

Akutna okluzija koronarne arterije kao pretkazatelj ishoda bolesnika s akutnim infarktom miokarda

Krčmar, Tomislav

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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:105:147084>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Krčmar

**AKUTNA OKLUZIJA KORONARNE ARTERIJE KAO
PRETKAZATELJ ISHODA BOLESNIKA S AKUTNIM
INFARKTOM MIOKARDA**

DISERTACIJA



Zagreb, 2019.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Krčmar

**AKUTNA OKLUZIJA KORONARNE ARTERIJE KAO
PRETKAZATELJ ISHODA BOLESNIKA S AKUTNIM
INFARKTOM MIOKARDA**

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*.

Mentor: doc. dr. sc. Nikola Bulj, dr. med.

SADRŽAJ

1. UVOD I SVRHA RADA.....	1
1.1. Epidemiologija akutnog infarkta miokarda	1
1.2. Rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih bolesti	2
1.2.1. Podjela rizičnih čimbenika.....	2
1.2.2. Spol	2
1.2.3. Nasljeđe.....	2
1.2.4. Pušenje	3
1.2.5. Dislipidemija.....	3
1.2.6. Pretilost	3
1.2.7. Arterijska hipertenzija.....	4
1.2.8. Šećerna bolest	4
1.2.9. Psihosocijalni faktori	4
1.3. Definicija akutnog infarkta miokarda	5
1.3.1. Univerzalna definicija infarkta miokarda	5
1.3.2. Klinička primjena univerzalne defincije IM	7
1.4. Patofiziološki mehanizmi.....	8
1.5. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda.....	9
1.6. Elektrokardiografski obrazac infarkta miokarda.....	10
1.7. Angiografija koronarnih arterija i perkutana koronarna intervencija	11
1.7.1. Dijagnostička angiografija koronarnih arterija	11
1.7.2. Perkutana koronarna intervencija (PCI).....	12
1.8. Liječenje infarkta miokarda	13
1.8.1. Liječenje u akutnoj fazi.....	13
1.8.1.1. Prehospitalno liječenje	14
1.8.1.2. Odabir strategije reperfuzije za bolesnike sa STEMI	15
1.8.1.3. Strategija liječenja bolesnika sa NSTEMI	15
1.8.1.4. Intervencijsko liječenje STEMI	16
1.8.1.5. Intervencijsko liječenje NSTEMI	17
1.8.1.6. Periproceduralna farmakoterapija	17
1.8.1.7. Fibrinoliza	18
1.8.2. Farmakoterapija i dugoročno liječenje.....	19
1.8.2.1. Acetilsalicilna kiselina	19
1.8.2.2. Inhibitori P2Y ₁₂	19
1.8.2.3. Blokatori beta adrenergičkih receptora	19

1.8.2.4. Hipolipenijska terapija	20
1.8.2.5. Blokatori RAAS sustava	20
1.8.2.5. Modifikacija životnih navika i čimbenika rizika	21
1.9. Prognoza bolesnika s infarktom miokarda.....	21
1.9.1. Kratkoročni ishodi	22
1.9.2. Dugoročni ishodi.....	23
1.10. Svrha rada	25
2. HIPOTEZA.....	25
3. CILJEVI.....	25
4. ISPITANICI I METODE.....	26
4.1. Plan istraživanja	26
4.2. Definicije.....	26
4.3. Ispitanici.....	29
4.4. Metode	29
4.5. Statistička analiza.....	30
5. REZULTATI.....	31
5.1. Demografski podatci i kliničke karakteristike bolesnika uključenih u studiju	31
5.2. Rizični čimbenici i medikamentna terapija ispitanika prije hospitalizacije.....	34
5.3. Laboratorijski nalazi	36
5.4. Proceduralni podatci vezani uz PCI.....	38
5.5. Mortalitet okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda	39
5.5.1. Opća smrtnost	39
5.5.2. Kardiovaskularna smrtnost	40
5.5.3. Kratkoročna smrtnost.....	42
5.6. Smrtnost STEMI i non-ST ACS	44
5.6.1. Opća smrtnost	44
5.6.2. Kardiovaskularna smrtnost	45
5.6.3. Kratkoročna smrtnost.....	47
5.7. Odnos dugoročne opće smrtnosti bolesnika sa STEMI i non-ST ACS s okluzijom koronarne arterije	49
5.8. Smrtnost bolesnika s T1MI i T2MI	51
5.8.1. Opća smrtnost	51
5.8.2. Kardiovaskularna smrtnost	53
5.8.3. Kratkoročna smrtnost.....	55
5.9. Univarijantna Coxova regresija za okluziju koronarne arterije	56
5.10. Multivarijantna Coxova regresija	57
6. RASPRAVA	67

6.1. Okluzivni i neokluzivni infarkt miokarda.....	67
6.2. Mortalitet okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda	68
6.3. Mortalitet STEMI i non-ST ACS.....	69
6.3.1. Odnos prisutnosti akutno okludirane koronarne arterije prema mortalitetu STEMI i non-ST ACS	71
6.4. Mortalitet bolesnika s T1MI i T2MI.....	73
6.5. Neovisni prediktori mortaliteta	74
6.5.1. Periferna arterijska bolest	74
6.5.2. Ventrikularna tahikardija	75
6.5.3. Anemija.....	76
6.5.4. Valvularne greške	77
6.5.5. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	78
6.5.6. Glikemija.....	78
6.6. Snaga i ograničenje studije	79
7. ZAKLJUČCI.....	79
7.1. Doprinos studije	80
8. SAŽETAK	81
9. SAŽETAK na engleskom jeziku	82
10. POPIS LITERATURE	83
11. BIOGRAFIJA	107

POPIS KRATICA

AIM – akutni infarkt miokarda

CI – confident interval (granice pouzdanosti)

EFLV – e젝cijska frakcija lijevog ventrikula

GRACE – Global registry of Acute Coronary Events

GUK – glukoza u krvi

HR – hazard ratio

IM – infarkt mokarda

IQR – interkvartilni raspon

KBS – koronarna bolest srca

NOIM – neopstruktivni infarkt miokarda (infarkt miokarda bez okluzije arterije)

non-ST ACS – akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije

NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST-elevacije

OIM – opstruktivni infarkt miokarda (infarkt miokarda s okluzijom arterije)

PAB – periferna arterijska bolest

PCI – perkutana koronarna intervencija

STEMI – akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom

SYNTAX – SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus nad cardiac surgery

T1M4b – tip 4b infarkta miokarda

T1MI – tip 1 infarkta miokarda

T2MI – tip 2 infarkta miokarda

T3MI – tip 3 infarkta miokarda

T4aMI – tip 4a infarkta miokarda

T5MI – tip 5 infarkta miokarda

VF – ventrikulska fibrilacija

VT – ventrikulska tahikardija

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Epidemiologija akutnog infarkta miokarda

Jedan od najvećih zdravstvenih problema i problema javnoga zdravstva i dalje je akutni infarkt miokarda (AIM) – najčešći pojedinačni uzrok smrti u razvijenim zemljama¹. Svake godine više od sedam milijuna bolesnika umire od koronarne bolesti srca (KBS), što je oko 12,8 % od ukupnoga broja umrlih u svijetu². Napretkom suvremene kardiologije u smislu prevencije i liječenja bolesnika postoji tendencija smanjenja broja smrti uzrokovanih KBS-om u posljednja tri desetljeća u Europi³.

U državama članicama Europske unije može se zamijetiti da je KBS danas odgovoran za smrt oko 1,8 milijuna ljudi u Europi što je oko 20 % svih umrlih godišnje⁴.

Novo u obrascu pojavljivanja infarkta miokarda (IM) povećanje je postotka akutnog infarkta miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI) u odnosu na akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI)^{5,6}.

Na osnovi podataka objavljenih u časopisu *Euro Heart J* iz 2010. god., razvidno je da incidencija STEMI varira između 43 do 144 na 100 000 bolesnika godišnje⁷. Epidemiološki podatci za AIM u SAD-u sadržavaju slične obrasce smanjenja incidencije STEMI dok je pojavnost NSTEMI stabilna. Posljednjih godina postaje očigledniji populacijski uzorak pojavljivanja STEMI u sve mlađih bolesnika dok je pojavnost NSTEMI u prosjeku više vezana uz populaciju starije životne dobi⁸. U većem broju publikacija objavljenih posljednjih godina prati se pad u ranom i kasnom mortalitetu, koji se može objasniti kao posljedica sve bolje reperfuzijske terapije i razvijenih mreža akutne primarne perkutane koronarne intervencije (PCI)^{4,9,10}.

Međutim, unatoč vrlo dobrim rezultatima liječenja, i dalje je smrtnost u apsolutnim vrijednostima visoka. Bolnička smrtnost u Europi varira od 4 do 12 %, ovisno o zemlji¹¹, dok je jednogodišnja smrtnost za STEMI^{12,13} oko 10 % i nešto viša za NSTEMI¹⁴.

1.2. Rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih bolesti

1.2.1. Podjela rizičnih čimbenika

Rizični čimbenici za nastanak kardiovaskularnih bolesti rezultat su brojnih epidemioloških studija koje se godinama provode na velikim populacijskim skupinama. Za njih je karakteristično da su specifični za svakog pojedinca, a proizlaze kao sastavni dio biološkog procesa starenja, kroničnih nezaraznih bolesti ili određenih životnih navika. Njihov ukupni utjecaj na nastanak ateroskleroze nije zbroj nego umnožak utjecaja svakog pojedinačnog čimbenika.

Čimbenike rizika za nastanak aterosklerotske kardiovaskularne bolesti možemo podijeliti na nemodificirajuće i modifikirajuće. U nemodificirajuće čimbenike rizika uključeni su: obiteljsko nasljeđe, dob, spol, rasa i karakteristika upalnog odgovora bolesnika, a u modifikirajuće: arterijska hipertenzija, dislipidemija, mikroalbuminurija, dijabetes melitus te rizični čimbenici koji su vezani uz životni stil i također su modifikirajući: tjelesna masa, pušenje, konzumacija alkohola, izloženost stresu, tjelesna neaktivnost i prehrambene navike te neki od psihosocijalnih faktora koji su povezani i sa stilom života¹⁵.

Osim ovih klasičnih rizičnih čimbenika danas se sve više raspravlja i o kliničkim stanjima i bolestima koje dodatno mogu modificirati tijekom ateroskleroze pa na taj način utječu i na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet kao što su: kronična bubrežna bolest, influenza, periodontitis, liječenje pojedinih malignih bolesti, autoimune bolesti i liječenje, sindrom opstruktivne apneje tijekom spavanja, erektilna disfunkcija⁸⁰.

1.2.2. Spol

Muškarci imaju povećani rizik za aterosklozu od žena generativne dobi. Zna se kako razvoj ateroskleroze kod žena „kasni” desetak godina za muškarcima, a što se objašnjava protektivnim djelovanjem estrogena. Valja naglasiti kako je rizik žena u menopauzi gotovo podjednak riziku muškaraca iste dobi. Teorije o protektivnom djelovanju hormonskog nadomjesnog liječenja u postmenopauzi nisu dokazane¹⁶⁻¹⁸.

1.2.3. Nasljeđe

Nasljeđe se također smatra rizičnim čimbenikom otkad je primijećeno kako postoji nasljedna sklonost za aterosklozu i to naročito koronarnih arterija. Značajnim rizičnim

čimbenikom nasljeđe se smatra ako u obitelji postoji podatak o kardiovaskularnoj ateroskleroznoj bolesti koja se manifestira u muškaraca prije 55. godine, a u žena prije 65. Teško je procijeniti je li nasljeđe neovisan čimbenik rizika zbog genetske komponente koju još treba otkriti ili zbog nasljednih osobina koje predstavljaju kronične bolesti kao samostalni rizični čimbenik, primarno arterijska hipertenzija i dislipidemija¹⁹⁻²¹.

1.2.4. Pušenje

Pušenje je neovisni rizični čimbenik za razvoj ateroskleroze te posljedično, koronarne, cerebrovaskularne i naročito periferne arterijske bolesti. Iz rezultata INTERHEART studije razvidno je da je rizik razvoja IM dvostruko veći kod bolesnika koji su pušači ili bivši pušači u usporedbi s nepušačima. U razvijenim zemljama u Europi puši oko petina stanovnika uz tendenciju pada u posljednjih dvadesetak godina, osim u skupini djevojčica u pubertetskoj dobi gdje se bilježi porast. Upravo duhanski dim, različitim patofiziološkim procesima (oštećenje endotela, povišenje fibrinogena u plazmi, povećanje agregabilnosti trombocita) doprinosi aterogenezi, a ona je izražena i u pasivnih pušača. Rizik razvoja koronarne bolesti izravno ovisi o broju popušanih cigareta te o duljini pušenja tijekom života²²⁻²⁴.

1.2.5. Dislipidemija

O rezultatima utjecaja dislipidemije na nastanak ateroskleroze i posljedično IM vjerojatno se zna najviše. Prema podacima Framingamske studije, bolesnici koji imaju niže razine LDL-a i više razine HDL kolesterola, imaju veći rizik za razvoj koronarne bolesti. Također je poznato i da povećana koncentracija lipoproteina predstavlja neovisni rizik za nastanak ateroskleroze. Smatra se kako je za generaliziranu aterosklerozu jednako važan rizični čimbenik kao i pušenje²⁵⁻²⁷.

1.2.6. Pretilost

Abdominalni tip pretilost povezan je s dvostruko većim rizikom za razvoj koronarne bolesti od bolesnika koji nisu bili pretili, i to kao samostalni čimbenik i posredno, kao čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i dislipidemije²⁸.

1.2.7. Arterijska hipertenzija

Važnost utjecaja arterijske hipertenzije, uz dislipidemiju, predstavlja najvažniji rizični čimbenik za aterosklerozu. Rizik razvoja ateroskleroze i posljedičnog infarkta miokarda izravno je povezan s vrijednošću arterijskog tlaka. Poznata je činjenica kako svaki porast prosječnog sistoličkog tlaka za 20 mmHg ili dijastoličkog tlaka za 10 mmHg, udvostručuje rizik za razvoj koronarne bolesti. Prema podacima INTERHEART studije oko 22 % bolesnika u zapadnoj Europi i 25 % bolesnika u srednjoj i istočnoj Europi s AIM-om bilo je izravno povezano s arterijskom hipertenzijom. Utjecaj arterijske hipertenzije na razvoj ateroskleroze podjednak je u muškaraca i žena, a objašnjava se mehaničkim oštećenjem endotela, dominantno na mjestima gdje se mijenja tok krvi, primjerice na račvištu arterija²⁹⁻³².

1.2.8. Šećerna bolest

Šećerna bolest, ovisna i neovisna o inzulinu, povećava rizik koronarne bolesti i to 3 puta u usporedbi s bolesnicima bez šećerne bolesti, a smrtnost dijabetičara od koronarne bolesti deset je puta viša od nedijabetičara. To se objašnjava s nekoliko procesa: dislipidemija koja obično prati dijabetes (naročito hipertrigliceridemija), oštećenje endotela izravno povezano s hiperglikemijom, glikozilirani kolagen koji djeluje tromboagregacijski te štetni utjecaj hiperinzulinemije (kod šećerne bolesti tipa II) na remodelaciju stijenke krvnih žila gdje se opaža migracija glatkomišićnih stanica iz medije u intimalni sloj, čime se on zadebljava. Prema MRFIT prisutnost šećerne bolesti ekvivalent je prisutnosti barem dvaju ostalih rizičnih čimbenika te šećerna bolest magnificira učinak drugih čimbenika rizika. To je naročito važno ako se uzme u obzir pandemija šećerne bolesti čija se prevalencija udvostručila u usporedbi sa stanjem s početka 90-ih godina³³⁻³⁶.

1.2.9. Psihosocijalni faktori

Do sada je prepoznato nekoliko psihosocijalnih čimbenika prilikom kojih nastupa izraženija i ranija aterosklerozna. Ponajprije se to odnosi na osobe nižeg socioekonomskog statusa. Uz navedeno, spominju se i niži stupanj obrazovanja, nedostatak društvene potpore, depresija, stres na poslu, noćni rad te stres u obiteljskom životu. Na takav način života utječe niz mehanizama kao što su nezdrava prehrana, veća incidencija pušenja, zloupotreba alkohola,

a primijećena je i hiperfunkcija autonomnog živčanog sustava koji za posljedicu ima povišene vrijednosti krvnog tlaka i endotelnu disfunkciju³⁷⁻³⁹.

1.3. Definicija akutnog infarkta miokarda

Patohistološki se infarkt miokarda (IM) definira kao smrt miocita uslijed protrahirane ishemije. Već 10 minuta nakon početka ishemije mogu se zamijetiti najranije promjene ultrastrukture stanice u smislu smanjenje staničnog glikogena, otpuštanja miofibrila, prekid sarkolema, kao i disfunkcija mitohondrija^{40,41}. Da bi promjene bile makroskopski vidljive na obdukciji kao nekroza miocita potrebno je i nekoliko sati⁴². Na eksperimentalnim modelima anatomska progresija nekroze počinje subendokardijalno i progredira prema subepikardijalno, obično tijekom nekoliko sati. Točna vremenska progresija nekroze miokarda uslijed ishemije varira i produljuje se u prisutnosti faktora koji mogu prekondicionirati miokard poput postojeće razvijene mreže kolaterala, smanjenih potreba miokarda za kisikom i fluktuirajuće faze okluzije i reperfuzije⁴³. Upravo zbog tih vremenskih varijacija, što ranija reperfuzijska terapija, tamo gdje je moguća, minimalizira trajanje ishemije i posljedično opseg nekroze miokarda^{44,45}.

1.3.1. Univerzalna definicija infarkta miokarda

Druga univerzalna definicija IM, koju su 2007. godine iznijela najveća svjetska kardiološka društva predstavila je 5 kategorija infarkta miokarda koje su sadržane u trećoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda iz 2012. godine^{46,47}. Posljednja, četvrta univerzalna definicija miokarda iz 2018. godine, zadržava postojeću podjelu infarkta miokarda u 5 kategorija te dodaje novi klinički entitet – akutnu ozljedu miokarda⁴⁸.

Akutna ozljeda miokarda definirana je kao porast kardioselektivnih enzima za barem jednu vrijednost iznad 99. percentile gornjeg raspona normalnih vrijednosti⁴⁸.

Akutni infarkt miokarda definira se kao porast kardioselektivnih enzima, odnosno akutna ozljeda miokarda uz jasan klinički dokaz postojanja barem jednog znaka ishemije miokarda poput simptoma ishemije miokarda, novonastale ishemijske promjene u elektrokardiogramu, pojave patoloških Q-zubaca u EKG-u, novonastalogo gubitka vijabilnosti miokarda dokazanog slikovnim metodama, odnosno novonastale abnormalnosti kontraktilnosti srčane stijenke (diskinezija, hipokinezija ili akinezija miokarda) ili angiografski dokazanog tromba u koronarnoj arteriji⁴⁸.

