

Učestalost uzimanja adekvatne antiishemijske terapije u bolesnika naručenih za invazivnu kardiološku obradu

Šolić, Adela

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:562249>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Adela Šolić

**Učestalost uzimanja adekvatne antiishemijske
terapije u bolesnika naručenih za invazivnu
kardiološku obradu**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za kardiologiju Klinike za internu medicinu KB Merkur, pod vodstvom dr. sc. Tomislava Letilovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS KRATICA

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (*eng. angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)

ACS - akutni koronarni sindrom (*eng. ACS, acute coronary syndrome*)

AF – atrijska fibrilacija (*eng. AF, atrial fibrillation*)

AH - arterijska hipertenzija (*eng. AH, arterial hypertension*)

AHA - Američko kardiološko udruženje (*eng. AHA, American Heart Association*)

AP - angina pectoris (*eng. AP, angina pectoris*)

BMI - indeks tjelesne mase (*eng. BMI, body mass index*)

CDC – Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (*eng. CDC, Centers for Disease Control and Prevetion*)

CHD - koronarna bolest srca (*eng. CHD, coronary heart disease*)

CK-MB - MB izoenzim kreatin kinaze (*eng. CK-MB, myocardial band creatine kinase*)

CT - kompjutorizirana tomografija (*eng. CT, computed tomography*)

CVI – cerebrovaskularni inzult (*eng. CVI, cerebrovascular insult*)

DM - šećerna bolest (*eng. DM, diabetes mellitus*)

EKG - elektrokardiogram (*eng. ECG, electrocardiogram*)

HDL kolesterol - kolesterol s visokom gustoćom lipoproteina (*eng. HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol*)

HL - hiperlipidemija (*eng. HL, hyperlipidemia*)

IHD – ishemična bolest srca (*eng. IHD, ischemic heart disease*)

ISDN - izosorbid dinitrat (*eng. ISDN, isosorbide dinitrate*)

ISMN – izosorbid mononitrat (*eng. ISMN, isosorbide mononitrate*)

LDL kolesterol - kolesterol s niskom gustoćom lipoproteina (*eng. LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol*)

MR - magnetska rezonancija (*eng. MR, magnetic resonance*)

NSTEMI - infarkt miokarda bez ST-elevacije (*eng. NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction*)

PAB – periferna arterijska bolest (*eng. PAD, peripheral artery disease*)

PCI - perkutana koronarna intervencija (*eng. PCI, percutaneous coronary intervention*)

RTG - rentgenogram (*eng. RTG, roentgenography*)

SAD – Sjedinjene Američke Države (*eng. USA, The United States of America*)

STEMI - infarkt miokarda s ST-elevacijom (*eng. STEMI, ST-elevation myocardial infarction*)

UAP - nestabilna angina pectoris (*eng. UAP, unstable angina pectoris*)

UZV - ultrazvuk (*eng. US, ultrasound*)

WPW sindrom – Wolff-Parkinson-White-ov sindrom (*eng. WPW syndrome, Wolff–Parkinson–White syndrome*)

SADRŽAJ

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. ISHEMIČNA BOLEST SRCA	1
3.1.1. Definicija i patofiziologija ishemične bolesti srca	1
3.1.2. Epidemiologija	1
3.1.3. Rizični čimbenici	2
3.1.4. Klinička prezentacija	3
3.1.5. Dijagnoza	3
3.2. ANGINA PEKTORIS	4
3.2.1. Definicija i klinička podjela	4
3.2.2. Stabilna angina pectoris	4
3.2.2.1. Definicija i karakteristike	4
3.2.3. Akutni koronarni sindrom	5
3.2.3.1. Definicija i klinička podjela	5
3.2.3.2. Infarkt miokarda s ST-elevacijom	6
3.2.3.2.1. Definicija i glavne karakteristike	6
3.2.3.3. Nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez ST-elevacije	6
3.2.3.3.1. Definicija, glavne karakteristike i razlike	6
3.3. LIJEČENJE	7
3.3.1. Medikamentozno liječenje	7
3.3.2. Perkutana koronarna intervencija	9
4. Hipoteza	10
5. Opći cilj rada	10
6. Ispitanici i metode	11
7. Rezultati	12
8. Rasprava	26
9. Zaključci	29
10. Zahvale	30
11. Literatura	31
12. Životopis	37

1. Sažetak

Naslov rada: Učestalost uzimanja adekvatne antiishemijske terapije u bolesnika naručenih za invazivnu kardiološku obradu

Autor: Adela Šolić

Ključne riječi: infarkt miokarda, ishemija miokarda, reperfuzija ishemije miokarda, perkutana koronarna intervencija, liječenje infarkta miokarda

Ishemijska bolest srca najčešći je razlog upućivanja bolesnika na invazivnu kardiološku obradu – koronarnu angiografiju. Obzirom na to većina bolesnika uzima antiishemijsku terapiju prije upućivanja na navedenu pretragu. Literaturni podaci ukazuju na to kako postoje značajne razlike u vrsti antiishemijske terapije koju ovi bolesnici uzimaju, a s obzirom na neke njihove kliničke karakteristike. Cilj ovoga rada bio je istražiti navedene razlike među bolesnicima upućenim na koronarnu angiografiju, s obzirom na prisutnost odnosno odsutnost najčešćih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest. Ovim radom obuhvaćeno je ukupno 300 pacijenata Zavoda za kardiologiju KB Merkur. Obradom prikupljenih podataka uočili smo kako bolesnici stariji od 65 godina češće uzimaju blokatore kalcijских kanala i dugodjelujuće nitrates u odnosu na one mlađe od 65 godina. Nadalje, muškarci su značajno rjeđe uzimali beta blokatore i kalcijske antagoniste od žena. Bolesnici s hipertenzijom su češće uzimali beta blokatore i kalcijske antagoniste u odnosu na bolesnike bez hipertenzije. U bolesnika s hiperlipidemijom, uočeno je učestalije uzimanje trimetazidina i dugodjelujućih nitrata u odnosu na bolesnike bez hiperlipidemije. Bolesnici sa šećernom bolesti češće su uzimali beta blokatore, a rjeđe kalcijske antagoniste u odnosu na one bez šećerne bolesti. Na kraju nismo uočili razlike u uzimanju antiishemijske terapije s obzirom na prisutnost/odsutnost povišenog BMI odnosno pušenja. Zaključno ovaj rad pokazuje kako prisutnost tipičnih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest značajno utječe na vrstu antiishemijske terapije koju bolesnici uzimaju prije upućivanja na invazivnu kardiološku dijagnostiku. Razloge ovakvih razlika često je moguće pronaći u samim rizičnim čimbenicima. Neke uočene razlike teže su objašnjive i vjerojatno zahtijevaju dodatna klinička ispitivanja.

2. Summary

Title: Frequency of adequate anti-ischemic therapy in patients scheduled for invasive coronary angiography

Author: Adela Šolić

Key words: myocardial infarction, myocardial ischemia, myocardial ischemia reperfusion, percutaneous coronary intervention, myocardial infarction treatment

Ischemic heart disease is the most common reason for referral of patients to invasive cardiac treatment - coronary angiography. Hence the majority of patients is taking antiischemic therapy prior to the specified search. Literature data indicate that there are significant differences between the specific types of the antiischemic therapy received by these patients, considering some of their clinical characteristics. The aim of this study was to investigate these differences among patients referred to coronary angiography, with respect to the presence or absence of the most common risk factors for coronary heart disease. This study included a total of 300 patients of the Department of Cardiology KB Merkur. While processing the collected data, we have noticed that patients older than 65 years often took calcium channel blockers and long-acting nitrates compared to those younger than 65 years. Furthermore, men were significantly less likely to take beta blockers and calcium channel blockers compared to women. Patients with hypertension often took beta blockers and calcium channel blockers compared to those without hypertension. Patients with hyperlipidemia took trimetazidine and long-acting nitrates more frequently compared to those without hyperlipidemia. Patients with diabetes were more likely to use beta blockers and less frequently calcium channel blockers compared to those without diabetes. In the end, we did not observe differences in the intake of the antiischemic therapy due to the presence/absence of elevated BMI or smoking. In conclusion, this study shows that presence of the typical risk factors for coronary heart disease significantly affects the type of the antiischemic therapy received by the patients before undergoing invasive cardiac diagnostics. The reasons for such differences are often possible to be found in risk factors, whereas some of them are difficultly explainable and therefore require additional clinical trials.

3. Uvod

3.1. ISHEMIČNA BOLEST SRCA

3.1.1. Definicija i patofiziologija ishemične bolesti srca

Ishemična bolest srca (*eng. IHD, ischemic heart disease*) je najčešći uzrok srčanog oboljenja diljem svijeta. Svojim nazivljem obuhvaća skup kliničkih sindroma nastalih zbog ishemije miokarda uslijed nesrazmjera između potrebe i dopreme kisika miokardu, čemu prethodi promjena koronarne cirkulacije (Vrhovac et al. 2003). Sinonim koji se često koristi za IHD je koronarna bolest srca (*eng. CHD, coronary heart disease*).

Unatoč velikom broju čimbenika koji dovode do razvoja IHD-a, ateroskleroza koronarnih arterija navodi se kao njen najčešći uzročnik. Osnovni patofiziološki mehanizam nastanka bolesti objašnjava se postupnim ili iznenadnim sužavanjem krvne žile aterosklerotskim plakom. U slučaju postupnog sužavanja do prodiranja aterosklerotskog plaka u arterijski stijenku dolazi uslijed kroničnog upalnog odgovora stijenke na oštećenje endotela. Disfunkcijski endotel propušta leukocyte, serumske lipoproteine, monocite i konačno trombocite koji otpuštanjem raznih čimbenika aktivacije dovode do urastanja i umnožavanja glatkomišićnih stanica u intimi arterije te stvaranja izvanstaničnog fibroznog plaka. Kada plak zauzme >40% promjera arterije, razvija se luminalna stenoza koja se očituje simptomima stabilne koronarne arterijske bolesti. Nasuprot tome, prilikom iznenadnog incidenta dolazi do akutne tromboze udružene s rupturiranim ili erodiranim aterosklerotskim plakom, što sve još vrlo često bude popraćeno vazokonstrikcijom te rezultira iznenadnom i kritičnom redukcijom protoka krvi kroz srčani mišić s posljedičnim razvojem infarkta miokarda (Bonow et al. 2012).

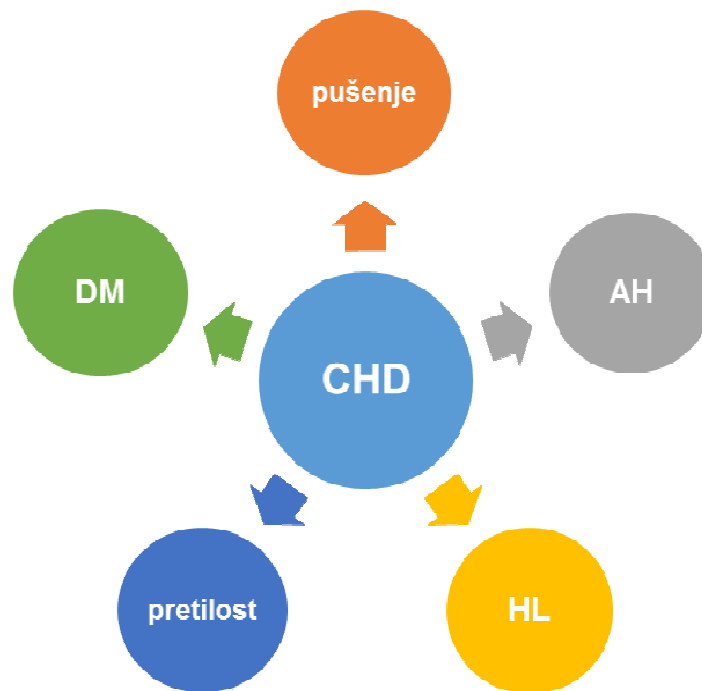
3.1.2. Epidemiologija

U visokoindustrijaliziranim zemljama CHD je najčešći uzrok smrti (>50% svih smrti) te je odgovorna za trećinu svih smrtnih slučajeva u starijih od 35 godina. Prema državnim podacima, u Republici Hrvatskoj postoji tendencija porasta incidencije IBS-a, što je u suprotnosti sa Sjedinjenim Američkim Državama (*SAD, eng. USA, The United States of America*) i zapadnoeuropskim zemljama (Vrhovac et al. 2003). Bolest u svim dobnim skupinama češće zahvaća muškarce u odnosu na

žene. Najveći broj oboljelih muškaraca nalazi se u životnoj dobi između 50 i 60 godina, a žena između 60 i 70 godina (Vrhovac et al. 2003).

