojima je provedena PCI imaju veći rizik za krvarenje od ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja kojima nije provedena PCI.

Istraživanje je temeljeno na spoznajama o utjecaju komorbiditeta poput šećerne bolesti i višezilne koronarne bolesti te posljedicama zahvata poput PCI-ja na komplikacije kod bolesnika s NSTEMI-ACS-om. Mnoga su istraživanja dokazala povezanost navedenih entiteta s povećanim rizikom komplikacija NSTEMI-ACS-a. Uz to što je čimbenik rizika za razvoj bolesti koronarnih arterija, šećerna bolest je i biljeg loše prognoze u bolesnika s AKS-om zbog povećanog rizika komplikacija poput ishemijskih incidenata i krvarenja. Također, pacijenti sa šećernom bolesti imaju visoku prevalenciju višezilne koronarne bolesti. U akutnom NSTEMI-ACS-u, većina smjernica sugerira invazivan i pravovremen pristup odnosno provođenje PCI-ja roku od 72 sata nakon početka NSTEMI-ACS-a (40). Krvarenje je najčešća komplikacija nakon PCI-ja. Do krvarenja može doći neposredno tijekom zahvata ili spontano tijekom antitrombotskog liječenja za sekundarnu prevenciju. Unatoč tome, dosad nije standardizirana posebna metodologija za procjenu rizika od krvarenja kod NSTEMI pacijenata koji su podvrgnuti PCI-ju. CRUSADE bodovna ljestvica razvijena je iz velikog registra koji je obuhvaćao 71277 bolesnika NSTEMI-jem, a preporučuje se Europskim smjernicama za stratifikaciju krvarenja bolesnika s NSTEMI-jem (41). CRUSADE bodovna ljestvica procjenjuje rizik bolničkog krvarenja bez obzira na početnu terapijsku strategiju, a također potvrđuje njegovu diskriminacijsku sposobnost u podskupini bolesnika kojima je provedena PCI (42). Šećerna bolest poznat je ishemijski čimbenik rizika. U istraživanju Saumuelsena i sur. dokazano je da kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest, niska tjelesna težina i starija

dob poslije IM ili PCI povećavaju rizik većeg krvarenja za 67% što odgovara našem nalazu, odnosno veći rizik krvarenja pacijenata koji uz NSTEMI imaju i popratnu šećernu bolest (43). Quadri i sur. su u svojoj studiji dokazali kako je smanjen broj komplikacija NSTEMI-ja u bolesnika koji također boluju od višežilne koronarne bolesti, a kojima je izvršen PCI (44). U studiji Mohameda i suradnika provedena je PCI na 9791 ispitanika s NSTEMI-jem i višežilnom koronarnom bolesti, što je činilo 38,7% sveukupnih ispitanika. Provođenje PCI je bilo povezano s nižom bolničkom smrtnošću, ali s većim periproceduralnim komplikacijama (45). Višežilna srčana bolest je česta u bolesnika sa NSTEMI-jem i negativno utječe na kliničke ishode no kompletna revaskularizacija koja se provodi u tih bolesnika se pokazala korisnom (46).

Iako je naše istraživanje pokazalo povećan rizik krvarenja kod ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja uz popratni komorbiditet kao što je šećerna bolest, potrebno je istaknuti ograničenja ovog istraživanja. Uzorak od 40 ispitanika je nedovoljan te bi ga se trebalo značajno povećati ne bi li naše rezultate mogli primijeniti na širu populaciju. Nadalje, studija je provedena na samo jednoj populaciji u samo jednom centru i nisu uključene zdrave kontrole za usporedbu. Konačno, presječni dizajn ove studije sprječava donošenje zaključaka o kauzalnosti opserviranih razlika.

## **6. ZAKLJUČCI**

Zaključci ovog istraživanja su:

1. Podjednak rizik kvarenja imaju ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji imaju višežilnu koronarnu bolest te ispitanici koji od višežilne koronarne bolesti ne boluju.
2. Ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji boluju od šećerne bolesti imaju veći rizik krvarenja od onih ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja koji od šećerne bolesti ne boluju.
3. Ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja kojima je provedena PCI imaju manji rizik krvarenja od onih ispitanika s dijagnozom NSTEMI-ja kojima PCI nije provedena.

## **7. LITERATURA**

1. Heron M. Deaths: leading causes for 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2017;66:1-76.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odjel za srčano-žilne bolesti. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021 [citirano 21. lipnja 2021.] Dostupno na <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-srcano-zilne-bolesti/>
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119–77.
4. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, i sur. *Interna medicina.* 4. Izdanje. Zagreb: Naklada ljevak; 2008. str. 573–606.
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of the Joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: the Joint European society of cardiology/American college of cardiology committee. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:959-69.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA i sur. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2018;138:618–51.
7. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J.* 2013;34:719-28.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing group on the joint ESC/ACC/AHA/WHF task force for the universal definition of myocardial infarction. third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33:2551–67
9. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852-66.
10. Cediël G, Gonzalez-del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischemic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616–22.



11. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N i sur. Incidence, frequency, and clinical characteristics of type 3 myocardial infarction in Clinical Practice. *Am J Med.* 2017;130:862.
12. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol.* 1960;70:68-78.
13. Frangogiannis NG. Pathophysiology of myocardial infarction. *Comprehensive Physiology* 2015;5:4.
14. Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis. *Heart.* 2018;104:1654-62
15. Parikh JA, Sharma P, Abhyankar AD, Punamiya KK, Pai Kane GR, Pahlajani DB, Mehta AB, Gandhi MJ. Coronary arteriographic findings soon after non Q wave myocardial infarction. *Indian Heart J.* 1989; 41:280-3.
16. Marušić M, Kovač Z, Gamulin S. Patofiziologija. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. 202-04 str.
17. Dugani SB, Ayala Melendez AP, Reka R, Hydoub YM, McCafferty SN, Murad MH i sur. Risk factors associated with premature myocardial infarction: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2019;9:e023647.
18. Kakouros N, Cokkinos DV. Right ventricular myocardial infarction: pathophysiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med J.* 2010;86:719-28.
19. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić, B. Interna medicina. 4. izdanje. Zagreb: Ljevak; 2008.
20. Meyers HP, Limkakeng AT Jr, Jaffa EJ, Patel A, Theiling BJ, Rezaie SR i sur. Validation of the modified Sgarbossa criteria for acute coronary occlusion in the setting of left bundle branch block: A retrospective case-control study. *Am Heart J.* 2015;170:1255-64.
21. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:933-40.

22. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med.* 2015;28:283-93.
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016; 37:267–315.
24. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL i sur. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021; 42:1289-367.
25. Muzyk P, Twerenbold R, Morawiec B, Ayala PL, Boeddinghaus J, Nestelberger T i sur. Use of cardiac troponin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2020;78:1099-1106.
26. Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Disease-a-Month.* 2013;59:83–96.
27. Proctor P, Leeser MA, Chatterjee A. Thrombolytic Therapy in the Current ERA: Myocardial Infarction and Beyond. *Curr Pharm Des.* 2018;24:414-26.
28. Silva FM, Pesaro AE, Franken M, Wajngarten M. Acute management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13:454-61.
29. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA i sur. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017; 227:656-61.
30. Poldervaart JM, Reitsma JB, Koffijberg H, Backus BE, Six AJ, Doevendans PA i sur. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:77.

31. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH i sur. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:1825-36.
32. Bajaj A, Sethi A, Rathor P, Suppogu N, Sethi A. Acute complications of myocardial infarction in the current era: diagnosis and management. *J Investig Med.* 2015; 63:844-55.
33. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648-52
34. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34.
35. Numasawa Y, Kohsaka S, Ueda I, Miyata H, Sawano M, Kawamura A i sur. Incidence and predictors of bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2017;569:272-9.
36. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L i sur. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2011;32:1854-64.
37. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK i sur. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the ACC/AHA guidelines) bleeding score. *Circulation.* 2009;119:1873-82.
38. Li S, Liu H, Liu J. Predictive performance of adding platelet reactivity on top of CRUSADE score for 1-year bleeding risk in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42:360-8.
39. Mimoso J. The CRUSADE score and bleeding in acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2018;37:899-900.

40. Godoy LC, Lawler PR, Farkouh ME, Hersen B, Nicolau JC, Rao V. Urgent revascularization strategies in patients with diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2019; 35:993-1001.
41. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H i sur. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology *Eur Heart J.* 2011;32:2999–3054.
42. Andó G, Costa F. Bleeding risk stratification in acute coronary syndromes. Is it still valid in the era of the radial approach? *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11:170-3.
43. Samuelsen PJ, Eggen AE, Steigen T, Wilsgaard T, Kristensen A, Skogsholm A i sur. Incidence and risk factors for major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: findings from the Norwegian coronary stent trial (NORSTENT). *PLoS One.* 2021;16:e0247358.
44. Quadri G, D'Ascenzo F, Moretti C, D'Amico M, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi i sur. Complete or incomplete coronary revascularisation in patients with myocardial infarction and multivessel disease: a propensity score analysis from the "real-life" BleeMACS (Bleeding complications in a multicenter registry of patients discharged with diagnosis of acute coronary syndrome) registry. *EuroIntervention.* 2017;20:13407-414.
45. Omer MA, Brilakis ES, Kennedy KF, Alkhouli M, Elgendy IY, Chan PS i sur. Multivessel versus culprit-vessel percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1067-78.
46. Kim MC, Hyun JY, Ahn Y, Bae S, Hyun DY, Cho KH i sur. Optimal revascularization strategy in non-st-segment-elevation myocardial infarction with multivessel coronary artery disease: culprit-only versus one-stage versus multistage revascularization. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016575.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja jest procjena rizika krvarenja CRUSADE bodovnom ljestvicom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST spojnice.