Tip 1 infarkta miokarda (T1MI) predstavlja spontani infarkt miokarda kao posljedicu ruptуре aterosklerotskog plaka, ulceracije, procjepa, erozije ili disekcije plaka odnosno endotela koronarne arterije što rezultira stvaranjem intraluminalnog tromba koji vodi redukciji protoka i/ili distalnoj embolizaciji te posljedično uzrokuje smanjenje ili potpuni prekid dotoka krvi i konačno nekrozu miocita^{18,49}. Od iznimne je važnosti, osobito kod ovog tipa IM, upotreba EKG-a u klasifikaciji i diferencijaciji na AIM sa ST-elevacijom i bez ST-elevacije, budući da se terapijske smjernice razlikuju s obzirom na elektrokardiografsku sliku infarkta^{50,51}.

Tip 2 infarkta miokarda (T2MI) definiran je kao nesrazmjer opskrbe miokarda kisikom i metaboličkih potreba miokarda, a bez ruptуре plaka, uslijed čega dolazi do nekroze miocita i povišenih kardioselektivnih biljega.^{46,47} Tipičan primjer T2MI su bolesnici sa stabilnom koronarnom bolesti kod kojih stresori poput tahikardije ili teškog krvarenja i anemije, bradikardije sa smanjenom perfuzijom miokarda i teške hipoksemije mogu rezultirati relativnom ishemijom koja, ako je dovoljno dugog trajanja, može uzrokovati nekrozu miocita. Intenzitet stresora, težina koronarne bolesti i ostali komorbiditeti definiraju prag ishemije, zbog čega je on individualan i varijabilan⁴⁸.

Zbog više čimbenika koji dovode do ovog tipa infarkta miokarda, kratkoročno i dugoročno preživljenje ovih bolesnika je lošije^{54,55}. Iako se često radi o stabilnoj aterosklerotskoj bolesti u podlozi ovog tipa infarkta miokarda, ishemiju mogu proizvesti i neaterosklerotski vaskularni uzroci poput embolizacije koronarne arterije trombom, vegetacijama ili disekcijom koronarnih arterija⁴⁸.

Iako elektrokardiografska slika ishemije T2IM najčešće odgovara IM bez ST-elevacije (NSTEMI), ovisno o uzroku same ishemije, može se prezentirati i kao IM sa ST-elevacijom, zbog čega je od velike važnosti uzeti u obzir dijagnoze, sve kliničke okolnosti i mehanizam nastanka IM^{48,55}. Koronarna angiografija kod ovih bolesnika ne dovodi uvijek nedvosmisleno do dijagnoze, a često nije ni indicirana te je upravo zbog toga ključna detaljna klinička procjena i liječenje mogućeg uzroka ishemije što uključuje nadoknadu volumena, kontrolu krvnog tlaka i srčane frekvencije i ventilacijske potpore, ali i angiografiju i eventualnu intervenciju na koronarnim arterijama u slučaju postojanja podležće aterosklerotske bolesti^{48,51,52,56}.

Tip 3 infarkta miokarda (T3MI) klinički se manifestira kao nagla srčana smrt, a s obzirom da je za potvrdu IM potreban dokaz porasta kardioselektivnih biljega, ovaj tip IM odstupa od pravila. Zbog nastupa smrti prije uzorkovanja krvi za analizu ili zbog prekratkog tijeka bolesti kada porast razine kardioselektivnih biljega još nije moguć, za dijagnozu T3MI dovoljna je visoka klinička sumnja na razvoj ishemijskog događaja^{46,47}. Ako se provedenom

obdukcijom utvrde znakovi recentnog infarkta miokarda ili tromboza koronarne arterije, ovaj tip infarkta trebao bi biti reklasificiran kao T1IM⁴⁸.

Tip 4a infarkta miokarda (T4aMI) označava infarkt miokarda povezan s perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). Da bi bila postavljena dijagnoza T4aIM, ne samo da je potreban porast vrijednosti srčanih troponina, nego je potreban porast minimalno 5 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti kod bolesnika s urednim vrijednostima troponina preproceduralno, odnosno, porast veći od 20 % kod bolesnika s već povišenim, ali stabilnim vrijednostima troponina⁷³. Uz biokemijski uvjet porasta cTn, potreban je i dokaz novonastale ishemije u EKG-u, slikovnim metodama ili angiografskim nalazom komplikacija vezanih uz samu proceduru poput disekcije, okluzije, tromboze ili distalne embolizacije arterije⁷⁹. Postintervencijski, novonastali Q-zubac u EKG-u ili obdukcijski dokaz tromboze koronarne arterije također se definira kao T4MI⁴⁸.

Tip 4b infarkta miokarda (T4bMI) potkategorija je infarkta povezanih s PCI, a označava trombozu stenta, dokazanu bilo koronarografijom bilo obdukcijom. T4bMI dodatno je kategoriziran prema vremenu nastanka tromboze nakon implantacije stenta u: akutni (tromboza < 24h), subakutni (> 24h, < 30 dana), kasni (> 30 dana, < 1 godina), vrlo kasni (> 1 godina⁵⁷.

Tip 5 infarkta miokarda (T5MI) nastaje kao posljedica komplikacija operacije ugradnje koronarnih prenosnica. Uzroci nekroze miokarda mogu biti različiti, bilo kao posljedica postupaka tijekom ekstrakorporalne cirkulacije, traumatske ozljede miokarda ili ishemijske ozljede. Zbog toga je porast cTn očekivan nakon svake operacije koronarnog premošćivanja^{58,59}. Dogovorno, porast cTn mora biti 10 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti, uz post-proceduralne ishemijske promjene u EKG-u ili dokaz novonastale ishemije slikovnim ili angiografskim metodama⁶⁰.

1.3.2. Klinička primjena univerzalne defincije IM

Velika većina AIM u svakodnevnoj kliničkoj praksi su T1MI i T2MII⁶¹. Iz niza razloga klinička primjena defincije T2MI nije zaživjela u svakodnevnoj praksi⁶².

U kliničkoj praksi, najčešće upotrebljavana klasifikacija AIM je s obzirom na elektrokardiografski obrazac na AIM sa ST-elevacijom (STEMI) i AIM bez ST-elevacije (NSTEMI) pa su stoga na osnovi te klasifikacije napisane i preporuke vodećih svjetskih kardioloških društava za farmakološko i intervencijsko liječenje IM^{52,63-65}. Istodobno, T2MI se

elektrokardiografski prezentira kao NSTEMI ili rjeđe kao STEMI te je u toj situaciji katkad vrlo teško razlikovati T1MI i T2MI⁵⁶.

Upravo zbog takve kliničke prakse preporuke za liječenje infarkta miokarda (IM) temelje se na podjeli IM prema načinu prezentacije u elektrokardiogramu i povišenju biljega nekroze miokarda, a ne uzimaju u potpunosti u obzir patofiziološki mehanizam nastanka IM.

1.4. Patofiziološki mehanizmi

Brojne su patološke promjene koje mogu dovesti do smanjivanja ili prekida protoka u koronarnim arterijama, ali patofiziološka kaskada nakon prekida protoka u pravilu je ista kako kod animalnih modela, tako i kod ljudi. U većini IM aterosklerotske promjene su u središtu zbivanja. U T1MI poremećaji aterosklerotskih plakova čine osnovnu bolesti dok je u T2IM ateroskleroza jedan od predisponirajućih faktora.

Koronarna ateroskleroza je dugogodišnja, progresivna, multifaktorijalna upalna bolest, koja dovodi do formacije aterosklerotskih plakova i u kasnijoj fazi smetnje opskrbe miokarda što sve utječe na stvaranje mreže kolateralnih koronarnih arterija⁶⁶. U formiranju aterosklerotskih lezija sudjeluju genetski i okolišni faktori, od kojih su najvažniji arterijska hipertenzija, hiperkolesterolemija, nikotinizam, šećerna bolest, pretilost i sjedilački način života⁶⁶.

Stabilna ateroskleroza u pravilu ne dovodi do akutnog koronarnog sindroma, nego je gotovo uvijek u podlozi ruptura plaka, intraluminalni tromb ili krvarenje u sam plak⁶⁷. Kod IM sa ST-elevacijom, tromb je u pravilu postojan te u potpunosti okludira žilu, dok kod IM bez ST-elevacije, okluzija žile najčešće nije potpuna ili tromb fluktuirao⁵⁰.

Ruptura plaka najčešći je pojedinačni uzrok koronarne tromboze – strukturno oštećenje fibrozne kape plaka dovodi do izlaganja visoko trombogene jezgre plaka prema cirkulirajućoj krvi te do gotovo trenutnog formiranja tromba na mjestu rupture^{49,69}. Formiranje okluzivnog tromba dovodi do redukcije i/ili potpunog prekida cirkulacije krvi čime počinje ishemija u irigacijskom području okludirane arterije.

Brzo nakon nastupa okluzije i ishemije počinju metaboličke i funkcionalne promjene miocita. Unutar 15 sekundi od ishemije dolazi do smanjenja parcijalnog tlaka kisika u miocitu, zaustavlja se rad mitohondrija te slijedi prelazak na anaerobni metabolizam glukoze i posljedično nakupljanje laktata te drugih produkata anaerobnog metabolizma koji zbog

smanjene perfuzije i ispiranja tih metabolita dovode do inhibicije i samog anaerobnog metabolizma. To funkcionalno dovodi do prestanka kontraktilnosti miocita iako taj gubitak kontraktilnosti još uvijek nije ireverzibilan⁴³.

U eksperimentalnim životinjskim modelima sisavaca, miociti mogu tolerirati tešku ishemiju do otprilike 15 minuta te ako u tom razdoblju dođe do povratka cirkulacije u infarciranu zonu, neće doći do nekroze miocita⁷⁰. Nakon perzistiranja ishemije 40 minuta dolazi do ireverzibilne nekroze subendokardijalnog segmenta, prvenstveno jer je subendokard na rubu vaskularnog koronarnog bazena i kao takav nema značajno kolateraliziranu opskrbu, za razliku od subepikardijalnog segmenta gdje je mreža površinskih kolaterala sama po sebi razvijenija te znatno dulje tolerira ishemiju, čak do 3 sata^{70,71}.

Ako ishemija perzistira dovoljno dugo, dolazi do smrti pojedinačnih miocita, a s vremenom i do čitave zone srčanog mišića. Odumrli miociti podliježu fagocitozi i u fazi cijeljenja nekroze biti će zamijenjeni ožiljnim fibroznim tkivom⁵³.

1.5. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda započinje uzimanjem ciljane anamneze, osobito o karakteristikama boli, trajanju, lokalizaciji, radijaciji boli, trajanju tegoba, postojanju rizičnih faktora. Pritom uvijek treba imati na umu moguće atipične kliničke prezentacije poput dispneje, sinkope, bolova u epigastriju uz mučninu i povraćanje ili palpitaciju⁷². Fizikalni status, osobito auskultacija srca može poboljšati točnost dijagnoze, s obzirom da valvularne bolesti mogu oponašati simptome infarkta miokarda, osobito aortna stenoza ili insuficijencija, ruptуре papilarnih mišića i mitralna insuficijencija⁵¹. Presudan korak u dijagnostici i odluci o daljnjem tijeku liječenja je snimanje 12-kanalnog EKG-a. Kod sumnje na akutni koronarni sindrom, preporuka je snimiti EKG unutar 10 minuta od prvog medicinskog kontakta (u uvjetima vanbolničke medicinske službe kao i hitnih bolničkih prijema)^{51,52,73}. Na temelju inicijalnog nalaza EKG-a slijedi daljnji postupak.

U slučaju jasne kliničke slike ishemije i nalaza elevacije ST-segmenta koja perzistira dulje od 20 minuta vjerojatno se radi o STEMI koja zahtijeva što bržu reperfuzijsku terapiju. Uzimanje krvnih uzoraka za laboratorijsko testiranje ne bi trebalo odgađati niti usporiti reperfuzijsku strategiju⁵¹.

Kada se radi o drugim entitetima akutnog koronarnog sindroma NSTEMI, odnosno nestabilnoj angini pektoris (NSTEMI i nestabilna angina pektoris – non-ST ACS), nalaz porasta srčanih troponina nužan je za diferencijalnu dijagnozu^{52,73}.

Važna je činjenica da EKG bez ishemijskih promjena ne može isključiti postojanje NSTEMI, osobito ako se radi o IM posteriorne lokalizacije (područje opskrbe cirkumfleksne arterije) ili ako infarkt zahvaća desni ventrikul, zbog čega se preporučuje snimanje dodatnih posteriornih (V7–V9) i desnih (V_{3R} i V_{4R}) odvoda^{51,52}. Također, zbog dinamične naravi infarkta miokarda i ishemijske, od velike je važnosti ponavljano snimanje EKG-a, kao i stalni monitoring srčanog ritma bolesnika⁵².

Iako temelj dijagnostike IM predstavlja EKG i laboratorijska dijagnostika, određene slikovne metode mogu biti od pomoći u diferencijalnoj dijagnozi bolova u prsima, osobito kod bolesnika s urednim EKG-om. Ehokardiografijom se mogu isključiti valvularni uzroci bolova, perikarditis, disekcija aorte, a istodobno i dokazati promjene kontraktiliteta određenih segmenata miokarda kao neposrednog znaka ishemijske⁷⁴.

Naposljetku, angiografija koronarnih arterija ostaje zlatni standard u potvrdi dijagnosticiranja infarkta miokarda, kao i klasifikaciji IM jer pruža informacije o točnoj lokalizaciji, opsegu i težini koronarne bolesti, a koje se ne mogu dobiti drugim slikovnim metodama⁵².

1.6. Elektrokardiografski obrazac infarkta miokarda

Elektrokardiografska slika akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom definirana je nalazom elevacije ST-spojnice u J-točki za barem 1 mm (0.1mV) u barem dva anatomski susjedna odvoda, uz iznimku anteroseptalnih prekordijalnih odvoda gdje prisutna elevacija mora biti viša od 2,5 mm (kod muškaraca mlađih od 40 godina), odnosno 2 mm (kod muškaraca starijih od 40 godina), odnosno 1,5 mm (kod žena). U kontekstu dijagnoze STEMI, kod nalaza depresije ST-spojnice u odvodima V1–V3 uvijek je potrebno snimiti i dodatne, posteriorne odvode (V7–V9) u kojima nalaz elevacije dokazuje postojanje posteriornog IM⁷³. Također, preporuka je da se kod svakog infarkta inferiorne lokalizacije snime dodatni „desni” prekordijalni odvodi (VR3–VR4) zbog dokaza infarkta desnog ventrikla^{73,75}.

Kod NSTEMI elektrokardiografske promjene također moraju biti prisutne u dva anatomski susjedna odvoda, a uključuju prolaznu elevaciju ST-segmenta, horizontalnu ili silaznu depresiju ST-segmenta u J-točki za barem 0,5 mm i inverziju T-valova veću od 1 mm⁴⁶.

Postoje i drugi znakovi ishemije miokarda koji se ni u kojem slučaju ne smiju zanemariti, poput izolirane elevacije ST-segmenta u aVR uz difuznu denivelaciju spojnice u ostalim odvodima što može ukazivati na trožilnu koronarnu bolest ili kritičnu stenozu debla lijeve koronarne arterije^{76,77}. Wellensov sindrom (bifazični ili duboko invertirani T-valovi u V2–V3) upućuje na kritičnu stenozu proksimalnog segmenta prednje lijeve silazne arterije (LAD) i prijetećeg IM⁷⁸.

1.7. Angiografija koronarnih arterija i perkutana koronarna intervencija

Angiografija koronarnih arterija i dalje je zlatni standard za prikaz koronarnih arterija i za postavljanje dijagnoze koronarne bolesti srca¹⁸⁷.

1.7.1. Dijagnostička angiografija koronarnih arterija

U današnje se vrijeme dijagnostička angiografija koronarnih arterija izvodi u salama za kateterizaciju srca u strogo kontroliranim uvjetima koji su pripremljeni po svim zakonima aseptičkog rada. Za angiografski prikaz koronarnih arterija potreban je uređaj za angiografiju koji se sastoji od izvora rentgenskog zračenja ili „cijevi” te detektora koji su međusobno spojeni C lukom. Rentgensko zračenje koje prođe kroz tijelo bolesnika današnji detektori pretvaraju u digitalni signal kasnije vidljiv na monitoru. Neizostavni dijelovi cijelog uređaja su i pomični stol za bolesnike te monitori za praćenje procedure i praćenje hemodinamskih i elektrokardiografskih parametara.

Angiografija koronarnih arterija izvodi se najprije punkcijom arterije u lokalnoj anesteziji. U Europi je danas vaskularni pristup većinom transradijalni u odnosu na femoralni pristup zbog manjeg broja vaskularnih komplikacija radijalnog pristupa. Uvodnica se u arteriju

uvede najčešće standardnom Seldingerovom tehnikom, a potom se uz pomoć atraumatske žice dovede dijagnostički kateter u ušće koronarne arterije u koje se onda aplicira jodni kontrast.

Prikaz koji dobivamo angiografskim putem zapravo je prikaz samo lumena koronarne arterije i ne daje cjelovit uvid u kvalitetu samih aterosklerotskih promjena pa je možemo nazvati i luminografijom. Danas postoje i napredne metode oslikavanja koronarne arterije kao što su IVUS (engl. intravascular ultrasound) i OCT (engl. optical coherence tomography) koji nam omogućavaju pogled na arteriju iz unutrašnjosti samog lumena arterije i daju vrijedne podatke o kvaliteti aterosklerotskog plaka, širini arterije, rasprostranjenosti lezije, što nam uvelike pomaže u planiranju perkutane koronarne intervencije¹⁸⁸⁻¹⁹⁰.

Angiografija koronarnih arterija daje nam morfološku informaciju o suženju koronarne arterije kojoj je katkad teško odrediti funkcionalno značenje, pogotovo kod nalaza višežilne koronarne bolesti. Danas na raspolaganju imamo koronarne žice koje na svojim vrhovima imaju detektore koji mjere razliku tlaka prije i poslije stenoze te nam daju točne podatke o hemodinamskoj značajnosti pojedinih lezija (FFR – fractional flow reserve i iFR – instantaneous wave-free ratio)^{191,192}.

1.7.2. Perkutana koronarna intervencija (PCI)

Nakon dijagnostičke angiografije, ako postoje indikacija i uvjeti, pristupa se intervencijskom liječenju. Kada se radi o akutnim koronarnim sindromima kod kojih je utjecaj vremena vrlo bitan na ishod bolesnikova stanja, intervenciji se pristupa neposredno nakon same dijagnostike.