3.1.3. Rizični čimbenici

Ustanovljen je velik broj rizičnih čimbenika koji pogoduju razvoju CHD-a, među kojima se kao najznačajniji ističu: pušenje, arterijska hipertenzija (*eng. AH, arterial hypertension*), hiperlipidemija (*eng. HL, hyperlipidemia*), šećerna bolest (*eng. DM, diabetes mellitus*) i pretilost (*Slika 1*). Uz visoku dob, pušenje se smatra značajnim rizičnim čimbenikom za nastanak CHD-a, uzrokujući >400 000 smrti godišnje u SAD-u (*CDC, eng. Centers for Disease Control and Prevention* 2009). Za razliku od hiperlipidemije, prevalencija arterijske hipertenzije raste te se procjenjuje da u trećine svjetskog stanovništva ostaje nedijagnosticirana, dok se tek u četvrtine provodi adekvatno liječenje (Chobanian et al. 2003). Nadalje, neporeciva je protektivna uloga povišene razine kolesterola s visokom gustoćom lipoproteina (*eng. HDL cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol*), kao i dobrobit snižavanja visoke razine kolesterola s niskom gustoćom lipoproteina (*eng. LDL cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol*), budući da se povišen LDL kolesterol u krvi smatra jednim od najčešćih oblika HL (Bonow et al. 2012). U oboljelih od DM-a zamijećena je 2-8 puta veća vjerojatnost razvoja kardiovaskularnog incidenta u odnosu na osobe iste dobne starosti i etniciteta bez DM-a. To osobito potkrepljuje činjenicu da je čak 75% svih smrtnih slučajeva u oboljelih od DM-a povezano s CHD-om (Bonow et al. 2012; Ingelsson et al. 2005). Mnogo je studija proučavalo utjecaj fizičke aktivnosti i adekvatnog indeksa tjelesne mase (*eng. BMI, body mass index*) na prevenciju CHD-a, te je utvrđeno da je povećana tjelesna težina, definirana vrijednostima BMI-a 25,0-29,9 kg/m², značajno povezana s povišenim rizikom za koronarni incident, ali da fizička aktivnost u svim kategorijama BMI-a dovodi do smanjivanja spomenutog rizika (Mora et al. 2006).



Slika 1. Najvažniji rizični čimbenici za razvoj CHD-a. Prema: Bonow et al. 2012

3.1.4. Klinička prezentacija

CHD se klinički može prezentirati kao: 1) angina pektoris (*eng. AP, angina pectoris*), 2) akutni koronarni sindrom (*eng. ACS, acute coronary syndrome*), 3) poremećaji srčanog ritma i provođenja, 4) dekompenzacija srca i 5) iznenadna smrt (Vrhovac et al. 2003). U odnosu na ostale skupine, AP i ACS su najučestaliji oblici spomenute bolesti u populaciji te ih stoga valja pobliže objasniti.

3.1.5. Dijagnoza

Za preciznu dijagnostiku CHD-a potrebne su iscrpna anamneza i dobro uzet klinički status, koji je u akutnom zbivanju nerijetko vrlo evidentan i popraćen iznimnom anksioznošću i uznemirenošću pacijenta. Auskultacijom srca ponekad se nađu prigušen prvi srčani ton, prisutni treći i četvrti srčani tonovi, te glasan holosistolički šum mitralne regurgitacije, što vezujemo uz ACS (Bonow et al. 2012). Uobičajena dijagnostika, uz već spomenut klinički status, zahtijeva još kompletni

(12-odvodni) EKG (*eng. ECG, electrocardiogram*) [Moon et al. 2004]. Obično to bude dovoljno za dijagnozu CHD-a, iako postoje i dopunske metode kojima se koristimo u slučaju nejasne kliničke slike. One uključuju: laboratorijski nalaz biokemijskih markera srčane nekroze, rentgenogram (*eng. RTG, roentgenography*) srca i pluća, transtorakalni ultrazvuk (UZV, *eng. US, ultrasound*) [Cheitlin et al. 2003], kompjutoriziranu tomografiju (*eng. CT, computed tomography*), magnetsku rezonanciju srca (*eng. MR, magnetic resonance*) s ili bez upotrebe kontrasta (Silva et al. 2009) i radionuklidnu angiografiju (Kolcke et al. 2003).

3.2. ANGINA PEKTORIS

3.2.1. Definicija i klinička podjela

AP je naziv za klinički sindrom karakteriziran osjećajem stezanja, pritiska, pečenja ili težine (angina) u prsima (pektoris) uzrokovan ishemijom miokarda (Abidov et al. 2005). Mehanizam boli objašnjava se podraživanjem simpatičkih senzornih živčanih završetaka adenozinom i bradikininom (Qin et al. 2009), otpuštenih uslijed manjka kisika, koji onda aktiviraju kemosenzitivne i mehanosenzitivne srčane receptore (Camici & Pagani 2006). Ovisno o subjektivnim i objektivnim značajkama, AP se preciznije može podijeliti na: 1) stabilnu anginu, 2) nestabilnu anginu, 3) Prinzmetalovu (varijantnu) anginu te 4) AP uz normalne koronarne arterije bez izraženog koronarnog spazma, što je poznato pod nazivom „*sindrom X*“ (Vrhovac et al. 2003).

3.2.2. Stabilna angina pectoris

3.2.2.1. Definicija i karakteristike

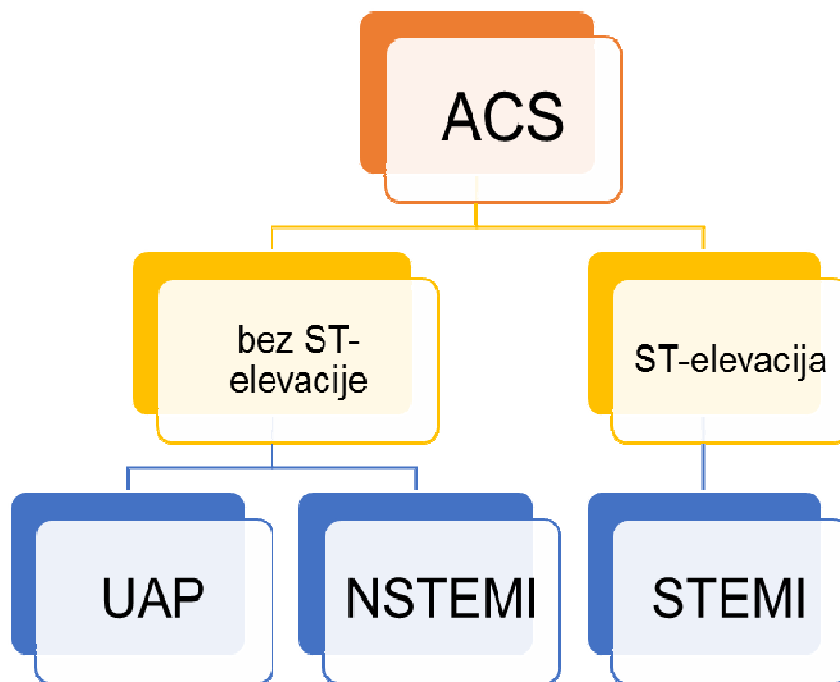
Stabilnu AP karakteriziraju anginozne boli koje ne mijenjaju učestalost, jačinu ni trajanje u posljednja dva mjeseca (Vrhovac et al. 2003). Vodeći simptom AP je tipična retrosternalna bol u predjelu od ksifoida do mandibule, koja se često širi u vrat, donju čeljust i lijevo rame, nastavljajući put ulnarnom stranom lijeve ruke do četvrtog i petog prsta, dok je znatno rjeđi broj slučajeva sa širenjem u desno rame i ruku, leđa ili epigastrij (Braunwald et al. 2005). Bol se specifično pojavljuje tijekom

emotivnog ili tjelesnog napora, izlaganja tijela hladnoći ili nakon obilnog obroka. Postepenog je karaktera te obično traje 1-5 minuta. Nakon primjene nitroglicerina ili prestanka fizičkog napora značajno popušta (Bonow et al. 2012).

3.2.3. Akutni koronarni sindrom

3.2.3.1. Definicija i klinička podjela

ACS je značajan je klinički entitet obilježen naglim nastankom poremećaja cirkulacije u koronarnim arterijama, s posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda (Vrhovac et al. 2003). Ovisno o početnom EKG nalazu, obuhvaća tri glavna klinička sindroma: nestabilnu AP (*eng. UAP, unstable angina pectoris*), infarkt miokarda s ST-elevacijom (*eng. STEMI, ST-elevation myocardial infarction*) i infarkt miokarda bez ST-elevacije (*eng. NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction*). Shematski prikaz kliničkih sindroma koji čine AKS nalazi se na *slici 2*.



Slika 2. Pojednostavljen shematski prikaz ACS-a

3.2.3.2. Infarkt miokarda s ST-elevacijom

3.2.3.2.1. Definicija i glavne karakteristike

STEMI karakterizira nekroza miokarda uzrokovana naglim smanjenjem ili potpunim prekidom koronarne cirkulacije, uz prisutnu elevaciju ST-segmenta na EKG-u (Vrhovac et al. 2003). Najčešći uzrok akutnog MI su već spomenute aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama, obično uz supstojeću koronarnu trombozu (Bonow et al. 2012) koje potpunom okluzijom krvne žile dovode do transmuralnog (obuhvaćajući čitavu debljinu stijenke) oštećenja klijetke, što rezultira regionalnim poremećajem kontraktilnosti i gubitkom funkcije zahvaćenog dijela miokarda (Vrhovac et al. 2003). Iskustvo je pokazalo da iznimno naporna fizička aktivnost ili emocionalni stres (Bodis et al. 2009), nestabilna AP, nekardiološke kirurške operacije, kao i stanja povećane potrebe za kisikom (Bonow et al. 2012) mogu rezultirati razvojem STEMI-ja. Uočena je tzv. cirkadijana periodičnost STEMI incidenata, što znači da se oni najčešće pojavljuju 6:00-12:00 sati (Assali et al. 2006). U polovine pacijenata postoje prodromalni simptomi, koji najavljuju razvoj STEMI-ja. Obično se oni odnose na nelagodu u prsima, ili na iznimnu tjelesnu iscrpljenost. Bol, koja je vodeći simptom STEMI-ja, iznimno je jaka, i u velikom broju slučajeva, netolerantna. Traje dulje od 30 minuta, a ponekad i nekoliko sati. Iako se u literaturi navodi da za razliku od stabilne AP ne popušta na nitroglicerina, u praksi to često nije tako. Tijekom napada su obično prisutni i popratni simptomi, poput mučnine, povraćanja, tjelesne slabosti, vrtoglavice i palpitacija (Bonow et al. 2012).

3.2.3.3. Nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda bez ST-elevacije

3.2.3.3.1. Definicija, glavne karakteristike i razlike

UAP se definira kao AP s najmanje jednim pozitivnim od ukupno tri moguća elementa: 1) nagli nastanak u mirovanju u trajanju dužem od 20 minuta (bez primjene nitrata i analgetika), 2) ozbiljna i snažna retrosternalna bol koja prije nije bila doživljena i 3) pojavljivanje u „*crescendo*“ obliku (produljena, znatno jača i češće prisutna bol u odnosu na prethodne) [Bonow et al. 2012]. S obzirom na vrlo sličnu

kliničku sliku koja prati NSTEMI, ova dva sindroma razlikujemo prema biokemijskim markerima nekroze miokarda u serumu [troponin I i T te MB izoenzim kreatin kinaze (*eng. CK-MB, myocardial band creatine kinase*)] koji su povišeni u NSTEMI-ju. Najčešći uzrok ovih sindroma je pucanje aterosklerotskog plaka u obliku rupture, fisure ili erozije pokrovne ploče, što dovodi do nepotpune ili prolazne okluzije koronarne arterije (Vrhovac et al 2003), dok se kao drugi potencijalni uzročnici navode vazokonstrikcija, značajno suženje krvnih žila u uznapredovaloj aterosklerozi, upala krvožilne stijenke i stanja koja zahtijevaju povećanu dopremu kisika (tahikardija, vrućica, hipotenzija, anemija) [Bonow et al. 2012].

3.3. LIJEČENJE

3.3.1. Medikamentozno liječenje

Uspjeh liječenja CHD-a prvenstveno se temelji na smanjenju rizičnih čimbenika koji se pokušavaju ostvariti promjenama životnog stila, s naglaskom na zdravu i uravnoteženu prehranu te poticanje umjerene, a izbjegavanje agresivne tjelesne aktivnosti koja provocira AP (Bonow et al. 2012). U slučaju da to nije dovoljno primjenjuje se medikamentozna terapija. Temelj svake terapije čine dugodjelujući antianginozni lijekovi (beta blokatori, dugodjelujući nitrati, kalcijski blokatori i trimetazidin), statini, ASK i ACE inhibitori (*eng. angiotensin-converting-enzyme inhibitors*). Dugodjelujući antianginozni lijekovi predstavljaju antiishemijsku terapiju u užem smislu radi svog izravnog učinka na smanjenje potrošnje kisika u srčanom mišiću, čime direktno sprječavaju ishemiju miokarda. Prikaz najčešće korištenih dugodjelujućih antianginoznih lijekova i stabilizatora aterosklerotskog plaka u CHD-u dan je *tablicom 1*.