**Materijali i metode:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 40 ispitanika kojima je dijagnosticiran NSTEMI-ACS a koji su bolnički liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split. Istraživanje je provedeno od 1. veljače 2019. do 1. srpnja 2019 te su svi ispitanici potpisali su informirani pristanak. Uzorak krvi kod ispitanika sa NSTEMI-ACS-om prikupljen je isključivo pri prijemu. Od svih bolesnika smo prikupili opće i antropometrijske podatke koji uključuju dob, spol, tjelesnu visinu, tjelesna masu, opseg bokova te opseg struka. Uzorci krvi obrađeni su u Laboratoriju za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu, najviše 6 sati nakon uzorkovanja.

**Rezultati:** Nije pronađena statistički značajna razlika u riziku krvarenja između ispitanika s višezilnom koronarnom bolesti i onih koji ne boluju od višezilne koronarne bolesti ( $P=0,630$ ). Unutar cijele ispitivane populacije, pronađena je statistički značajna razlika u riziku krvarenja između ispitanika koji boluju od šećerne bolesti u odnosu na one koji ne boluju od šećerne bolesti ( $P=0,004$ ). Prema dobivenim rezultatima, ispitanici koji boluju od šećerne bolesti imaju veći rizik za krvarenje. Isto tako, pronađena je statistički značajna razlika u riziku krvarenja u ispitanika koji su tretirani PCI-jem i u onih koji nisu tretirani PCI-jem ( $P=0,004$ ) prema kojoj ispitanici tretirani PCI-jem imaju manji rizik za krvarenje.

**Zaključak:** Podjednak rizik krvarenja imaju ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji imaju višezilnu koronarnu bolest te ispitanici koji od višezilne koronarne bolesti ne boluju. Ispitanici s dijagnozom NSTEMI-ja koji boluju od šećerne bolesti imaju veći rizik krvarenja, dok ispitanici s istom dijagnozom kojima je provedena PCI imaju manji rizik krvarenja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Bleeding risk assessment in patients with acute non ST elevation myocardial infarction

**Aim of the study:** The aim of the study was to assess the risk of bleeding with CRUSADE score in patients with acute non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI).

**Materials and methods:** A total of 40 subjects diagnosed with NSTEMI, who were hospitalized at the University Hospital of Split, participated in the study. The survey was conducted from February 1, 2019, to July 1, 2019, and all respondents signed an informed consent. A blood sample in subjects with NSTEMI-ACS was collected exclusively at admission. From all patients, we collected general and anthropometric data that included age, sex, body height, body weight, hip circumference, and waist circumference. Blood samples were processed in the Laboratory for Medical Chemistry and Biochemistry of the Medical Faculty in Split, no more than 6 hours after sampling.

**Results:** No statistically significant difference in bleeding risk was found between subjects with multivessel disease and those not suffering from multivessel disease ( $P = 0.630$ ). Within the entire study population, a statistically significant difference in bleeding risk was found between subjects with diabetes mellitus versus those without diabetes mellitus ( $P = 0.004$ ). According to the results obtained, subjects suffering from diabetes mellitus have a higher risk of bleeding. Likewise, a statistically significant difference was found in the risk of bleeding in subjects treated with percutaneous coronary intervention (PCI) and in those not treated with PCI ( $P = 0.004$ ) according to which subjects treated with PCI had a lower risk of bleeding.

**Conclusion:** Equally at risk of bleeding are subjects diagnosed with NSTEMI who have multivessel disease and subjects who do not suffer from multivessel disease. Subjects diagnosed with NSTEMI suffering from diabetes mellitus have a higher risk of bleeding, while subjects with the same diagnosis who underwent PCI have a lower risk of bleeding.



## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Hrvoje Urlić

Datum i mjesto rođenja: 9. listopada 1995. godine, Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Alojzija Stepinca 2, Split

Mobitel: +385911896845

E-adresa: hrvoje.urlic@gmail.com

**OBRAZOVANJE:**

2002.-2010. Osnovna škola „Gripe“, Split

2010.-2014. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2014.-2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, smjer doktor medicine

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

**ZNANJE I VJEŠTINE:**

Aktivno služenje engleskim jezikom, poznavanje talijanskog jezika (B1)

Vozačke dozvole B i A1 kategorije

Zeleni pojas u judu