Najčešće se kroz isti vaskularni pristup dijagnostički kateter preko atraumatske žice zamijeni za intervencijski kateter koji se plasira u ušće koronarne arterije. Kroz taj se kateter koristi intervencijska koronarna žica koja omogućava dobru navigaciju kroz koronarno stablo i prolazak kroz okluziju ili suženje koronarne arterije. Potom se lezija tretira vrlo često širenjem balona koji se navede preko žice (balonski kateteri su dvolumenski sustavi – kroz jedan lumen prolazi žica, a kroz drugi lumen se pod kontroliranim tlakom aplicira mješavina fiziološke otopine i kontrasta i na taj način se balon kontrolirano širi unutar koronarne arterije). Ako se radi o rahlim trombima, moguće je napraviti i aspiraciju tromba različitim alatima.

Nakon što je lezija pripremljena, vrlo često se na mjesto rezidualnog suženja ili disekcije nastale nakon širenja balonom implantira endovaskularna potpornica (engl. stent) koja omogućava dugotrajan rezultat prohodnosti same arterije. Stent se tijekom više mjeseci

endotelizira (preraštanje stenta endotelom) tako da nakon razdoblja endotelizacije (prema današnjim spoznajama endotelizacija druge generacije stentova koji otpuštaju lijek trebala bi biti završena unutar 6 mjeseci od intervencije) nema više kontakta krvi s metalnim dijelovima stenta. Stent je načinjen od mrežaste strukture, najčešće legure kroma i kobalta preko kojeg je naveden citostatski lijek (u današnje vrijeme neki od lijekova iz skupine limusa) koji blokira hiperplaziju endotelnih stanica koja je zadužena za restenozu stenta¹⁸⁷. Alternativa implantaciji stenta je tretiranje lezije balonom koji otpušta lijek (engl. drug eluting balloon) ili implantacija stenta od posebnog materijala koji se s vremenom otapa i nestaje.

Svaku PCI nakon završetka prati i adekvatna dvojna antiagregacijska terapija koja se sastoji od uzimanja acetilsalicilne kiseline u dozi od 100 mg i nekog od P2Y₁₂ inhibitora (klopidogrel, tikagrelor, prasugrel) u trajanju ovisno o tome radi li se o akutnom koronarnom sindromu ili o stabilnoj koronarnoj bolesti te ovisno o riziku krvarenja^{51,52,187}.

1.8. Liječenje infarkta miokarda

Liječenje AIM može se podijeliti na liječenje u akutnoj fazi (prehospitalno i hospitalno liječenje) te kronični terapijski pristup (postinfarktna stratifikacija rizika i kronično liječenje). Metode liječenja STEMI i NSTEMI u većini se preklapaju, ali uz određene razlike, dominantno u vremenskim intervalima pojedine terapijske opcije.

1.8.1. Liječenje u akutnoj fazi

Liječenje bolesnika s AIM spada u skupinu najveće hitnosti i započinje prilikom prvog kontakta s bolesnikom u sklopu izvanbolničke hitne službe ili bolničkog hitnog medicinskog prijema.

U akutnoj fazi IM bolesnici moraju biti hospitalizirani i zbrinuti u okviru koronarnih jedinica, specijaliziranih odjela za intenzivnu skrb opremljenih kontinuiranim monitoringom srčanog ritma i hemodinamskim neinvazivnim, a po potrebi i invazivnim monitoringom svakog pojedinog bolesnika. Dio opreme svake koronarne jedinice svakako je i defibrilator, respirator, privremeni elektrostimulatori srca te u pojedinim centrima i uređaji za izvantjelesnu cirkulaciju. Svakako je bitan i kvalitetan ustroj i uigranost tima liječnika specijalista i posebno educiranih medicinskih sestara koje su u mogućnosti brzo prepoznati životno ugrožavajuće aritmije ili

nagle hemodinamske destabilizacije.

Trajanje liječenja u koronarnim jedinicama određeno je kliničkim tijekom bolesti i potrebom za intenzivnim liječenjem, minimalno 24 sata, a nastavlja se obično na kardiološkom odjelu gdje se pacijenta treba monitorirati sljedećih 24 do 48 sati. Rani otpust iz bolnice (unutar 48 do 72 sata) rezerviran je za bolesnike niskog rizika (mlađi od 70 godina, EF > 45 %, jednožilna ili dvožilna bolest i izostanak aritmija) i to samo uz moguće adekvatno vanbolničko praćenje i ranu rehabilitaciju⁸¹⁻⁸³.

Ciljevi liječenja u ranoj fazi su: rana dijagnoza bolesti, intenzivni monitoring bolesnika, kupiranje boli i sedacija, reperfuzijska terapija te farmakološka terapija.

1.8.1.1. Prehospitalno liječenje

U inicijalnom liječenju AIM iznimno je važno brzo i točno postaviti dijagnozu i započeti s adekvatnim liječenjem. U bolesnika sa STEMI ne bi smjelo proći više od 10 minuta od prvog medicinskog kontakta do trenutka postavljanja dijagnoze (interpretacija EKG-a kao elevacija ST segmenta tipična za STEMI ili ekvivalent elevacije). U trenutku postavljanja dijagnoze obično se odlučuje o nastavku liječenja. Primarna perkutana koronarna intervencija kod bolesnika sa STEMI je metoda reperfuzijskog liječenja ako se bolesnik prezentira unutar 12 sati od nastupa simptoma te ukoliko se PCI može napraviti unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze. Kako bi se ostvarili takvi vremenski okviri, u Republici Hrvatskoj organizirana je Hrvatska mreža primarne PCI gdje je iz svakog dijela zemlje moguće stići u jedan od PCI centara unutar 120 minuta, a PCI je dostupna 24 sata, 365 dana u godini.⁸⁴ U prilikama kada to nije moguće, ili stanje bolesnika to ne dopušta, indicirano je započinjanje fibrinolitičke terapije. Kod bolesnika sa NSTEMI vremenski okviri nisu toliko striktni, a dijagnoza se postavlja tek nakon pristizanja laboratorijskih nalaza. O strategiji liječenja i eventualnom trenutku intervencijskog liječenja odlučuje se s obzirom na višestruke varijable koje uključuju kliničku prezentaciju, komorbiditete, stratifikaciju rizika, prisutnost pokazatelja visokog rizika, kognitivni status i očekivani životni vijek bolesnika⁸⁵⁻⁸⁷.

U samom početku liječenja bolesnika s IM, neposredno nakon prvog kontakta, neovisno o daljnjoj strategiji liječenja, postoji nekoliko univerzalnih pravila. Bolesnicima svakako treba umanjiti bol, ne samo iz etičkih razloga, nego i zbog boli aktiviranog simpatičkog sustava koji vrlo snažno potiče vazokonstrukciju te značajno povećava srčani rad, opterećujući time već ionako ishemičan miokard. To se uglavnom zadovoljavajuće postiže intravenskim opioidnim lijekovima, primarno morfijem, koji osim analgetski, djeluje i sedativno. Svakako valja imati na umu kako morfij umanjuje apsorpciju, brzinu nastupa djelovanja te farmakološke efekte

oralnih antiagregacijskih lijekova. Obično se morfij kombinira s nekim od blažih sedativa, npr. benzodijazepinima⁸⁸⁻⁹⁰.

Suprotno prijašnjim uvjerenjima o koristi rutinske primjene kisika, današnje preporuke naglašavaju mogućnost štetnog djelovanja hiperoksije kod bolesnika koji su respiratorno suficijentni te je njihova primjena rezervirana za bolesnike sa saturacijom krvi kisikom manjom od 90 %⁹¹⁻⁹³.

1.8.1.2. Odabir strategije reperfuzije za bolesnike sa STEMI

Bolesnici koji se prezentiraju unutar 12 sati od početka bolova, a PCI centar je na takvoj udaljenosti da se invazivna reperfuzija može napraviti unutar 120 minuta, metoda izbora reperfuzije je perkutana intervencija. Ako to nije moguće, strategija je fibrinoliza te transport u PCI centar. To svakako podrazumijeva postavljanje dijagnoze STEMI unutar 10 minuta te iniciranje prvog bolusa fibrinolitike terapije u sljedećih 10 minuta i to, ako je to tehnički izvedivo, u prehospitalnim uvjetima⁹⁴.

Ako se bolesnici prezentiraju nakon 12 sati od početka bolova svakako ih valja liječiti intervencijski ako postoji elektrokardiografski dokaz ishemije, perzistirajući ili rekurirajući bolovi u prsima i dinamičke promjene EKG-a ili simptomi i znakovi srčanog popuštanja, šok ili maligna aritmija.

Kad je riječ o bolesnicima koji se prezentiraju nakon 12 sati od početka bolova, a koji su u trenutku prezentacije asimptomatski i nemaju elektrokardiografskih znakova akutne ishemije, nije jasan stav koristi li se rani PCI. Asimptomatske bolesnike koji se prezentiraju nakon 48 sati od početka bolova, nije indicirano liječiti ranom perkutanom intervencijom nego se revaskularizacija preporučuje u slučaju postojanja anginoznih tegoba ili pokazatelja vijabilnosti ili ishemije u području teritorija okludirane arterije⁹⁵⁻⁹⁹.

Bolesnici koji se prezentiraju s kliničkom slikom anginoznih bolova koje po dinamici, karakteru i trajanju mogu odgovarati AIM, a EKG im nije interpretabilan zbog permanentnog bloka lijeve brane ili ventrikulske elektrostimulacije, moraju biti liječeni reperfuzijski, primarno intervencijski^{51,100}.

1.8.1.3. Strategija liječenja bolesnika sa NSTEMI

Strategija liječenja kod bolesnika sa NSTEMI nešto je drukčija od onih sa STEMI. Prilikom inicijalne evaluacije odlučuje se o metodi liječenja te hoće li se i kada pristupiti invazivnom liječenju. Kod bolesnika koji se prema kriterijima definiraju kao vrlo visokorizični preporučuje se transfer u PCI centar te intervencijsko liječenje unutar 2 sata (kao i kod STEMI

bolesnika). Visokorizični bolesnici trebaju se transferirati u PCI centar tijekom istog dana, a intervenciju treba napraviti unutar 24 sata dok se kod onih s intemedijarnim rizikom intervencija preporučuje unutar 72 sata. Kod bolesnika niskog rizika može se postupiti individualno, intervencijski ili napraviti dodatna neinvazivna testiranja. Fibrinolitičko liječenje nije indicirano u bolesnika sa NSTEMI⁵². Bolesnicima sa NSTEMI koji se ne planiraju liječiti hitnim PCI, razdoblje do planirane PCI potrebno je premostiti heparinom (uz dvojnju antiagregacijsku terapiju) i to prema preporuci smjernica, a lijek izbora je fondaparinux uz primjenu nefrakcioniranog heparina tijekom procedure¹⁰¹.

1.8.1.4. Intervencijsko liječenje STEMI

Primarni PCI danas je standard liječenja bolesnika s infarktom miokarda, a definiran je kao perkutana kateterska revaskularizacija za bolesnike sa STEMI bez prethodne fibrinolize.

Procedura se sastoji od angiografije koronarnih arterija te nakon određivanja odgovorne lezije za AIM slijedi priprema lezije balonskom dilatacijom ili, ukoliko je količina tromba izrazito visoka, ručnom aspiracijom. Cijeli postupak najčešće završava implantacijom endovaskularne potpornice (engl. stent). Preporučen je vaskularni pristup putem radijalne arterije, a studije su pokazale kako se ta preporuka odnosi na bilo koju vrstu infarkta miokarda¹⁰².

Dokazano je kako stentiranje metalnim stentom bez lijeka (BMS – *bare metal stent*) smanjuje rizik od reinfarkta i potrebe za revaskularizacijom odgovorne koronarne arterije za akutni infarkt miokarda u usporedbi sa samom balonskom dilatacijom, bez ugradnje stenta, ali ne reducira mortalitet¹⁰³. Također, poznato je kako stent obložen lijekom (engl. DES – *drug eluting stent*) smanjuje rizik od revaskularizacije u usporedbi sa BMS te se danas preporučuje upotreba stentova obloženih lijekom⁸⁵.

U bolesnika sa STEMI trenutno važeće smjernice indiciraju intervenciju na koronarnoj arteriji povezanoj s infarktom. Intervencija na ostalim lezijama koronarnih arterija koje nisu odgovorne za infarkt miokarda nisu indicirane u primarnoj PCI, čak ni kada je bolesnik u kardiogenom šoku. Revaskularizacija stenoza nepovezanih s infarktom preporučuje se u drugom aktu, prije otpusta iz bolnice^{104,105}. To ne vrijedi za bolesnike s višežilnom bolesti koji se prezentiraju sa STEMI bez kardiogenog šoka, a uz prisutnost multiplih kritičnih stenoza ili nestabilnih plakova ili ako postoje znakovi ishemije nakon revaskularizacije žile za koju se mislilo da je odgovorna za infarkt. Kod njih se preporučuje procedura na više žila u prvom aktu¹⁰⁵. Bolesnike s kliničkim ili ehokardiografskim znakovima ishemije, a ako je zahvaćeno

područje miokarda veliko pa perkutana intervencija nije moguća, uputno je liječiti kirurški, aortokoronarnim premoštenjem.

1.8.1.5. Intervencijsko liječenje NSTEMI

Poznato je kako se kod bolesnika sa NSTEMI mogućnosti angiografskog nalaza protežu od uredne građe epikardnih arterija do difuzne višežilne bolesti. Bolesti prenosnica kao i bolesti debla lijeve koronarne arterije prisutne su u 5–10 % bolesnika sa NSTEMI, a 40 % ima kompleksnu višežilnu bolest dok se 25 % prezentira s okluzijom koronarne arterije, nerijetko s kolateraliziranim postokluzijskim segmentom pa određivanje arterije odgovorne za srčani udar nerijetko nije jednostavno. U tim se situacijama može pripomoći ehokardiografiji, lokalizaciji infarkta prema EKG-u ili nekoj od naprednih metoda intravaskularnog prikaza arterija (intarvaskularni ultrazvuk – IVUS, optička koherentna tomografija – OCT) u bolesnika s naizgled urednim koronarnim arterijama može pripomoći u otkrivanju arterije odgovorne za infarkt miokarda ili neke druge neaterosklerotske bolesti kao što su hematomi ili disekcija koronarne arterije. Rutinsko intervencijsko liječenje u usporedbi s konzervativnim pristupom pokazalo se kao poželjno jer poboljšava kliničke ishode, dominantno u dijelu bolesnika koje smo grupirali kao visokorizične ili vrlo visokorizične. Kao i kod STEMI, i kod bolesnika sa NSTEMI preporučuje se radijalni pristup, korištenje DES, a slično kao i u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti u slučaju višežilne bolesti preporučuje se i upotreba fiziološkog ispitivanja protoka u koronarnim arterijama (FFR/iFr) s ciljem funkcionalne procjene stenoze, iako utjecaj FFR-a na prognozu još treba istražiti^{85,87,106–109,191}.

1.8.1.6. Periproceduralna farmakoterapija

Primjena određenih lijekova jednako je važna kao i sama intervencija. Kod bolesnika koji su predviđeni za perkutanu koronarnu intervenciju prije same intervencije treba pretretirati dvojnomo antiagregacijskom terapijom, koju obično čine acetilsalicilna kiselina (ASK) i jedan od P2Y₁₂ inhibitora, obično klopido­grel ili tikagrelor, dok prasugrel nije registriran za uporabu u Hrvatskoj. Prema trenutno važećim smjernicama, lijek izbora od inhibitora P2Y₁₂ kod bolesnika s AIM je tikagrelor. Ostaje upitno u kojem je trenutku prije intervencije optimalno bolesnike započeti liječiti udarnom dozom antitrombocitne terapije. Nedvojbeno je kako udarnu dozu ASK od 300 mg treba dati svakom bolesniku s IM u prvom medicinskom kontaktu (ako ne postoje kontraindikacije) dok trenutak započinjanja terapije inhibitorom P2Y₁₂ ostaje predmet rasprava. Studija ATLANTIC nije pokazala benefit davanja bolusne doze P2Y₁₂

tijekom transporta u PCI centar u usporedbi s onima koji su dobili inhibitor neposredno prije angiografije. Ostaje međutim ustaljena praksa davanja inhibitora tijekom transporta iz ne PCI centra u PCI centar, što se djelomično može opravdati farmakokinetičkim svojstvima lijeka. No valja imati na umu da ako dijagnoza STEMI nije jasna (npr. mogućnost disekcije aorte sa zahvaćanjem koronarnih arterija), može se razmotriti odgađanje davanja inhibitora P2Y12 do izvršenja detaljnije dijagnostike^{86,110-113}. Ne preporučuje se primjena inhibitora glikoproteina IIb/IIIa u prehospitalnim uvjetima jer takva primjena ne pokazuje benefit a povećava rizik krvarenja, u usporedbi s rutinskom upotrebom tijekom procedure kada se taj lijek primjenjuje u slučaju postojanja veće količine tromba, te neželjenih fenomena slabijeg protoka nakon intervencije, a ne rutinski^{114,115}. Ako bolesnik kronično uzima oralne antikoagulanse, njegova primjena se ne preporučuje.

Svim bolesnicima tijekom primarne PCI valja dati intravenski antikoagulantni lijek, prema preporuci nefrakcionirani heparin, a postproceduralna rutinska primjena heparina nije potrebna osim ukoliko za primjenu istog postoji druga indikacija (fibrilacija atrija, mehanička valvula, tromb u lijevom ventrikulu, profilaksa venskog tromboembolizma)¹¹⁶.

1.8.1.7. Fibrinoliza

Unatoč padu incidencije fibrinolitičkog liječenja nakon uvođenja primarne PCI kao osnove liječenja bolesnika sa STEMI, fibrinoliza i dalje zauzima svoje značajno mjesto uz jasne preporuke indikacija.

Jedna od najvažnijih indikacija za fibrinolitičko liječenje STEMI je nedostupnost PCI unutar 120 minuta od dijagnoze, pod uvjetom da nije prošlo više od 12 sati od početka anginoznih bolova¹⁸.