Tablica 1. Najčešće korišteni dugodjelujući antianginozni lijekovi i stabilizatori aterosklerotskog plaka u CHD-u. Prema: Bonow et al. 2012; Rang et al. 2006

	vrste i predstavnici	mehanizam djelovanja	indikacije	kontraindikacije
NITRATI	kratkodjelujući: nitroglicerín dugodjelujući: ISMN¹ , ISDN²	vazodilatacija (svojim metabolizmom oslobađaju NO)	ACS, AH, akutni plućni edem	alergije, ↓ krvni tlak, trudnoća i dojenje, anemija, glavobolja, ↓ intrakranijski tlak
BETA BLOKATORI	selektivni: atenolol , bisoprolol , nebivolol neselektivni: propranolol , sotalol , timolol	antiaritmijski , antihipertenzivno , antiishemijski , ↓ snaga i brzina kontrakcije srca (blokada β1 i β2 receptora)	ACS, AF ³ , AH, glaukom, migrene, srčano zatajenje	astma, sinus bradikardija, AV-blok II. i III. stupnja, nepodnošenje glukoze, PAB ⁴
KALCIJSKI ANTAGONISTI	dihidropiridini: nifedipin fenilalkilamini: verapamil benzotiazepini: diltiazem	antiaritmijski , arterijska i arteriolarna vazodilatacija , ↓ snaga i brzina kontrakcije srca (priječe ulaz Ca ²⁺ u stanice)	aritmije, stabilna AP, Prinzmetalova AP, AH	AV-blok II. i III. stupnja, WPW sindrom ⁵ , ↓ krvni tlak, kongestivno srčano zatajenje
ANTIAGREGACIJSKI LIJEKOVI	acetilsalicilna kiselina (ASK), ADP antagonisti: klopidogrel , prasugrel	antitrombotično (aktivni metaboliti blokiraju agregaciju trombocita)	ACS, CVI ⁶ , PAB, koronarna angioplastika, analgezija, antipireza	alergija (astma), aktivno unutarnje krvarenje, poremećaj koagulacije
FIBRINOLITICI	streptokinaza , alteplaza , reteplaza , duteplaza	fibrinolitički (stvaranje plazmina unutar ugruška razgrađuje fibrin i rekanalizira krvnu žilu)	ACS, akutna arterijska tromboembolija	alergija, unutarnje krvarenje, nekontrolirana AH
ANTIKOAGULANSI	parenteralni/subkutani: heparin peroralni: varfarin	antikoagulacijski (inhibicija koagulacijske kaskade)	ACS, koronarna angioplastika, AF, plućna embolija	koagulacijski poremećaj, trombocitopenija, trudnoća i dojenje
CITOPROTEKTIVNI LIJEKOVI	trimetazidin	antiishemijski (↑metabolizma glukoze i ↓metabolizma masnih kiselina)	stabilna AP, vertigo, tinitus, smetnje vida	alergija, trudnoća i dojenje

¹ izosorbid mononitrat, ² izosorbid dinitrat, ³ atrijska fibrilacija, ⁴ periferna arterijska bolest, ⁵ Wolf-Parkinson-White-ov sindrom, ⁶ cerebrovaskularni inzult

3.3.2. Perkutana koronarna intervencija

S obzirom na dramatičan razvoj invazivne kardiološke dijagnostike u posljednja tri desetljeća, ona je postala nezaobilazna dijagnostička i terapijska metoda CHD-a (Bonow et al. 2012). Izračunato je da se godišnje u SAD-u provede 1 000 000 takvih intervencija (Lloyd-Jones et al. 2010). Riječ je o perkutanoj koronarnoj intervenciji (*eng. PCI, percutaneous coronary intervention*) koja podrazumijeva intervenciju s ili bez implantacije stenta. Njenim ocem smatra se Andreas Roland Grüntzig, njemački kardiolog koji je PCI prvi put izveo 1977. godine u Zürichu, Švicarska. Ova minimalno invazivna nekirurška tehnika koristi se u svrhu mehaničke rekanalizacije stenoziranih koronarnih arterija. Najčešći vaskularni pristup koronarnim arterijama omogućen je kroz zajedničku femoralnu arteriju, dok su noviji pristupi kroz brahijalnu ili radijalnu arteriju rjeđi, ali i zahtjevniji (Bonow et al. 2012). Temeljni princip je uvođenje balonskog katetera Seldingerovom tehnikom do mjesta suženja. U svrhu izbjegavanja kasnijih loših rezultata PCI konstruirane su metalne mrežice, tzv. stentovi kojima je zadaća dugotrajnije održavanje lumena arterije otvorenim. Mogu se ugraditi odmah pri angioplastici (primarno stentiranje), ili nakon angioplastike i kontrolne angiografije (sekundarno stentiranje) [Vrhovac et al. 2003].

Američko kardiološko udruženje (*eng. AHA, American Heart Association*) izdalo je 2012. godine smjernice za provođenje PCI u svrhu zbrinjavanja ACS-a, prema kojima se rani invazivni pristup (definiran periodom unutar 12-24 sata od KV incidenta) preporuča za liječenje pacijenata s navedenim visokorizičnim karakteristikama: rekurentna AP u mirovanju, povišeni biokemijski markeri nekroze miokarda, anamnestički podatak o već učinjenom PCI ili kardiokirurškoj operaciji unazad 6 mjeseci, nova depresija ST-segmenta utvrđena na EKG-u, nemogućnost izvođenja ergometrije, simptomi i znakovi popuštanja srca ili akutno pogoršanje mitralne regurgitacije, hemodinamska nestabilnost, dugotrajna ventrikularna tahikardija te sistolička funkcija lijevog ventrikula <40% [Jneid et al. 2012]. Navedena metoda ne preporučuje se u pacijenata s trožilnom srčanom bolešću ili stenozom visokog stupnja lijeve koronarne arterije (kandidati za kardiokiruršku operaciju) te u pacijenata s difuznom stenozom malih srčanih arterija i vena (Levine et al. 2011).

4. HIPOTEZA

Bolesnici naručeni na invazivnu kardiološku obradu razlikuju se u uzimanju antiishemijske terapije s obzirom na prisutnost tipičnih rizičnih čimbenika.

5. OPĆI CILJ RADA

Opći cilj ovog stručnog rada bio je ustanoviti učestalost korištenja adekvatne antiishemijske terapije u užem smislu (dugodjelujuća antianginozna terapija) u bolesnika naručenih na invazivnu kardiološku obradu, a s obzirom na prisutnost rizičnih čimbenika za koronarnu bolest. Na temelju uočene učestalosti pokušat će se otkriti eventualne razlike nastale kao posljedica postojanja ili nepostojanja samih rizičnih čimbenika. Promatrani rizični čimbenici bili su dijelom konstitutivni (spol i dob), a dijelom stečeni/reverzibilni (AH, HL, DM, BMI $\geq$ 28 kg/m², pušenje).

6. ISPITANICI I METODE

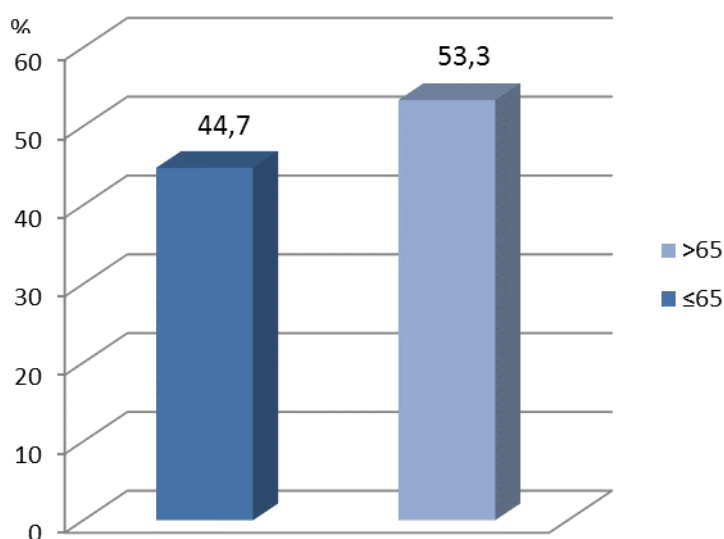
U ovoj neintervencijskoj retrospektivnoj studiji analizirana je povezanost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije (antiishemijske terapije u užem smislu) s demografskim čimbenicima (spol i dob) i specifičnim rizičnim čimbenicima (HT, HL, DM, $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$, pušenje). Iako se pod adekvatnom antiishemijskom terapijom podrazumijeva uzimanje dugodjelujućih antianginoznih lijekova (beta blokatori, kalcijски blokatori, dugodjelujući nitrati, trimetazidin), statina, ACE-inhibitora i ASK, odlučili smo analizirati uzimanje dugodjelujuće antianginozne terapije, tj. antiishemijske terapije u užem smislu radi njenog direktnog učinka na sprječavanje ishemije miokarda (smanjenjem potrošnje kisika u miokardu, smanjenjem snage srčane kontrakcije, smanjenjem broja srčanih otkucaja i usporavanjem provodljivosti srca). Analizom je obuhvaćeno ukupno 300 pacijenata, koji su podvrgnuti koronarografiji u razdoblju 3.1.2011.-26.5.2011. godine na Zavodu za kardiologiju KB Merkur, Zagreb. Kao mjesto izbora za koronarografiju najčešće je korištena desna femoralna arterija, dok je desna radijalna arterija korištena u slučaju nemogućnosti pristupa femoralnoj arteriji.

Podaci su prikupljeni iz evidencije o provedenoj invazivnoj kardiološkoj obradi Zavoda za kardiologiju KB Merkur, Zagreb te su uneseni u tablicu za analizu podataka, a uključivali su sljedeće: ime i prezime pacijenta, demografske podatke (spol i dob), datum izvođenja postupka, korištene antianginozne lijekove u trenutku primitka u bolnicu (od toga brojem 1 označeni beta blokatori, brojem 2 dugodjelujući nitrati, brojem 3 blokatori kalcijских kanala, a brojem 4 trimetazidin), razlog upućivanja pacijenata na koronarografiju, postojanje simptoma AP u trenutku primitka, te kao najbitnije, već spomenute značajne čimbenike rizika koji dovode do koronarne bolesti: AH, DM (uključeni DM tip I i DM tip II), HL, pušenje i pretilost (definirana kao BMI koji u korigiranom rasponu $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ predstavlja visoki rizik za razvoj CHD, AH, moždanog udara i DM, prema *AHA*). Od nabrojanih elemenata, za preglednost i svrhovitost ovog rada isključeni su razlog upućivanja pacijenata na koronarografiju i prisutni simptomi AP u trenutku primitka, te se kao takvi namjeravaju koristiti za daljnje radove drugačije tematike. Za izračunavanje statističke značajnosti (p-vrijednosti) korišten je χ^2 -test. Statistički se značajnom smatrala razlika za koju je izračunata p-vrijednost bila $<0,05$. Svi korišteni podaci uzeti su iz postojećih povijesti

bolesti i medicinske dokumentacije, i za potrebe ovog rada nije korištena niti jedna posebna pretraga.

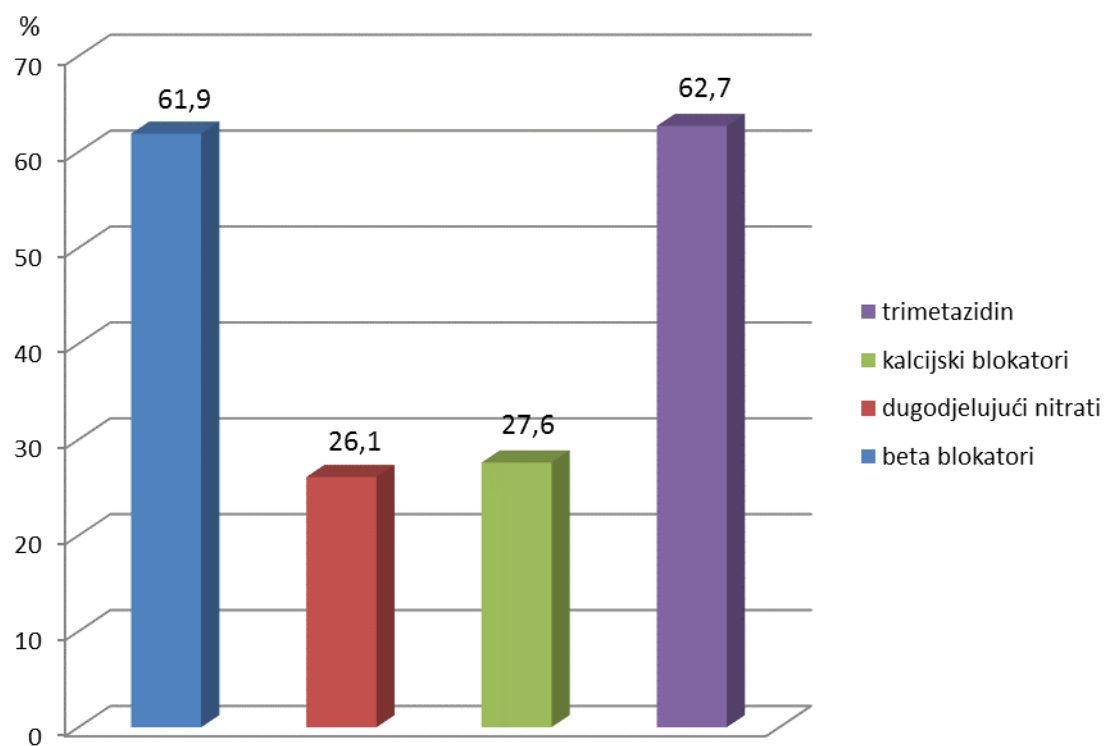
7. REZULTATI

Dobna raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji prikazana je na *slici 3*. 134 (44,7%) pacijenata bilo je mlađe ili u dobi od 65 godina, dok je njih 166 (53,3%) bilo starije od 65 godina.

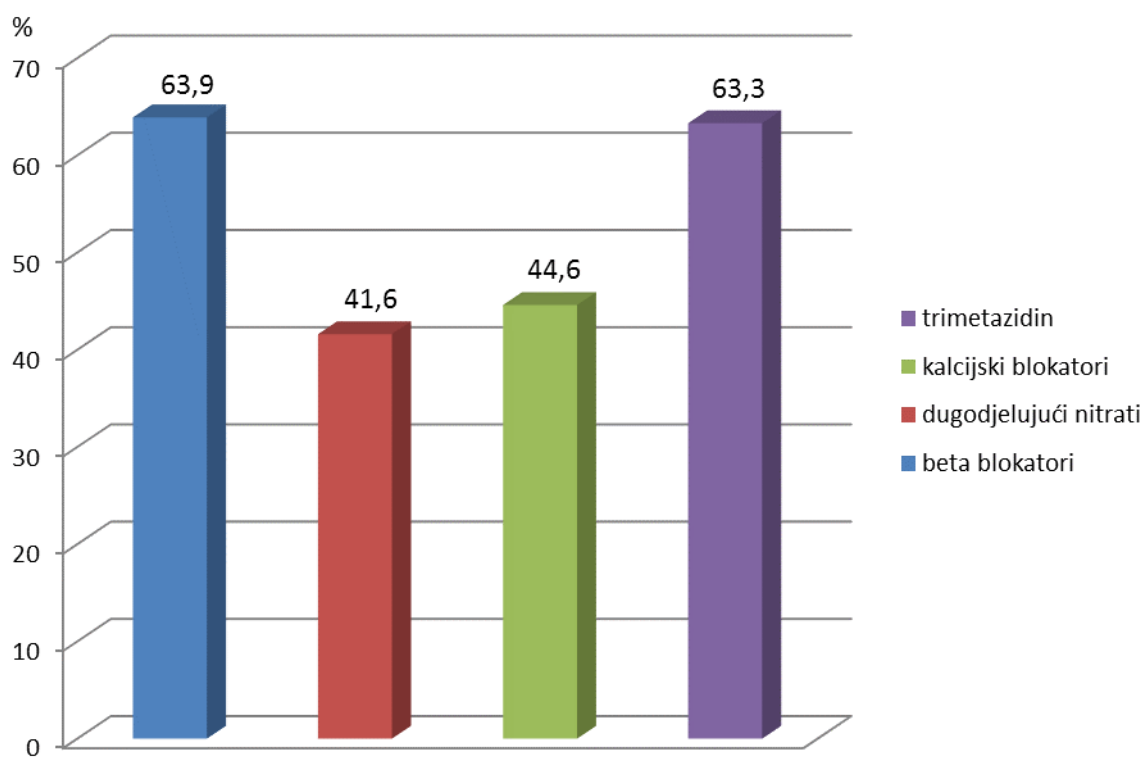


Slika 3. Dob pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata mlađih ili u dobi od 65 godina koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 4*, a starijih od 65 godina na *slici 5*. Najveći broj pacijenata mlađih ili u dobi od 65 godina, njih 84 (62,7%) koristilo je trimetazidin, dok je isti lijek koristilo 105 (63,3%) pacijenata starijih od 65 godina ($p=0,920$). Beta blokatore je u prvoj skupini uzimalo 83 (61,9%), a u drugoj 106 (63,9%) pacijenata ($p=0,733$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 37 (27,6%), a u drugoj 74 (44,6%) pacijenata ($p=0,002$). Na posljednjem mjestu u oba slučaja nalaze se nitrati, koje je u prvoj skupini uzimalo 35 (26,1%), a u drugoj 69 (41,6%) pacijenata ($p=0,005$).

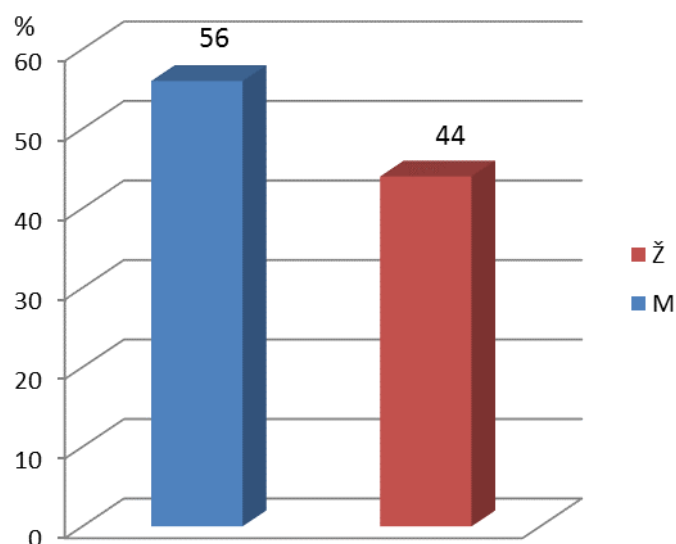


Slika 4. Uzimanje dugodjelujuće antianginozne terapije u pacijenata ≤65 godina



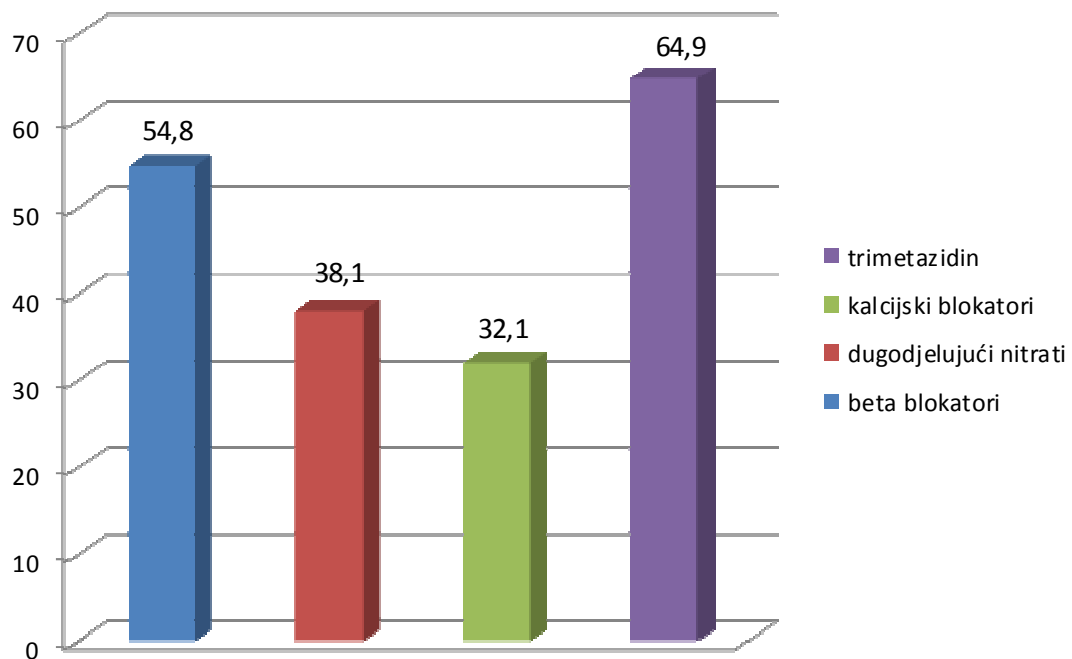
Slika 5. Uzimanje dugodjelujuće antianginozne terapije u pacijenata >65 godina

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji prema spolu prikazana je na *slici* 6. Bilo je ukupno 168 (56%) muških i 132 (44%) ženskih pacijenata.

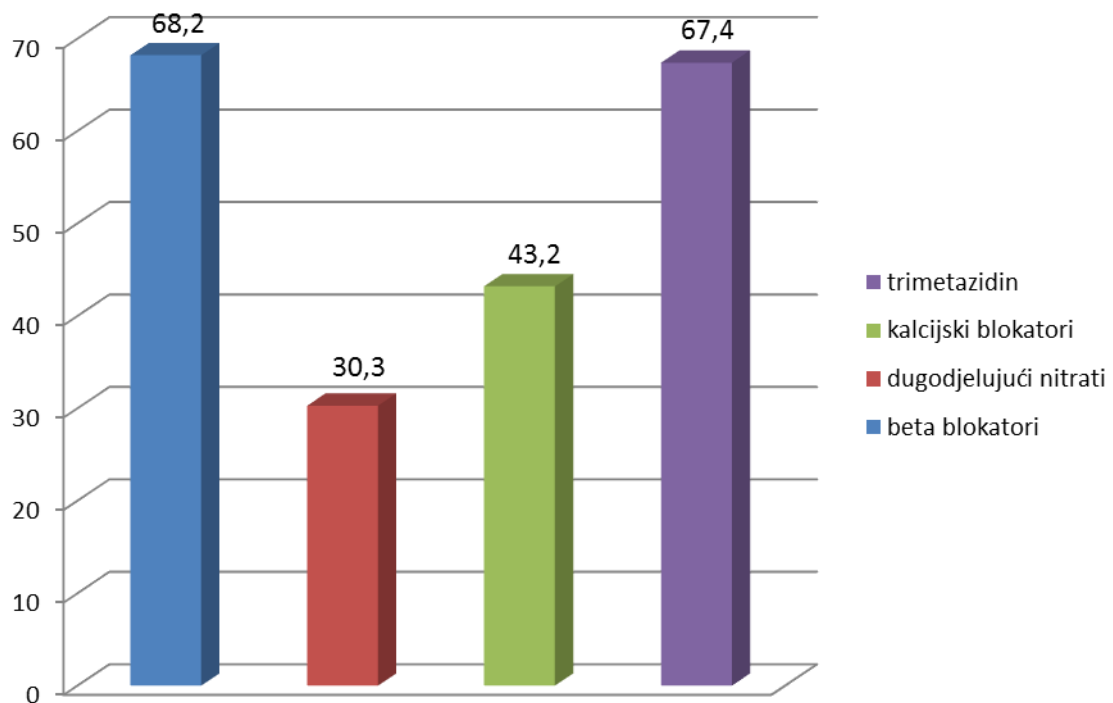


Slika 6. Spol pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio muških pacijenata koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici* 7, a ženskih pacijentica na *slici* 8. Najveći broj muških pacijenata, njih 109 (64,9%) koristilo je trimetazidin, a ženskih 89 (67,4%), ($p=0,644$). 92 (54,8%) muških pacijenata koristilo je beta blokatore, a ženskih 90 (68,2%), ($p=0,018$). Dugodjelujuće nitrate koristilo je 64 (38,1%) muških i 40 (30,3%) ženskih pacijentica ($p=0,159$). Kalcijske blokatore koristilo je 54 (32,1%) muških i 57 (43,2%) ženskih pacijentica ($p=0,049$).

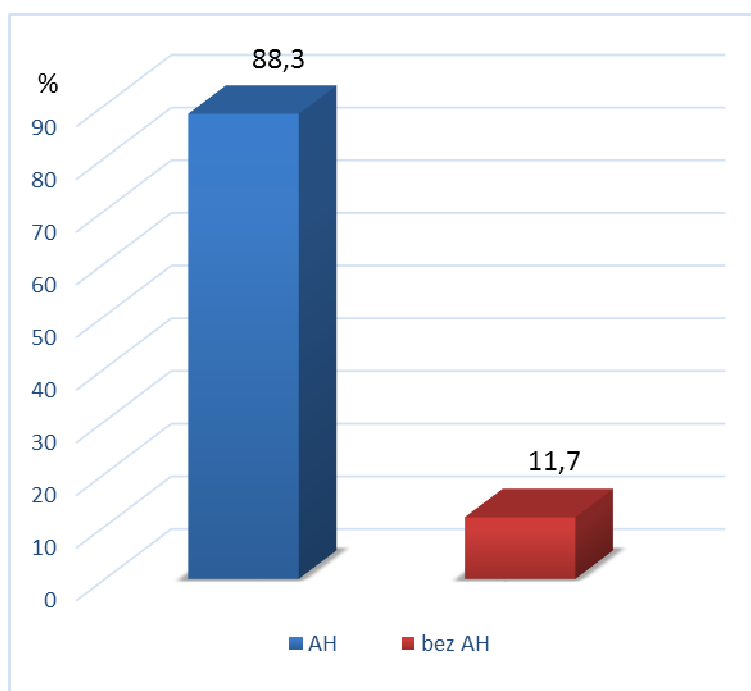


Slika 7. Uzimanje dugodjelujuće antianginozne terapije u muških pacijenata



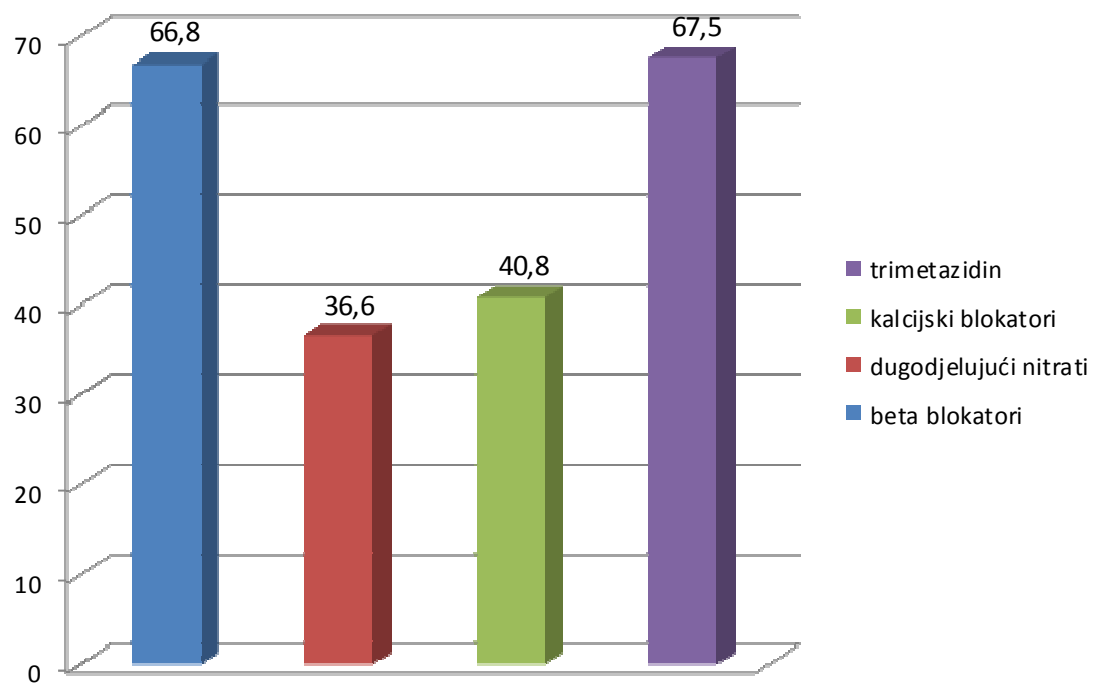
Slika 8. Uzimanje dugodjelujuće antianginozne terapije u ženskih pacijentica

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji s obzirom na prisutnost AH prikazana je na *slici 9*. 265 (88,3%) pacijenata imalo je AH, a njih 35 (11,7%) nije.