Dosad provedene analize upućuju na veći postotak neuspjeha liječenja fibrinolitičkom terapijom s porastom trajanja vremena od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze, dok od fibrinolize posebno profitiraju bolesnici vrlo visokog rizika, naročito ako je liječenje započeto što ranije, po mogućnosti unutar 2 sata od nastupa simptoma¹¹⁷. Postoje jasno propisani protokoli provođenja fibrinolitičke terapije iz kojih valja izdvojiti sljedeće: liječenje valja započeti što prije nakon dijagnoze STEMI i to jednim od fibrinolitika (alteplaza, reteplaza, tenecteplaza) uz dvojni antiagregacijsku terapiju acetilsalicilnom kiselinom i klopidogrelom, a sve bolesnike liječene fibrinolizom valja što prije transferirati u PCI centar gdje se hitna koronarografija mora napraviti bolesnicima sa srčanim popuštanjem ili kardiogenim šokom. Ukoliko liječenje fibrinolizom nije uspjelo (a neuspjeh je definiran rezolucijom ST segmenta

za manje od 50 %) ili u slučaju ponovne pojave ishemije (hemodinamske nestabilnosti i/ili ritmološke nestabilnosti) dotad uspješno provedene fibrinolize. Svi ostali slučajevi uspješne fibrinolize trebaju biti koronarografirani unutar 2 i 24 sata od uspješne fibrinolize^{52,94,110,118-122}. Kao što je već navedeno, fibrinoliza u NSTEMI je kontraindicirana.

1.8.2. Farmakoterapija i dugoročno liječenje

1.8.2.1. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina (ASK) indicirana je kod svih bolesnika s preboljelim infarktom miokarda doživotno, neovisno o načinu liječenja i to u dozi od 75–100 mg dnevno. Acetilsalicilna kiselina ireverzibilno inaktivira ciklooksigenazu 1, suprimirajući produkciju tromboksana A2. U slučaju alergije na salicilate, bolesnici moraju doživotno biti liječeni jednim od P2Y₁₂ inhibitora⁵¹.

1.8.2.2. Inhibitori P2Y₁₂

Svim bolesnicima s akutnim koronarnim sindromima (ACS) indicirana je terapija jednim od inhibitora u trajanju od godinu dana. Inhibitori dostupni na tržištu u Hrvatskoj su klopidogrel i tikagrelor. Potonji ima prednost prema trenutno važećim smjernicama. Primjenjuje se u dozi od 180 mg kao bolusna doza i nastavlja s 90 mg dva puta dnevno. Sukladno rezultatima PLATO studije, tikagrelor ima brži nastup djelovanja, potentniju inhibiciju i superiorniji je od klopidogrela u kliničkim ishodima^{51,123}. Tikagrelor se povezuje s prolaznom dispnejom u samom početku liječenja a kontraindiciran je u bolesnika sa srednje teškom ili teškom disfunkcijom jetre, u bolesnika s preboljelim hemoragijskim CV inzultom te kao dio tzv. „trojne” terapije (ASK + inhibitor P2Y₁₂ + oralni antikoagulans). U slučaju nedostupnosti tikagrelora, lijek izbora je klopidogrel. Također, klopidogrel je lijek izbora u bolesnika koji nisu liječeni primarnim PCI, liječeni fibrinolizom te kao dio „trojne” terapije.

1.8.2.3. Blokatori beta adrenergičkih receptora

Većina korisnih učinaka beta blokatora u bolesnika s IM poznata je još iz razdoblja prije

reperfuzije te jasno govori u prilog redukciji mortaliteta i smanjenju zone infarkta miokarda u bolesnika koji su nakon infarkta miokarda liječeni beta blokatorima. Upravo stoga današnje preporuke navode kako bi sve bolesnike koji su preboljeli infarkt miokarda trebalo liječiti beta blokatorima a početak terapije trebao bi biti unutar prvih 24 sata. Rezultati metaanaliza u nekoliko desetaka studija pokazali su redukciju relativnog rizika mortaliteta unutar prvog tjedna nakon infarkta miokarda za 13 %. Kasnija metaanaliza na 73 000 bolesnika pokazala je sniženje relativnog rizika za 8 %. Zasad nema podataka o duljini trajanja terapije beta blokatorima kod bolesnika koji su preboljeli IM, ali oni se svakako doživotno preporučuju u bolesnika sa sniženom sistoličkom funkcijom desnog ventrikula (< 40 %) ako za njih ne postoje kontraindikacije. Primjena selektivnih beta-1 antagonista sigurna je u bolesnika sa šećernom bolesti (strah od maskiranja simptoma hipoglikemije) i u bolesnika s blagom i umjerenom astmom/KOPB-om (strah od pogoršanja bronhospazma)^{124–127}.

1.8.2.4. Hipolipenijska terapija

Statini su preporučeni svim bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda, neovisno o razini kolesterola i to u visokim dozama statina (što podrazumijeva atorvastatin 40–80 mg ili rosuvastatin 20–40 mg), što je ranije moguće tijekom hospitalizacije i to u visokim dozama. Nepobitno je dokazano kako terapija visokim dozama statina smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, moždanog udara i koronarne revaskularizacije. Cilj liječenja u sekundarnoj prevenciji postizanje je vrijednosti LDL-C kolesterola < 1,8 mmol/L ili smanjenje za barem 50 %, ukoliko su početne vrijednosti bile 1,8–3,5 mmol/L i to kontrolnim laboratorijskom nalazom lipidograma 4–6 tjedana nakon infarkta miokarda. Kod bolesnika koji su intolerantni na statin ili se ciljne vrijednosti ne mogu postići samo statinima dolazi u obzir terapija ezetimibom. U obzir dolazi i terapija PCSK9 inhibitorima^{128–130}.

1.8.2.5. Blokatori RAAS sustava

ACE inhibitori trebali bi biti uključeni u terapiju svim bolesnicima sa STEMI, a terapija su izbora kod bolesnika sa srčanim popuštanjem, sistoličkom disfunkcijom lijevog ventrikula, šećernom bolesti te prednjim infarktom i to unutar prvih 24 sata od infarkta, a dokazani su kao lijekovi koji reduciraju 30-dnevni mortalitet. Ako bolesnik ne tolerira ACE inhibitore,

alternativa su blokatori angiotenzin II receptora (ARB) i to prije svega valsartan^{131–134}. Inhibitori mineralokortikoidnih receptora indicirani su kod simptomatskog srčanog popuštanja unatoč optimalnoj terapiji ACE inhibitorima i beta blokatorima¹³⁵. U EPHEBUS studiji dokazano je kako eplerenon smanjuje smrt bilo kojeg uzroka kod bolesnika sa srčanim popuštanjem i ejekcijskom frakcijom < 40 % ako je primijenjena u bolesnika s infarktom miokarda u ranoj fazi. Nitrati u akutnoj fazi infarkta miokarda svoje mjesto zauzimaju u bolesnika s visokim vrijednostima artrijskog tlaka ili srčanim popuštanjem, a u kroničnoj fazi za kontrolu anginoznih tegoba, ali bez utjecaja na mortalitet¹³¹. Rutinska primjena kalcijevih antagonistata u akutnoj fazi infarkta nije indicirana, osim u slučaju potrebe za kontrolom visokih vrijednosti krvnog tlaka¹³⁶.

1.8.2.5. Modifikacija životnih navika i čimbenika rizika

Kamen temeljac sekundarne prevencije infarkta miokarda, uz medikamentno liječenje, svakako su modifikacija životnih navika i čimbenika rizika. Duhanski dim zbog svoje protrombogenosti vrlo je ozbiljan rizični čimbenik za kardiovaskularnu bolest pa je prestanak pušenja jedna od najvažnijih intervencija u sekundarnoj prevenciji IM. Rezultati metaanaliza pokazuju kako prestanak pušenja u bolesnika s preboljelim IM reducira mortalitet za 36 %¹³⁷. Kontrola glikemije gdje je HbA1c < 7 %, dokazano usporava progresiju mikrovaskularne bolesti te je povezana sa smanjenjem kardiovaskularnog rizika i sniženjem učestalosti i težine KV komplikacija⁸⁰.

Važna je kontrola vrijednosti krvnog tlaka i to sukladno važećim smjernicama prema kojima vrijednosti sistoličkog tlaka ne smiju prelaziti 140 mmHg. Također, bolesnicima se preporučuje jesti raznoliku hranu, kontrolirati kalorijski unos, povećati unos voća, povrća, ribe i proizvoda s malo masti, reducirati unos soli te održavati tjelesnu težinu kako BMI ne bi prelazio 25 kg/m²(⁸⁰).

1.9. Prognoza bolesnika s infarktom miokarda

Bolesnici s preboljelim prvim infarktom miokarda imaju određeni rizik za velike kardiovaskularne događaje: smrt, rekurirajući infarkt miokarda, srčane aritmije, protrahirane angine pectoris i srčano popuštanje. Kratkoročni i dugoročni ishodi bolesnika s preboljelim IM

uvelike su se promijenili unatrag tridesetak godina zbog golemog napretka medikamentnog i intervencijskog liječenja te zbog promjene akutne i kronične skrbi o bolesnicima s preboljelim IM. Važno je napomenuti kako uspoređivanje ishoda STEMI i NSTEMI bolesnika nije uvijek izravno moguće zbog različitog postotka bolesnika liječenih intervencijski gdje je kod STEMI to dominantna metoda dok kod NSTEMI još uvijek nezanemariv udio zauzima medikamentno liječenje.

1.9.1. Kratkoročni ishodi

Prema zadnjim dostupnim podacima 30-dnevni mortalitet akutnog koronarnog sindroma je 2–3 %, dok je 30-dnevni mortalitet NSTEMI i STEMI oko 5 %^{47, 138–141}.

Mortalitet bolesnika sa STEMI, ovisno o izvorima (randomizirane studije ili registri), varira između 2,5 i 10 %. Valja napomenuti kako je i unutarbolnički i 30-dnevni mortalitet bolesnika sa STEMI iz kliničkih studija niži, za razliku od onih bolesnika iz registra ili onih bolesnika koji nisu uključivani u randomizirane studije. Kod bolesnika uključenih u randomizirane studije 30-dnevni i unutarbolnički mortalitet sa STEMI je procijenjen na 13 % ukoliko su liječeni samo medikamentozno, 6–7 % ukoliko su liječeni uspješnom fibrinolizom te 3–5 % ukoliko su liječeni s PCI unutar 2 sata od početka bolova^{118,142–145}.

Kod bolesnika koji nisu bili uključivani u randomizirane studije, unutarbolnički mortalitet je 7–9 %, a 30-dnevni mortalitet 11–14 %. Smatra se kako je razlika u mortalitetima prisutna zbog izbora bolesnika, manje adekvatno liječenih bolesnika i lošijeg prikupljanja podataka^{146–149}.

Kod bolesnika sa NSTEMI unutarbolnički mortalitet, kao i 30-dnevni mortalitet, niži je od onih od bolesnika sa STEMI i iznosi 2 % u velikim kliničkim studijama. Iako se većina bolesnika sa NSTEMI sada liječi intervencijski radi redukcije ponovnog infarkta miokarda ili rehospitalizacija zbog akutnih koronarnih sindroma, ova metoda liječenja nije reducirala unutarbolnički mortalitet^{9,144,150,151}.

Rana rehospitalizacija unutar 30 dana u registru koji je uključivao 3010 bolesnika hospitaliziranih u razdoblju od 1987. do 2010. zbog infarkta miokarda (31 % STEMI), zabilježena je u 19 %. Razlozi za rehospitalizaciju u 30 % slučajeva bili su povezani s indeksom hospitalizacijom, a zabilježeno je kako su dijabetes, KOPB, anemija, viša Killip klasa, dulja hospitalizacija ili komplikacije angiografije i reperfuzije bili povećane s većim rizikom za

rehospitalizacijom. Također je u više studija potvrđeno da je veći rizik rehospitalizacije unutar 30 dana kod žena^{152–155}.

1.9.2. Dugoročni ishodi

Sukladno kratkoročnim i dugoročni ishodi su se unazad 30 godina poboljšali. Za razliku od kratkoročnog mortaliteta, dugoročni mortalitet i rizik neželjenog ishoda veći je za bolesnike sa NSTEMI. To potvrđuju rezultati nekoliko studija:

- Rezultati studije GUSTO IIB, koja je uključila 12 000 bolesnika, pokazali su približno jednaki jednogodišnji mortalitet bolesnika sa STEMI i NSTEMI (9,6 % vs. 8,8). U drugoj studiji koja je uključivala 6000 bolesnika, rezultati su pokazali viši dvogodišnji mortalitet bolesnika sa NSTEMI vs. STEMI (20 vs. 11 %) ^{120,155–158}.
- U rezultatima francuskog registra koji je uključivao 1645 bolesnika sa NSTEMI liječenih isključivo intervencijski tijekom 2005. trogodišnji mortalitet bio je oko 20 %. Za bolesnike sa STEMI koji su liječeni intervencijski unutar 2 sata od početka tegoba, HORIZONS AMI studija pokazala je da je trogodišnji mortalitet bio 6–7 %. Ista studija pokazala je kako je reinfarkt snažan prediktor dugoročnog i kratkoročnog kardiovaskularnog mortaliteta i mortaliteta drugih uzroka^{86,160}.
- Prema podacima iz GRACE registra, bolesnici s NSTEMI često imaju i neželjene nefatalne događaje i to redom – srčano popuštanje 10 %, ponovni infarkt miokarda 2,4 %, značajno krvarenje 1,8 % te moždani udar 0,5 %. U bolesnika sa STEMI je 6-mjesečni mortalitet iznosio 4,8 %, a 6,2 % sa NSTEMI. Otprilike je svaki peti bolesnik bio rehospitaliziran zbog srčane patologije tijekom 6 mjeseci praćenja, a 15 % ih je u tom razdoblju bilo revaskularizirano. Iz istog registra dobiveni su rezultati kumulativnog rizika smrtnog ishoda nakon infarkta miokarda koji iznosi 12,1 % nakon 6 mjeseci i 39,2 % nakon četiri godine¹⁶⁰.
- Iz podataka dobivenih iz NOBORI-2 studije u kojoj je uspoređivan kratkoročni i dugoročni ishod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom, koji su liječeni s PCI kada je ugrađen DES, rezultati su pokazali dugoročno viši kardiovaskularni mortalitet i broj MACE kod bolesnika sa NSTEMI od onih sa STEMI. Unatoč tome što su bolesnici sa NSTEMI bili

značajno stariji od bolesnika sa STEMI i nakon prilagođavanja po dobi i demografskim karakteristikama, perzistirali su lošiji rezultati liječenja bolesnika sa NSTEMI. Kao objašnjenje za takve rezultate navedena je ponovo veća incidencija kardiovaskularnih i nekardiovaskularnih komorbiditeta u bolesnika sa NSTEMI u usporedbi sa STEMI bolesnicima. Također je istom studijom potvrđeno da su viši mortalitet imali bolesnici s višim Charlson co-morbidity score, bodovnog sustava koji se pokazao kao važan neovisni prediktor mortaliteta, tromboze stenta i većih krvarenja u bolesnika koji se planiraju liječiti intervencijski¹⁶¹.

- Iz podataka dobivenih 2017. iz britanskog registra (MINAP) mortalitet tijekom hospitalizacije i netom nakon nje viši je u bolesnika sa STEMI, a u duljem periodu praćenja ponovno je zamijećen lošiji ishod kod bolesnika sa NSTEMI¹⁶².
- Iz podataka dobivenih iz češkog registra (CZECH-2), a analizirani su bolesnici koji su hospitalizirani sa STEMI i NSTEMI, razvidno je da je od 89 % sa STEMI liječeno PCI, a u 65 % bolesnika sa NSTEMI napravljena je koronarografija i većini ih je u postupku liječenja ugrađen stent. Zaključeno je kako je unutarbolnički mortalitet bio 4,2 % (incidencija MACE 4,9 %) a 30-dnevni 5,7 % (incidencija MACE 7,1 %). Kod bolesnika sa STEMI 30-dnevni mortalitet iznosio je 7,3 % a za NSTEMI 8,4 %¹⁶³.
- Značajni su i rezultati u studiji iz 2013. gdje je uspoređivan ishod bolesnika sa STEMI/NSTEMI u kardiogenom šoku. Zamijećeno je kako su bolesnici sa NSTEMI češće liječeni mimo preporuka smjernica pa su kasnije i rjeđe podvrgavani intervencijskom liječenju. Mortalitet u objema skupinama je visok. U bolesnika sa STEMI on je iznosio 33 % (STEMI bez šoka 2 %), a u bolesnika sa NSTEMI 40 % (bez šoka 2,3 %)¹⁶⁴.

Lošiji dugoročni ishodi kod bolesnika sa NSTEMI objašnjavaju se s više od 50 % prisutnosti višearterijske bolesti, većom vjerojatnosti rezidualne angine te većom komorbidnosti bolesnika sa NSTEMI.

Poznato je da je potreba za reintervencijom nakon inicijalno liječenog akutnog koronarnog sindroma neovisni faktor rizika za smrt, moždani udar i ponovni infarkt miokarda kao što je pokazano u studiji koja je ispitala incidenciju, prediktore i ishode bolesnika liječenih PCI ili kirurški¹⁶⁵.

1.10. Svrha rada

Uzevši u obzir sve gore navedeno reklasificirali smo AIM za potrebe našeg istraživanja s obzirom na angiografski nalaz koronarnih arterija u tri skupine: AIM s okluzijom koronarne arterije (OIM), AIM s neokluzivnim značajnim lezijama koronarnih arterija (NOIM) i infarkt miokarda s urednim nalazom angiografije koronarnih arterija.. Prema našem mišljenju, klasifikacija po ovakvom principu bliža je etiološkom uzroku AIM koji je vrlo često bez angiografije koronarnih arterija nemoguće ustanoviti, a ima izravan utjecaj na adekvatno liječenje bolesnika te potom i na preživljenje. Svrha našeg istraživanja je ispitati utječe li podjela akutnog infarkta miokarda prema angiografskom principu na ishod bolesnika.

2. HIPOTEZA

Pretpostavljamo da bolesnici koji se prezentiraju s akutno okludiranom velikom koronarnom arterijom imaju najviše koristi od liječenja infarkta miokarda jer je njihov glavni etiološki čimbenik koji je doveo do AIM upravo i u fokusu liječenja, a prema dosadašnjim literaturnim podacima ti bolesnici su rjeđe opterećeni dodatnim komorbiditetima što sve u konačnici utječe na njihov ishod. Iz navedenog proizlazi hipoteza našeg istraživanja:

- angiografski dokazana okluzija koronarne arterije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda neovisni je prediktor ishoda.

3. CILJEVI

OPĆI CILJ: utvrditi povezanost okluzije koronarne arterije i ishoda bolesnika.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. uvrđiti učestalost okluzije koronarne arterije u AIM

2. utvrditi povezanost pridruženih kliničkih i demografskih pokazatelja te komorbiditeta s ishodom bolesnika s AIM
3. utvrditi povezanost podtipova infarkta miokarda (STEMI/NSTEMI, T1MI/T2MI, okluzivni/neokluzivni) s ishodom bolesnika

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Plan istraživanja

Provedena je prospektivna opservacijska studija u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* u Zagrebu.