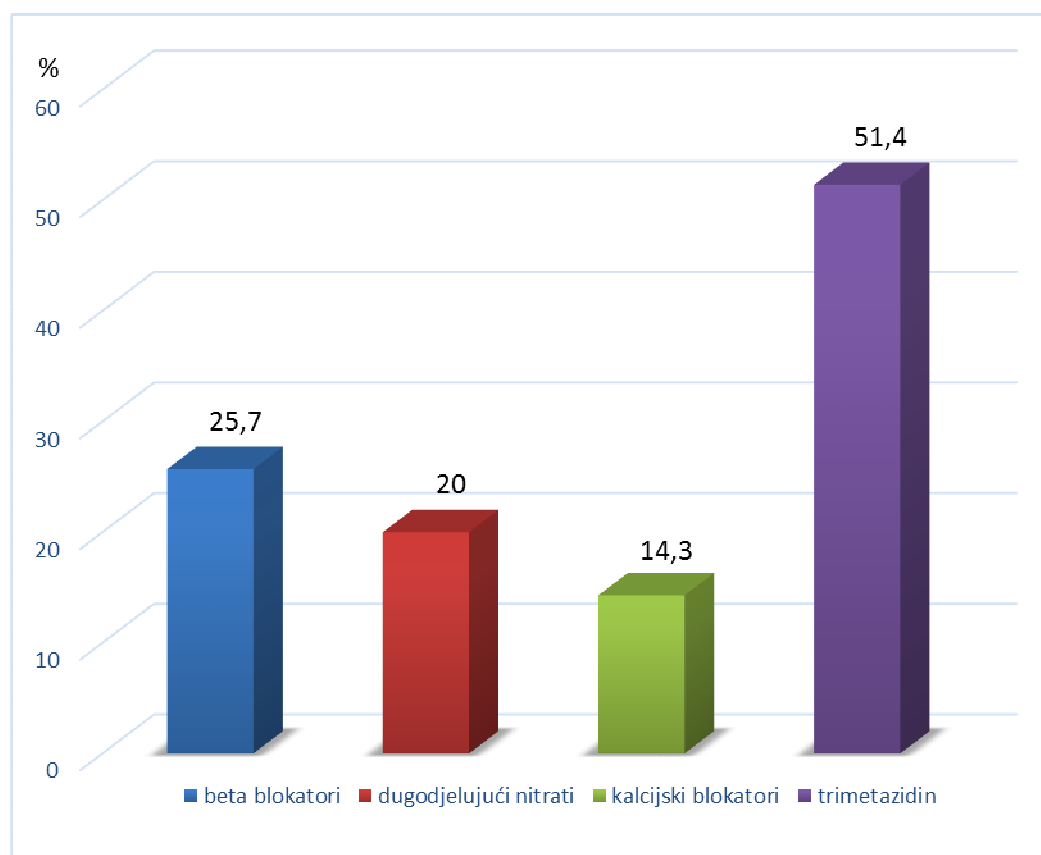


Slika 9. AH u pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata s AH koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 10*, a onih bez AH na *slici 11*. Najveći broj pacijenata s AH, njih 179 (67,5%) koristilo je trimetazidin, dok je isti lijek koristilo 18 (51,4%) pacijenata bez AH ($p=0,059$). Beta blokatore je u prvoj skupini uzimalo 177 (66,8%), a u drugoj 9 (25,7%) pacijenata ($p=0,104$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 108 (40,8%), a u drugoj 5 (14,3%) pacijenata ($p=0,045$). Na posljednjem su se mjestu u prvoj skupini našli dugodjelujući nitrati, u kojoj ih je koristilo 97 (36,6%) pacijenata, dok ih je u drugoj skupini uzimalo 7 (20%) pacijenata ($p=0,052$).

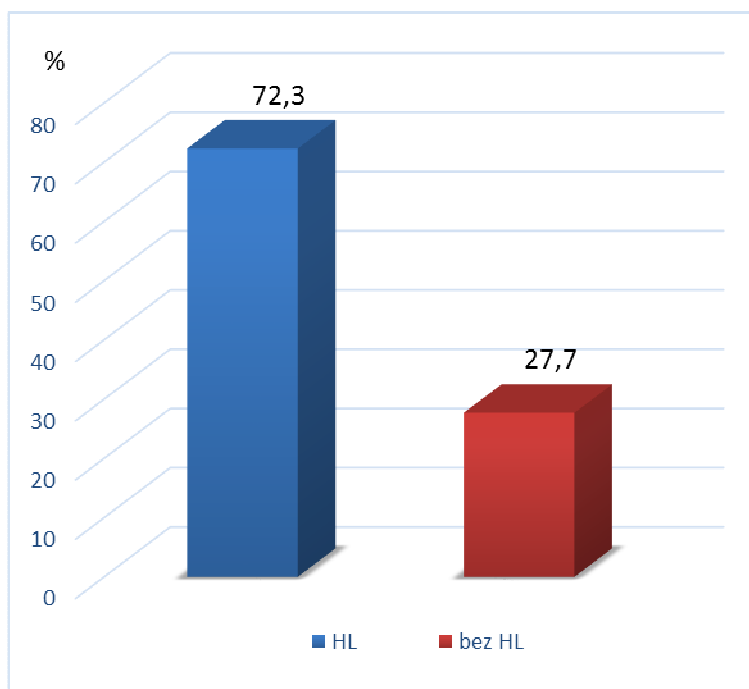


Slika 10. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika s AH



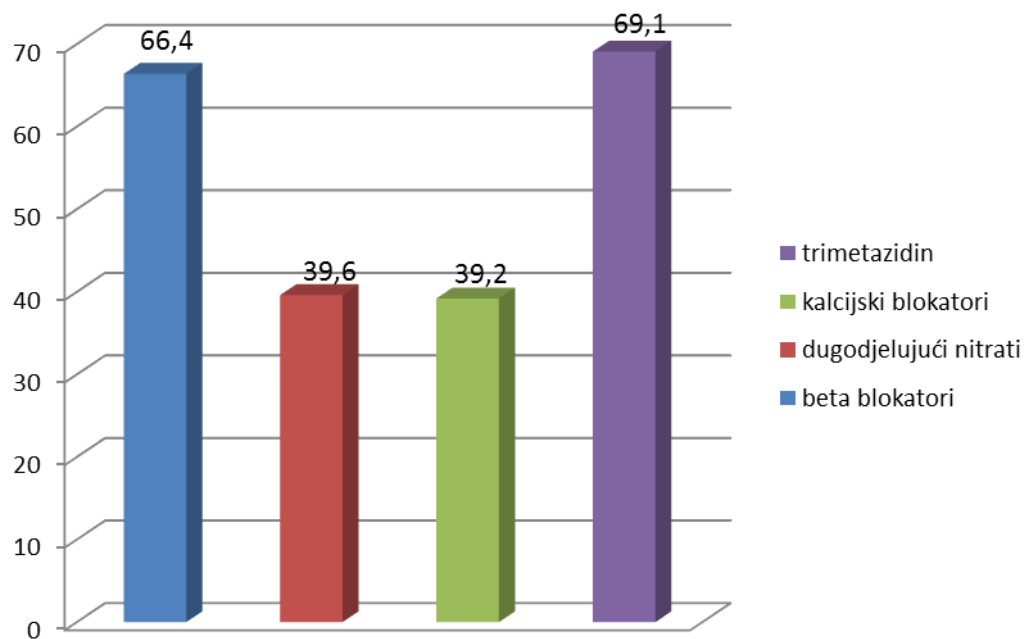
Slika 11. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika bez AH

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji s obzirom na prisutnost HL prikazana je na *slici 12*. 217 (72,3%) pacijenata je imalo HL, a njih 83 (27,7%) nije.

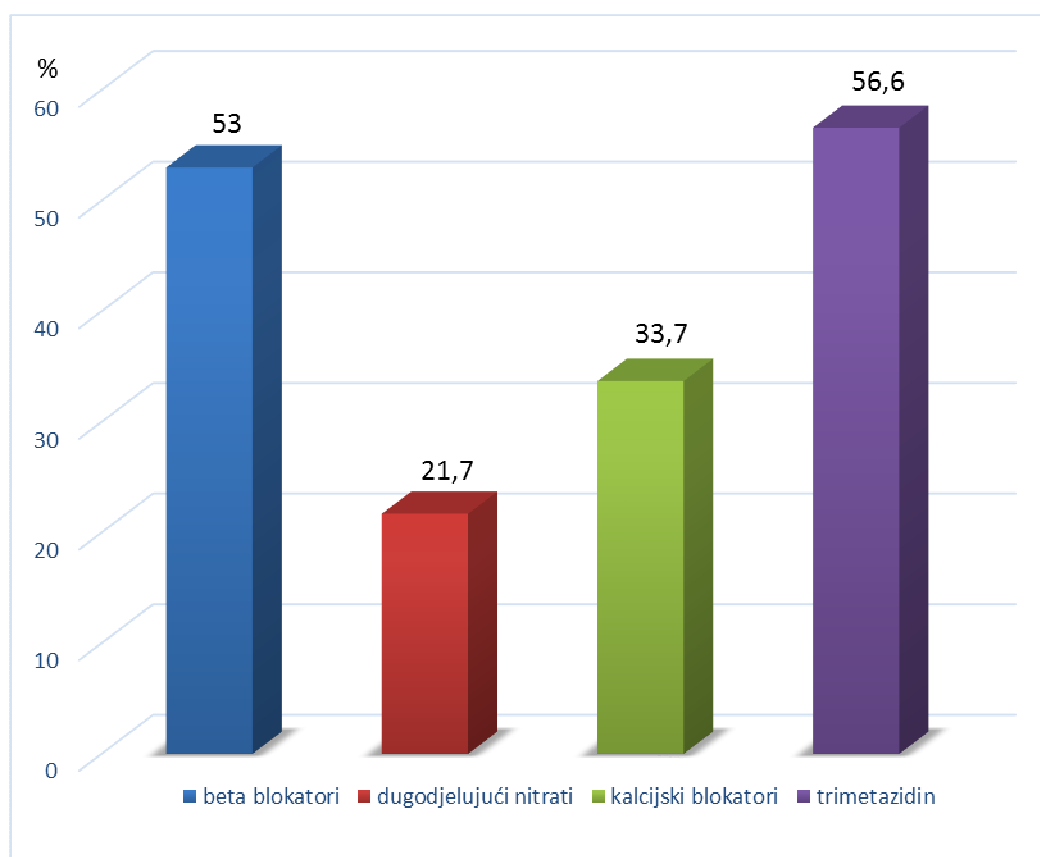


Slika 12. HL u pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata s HL koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 13*, a onih bez HL na *slici 14*. Najveći broj pacijenata s HL, njih 150 (69,1%) koristilo je trimetazidin, dok je isti lijek koristilo 47 (56,6%) pacijenata bez HL ($p=0,041$). Beta blokatore je u prvoj skupini uzimalo 144 (66,4%), a u drugoj 44 (53%) pacijenata ($p=0,033$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 85 (39,2%), a u drugoj 28 (33,7%) pacijenata ($p=0,385$). Dugodjelujuće nitratre je u prvoj skupini uzimalo 86 (39,6%), a u drugoj 18 (21,7%) pacijenata ($p=0,003$).

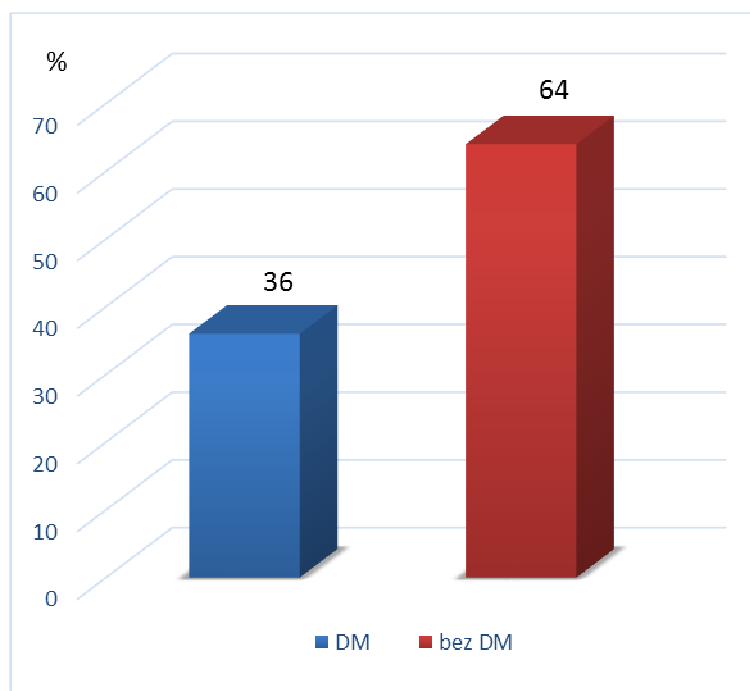


Slika 13. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika s HL



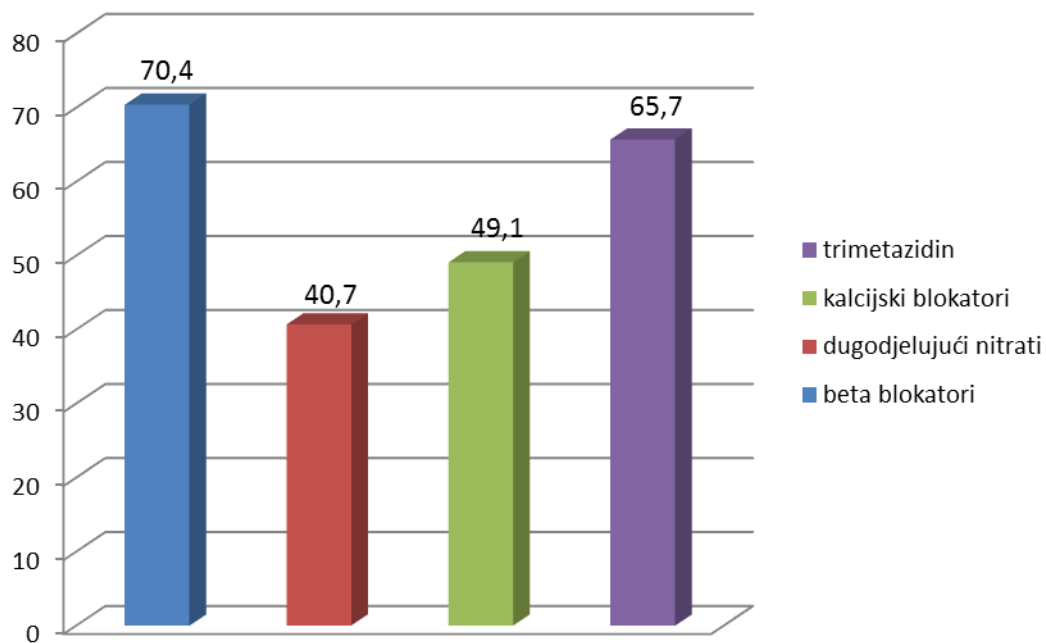
Slika 14. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika bez HL

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji s obzirom na prisutnost DM prikazana je na *slici 15*. 108 (36%) pacijenata je imalo DM, a njih 192 (64%) nije.

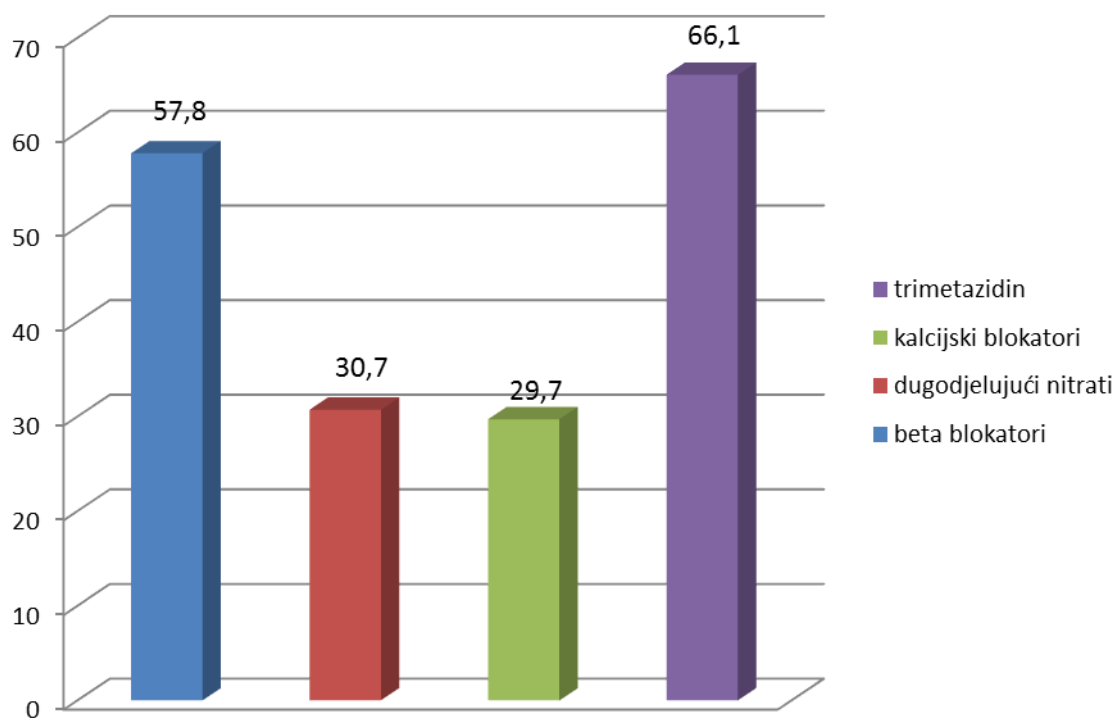


Slika 15. DM u pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata s DM koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 16*, a onih bez DM na *slici 17*. Najveći broj pacijenata s DM, njih 76 (70,4%) koristilo je beta blokatore, dok je isti lijek koristilo 111 (57,8%) pacijenata bez DM ($p=0,031$). Trimetazidin je u prvoj skupini uzimalo 71 (65,7%), a u drugoj 127 (66,1%) pacijenata ($p=0,943$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 53 (49,1%), a u drugoj 57 (29,7%) pacijenata ($p<0,01$). Dugodjelujuće nitrate je u prvoj skupini uzimalo 44 (40,7%), a u drugoj 59 (30,7%) pacijenata ($p=0,080$).

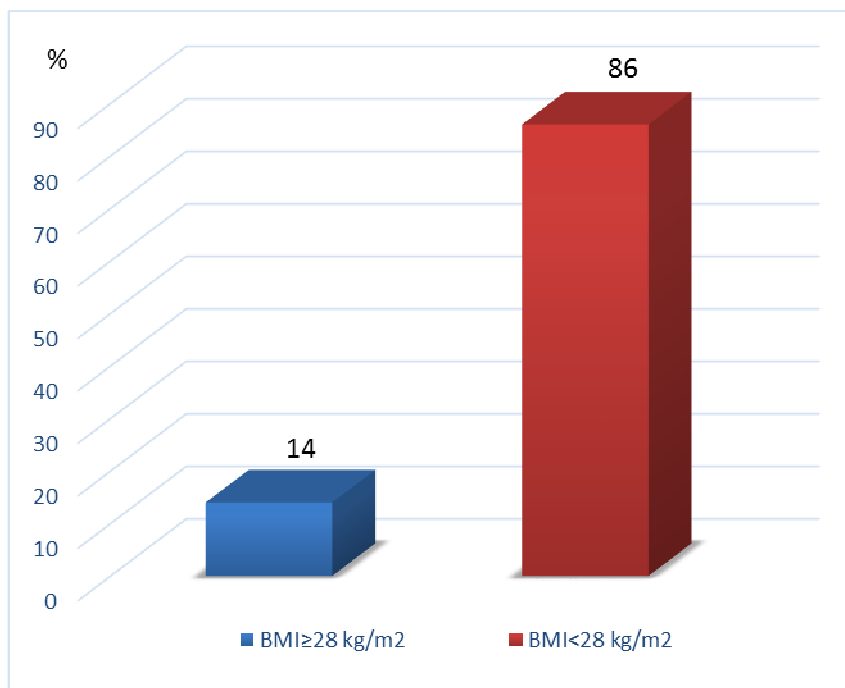


Slika 16. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika s DM



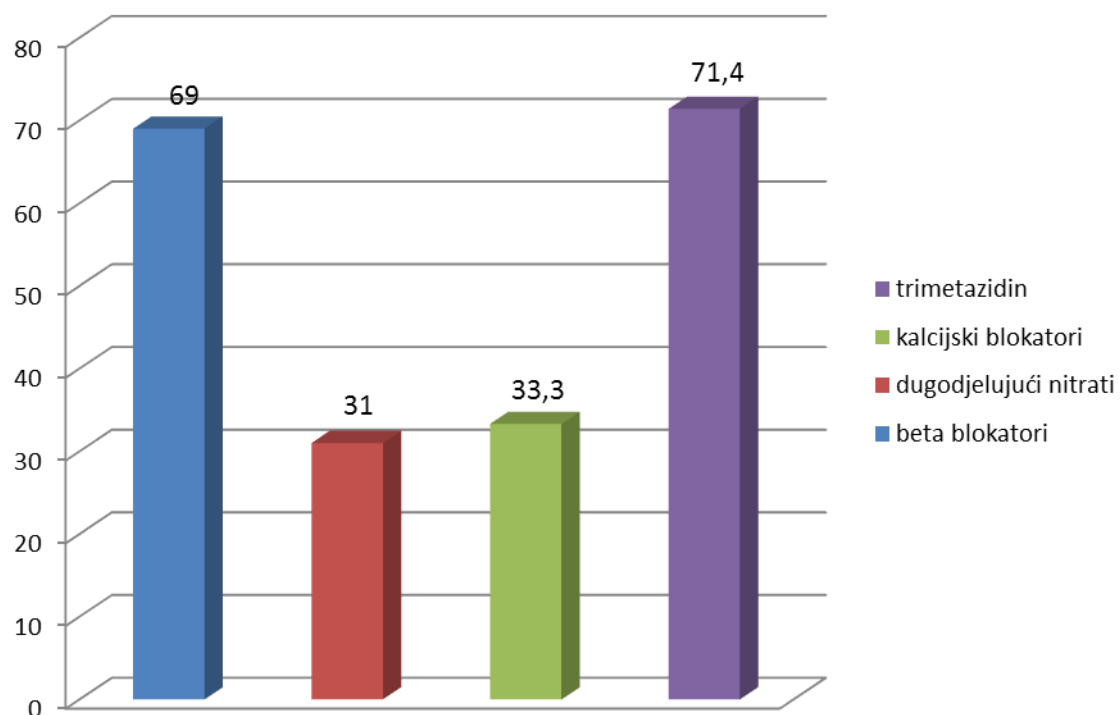
Slika 17. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika bez DM

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji s obzirom na prisutnost BMI ≥ 28 kg/m² prikazana je na *slici 18*. 42 (14%) pacijenta su imala BMI viši ili u vrijednosti od 28 kg/m², a njih 258 (86%) nije.