U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni od 1. 6. 2011. do 1. 1. 2017. kojima je, prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) za liječenje AIM, postavljena dijagnoza. Akutno liječenje bolesnika s AIM provedeno je u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice*. Ishod studije je kratkoročni 30-dnevni mortalitet, opći mortalitet i kardiovaskularni mortalitet. Podatci o ishodima dobiveni su iz baze podataka umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Ishodi bolesnika su praćeni do 1. 1. 2019. god.

4.2. Definicije

AIM je definiran prema četvrtoj Univerzalnoj definiciji⁴⁸: dokaz o nekrozi miokarda (porast i/ili pad biljega bionekreozne mioocita najčešće troponina s najmanje jednom vrijednosti iznad 99. percentile normale za referentnu populaciju) u okviru kliničke slike koja ukazuje na ishemiju miokarda. Pod ovim okolnostima, bilo koji od navedenih kriterija utvrđuje dijagnozu AIM: a) nove ili najvjerojatnije nove značajne promjene ST spojnice ili T vala u EKG-u ili

razvoj novonastalog bloka lijeve grane, b) razvoj patološkog Q vala u EKG-u, c) novonastali poremećaj regionalnog kontraktiliteta miokarda dokazan nekom od metoda oslikavanja, d) identifikacija tromba u koronarnoj arteriji angiografski ili obdukcijom.

Okluzija koronarne arterije na angiografiji definirana je potpunim prekidom protoka kontrasta u koronarnoj arteriji trombom (TIMI 0 protok)¹⁵.

Angiografski uredan nalaz koronarnih arterija definira se s angiografski procijenjenim eventualnim suženjima koronarnih arterija ispod 50 % lumena arterije¹⁶.

Angiografski značajna neokluzivna lezija koronarne arterije definirana je angiografski procijenjenim suženjem koronarne arterije u rasponu od 50 do 99 % uz distalni protok kontrasta¹⁶.

Kronična totalna okluzija definirana je prekidom protoka kontrasta u koronarnoj arteriji (TIMI 0 protok) u trajanju od najmanje 3 mjeseca¹⁷⁻¹⁸.

OIM je definiran kao AIM koji zadovoljava univerzalnu definiciju⁴⁸ uz angiografski nalaz trombotske okluzije koronarne arterije bez znakova protoka distalnije od okluzije.

NOIM je definiran kao AIM koji zadovoljava univerzalnu definiciju⁴⁸ uz angiografski nalaz značajne neokluzivne lezije koronarne arterije.

STEMI je definiran prema smjernicama za liječenje STEMI Europskog kardiološkog društva na način da zadovoljava univerzalnu definiciju AIM uz zapis u EKG-u koji odgovara elevaciji ST-spojnice u J-točki za barem 1 mm (0,1 mV) u najmanje dva anatomske susjedne odvoda, uz iznimku anteroseptalnih prekordijalnih odvoda gdje prisutna elevacija mora biti veća od 2,5 mm (kod muškaraca mlađih od 40 godina), odnosno 2 mm (kod muškaraca starijih od 40 godina), odnosno 1,5 mm (kod žena)^{51, 73, 75}.

NSTEMI je je definiran prema smjernicama za liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije Europskog kardiološkog društva na način da zadovoljava univerzalnu definiciju AIM uz zapis u EKG-u koji uključuje prolaznu elevaciju ST-segmenta, horizontalnu ili silaznu depresiju ST-segmenta u J-točki za barem 0,5 mm, inverziju T-valova veću od 1 mm. Ako postoji jasna klinička slika uz jasan porast kardioselektivnih enzima, ali bez značajnih promjena u EKG-u za dijagnozu je potreban najmanje jedan od sljedećih uvjeta: slikovnom metodom dokaz novog gubitka vijabilnog miokarda kao što je novonastala regionalna

abnormalnost u kontraktilitetu miokarda ili identifikacija tromba u koronarnoj arteriji angiografski ili obdukcijom ⁵².

Akutni koronarni sindrom (ACS) definiran je prema smjernicama za liječenje STEMI i akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije kao skupni naziv za tri entiteta, a to su STEMI, NSTEMI i nestabilna angina pectoris ^{51,52}.

Nestabilna angina pektoris definirana je prema smjernicama za liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije kao ishemijska miokarda u mirovanju ili u minimalnom naporu, ali bez nekroze miocita (negativne vrijednosti troponina) ⁵².

Akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (non-ST ACS) definiran je prema smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije kao zbirna imenica koja uključuje NSTEMI i nestabilnu anginu pektoris⁵³.

T1MI definiran je prema Univerzalnoj definiciji infarkta miokarda kako je navedeno u poglavlju 1.3.1.

T2MI definiran je prema Univerzalnoj definiciji infarkta miokarda kako je navedeno u poglavlju 1.3.1.

Kratkoročna smrtnost je definirana kao bolnička smrtnost i smrtnost bilo kojeg uzroka unutar 30 dana od postavljanja dijagnoze.

Dugoročna smrtnost je definirana kao smrtnost nakon 30 dana i podijeljena je na opću i kardiovaskularnu smrtnost.

Opća smrtnost je definirana kao dugoročna smrtnost bilo kojeg uzroka.

Kardiovaskularna smrtnost definirana je kao dugoročna smrtnost, a prema 10. međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema uključuje uzrok smrti pod kategorijom I.

4.3. Ispitanici

U istraživanje su uključeni bolesnici liječeni u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* od 1. 6. 2011. do 1. 1. 2017., kojima je, prema važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva (ESC) za liječenje akutnih koronarnih sindroma sa i bez ST-elevacije, postavljena dijagnoza^{51,52}. Svim ispitanicima napravljena je angiografija koronarnih arterija. Temeljem nalaza koronarografije bolesnici su podijeljeni u tri skupine:

1. Bolesnici s okluzijom koronarne arterije odgovorne za infarkt miokarda
2. Bolesnici s neokluzivnim lezijama koronarnih arterija koji uključuju i bolesnike s kroničnom okluzijom koronarne arterije neodgovorne za infarkt miokarda
3. Bolesnici bez angiografski vidljivih znakova značajne koronarne bolesti.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici s AIM kod kojih nije napravljena koronarna angiografija. Angiografija je rađena u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice* na aparatu Siemens Axiom Senisis. Angiografiju koronarnih arterija i koronarnu intervenciju radili su intervencijski kardiolozi koji sudjeluju u liječenju bolesnika s akutnim infarktom miokarda u sklopu Hrvatske mreže urgentne PCI, a u radnom su odnosu u Kliničkom bolničkom centru *Sestre milosrdnice*. Sve procedure su rađene prema važećim svjetskim protokolima za kateterizaciju srca. Uzorci krvi za analizu laboratorijskih nalaza uzimani su prema standardnoj rutinskoj kliničkoj praksi. Laboratorijske analize provedene su u biokemijskom, hematološkom i koagulacijskom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*.

4.4. Metode

U svrhu ovog istraživanja sastavljena je baza podataka iz postojećih elektronskih baza podataka bolesnika hospitaliziranih u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice* (registar bolesnika kojima je napravljena kateterizacija srca i bolnički

informacijski sustav). Podatci o preživljenju bolesnika dobiveni su iz baze podataka umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Primarni ishod istraživanja definira se kao rana i kasna smrtnost. Kasna smrtnost se dijeli na opću i kardiovaskularnu smrtnost. Baza podataka sastoji se od općih i demografskih podataka te podataka vezanih za temu istraživanja (vrste infarkta miokarda, GRACE score, SYNTAX score i sl.), laboratorijskih nalaza, nalaza ehokardiografije, podataka o količini utrošenog kontrasta i dozi zračenja te ostalih podataka vezanih uz PCI, podataka o rizičnim čimbenicima i komorbiditetima te podataka o farmakoterapiji.

4.5. Statistička analiza

Sve kontinuirane varijable biti će prikazane kao medijani uz njihove interkvartilne raspone, a sve kategorijske varijable kao postotak ukupnog broja. Za testiranje varijabli na normalnu distribuciju koristit će se Smirnov-Kolmogorov test. Za testiranje značajnosti razlike pojedinih grupa koristit će se primjereni parametrijski odnosno neparametrijski testovi (ovisno o distribuciji). Razina statistički značajne razlike bit će postavljena na $p < 0,05$ (dvostrani). Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategorijske varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti među skupinama za kontinuirane varijable korišten je Mann Whitney test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzaktan test).

Za ispitivanje neovisnosti prognostičkih čimbenika koristit će se Coxova (proportional hazards) regresija. Za izračun stope preživljenja koristit će se Kaplan-Meierov test, a za usporedbu stope preživljenja prema skupinama koristit će se log rank test. Obavljena je analiza snage testa za Coxovu regresiju (19) uz pretpostavke: a) α (dvostrani)=0,05, b) β =0,2, c) udio bolesnika s okluzijom koronarne arterije=30 %, d) relativni rizik bolesnika s okluzijom=66,7 %, e) ukupni mortalitet=10 %, f) stopa bolesnika s nepoznatim ishodom=30 %, g) planirano trajanje kontrole=2 godine.

Potreban broj bolesnika s okluzijom koronarnih arterija iznosi 548 s očekivanim brojem umrlih od 52 (kumulativni mortalitet 0,095), potreban broj bolesnika s neokluzivnom lezijom koronarnih arterija iznosi 1280 s očekivanim brojem umrlih od 176 (kumulativno mortalitet 0,138) što ukupno iznosi 1828 bolesnika, očekivano umrlih 228 (kumulativni mortalitet 0,125).

5. REZULTATI

5.1. Demografski podatci i kliničke karakteristike bolesnika uključenih u studiju

U ispitivanom razdoblju u istraživanje je uključeno 2565 bolesnika, od kojih je iz daljnjeg istraživanja isključeno ukupno 82 bolesnika (35 bolesnika nije imalo adekvatnu medicinsku dokumentaciju, 7 bolesnika je umrlo u sali za kateterizaciju srca prije nego što je napravljena angiografija koronarnih arterija, 40 bolesnika je ušlo u studiju kao akutni koronarni sindrom za koje je daljnjom analizom utvrđeno da su već u ranije ispitivanom razdoblju bili podvrgnuti postupku angiografije koronarnih arterija u akutnom koronarnom sindromu). Analizirana su ukupno 2483 pojedinačna zapisa bolesnika s akutnim koronarnim sindromima, kojima je bila napravljena angiografija koronarnih arterija u akutnoj fazi, od kojih je 796 bolesnika (32,5 %) imalo NOIM, a 1654 bolesnika (67,5 %) imalo je OIM. Kod 33 bolesnika nisu nađena angiografski značajna suženja magistralnih epikardijalnih arterija. S obzirom na vrlo mali broj bolesnika u toj skupini, oni nisu komparirani tijekom daljnjeg istraživanja.

Srednja dob bolesnika u skupini OIM bila je 63 godine, a u skupini NOIM 67 sa statističkom značajnom razlikom ($p < 0,0001$). Većina ispitanika u objema skupinama bili su muškarci (72,9 % u skupini OIM i 71,9 % u skupini NOIM, $p=0,584$) bez statistički značajne razlike.

U skupini OIM sa STEMI prezentiralo se 72,9 % bolesnika, a u skupini s NOIM 23,1 % bolesnika sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,0001$). Bolesnika koji su zadovoljavali kriterij za T2IM u skupini s OIM bilo je 0,6 %, a u skupini s NOIM 7,4 % sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,0001$). Prema regiji infarkta miokarda u objema skupinama najčešći

je bio prednji IM (41,8 % vs. 36,4 %), potom inferiorni (43 % vs. 29,6 %), a najrjeđi je bio posteriorni IM (11,2 % vs. 10,7 %) sa statističkom značajnosti među grupama najviše na račun inferiornog IM ($p=0,03$).

Bolesnici s OIM imali su niže vrijednosti sistoličkog tlaka kod dolaska (median 130 mmHg vs. 140 mmHg) što je statistički značajna razlika ($p < 0,001$). Kod dolaska u bolnicu bolesnici s OIM imali su znatno narušeniji Kilip status (Kilip 4,7 % vs. 1,9 %, $p < 0,001$) dok su bolesnici s NOIM u prosjeku imali značajno višu incidenciju fibrilacije atriya kod dolaska (5,7 % vs. 8,2 %). Ventrikularna tahikardija prije ili za PCI u skupini bolesnika s OIM je zabilježena u 2,9 %, a u skupini s NOIM 1,9 % bez statističke značajnosti među grupama ($p=0,278$) dok je ventrikularna fibrilacija prije ili za vrijeme procedure značajno češće bila prisutna u skupini bolesnika s OIM (7,8 % vs. 2,0 %, $p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike u prisutnosti asistolije prije ili za vrijeme PCI (2,4 % vs. 1,5 %, $p=0,018$), ali je kardiogeni šok bio značajno češći u bolesnika s OIM (6,5 % vs. 2,4 %, $p < 0,001$) kao i vanbolnički arrest (3,7 % vs. 1,5 %, $p=0,003$). Vrijednosti GRACE zbroja nisu bile statistički značajno različite (141,5 vs. 144 GRACE zbroj je računat prema preporukama u smjernicama Europskog kardiološkog društva za liječenje akutnih koronarnih sindroma bez ST-elevacije⁵²).

Bolesnici s OIM imali su statistički značajno nižu ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula (EFLV) mjerenu tijekom hospitalizacije (50 % vs. 55 %, $p < 0,001$) dok su bolesnici s NOIM imali statistički značajno više teške mitralne regurgitacije (3,1 % vs. 5,7 %, $p=0,004$, stupanj mitralne regurgitacije određivan je ehokardiografski prema angio stupnju regurgitacije dobivenom doplerski obojenim protokom) te srednje teške ili teške stenoze aortalne valvule (1,7 % vs. 3,4 % $p=0,002$, stupanj stenoze aortne valvule određivan je prema brzini i gradijentu preko aortne valvule te u slučajevima niže EFLV izračunavanjem aree jednadžbom koninuiteta).

U tablici 5.1.–1. i 5.1.–2. prikazani su ispitivani demografski podatci i kliničke karakteristike.

Tablica 5.1.–1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika

Karakteristika	Okluzivni	Neokluzivni	<i>p</i>
Dob (godine, medijan (IQR))	63 (55–73)	66,3 (58–75)	<0,0001
Muški spol (No., %)	1206 (72,9)	572 (27,1)	0,584
STEMI (No., %)	1350 (81,6)	184 (23,1)	<0,0001
Tip infarkta (univerzalna definicija) (No., %)			
1	1638 (99)	732 (92)	<0,0001
2	10 (0,6)	59 (7,4)	
Regija infarkta (No., %)			
prednji	691 (41,8)	290 (36,4)	0,03
inferiorni	711 (43)	236 (29,6)	
posteriorni	185 (11,2)	85 (10,7)	
Sistolički tlak kod prijema (mmHg, medijan (IQR))	130 (115–150)	140 (120–155)	<0,001
Kilip status 4 kod prijema (No., %)	77 (4,7)	15 (1,9)	<0,001
VT prije i za vrijeme PCI (No., %)	48 (2,9)	17 (2,1)	0,278
VF prije i za vrijeme PCI (No., %)	129 (78)	16 (2)	<0,001
Asistolija prije i za vrijeme PCI (No., %)	39 (2,4)	12 (1,5)	0,112
Šok (No., %)	107 (6,5)	19 (2,4)	<0,001
Vanbolnički arest (No., %)	62 (3,7)	12 (1,5)	0,003

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategoričke varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti između skupina za kontinuirane varijable korišten je Mann-Whitneyev test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzakti test).

Tablica 5.1.–2. Kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika

Karakteristika	Okluzivni	Neokluzivni	<i>p</i>
GRACE (No., medijan (IQR))	141,5 (96–175)	144 (106–75)	<i>0,3</i>
Fibrilacija atrijska (No., %)	95 (5,7)	65 (8,2)	<i>0,018</i>
Mitralna regurgitacija srednje teška i teška (No., %)	52 (3,1)	45 (5,7)	<i>0,004</i>
Aortna stenoza (No., %)			
srednje teška	15 (0,9)	12 (1,5)	<i>0,002</i>
teška	6 (0,4)	15 (1,9)	

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategorijske varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti između skupina za kontinuirane varijable korišten je Mann-Whitneyev test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzaktni test).

5.2. Rizični čimbenici i medikamentna terapija ispitanika prije hospitalizacije

Podatci o prisutnosti rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti te o anamnestičkim podacima o uzimanju medikamentne terapije prije hospitalizacije dobiveni su iz dostupnih podataka zabilježenih u bolničkom informacijskom sustavu.

Bolesnika sa statistički značajno višom arterijskom hipertenzijom bilo je u skupini s NOIM (71,1 % vs. 78,4 %, $p=0,001$). Nije bilo razlike u anamnestičkom podatku prisutnosti hiperlipoproteinemije (46,7 % vs. 48,2 %, $p=0,89$) dok je bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 statistički bilo značajno više u skupini bolesnika s NOIM (20,9 % vs. 29,6 %, $p < 0,001$). Obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti nije se značajnije razlikovala u objema skupinama (33 % vs. 35,2 %, $p=0,649$). Pušači su značajno češće bili zastupljeni u skupini

bolesnika s OIM (40,9 % vs. 34,9 %, $p < 0,001$) dok nije bilo razlike u pretilosti ako se za kriterij uzme BMI (27,8 vs. 27,8, $p=0,388$).

Anamnezu ranije preboljelog IM značajnije su češće imali bolesnici s NOIM (10 % vs. 14,7 %, $p < 0,001$) kao i anamnezu ranije PCI (8,5 % vs. 11,2 %, $p=0,03$) dok nije bilo statističke značajnosti u ranije napravljenom aortokoronarnom premoštenju između obiju ispitivanih skupina (1,6 % vs. 1,8 %, $p=0,735$). Poznatu perifernu arterijsku bolest (PAB) statistički češće su imali bolesnici s NOIM (5,4 % vs. 8,3 %, $p=0,005$) i češće su imali poznatu stenozu karotidne arterije (3,6 % vs. 6,8 %, $p < 0,001$) dok se anamnestički podatak o preboljelom cerebrovaskularnom inzultu nije značajnije razlikovao (5 % vs. 5,8 %, $p=0,427$).

Bolesnici s NOIM statistički značajno češće su uzimali acetilsalicilnu kiselinu (16,3 % vs. 22,4 %, $p < 0,001$), ACE inhibitore ili blokatore receptore angiotenzina II (37,4 % vs 42,1 %, $p < 0,005$), statine (15,4 % vs. 21,9 %, $p=0,005$) i beta blokatore (22,5 % vs. 28,3 %, $p < 0,001$).

U tablici 5.2.–1. prikazani su podatci vezani uz prisutnost rizičnih čimbenika ispitanika i anamnestičkih podataka o uzimanju medikamentne terapije prije hospitalizacije.