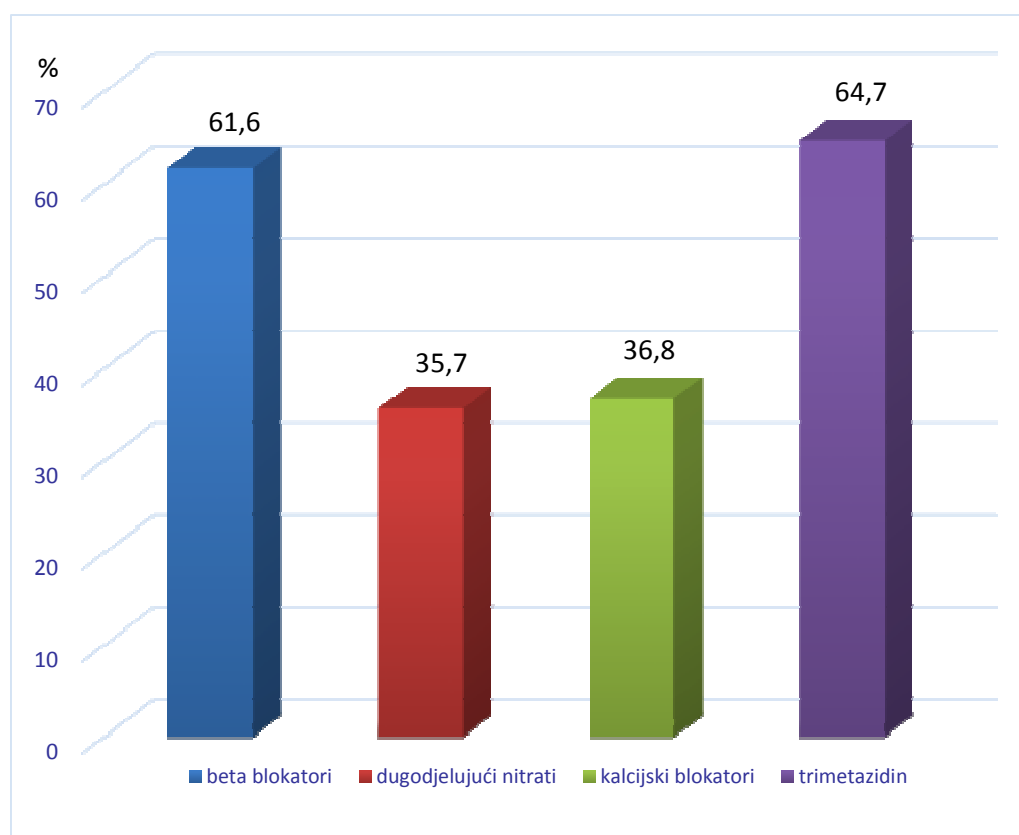


Slika 18. BMI viši ili u vrijednosti od 28 kg/m² u pacijenata pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata s BMI višim ili u vrijednosti od 28 kg/m² koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 19*, a onih s BMI nižim od 28 kg/m² na *slici 20*. Najveći broj pacijenata u prvoj skupini, njih 30 (71,4%) koristilo je trimetazidin, dok je u drugoj skupini isti lijek koristilo 167 (64,7%) pacijenata ($p=0,396$). Beta blokatore je u prvoj skupini uzimalo 29 (69%), a u drugoj 159 (61,6%) pacijenata ($p=0,357$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 14 (33,3%), a u drugoj 95 (36,8%) pacijenata ($p=0,663$). Dugodjelujuće nitrate je u prvoj skupini uzimalo 13 (31%), a u drugoj 92 (35,7%) pacijenta ($p=0,553$).

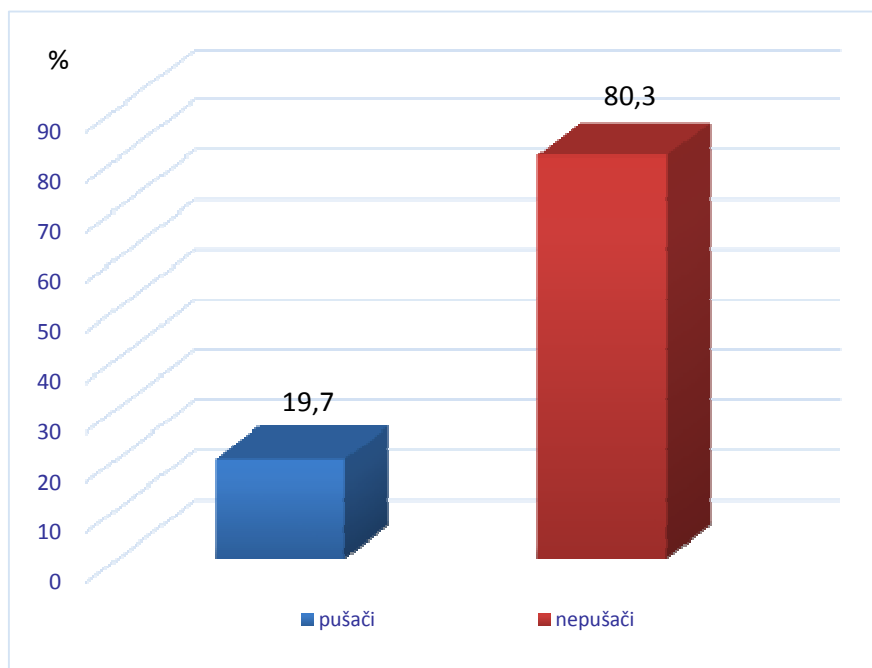


Slika 19. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika s BMI ≥ 28 kg/m²



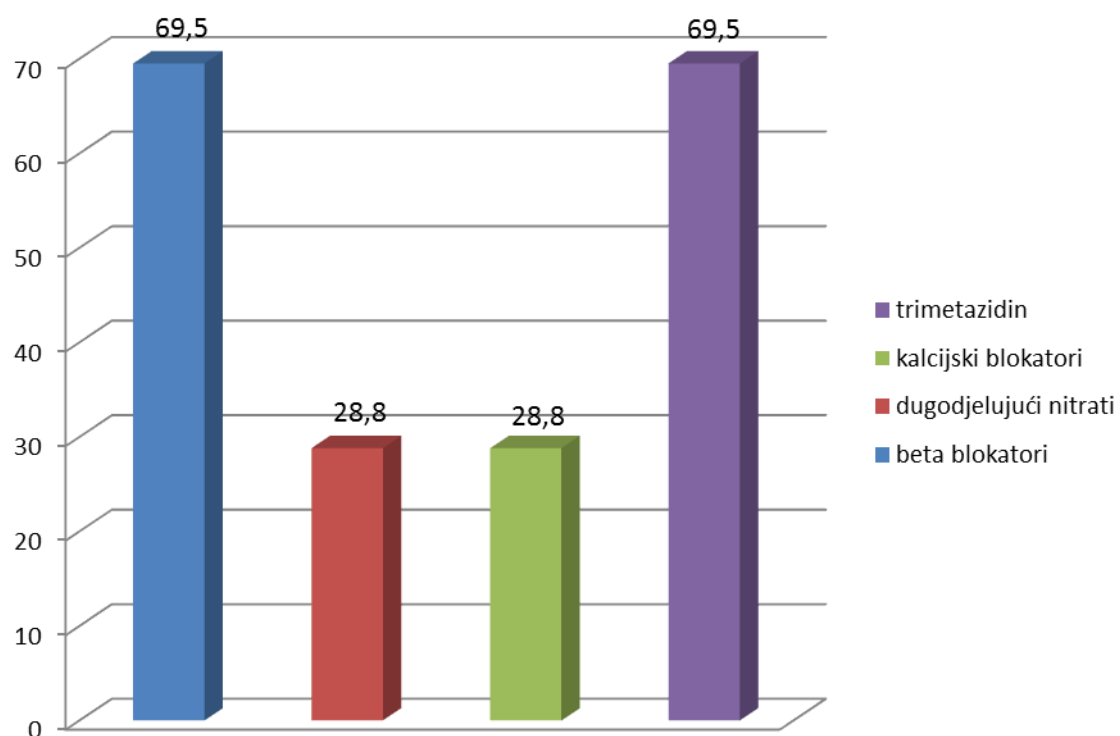
Slika 20. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u bolesnika s BMI < 28 kg/m²

Raspodjela pacijenata podvrgnutih koronarografiji s obzirom na zastupljenost pušača prikazana je na *slici 21*. 59 (19,7%) pacijenata su bili pušači, dok njih 241 (80,3%) nisu.

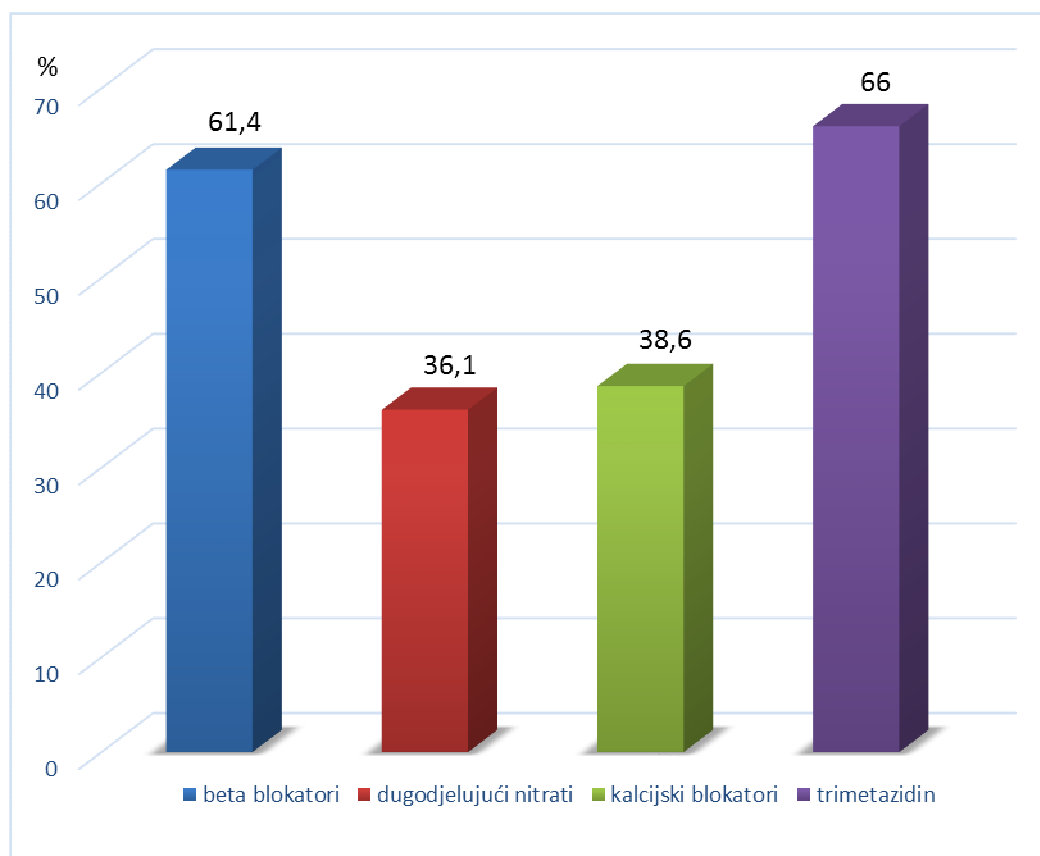


Slika 21. Zastupljenost pušača među pacijentima pri pristupanju koronarografiji

Udio pacijenata pušača koji su uzimali dugodjelujuće antianginozne lijekove prikazan je na *slici 22*, a nepušača na *slici 23*. Beta blokatore je u prvoj skupini koristilo 41 (69,5%), a u drugoj 148 (61,4%) pacijenata ($p=0,249$). Trimetazidin je u prvoj skupini također koristio 41 (69,5%) pacijent, dok ga je u drugoj skupini koristilo 159 (66%) pacijenata ($p=0,608$). Kalcijske blokatore je u prvoj skupini uzimalo 17 (28,8%), a u drugoj 93 (38,6%) pacijenata ($p=0,163$). Dugodjelujuće nitrata je u prvoj skupini uzimalo također 17 (28,8%) pacijenata, za razliku od druge skupine, u kojoj ih je koristilo 87 (36,1%) pacijenata ($p=0,292$).



Slika 22. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u pušača



Slika 23. Učestalost uzimanja dugodjelujuće antianginozne terapije u nepušača

8. RASPRAVA

Ishemijska bolest srca najčešći je razlog za upućivanje bolesnika na invazivnu kardiološku dijagnostiku. Obzirom na prisutnost ishemije u tih bolesnika za očekivati je kako oni uzimaju antiishemijsku terapiju. U ovom smo radu među bolesnicima upućenim na invazivnu koronarnu angiografiju odlučili istražiti moguće razlike u uzimanju antiishemijske terapije, a s obzirom na prisutnost odnosno odsutnost najčešćih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest. Antiishemijska terapija je širok pojam koji obuhvaća različite skupine lijekova. Gledano patofiziološki, antiishemijska terapija u užem smislu je samo ona koja smanjuje potrebe miokarda za kisikom ili povećava njegovu dostupnost. Iz tog razloga odlučili smo istražiti samo razlike u odnosu na uzimanje beta blokatora, kalcijских antagonista, trimetazidina i nitrata, smatrajući upravo te četiri skupine lijekova „antiishemijskom terapijom u užem smislu“. Kao tipični rizični čimbenici za koronarnu bolest odabrani su oni konstitutivni (dob veća ili u vrijednosti od 65 godina i spol) te oni promjenjivi (hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, povećana tjelesna težina i pušenje).

Najprije smo uočili kako bolesnici stariji od 65 godina češće koriste kalcijске blokatore i dugodjelujuće nitrate u odnosu na one mlađe od 65 godina. Uočenu razliku u uzimanju kalcijских blokatora moguće je objasniti češćom pojavom izolirane sistoličke hipertenzije u starijoj dobi. Upravo je izolirana sistolička hipertenzija najčešća indikacija za primjenu kalcijских antagonista. Uočenu razliku u uzimanju dugodjelujućih nitrata teže je objasniti i čini se da za takav nalaz nema opravdanja prema dostupnim suvremenim literaturnim podacima (Mancia et al. 2013).

Uočili smo nadalje kako muškarci rjeđe uzimaju beta blokatore i kalcijске antagoniste u odnosu na žene. Rjeđe uzimanje beta blokatora u muškaraca vjerojatno je posljedica pojave ili straha od pojave erektilne disfunkcije. Eretilna je disfunkcija naime česta nuspojava (i do 25% muškaraca koji uzimaju te lijekove) vezana uz uzimanje beta blokatora, napose u starijoj generaciji tih lijekova (Keene LC et al. 1999). S druge pak strane, češće korištenje kalcijских antagonista u žena nego u muškaraca nije uočeno u dosadašnjim literaturnim podacima te takav podatak možemo smatrati interesatnim i vrijednim daljnjeg istraživanja. Moguće je pak kako je

navedeni nalaz u našoj populaciji slučajan, što isto zahtijeva dodatna istraživanja na većem broju bolesnika.

Proučavajući učestalost korištenja dugodjelujuće antianginozne terapije u pacijenata s AH nađena je statistički značajna razlika u korištenju beta blokatora i kalcijskih blokatora u ovisnosti o AH. Ovakav nalaz ne iznenađuje obzirom na pozitivne učinke beta blokatora u bolesnika s AH i koronarnom bolesti, budući da su to lijekovi koji blokiraju učinke simpatičkog živčanog sustava na srce te time smanjuju rad srca. Jedna velika kohortna studija pokazala je da uvođenje beta blokatora u pacijenata s AH dovodi do znatnog smanjenja kardiovaskularnih bolesti bez značajnih učinaka na smrtnost (Wiysonge et al. 2012). S druge pak strane, i kalcijski blokatori pokazuju iznimno poželjan učinak na snižavanje arterijskog tlaka i širenje koronarnih arterija. Rezultati jedne velike studije također govore u prilog uzimanju kalcijskih blokatora u pacijenata s AH (Conlin & Williams 1998).

Razlika u korištenju beta blokatora, dugodjelujućih nitrata i trimetazidina s obzirom na HL također je bila statistički značajna. Za ovakovu uočenu razliku nema literautrnih podataka koji bi ju potvrdili. Kao takva je podložna dodatnim istraživanjima ili ju je moguće objasniti čistim slučajem.

Analizirajući učestalost uzimanja pojedinih antianginoznih lijekova zaključili smo da je razlika u korištenju beta blokatora i kalcijskih blokatora s obzirom na DM statistički značajna. Od svih antianginoznih lijekova, prema podacima drugih autora, pacijenti bolesnici s DM najčešće koriste beta blokatore (Dunne et al. 2001). Za razliku od neselektivnih beta blokatora, novije generacije (selektivni beta blokatori) nemaju negativan utjecaj na maskiranje hipoglikemije slabljenjem reakcija simpatičkog živčanog sustava u bolesnika s DM, tako da se mogu sigurno primijeniti. Kalcijski blokatori također se smatraju odličnim odabirom u pacijenata s DM, budući da usporavaju napredovanje ateroskleroze i duže vrijeme štite bubrege od progresije kronične bubrežne bolesti (Savage et al. 1991). Kalcijski antagonisti novije generacije, kao lerkandipin, smatraju se posebno sigurnim za korištenje u dijabetičara s obzirom na njihov povoljan hemodinamski učinak na razini glomerula (Burnier M. 2013). Obzirom na sigurnost primjene novijih generacija beta blokatora i kalcijskih antagonista, kao i na veću učestalost hipertenzije u dijabetičara, ovakav nalaz uopće ne iznenađuje (Mancia et al. 2013).

Na kraju nismo pronašli razlike u uzimanju antiishemijskih lijekova s obzirom na pretilost ili pušenje. Potrebno je također naglasiti kako je trimetazidin lijek čije se korištenje u bolesnika koji su naručeni na invazivnu obradu u KB Merkur posebno poticalo od strane nadležnih kardiologa (kao dio jedne zasebne studije). Upravo stoga dobiveni rezultati u odnosu na taj lijek nisu posebice komentirani u ovoj raspravi jer kao takvi nisu smatrani posljedicom prisutnosti pojedinog rizičnog čimbenika, već posljedicom direktne liječničke preporuke.

9. ZAKLJUČCI

Svojim smo istraživanjem pokušali uočiti eventualne razlike u uzimanju antiishemijske terapije u bolesnika upućenih na invazivnu kardiološku obradu. Specifično smo tražili razlike s obzirom na prisutnost pojedinih tipičnih rizičnih čimbenika za koronarnu bolest. Iz prikupljenih podataka uočili smo da te razlike uistinu i postoje. Dio razlika moguće je objasniti specifičnošću populacije zahvaćene pojedinim rizičnim čimbenikom. S druge strane, dio uočenih razlika nije bilo moguće objasniti gore navedenim specifičnostima. Jednako tako te razlike najčešće nije bilo moguće pronaći u dostupnim literaturnim podacima. Takva nam se zapažanja čine posebno vrijednima te vjerojatno zahtijevaju dodatna klinička istraživanja na većem uzorku bolesnika.

Zaključno je moguće reći kako se bolesnici koji dolaze na invazivnu kardiološku obradu razlikuju s obzirom na uzimanje antiishemijske terapije. Dobar dio tih razlika moguće je objasniti njihovim rizičnim profilom, no neke od uočenih razlika potrebno je dodatno istražiti.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru dr. sc. Tomislavu Letiloviću na uloženom vremenu i trudu, stručnom usmjeravanju, kao i na svesrdnoj otvorenosti i pomoći prilikom pisanja ovog rada. Upravo sam radi njega uspjela provesti u djelo svoj prvi stručni rad, te time stekla vrijedno iskustvo, na temelju kojega ću se moći lakše i sigurnije snalaziti pri pisanju sljedećih radova.

Također zahvalu dugujem doktoru Matiji Markoviću, specijalizantu kardiologije koji mi je iznimno pomogao pri izradi kompjutorske tablice te me naučio ispravno se koristiti njome.

Jedno veliko hvala upućujem svojim najboljim prijateljima Kristini, Vedranu i Maji, kao i svom dečku Deniju na velikoj podršci i savjetima oko tehničke izrade rada, bez kojih bi se sati pisanja rada itekako odužili u noć.

Svoju najveću zahvalu dugujem svojim roditeljima Hrvoju i Nadi, kao i sestri Emi koji su sve ove godine studija imali neograničeno razumijevanje za moje neodgodive potrebe i bili mi vječna podrška, bez koje zasigurno ne bih ovako daleko dogurala u životu.

11. LITERATURA

Abdul-Khader A (2009) Lipid Profile and Antihypertensive Drugs. *Al-Kindy Col Med J* 5:1-4

Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R et al. (2005) Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 353:1889-1898

Assali AR, Brosh D, Vaknin-Assa H et al. (2006) The impact of circadian variation on outcomes in emergency acute anterior myocardial infarction percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 67:221-225

Bertolotti M, Maurantonio M, Gabii C, Anzivino C, Carulli N (2005) Review article: hyperlipidaemia and cardiovascular risk. *Aliment Pharmacol Ther* 22:28-30

Bodis J, Boncz I, Kriszbacher I (2009) Permanent stress may be the trigger of an acute myocardial infarction on the first work-day of the week. *Int J Cardiol* 423-425

Bolego C, Poli A, Paoletti R (2002) Smoking and gender. *Cardiovascular Research* 53:568-576

Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby P (2012) *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* 9th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders

Borders TF, Rohrer JE, Cardarelli KM (2006) Gender-Specific Disparities in Obesity. *J Community Health* 31:57-68

Bory M, Pierron F, Panagides D et al. (1996) Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long term of follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 17:1015-1021

Brännström J1, Hamberg K, Molander L, Lövheim H, Gustafson Y (2011) Gender disparities in the pharmacological treatment of cardiovascular disease and diabetes

mellitus in the very old: an epidemiological, cross-sectional survey. *Drugs Aging* 28:993-1005

Bugiardini R, Bairey Merz CN (2005) Angina with „normal“ coronary arteries: A changing philosophy. *JAMA* 293:477-484

Burnier M (2013) Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Curr Med Res Opin* 29:1727-1735

Camici PG, Pagani M (2006) Cardiac nociception. *Circulation* 114:2309-2312

Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productive losses – United States. *JAMA* 301:593-594

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. (2003) ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 16:1091-1095

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 289:2560-2571

Conlin PR, Williams GH (1998) Use of calcium channel blockers in hypertension. *Adv Intern Med* 43:533-562

De Bacquer D1, Dallongeville J, Heidrich J, Kotseva K, Reiner Z, Gaita D, Prugger C, Wellmann J, Wood D, De Backer G, Keil U (2010) Management of overweight and obese patients with coronary heart disease across Europe. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 17:447-454

Doumas M, Papademetriou V, Faselis C, Kokkinos P (2013) Gender differences in hypertension: myths and reality. *Curr Hypertens Rep* 15:321-330

Dunne F, Kendall MJ, Martin U (2001) Beta-blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: is there a role? *Drugs* 4:429-435

Everage NJ, Linkletter CD, Gjelsvik A, McGarvey ST, Loucks EB (2014) Social and Behavioral Risk Marker Clustering Associated with Biological Risk Factors for Coronary Heart Disease: NHANES 2001–2004. *Biomed Res Int*

Frishman WH (2008) Fifty years of beta-adrenergic blockade: A golden era in clinical medicine and molecular pharmacology. *Am J Med* 121:933-934

Gale EA, Gillespie KM (2001) Diabetes and gender. *Diabetologia* 44:3-15

Giugliano RP, Braunwald E (2009) The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54:1544-1555

Giuseppe M, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM et al. (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219

Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J et al. (2005) Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 294:334-341

Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. (2012) ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline

and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 126:875-910

Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD et al. (2004) Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: Results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung and Blood Institute – Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 109:2993-2997

Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ et al. (2006) Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: Results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 27:1408-1415

Keene LC, Davies PH (1999) Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug React. Toxicol Rev* 18:5–24

Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH et al. (2003) ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging). *Circulation* 108:1404-1418

Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. (2011) ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 124:574-651

Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. (2010) Heart disease and stroke statistics – 2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 121:948-954

Lunet N1, Barros H (2002) Gender differences in the treatment of hypertension: a community based study in Porto. Rev Port Cardiol 21:7-19

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur J Cardiol 2013;34:2159-2219

Mayer S, Hillis LD (1998) Prinzmetal's variant angina. Clin Cardiol 21:243-246

Moon JC, De Arenaza DP, Elkington AG et al. (2004) The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: A cardiovascular magnetic resonance study. J Am Coll Cardiol 44:557-582

Mora S, Lee JM, Buring JE, Ridker PM (2006) Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. JAMA 295:1412-1419

Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Papadimitriou L, Chrysoshoou C, Giotsas N, Toutouza M, Stefanadis C (2008) Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. Atherosclerosis 199:402-407

Qin C, Du JQ, Tang JS et al. (2009) Bradykinin is involved in the mediation of cardiac nociception during ischemia through upper thoracic spinal neurons. Curr Neurovasc Res 6:89-94

Ramratnam M, Selzer F, Kliner D, Toma C, Khandhar S, Kelsey S, Williams D, Marroquin O, Mulukutla S (2012) TCT-662 One Year Outcomes Following PCI in Patients with Asymptomatic CAD: A Report from the NHLBI Dynamic Registry. J Am Coll Cardiol 60:192-193

Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (2006) Farmakologija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga

Rodríguez Padial L (2009) Clinical benefits of trimetazidine in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. Heart Metab 45:26-29

Savage S, Miller LA, Schrier RW (1991) The future of calcium channel blocker therapy in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 18:19-24

Silva C, Cacciavillani L, Corbetti F et al. (2009) Natural time course of myocardial infarction at delayed enhancement magnetic resonance. *Int J Cardiol*

Stone NJ (1994) Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 78:117-141

Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, Gebara O, Rossini P, Fini M, Volterrani M, Rosano GM (2004) Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 20:1814-1821

Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B (2003) *Interna medicina – Treće promijenjeno i dopunjeno izdanje*. Zagreb: Naklada Ljevak

Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH (2012) Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 8

Yawn BP, Wollan PC, Yawn RA, Jacobsen SJ, Roger V (2007) The gender specific frequency of risk factor and CHD diagnoses prior to incident MI: A community study. *BMC Family Practice* 8:18

Zipes D, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (2005) *Braunwald's Heart Disease* 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 24. rujna 1989. godine u Zagrebu. Pohađala sam XVI. jezičnu gimnaziju te sam 2008. godine maturirala s priznanjem za najboljeg studenta generacije. Iste sam godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, na kojem sam trenutno studentica šeste godine. U ožujku 2014. godine sudjelovala sam na Petom međunarodnom kongresu Društva nastavnika obiteljske/opće medicine (DNOOM) u Zagrebu na temu „Bol-peti vitalni znak“, te s kolegicom obranila poster pod nazivom „Dorzalgiya-rendgen: da ili ne?!“. Od travnja 2014. godine sudjelujem u tek započetoj pilot-studiji koja razmatra utjecaj stresa na tjelesne i psihičke promjene u maturanata neposredno pred državnu maturu. Zadnje dvije godine sam demonstratorica iz kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu Odjela za kardiologiju, pod vodstvom svog mentora, dr. sc. Tomislava Letilovića.

Cijeli život se aktivno bavim plesom te sudjelujem na raznim državnim natjecanjima. Aktivno govorim engleski i njemački jezik, iz kojeg imam položen DSD (*Deutsches Sprachdiplom*) ispit, priznat kao položena jezikovna razlika na internacionalnoj razini.

Moje područje interesa je raznoliko, a ponajviše obuhvaća ples, kojim se namjeravam baviti cijelog života, knjige, filmove i kazališta. Svoje slobodno vrijeme obožavam provoditi s obitelji i prijateljima. S medicinskog aspekta, iznimno sam zainteresirana za internu medicinu, a od preostalih grana u kojima se jednog dana mogu zamisliti istaknula bih pedijatriju, ginekologiju i porodništvo, te kirurgiju.