Tablica 5.2.–1. Čimbenici rizika, pridružena oboljenja i medikamentna terapija između ispitivanih skupina

Karakteristika	Okluzivni	Neokluzivni	<i>p</i>
Arterijska hipertenzija (No., %)	1176 (71,1)	624 (78,4)	<0,001
Hiperlipoproteinemija (No., %)	772 (46,7)	384 (48,2)	0,89
Dijabetes melitus (No., %)	346 (20,9)	236 (29,6)	<0,001
Obiteljska anamneza (No., %)	545 (33)	280 (35,2)	0,649
Pušenje (No., %)	676 (40,9)	278 (34,9)	<0,001
BMI (kg/m ² , medijan (IQR))	27,8 (25,3–30,9)	27,8 (25–30,5)	0,388
Raniji CABG (No., %)	26 (1,6)	14 (1,8)	0,735
Raniji PCI (No., %)	140 (8,5)	89 (11,2)	0,03
Raniji IM (No., %)	166 (10)	117 (14,7)	<0,001
Raniji CVI (No., %)	83 (5)	46 (5,8)	0,427
Periferna arterijska bolest (No., %)	89 (5,4)	66 (8,3)	0,005
Stenoza karotide (No., %)	60 (3,6)	54 (6,8)	<0,001
ASK prije hospitalizacije (No., %)	269 (16,3)	178 (22,4)	<0,001
ACE/ARB prije hospitalizacije (No., %)	618 (37,4)	335 (22,1)	0,005
Statin prije hospitalizacije (No., %)	255 (15,4)	174 (21,9)	<0,001
Beta-blokator prije hospitalizacije (No., %)	372 (22,5)	225 (28,3)	<0,001

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategoričke varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti između skupina za kontinuirane varijable korišten je Mann-Whitneyev test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzaktni test).

5.3. Laboratorijski nalazi

Podatci o laboratorijskim nalazima dobiveni su iz bolničkog informacijskog sustava, a većina laboratorijskih nalaza izrađena je u kemijskom, hematološkom i koagulacijskom laboratoriju Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*.

Srednja vrijednost hemoglobina nešto je viša u bolesnika s OIM (143 vs. 141 $p=0,003$) kao i vrijednosti leukocita (10,6 vs. 9 $p < 0,001$) dok su vrijednosti trombocita u krvi bile podjednake u objema skupinama (218 vs. 215 $p=0,054$). Srednje vrijednosti kreatinina (90 vs. 90 $p=0,846$) i eGFR (73 vs. 73 $p=0,539$) u objema skupinama bile su jednake. Vrijednosti glikemije kod dolaska u bolnicu statistički su značajno bile više u skupini bolesnika s OIM (7,6 vs. 6,8, $p < 0,001$) kao i vrijednosti LDL-a (3,5 vs. 3,1, $p < 0,001$). Vrijednosti CPK kod dolaska u bolnicu (209 vs. 161, $p < 0,001$) kao i vršne vrijednosti CPK tijekom hospitalizacije (1624 vs. 354 $p < 0,001$) statistički su bile značajno više u bolesnika s OIM dok su vrijednosti CRP-a kod dolaska bile statistički značajno više u bolesnika s NOIM (4,7 vs. 5,8, $p=0,024$). U tablici 5.3.–1. prikazane su razlike u laboratorijskim nalazima između ispitivanih skupina.

Tablica 5.3.–1. Razlike u laboratorijskim nalazima između ispitivanih skupina

Karakteristika (No., medijan (IQR))	Okluzivni	Neokluzivni	<i>p</i>
Hemoglobin	143 (131–153)	141 (129–150)	<i>0,003</i>
Leukociti	10,6 (8,5–13,2)	9 (7,4–11,2)	<i><0,001</i>
Trombociti	218 (183–261)	215 (179–257)	<i>0,054</i>
Kreatinin	90 (75–108)	90 (75–105)	0,846
eGFR	73 (59–88)	73 (58–87)	0,539
GUK	7,6 (6,2–10,2)	6,8 (5,7–9,1)	<i><0,001</i>
Ukupni kolesterol	5,2 (4,3–6,2)	4,9 (4–5,8)	<i><0,001</i>
HDL	1,1 (0,9–1,2)	1 (0,8–1,2)	<i>0,001</i>
LDL	3,5 (2,7–4,2)	3,1 (2,3–3,9)	<i><0,001</i>
Trigliceridi	1,5 (1–2,1)	1,4 (1,1–2,1)	<i>0,011</i>
CPK – kod dolaska	209 (114–539)	161 (85–366)	<i><0,001</i>
CPK – vršna vrijednost	1629 (716–3406)	354 (163–812)	<i><0,001</i>
LDH	229 (183–331)	221 (181–292)	<i>0,012</i>
CRP	4,7 (1,9–14,5)	5,8 (2,2–16,7)	<i>0,024</i>

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategoričke varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti između skupina za kontinuirane varijable korišten je Mann Whitney test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzaktan test).

5.4. Proceduralni podatci vezani uz PCI

Srednja vrijednost SYNTAX zbroja¹⁹³ statistički je bila viša u bolesnika s NOIM (21 vs. 23, $p < 0,001$), a TIMI protok 3 nakon intervencije statistički je značajno zastupljeniji bio u bolesnika s NOIM (77,6 vs. 86,1, $p < 0,001$). Dulje vrijeme zračenja (9,5 min. vs. 9 min., $p=0,03$), viša doza zračenja (4848 vs. 4377, $p=0,017$) dok je srednja vrijednost količine utrošenog kontrasta (144 vs. 143, $p=0,07$) bila podjednaka u objema ispitivanim skupinama. Radijalni vaskularni pristup bio je statistički značajno zastupljeniji u intervencijama kod NOIM (80,8 % vs. 86,2 %, $p=0,023$).

Značajna stenoza debla lijeve koronarne arterije statistički je značajnije češće pronađena u skupini bolesnika s NOIM (3,6 % vs. 10,1 % $p < 0,001$), dok nije bilo razlike zahvaćenosti proksimalnog segmenta prednje silazne koronarne arterije u objema skupinama (27,4 % vs. 29,3 %, $p=0,43$). U tablici 5.4.–1. prikazani su proceduralno podatci vezani uz PCI i njihove razlike između ispitivanih skupina.

Tablica 5.4.–1. Proceduralne karakteristike vezane uz PCI

Karakteristika	Okluzivni	Neokluzivni	<i>p</i>
SYNTAX (No., medijan (IQR))	21 (17–26)	23 (18–27)	<i><0,001</i>
TIM 3 poslje intervencije (No., %)	1284 (77,6)	685 (86,1)	<i><0,001</i>
Vrijeme zračenja (min, medijan (IQR))	9,5 (6,3–15,1)	9 (6–15)	<i>0,03</i>
Doza zračenja (mGy/min/m ² , medijan (IQR))	4848 (2816–7980)	4377 (2580–7796)	<i>0,017</i>
Kontrast (ml, medijan (IQR))	144 (108–200)	143 (102–196)	<i>0,07</i>
TR vaskularni pristup (No., %)	1337 (80,8)	686 (86,2)	<i>0,023</i>
PCI LM (No., %)	25 (1,5)	33 (4,1)	<i><0,001</i>
PCI prox LAD (No., %)	371 (22,4)	168 (21,1)	<i>0,305</i>
Stenoza LM (No., %)	60 (3,6)	80 (10,1)	<i><0,001</i>
Stenoza prox LAD (No., %)	453 (27,4)	233 (29,3)	<i>0,43</i>

Kontinuirane varijable prikazane su kao medijani vrijednosti s pridruženim interkvartilnim rasponima. Kategorijske varijable izražene su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Za provjeru statističke značajnosti između skupina za kontinuirane varijable korišten je Mann-Whitneyev test, za diskretne varijable χ^2 -test (ako su očekivane frekvencije bile manje od 5, korištena je Yatesova korekcija, a za apsolutne frekvencije manje od 5 korišten je Fischerov egzaktni test).

5.5. Mortalitet okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda

5.5.1. Opća smrtnost

Ukupni broj bolesnika umrlih u objema skupinama OIM i NOIM iznosio je 477 (19,5 %). Broj umrlih bolesnika u skupini s OIM iznosio je 324 (19 %, medijan praćenja 46 mjeseci), dok je broj umrlih u skupini bolesnika s NOIM iznosio 163 (21,5 %, medijan praćenja 48 mjeseci). Prema Log Rank testu razlika nije značajna ($p=0.374$).

Tablica 5.5.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

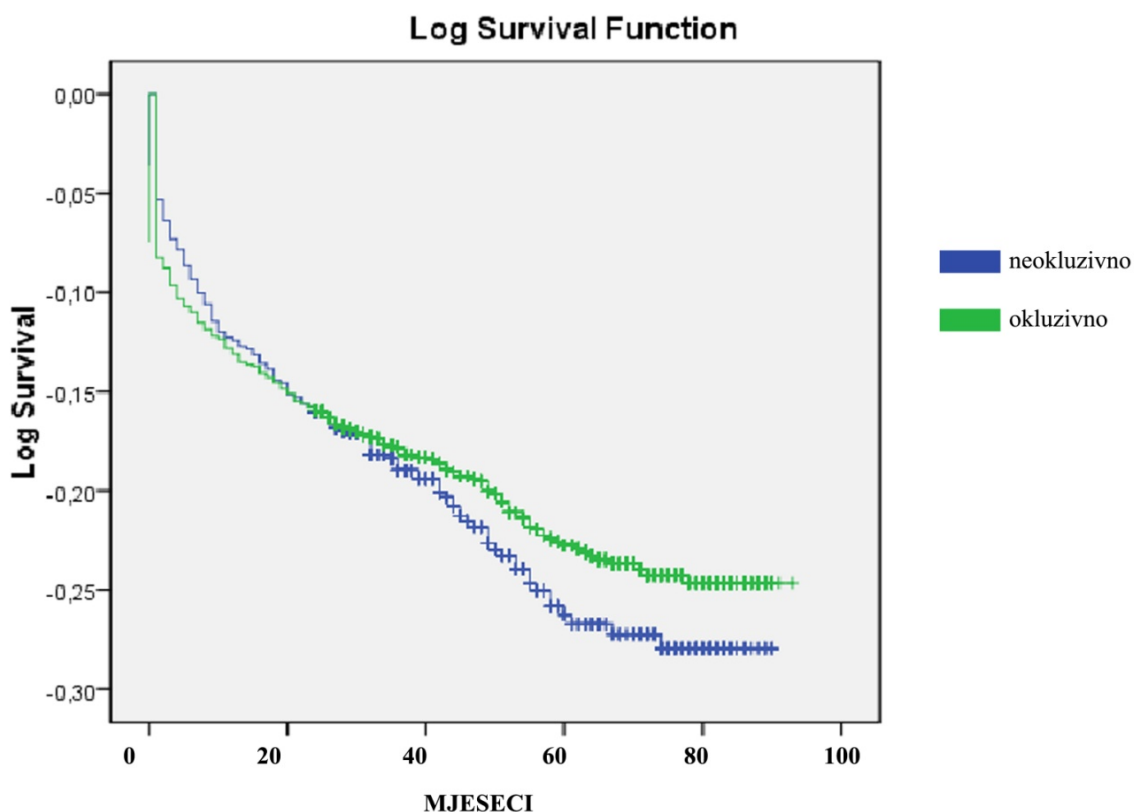
	Ukupni N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
NOIM	796	163	633	79,5 %
OIM	1654	314	1340	81,0 %
Ukupno	2450	477	1973	80,5 %

Tablica 5.5.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

	χ^2	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,791	0,374
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,129	0,719
Tarone-Ware	0,380	0,538

Kaplan-Meierove krivulje opće smrtnosti prikazane su na grafikonu 5.5.–1. Krivulje prikazuju dvije faze. U prvoj fazi je mortalitet bolesnika s OIM viši i taj trend se zadržava do

oko 20 mjeseci praćenja kada se krivulje križaju te potom bolesnici s NOIM imaju viši mortalitet. Trend razdvajanja krivulja se i dalje nastavlja.



Grafikon 5.5.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

5.5.2. Kardiovaskularna smrtnost

Broj bolesnika umrlih od kardiovaskularnih događaja u objema skupinama OIM i NOIM iznosio je 348 (14,2 %) u praćenom razdoblju. Broj umrlih bolesnika u skupini s OIM iznosio je 244 (14,8 %), dok je broj umrlih u skupini bolesnika s NOIM iznosio 104 (13,1). Prema Log Rank testu razlika nije značajna ($p=0,374$) što je prikazano u tablicama 5.5.2.–1. i 5.5.2.–2.

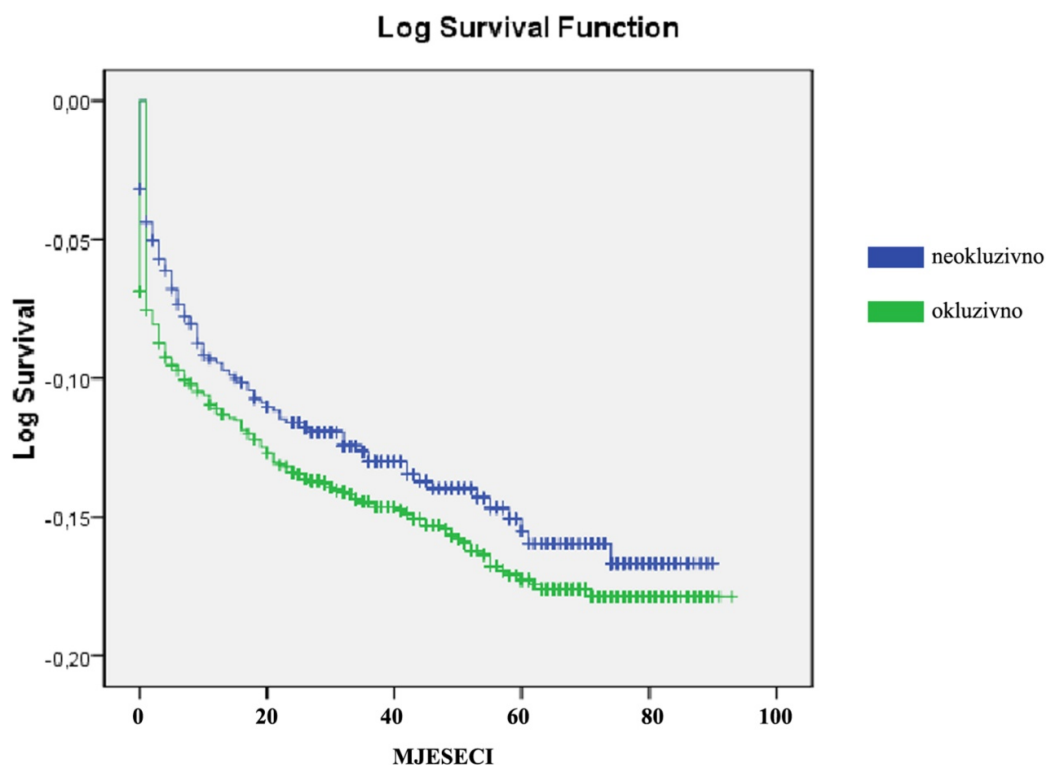
Tablica 5.5.2.-1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
NOIM	796	104	692	86,9 %
OIM	1654	244	1410	85,2 %
Ukupno	2450	348	2102	85,8 %

Tablica 5.5.2.-2. Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	1,041	0,308
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,675	0,196
Tarone-Ware	1,374	0,241

Kaplan-Meierove krivulje kardiovaskularne smrtnosti prikazane su na grafikonu 5.5.2.–1. Tijekom cijelog praćenja viši mortalitet zadržavaju bolesnici s OIM s razdvajanjem krivulja u vrlo ranom razdoblju unutar mjesec dana, plato i postojana razlika između krivulja se nastavlja nakon 70 mjeseci prema predviđanju statističkog modela.



Grafikon 5.5.2.–1. Krivulje kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

5.5.3. Kratkoročna smrtnost

Broj bolesnika umrlih unutar 30 dana u objema ispitivanim skupinama iznosio je 150 (6,1 %). Broj umrlih bolesnika u skupini s OIM iznosio je 121 (7,3 %) dok je broj umrlih u skupini bolesnika s NOIM iznosio 29 (3,6 %). Prema Log Rank testu razlika je značajna ($p=0,000$).

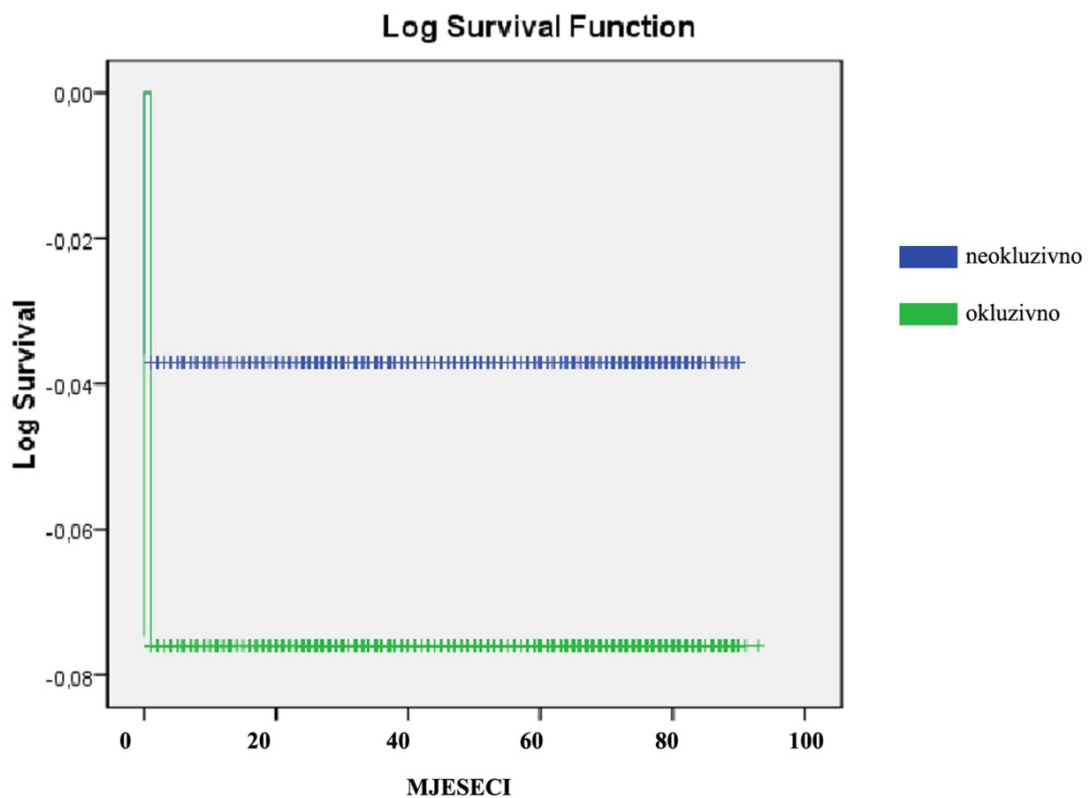
Tablica 5.5.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
NOIM	796	29	767	96,4 %
OIM	1654	121	1533	92,7 %
Ukupno	2450	150	2300	93,9 %

Tablica 5.5.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	12,601	0,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	12,633	0,000
Tarone-Ware	12,618	0,000

Kaplan-Meierove krivulje kratkoročne smrtnosti prikazane su na grafikonu 5.5.3.–1. Najveći broj bolesnika umro je tijekom boravka u bolnici zbog čega se krivulje razdvajaju već nakon nekoliko dana.



Grafikon 5.5.3.–1. Krivulje kratkoročne smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

5.6. Smrtnost STEMI i non-ST ACS

5.6.1. Opća smrtnost

U navedenom dugoročnom razdoblju praćenja opća smrtnost bolesnika sa STEMI je iznosila 18,1 % dok je smrtnost bolesnika s non-ST ACS iznosila 21,6 %. Prema Log Rank testu razlika je statistički značajna ($p=0,029$).

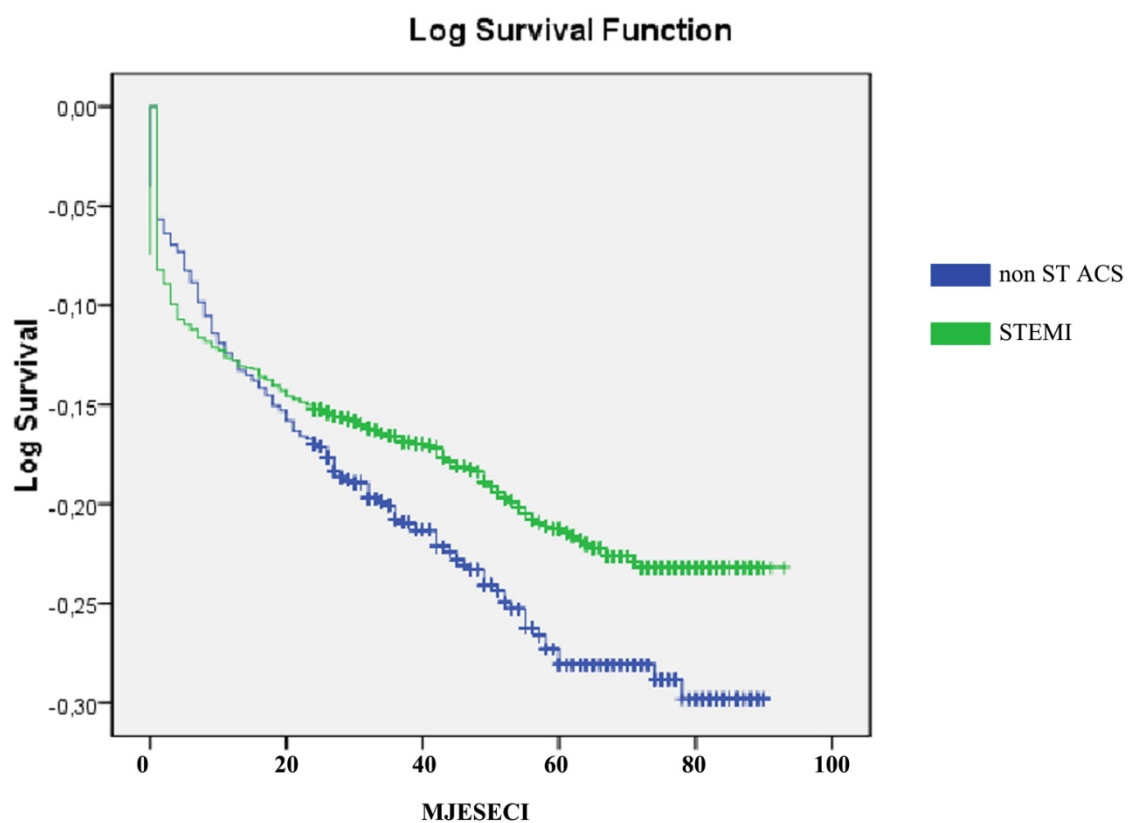
Tablica 5.6.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

	Ukupan N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
non-ST ACS	909	196	713	78,4 %
STEMI	1534	277	1257	81,9 %
Ukupno	2443	473	1970	80,6 %

Tablica 5.6.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	4,796	0,029
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,696	0,101
Tarone-Ware	3,675	0,055

Kaplan-Meierova krivulja opće smrtnosti bolesnika s akutnim koronarnim sindromima prikazana je na grafikonu 5.6.1. Kao i krivulje preživljenja bolesnika s OIM i NOIM taj grafikon prikazuje dvije faze. U prvoj fazi smrtnost bolesnika sa STEMI je viša i taj trend se zadržava do oko 15 mjeseci praćenja kada se krivulje križaju te potom bolesnici s NOIM imaju viši mortalitet. Trend razdvajanja krivulja se i dalje nastavlja.



Grafikon 5.6.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s non ST ACS i STEMI

5.6.2. Kardiovaskularna smrtnost

Kardiovaskularna smrtnost u praćenom razdoblju bolesnika sa STEMI iznosila je 14,2 %, a bolesnika s non ST ACS 14 %. Prema Log Rank testu razlika nije značajna ($p=0,974$).

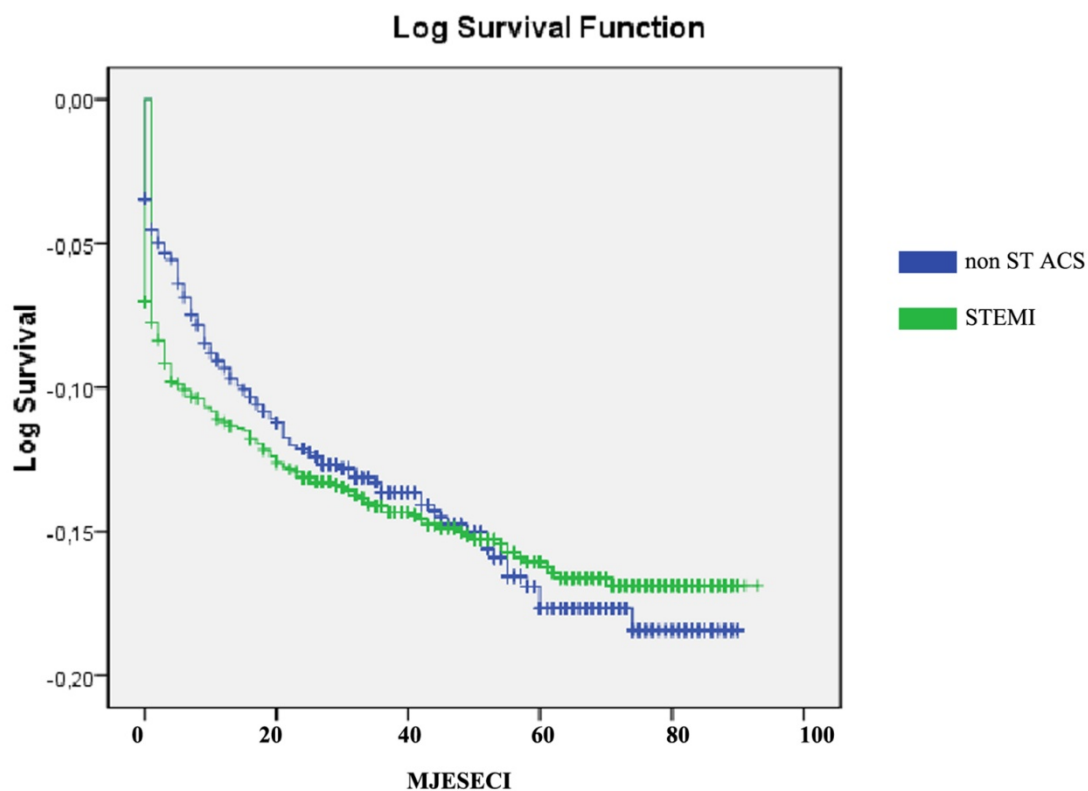
Tablica 5.6.2.-1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
non-ST ACS	909	127	782	86,0 %
STEMI	1534	218	1316	85,8 %
Ukupno	2443	345	2098	85,9 %

Tablica 5.6.2.-2. Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	0,001	0,974
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,342	0,559
Tarone-Ware	0,114	0,736

Kaplan-Meierova krivulja kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s akutnim koronarnim sindromima prikazana je na grafikonu 5.6.2. Kao i krivulje općeg mortaliteta bolesnika s OIM i NOIM, ovaj grafikon prikazuje dvije faze. U prvoj fazi mortalitet bolesnika sa STEMI je viši i taj trend se zadržava do oko 45 mjeseci praćenja kada se krivulje križaju te potom bolesnici s non-ST ACS imaju viši mortalitet.



Grafikon 5.6.2.–1. Krivulje kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

5.6.3. Kratkoročna smrtnost

Kratkoročna smrtnost bolesnika sa STEMI iznosila je 7,3 %, a bolesnika s non-ST ACS 4,1 %. Prema Log Rank testu razlika je značajna ($p=0,001$).

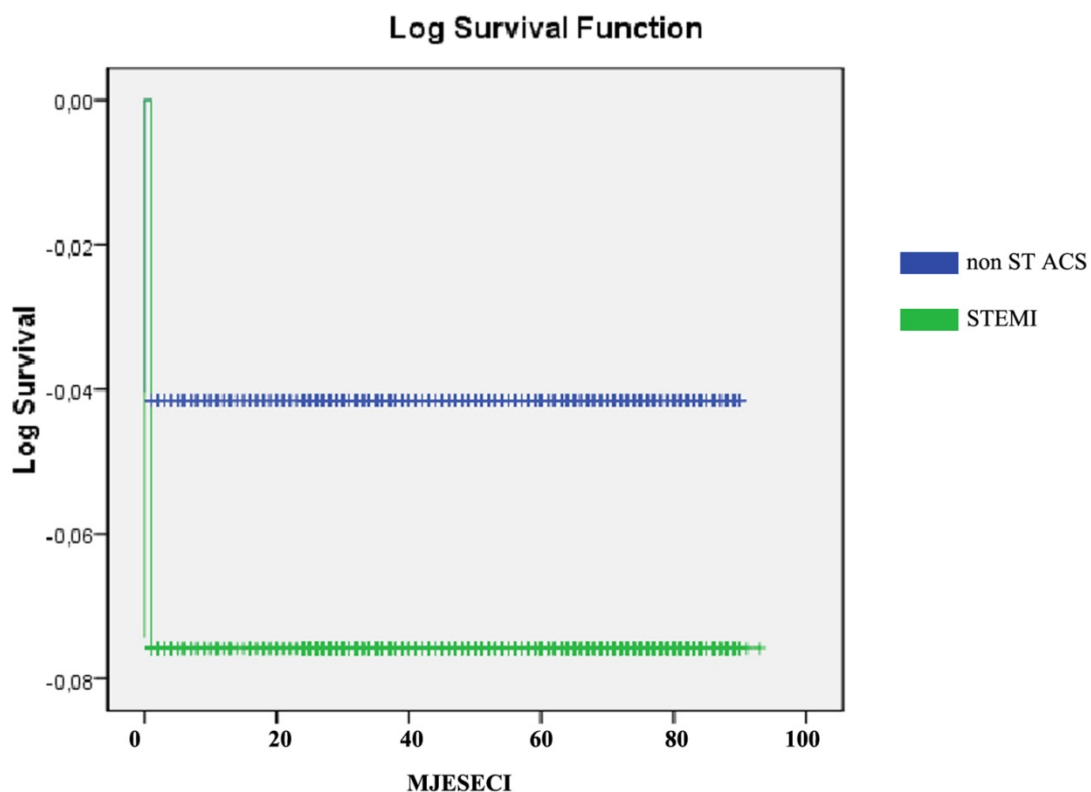
Tablica 5.6.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
non-ST ACS	909	37	872	95,9 %
STEMI	1534	112	1422	92,7 %
Ukupno	2443	149	2294	93,9 %

Tablica 5.6.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	10,397	0,001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10,413	0,001
Tarone-Ware	10,405	0,001

Kaplan-Meierove krivulje kratkoročne smrtnosti prikazane su na grafikonu 5.6.3.–1. Najveći broj bolesnika umro je tijekom nekoliko prvih dana hospitalizacije zbog čega se krivulje razdvajaju unutar prvih dana praćenja.



Grafikon 5.6.3.–1. Krivulje kratkoročne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

5.7. Odnos dugoročne opće smrtnosti bolesnika sa STEMI i non-ST ACS s okluzijom koronarne arterije

Od ukupnog broja bolesnika s non-ST ACS (909) njih 299 imalo je okludiranu arteriju (32,9 %), a opća smrtnost unutar te podskupine bolesnika iznosila je 21,1 % dok je smrtnost bolesnika s non-ST ACS koji su se prezentirali s neokludiranom koronarnom arterijom (67,1 %) iznosila 22,3 %. Prema Log Rank testu nije bilo statističke značajne razlike između tih dviju skupina ($p=0,927$).

Od ukupnog broja bolesnika koji su se prezentirali sa STEMI, 12 % njih nije imalo okludiranu koronarnu arteriju, a njihova opća smrtnost iznosila je 17,9 % dok je dugoročna opća smrtnost bolesnika sa STEMI i okludiranom koronarnom arterijom iznosila 18,1 %. Prema Log Rank testu statistički značajne razlike između tih grupa nije bilo ($p=0,687$).

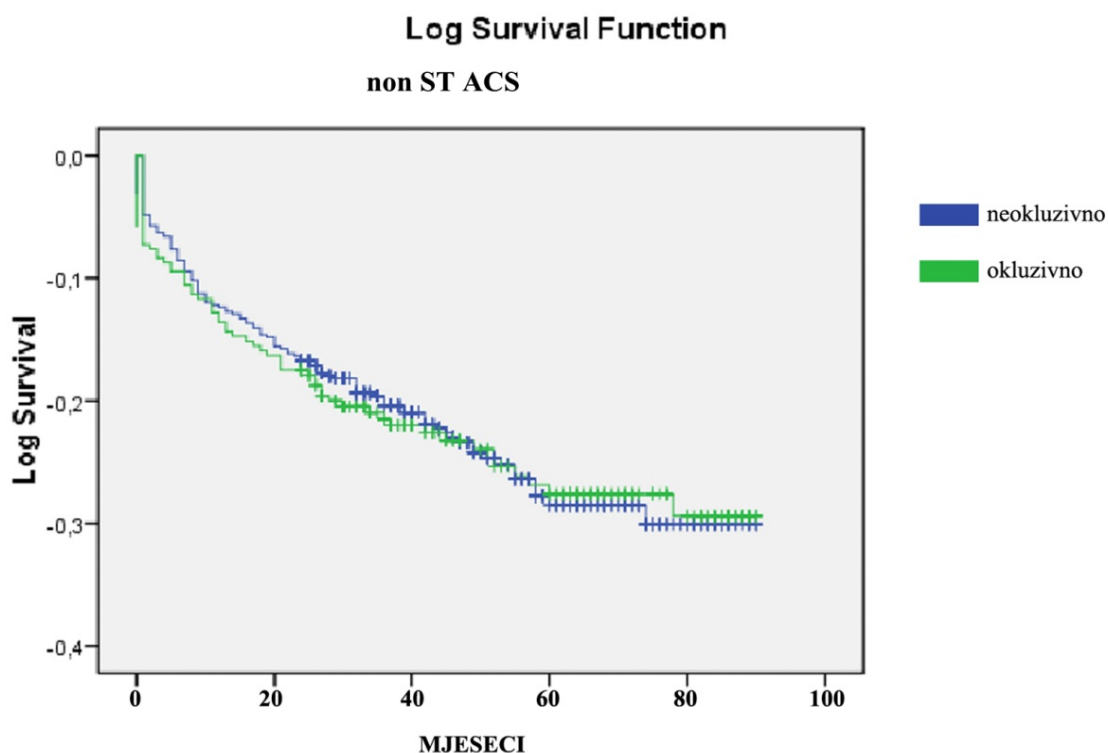
Tablica 5.7.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije

		Ukupan N	Broj umrlih	Broj živih	Rel. udio živih
non-ST ACS	neokluzivno	610	129	481	78,9 %
	okluzivno	299	67	232	77,6 %
	Ukupno	909	196	713	78,4 %
STEMI	neokluzivno	184	33	151	82,1 %
	okluzivno	1350	244	1106	81,9 %
	Ukupno	1534	277	1257	81,9 %
Ukupno	Ukupno	2443	473	1970	80,6 %

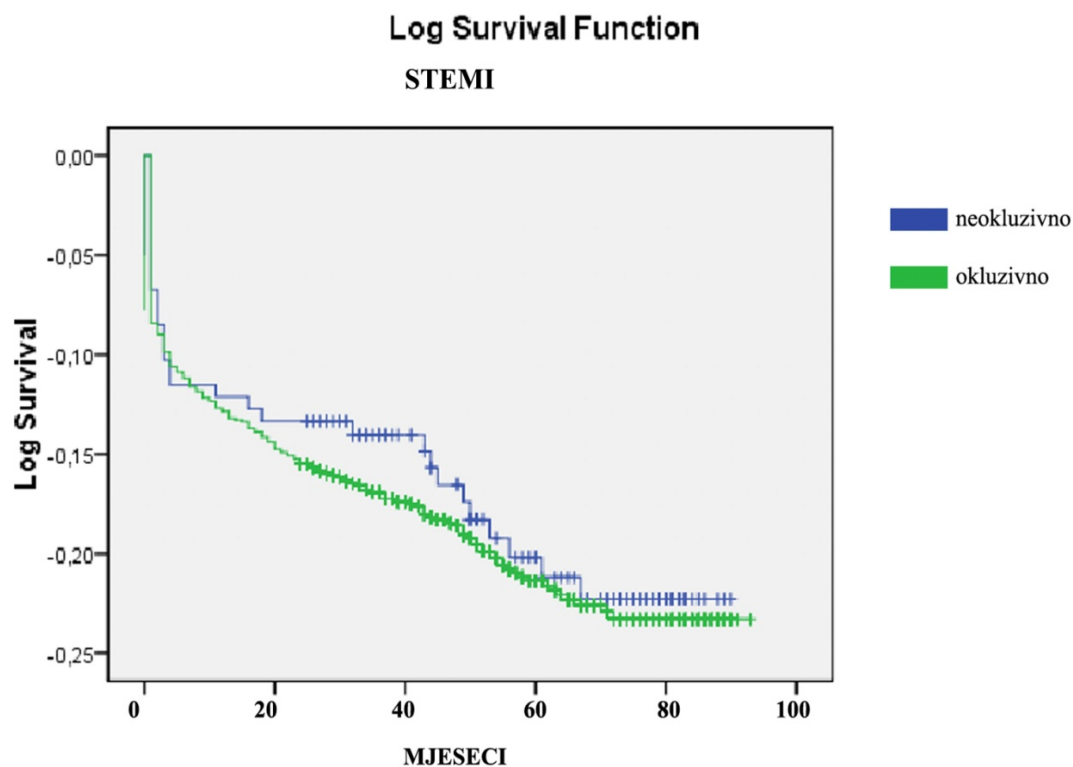
Tablica 5.7.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije i razina značajnosti

			neokluzivni		okluzivni	
			χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	non-ST ACS	neokluzivni			0,008	0,927
		okluzivni	0,008	0,927		
	STEMI	neokluzivni			0,162	0,687
		okluzivni	0,162	0,687		

Kaplan-Meierove krivulje za bolesnike s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije prikazane su na grafikonu 5.7.1.–1. dok su Kaplan-Meierove krivulje za bolesnike sa STEMI u ovisnosti o okluziji koronarne arterije prikazane na grafikonu 5.7.1.–2. Krivulje ne pokazuju tendenciju značajnog razdvajanja.



Grafikon 5.7.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije



Grafikon 5.7.1.–2. Krivulje opće smrtnosti bolesnika sa STEMI u ovisnosti o okluziji koronarne arterije

5.8. Smrtnost bolesnika s T1MI i T2MI

5.8.1. Opća smrtnost

U navedenom dugoročnom razdoblju praćenja zabilježeno je 69 bolesnika s T2MI od kojih je 19 umrlo (27,5 %), dok je pronađeno 2370 bolesnika s T1MI od kojih je 19,2 % umrlo u praćenom razdoblju. Prema Log Rank testu razlika nije statistički značajna ($p=0,068$).

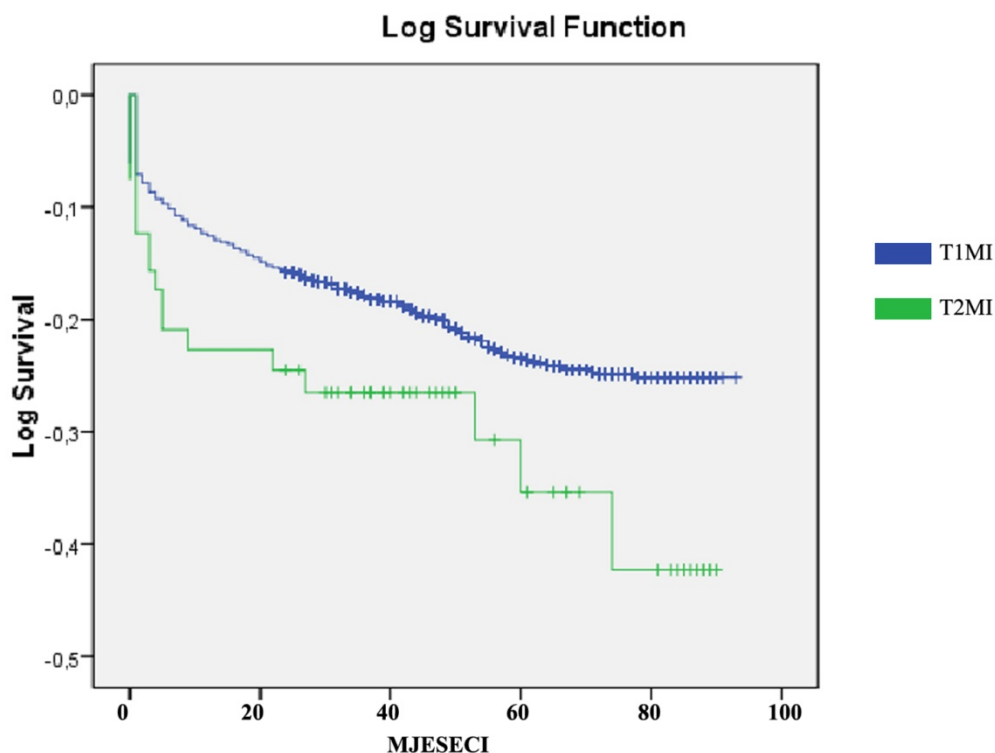
Tablica 5.8.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
T1MI	2370	455	1915	80,8 %
T2MI	69	19	50	72,5 %
Ukupno	2439	474	1965	80,6 %

Tablica 5.8.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	3,337	0,068
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,865	0,068
Tarone-Ware	2,996	0,068

Kaplan-Meierova krivulja opće smrtnosti bolesnika s T2MI i T1MI prikazuje rano razdvajanje dviju krivulja sa snažnom tendencijom daljnjeg razdvajanja, ali bez statističke značajnosti. Krivulje se razdvajaju na samom početku praćenja bolesnika. Bolesnici s T1MI imaju bolju prognozu.



Grafikon 5.8.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

5.8.2 Kardiovaskularna smrtnost

Kardiovaskularna smrtnost bolesnika s T2MI iznosila je 21,7 %, a bolesnika s T1MI 14 %. Prema Log Rank testu razlika nije značajna ($p=0,056$).

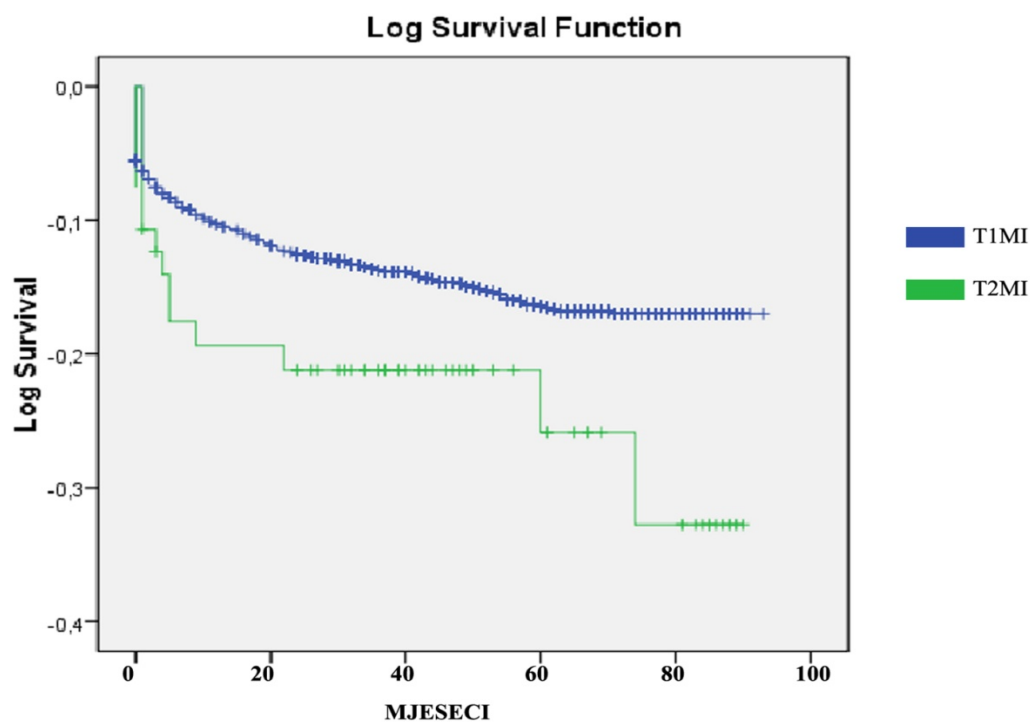
Tablica 5.8.2.–1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
T1MI	2370	331	2039	86,0 %
T2MI	69	15	54	78,3 %
Ukupno	2439	346	2093	85,8 %

Tablica 5.8.2.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

	χ^2	<i>p</i>
Log Rank (Mantel-Cox)	3,640	0,056
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,872	0,090
Tarone-Ware	3,085	0,079

Kaplan-Meierova krivulja kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s T2MI i T1MI prikazuje rano razdvajanje dviju krivulja sa snažnom tendencijom daljnjeg razdvajanja vrlo slično općem mortalitetu, ali bez statističke značajnosti. Krivulje se razdvajaju na samom početku praćenja bolesnika (grafikon 5.8.2.–1.). Bolesnici s T1MI imaju bolju kardiovaskularnu prognozu.



Grafikon 5.8.2.–1. Krivulje dugoročne kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

5.8.3. Kratkoročna smrtnost

Kratkoročna smrtnost bolesnika s T2MI iznosila je 7,2 %, a bolesnika s T1MI 6 %. Prema Log Rank testu razlika nije značajna ($p=0,677$).

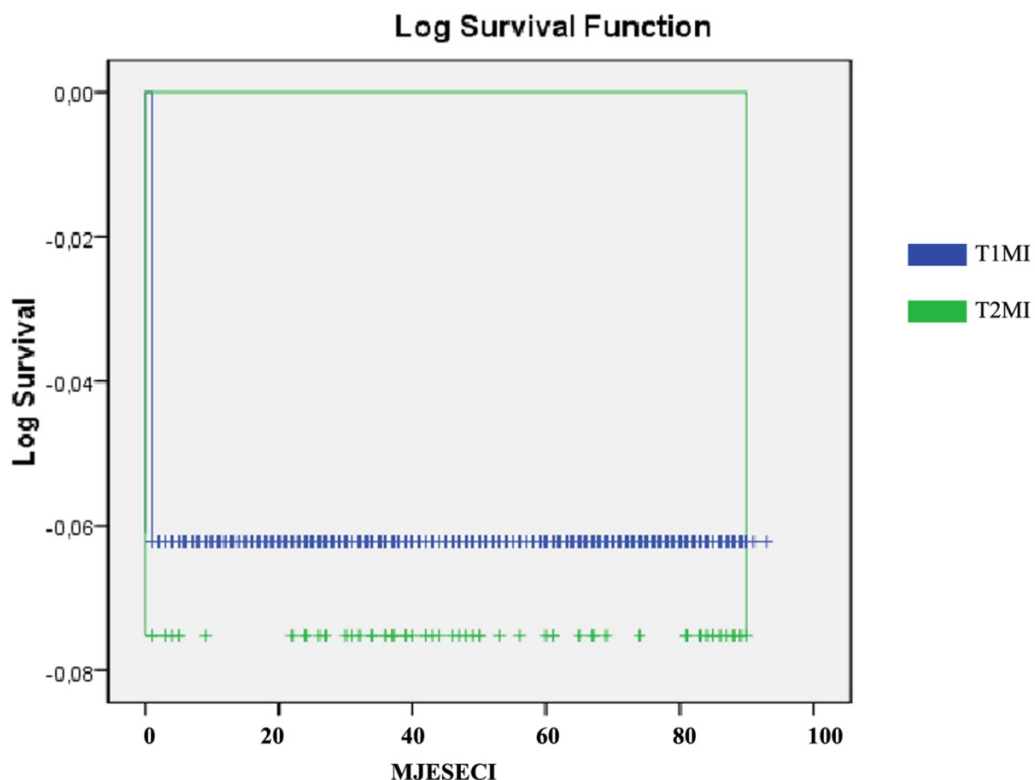
Tablica 5.8.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

	Total N	Broj umrlih	Broj preživjelih	Relativni udio preživjelih
T1MI	2370	143	2227	94,0 %
T2MI	69	5	64	92,8 %
Ukupno	2439	148	2291	93,9 %

Tablica 5.8.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

	χ^2	P
Log Rank (Mantel-Cox)	0,173	0,677
Breslow (Generalized Wilcoxon)	0,176	0,675
Tarone-Ware	0,174	0,676

Kaplan-Meierove krivulje kratkoročne smrtnosti bolesnika s T1M2 i T1MI prikazane su na grafikonu 5.8.3.–1. Nema statistički značajne razlike u mortalitetu.



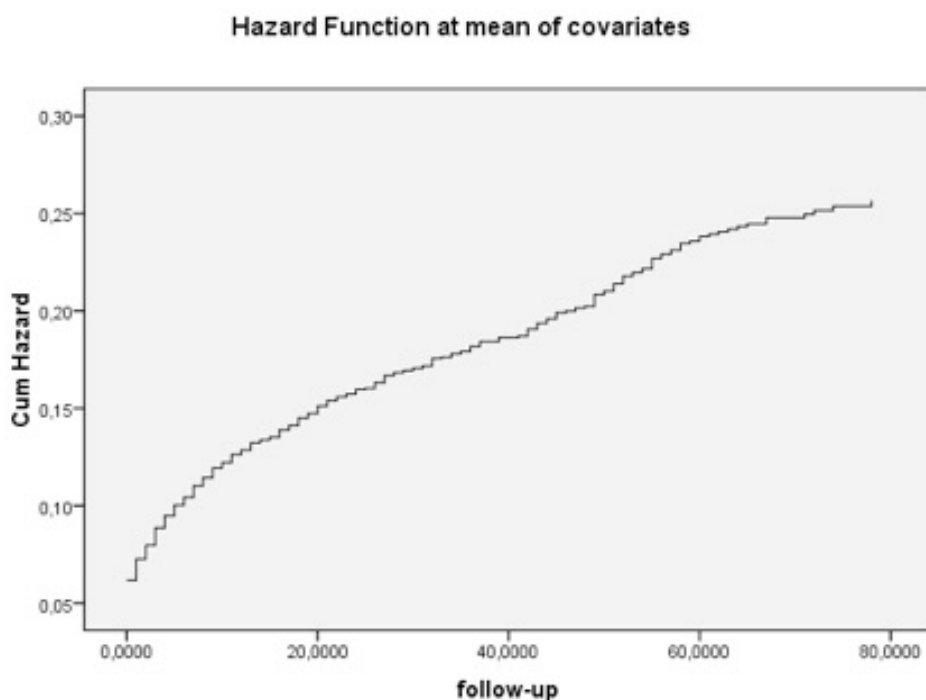
Grafikon 5.8.3.–1. Krivulje kratkoročnog preživljenja bolesnika s T1MI i T2MI

5.9. Univarijantna Coxova regresija za okluziju koronarne arterije

Kada se za OIM napravi univarijantna Coxova regresija, dobije se Hazard ratio 0,919 s 95 % CI 0,760–1,110 ($p=0,379$) te okluzija koronarne arterije ne predstavlja neovisni prediktor dugoročnog ishoda bolesnika.

Tablica 5.9.–1. Statistički modeli korišteni za opći mortalitet u skupini bolesnika s OIM i NOIM i razina značajnosti

Cox	HR (CI 95%)	P
OIM/NOIM	0,919 (0,760–1,110)	0,677



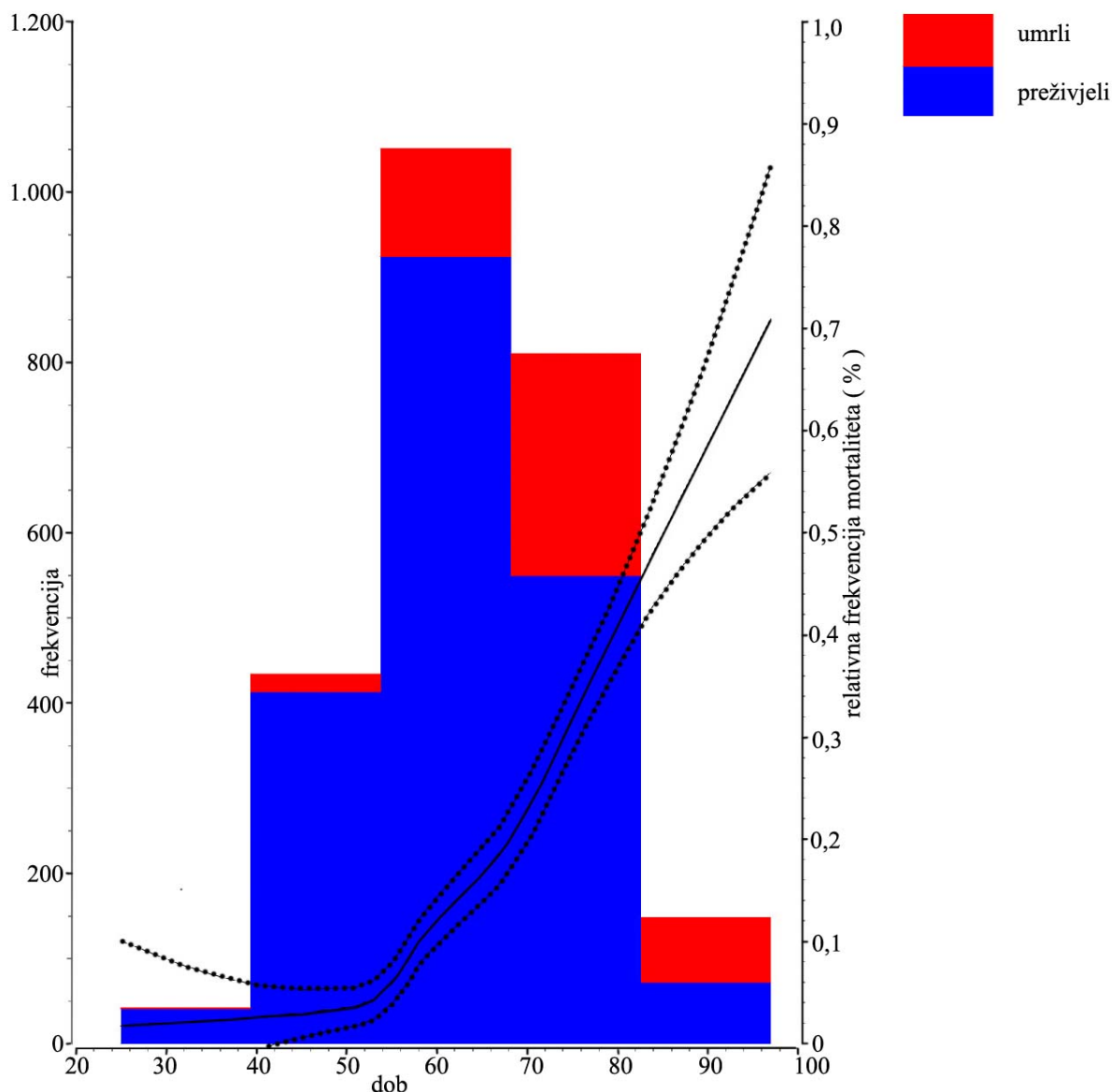
Grafikon 5.9.–1. Krivulja dugoročne opće smrtnosti bolesnika s OIM dobivena univarijantnom Coxovom regresijom

5.10. Multivarijantna Coxova regresija

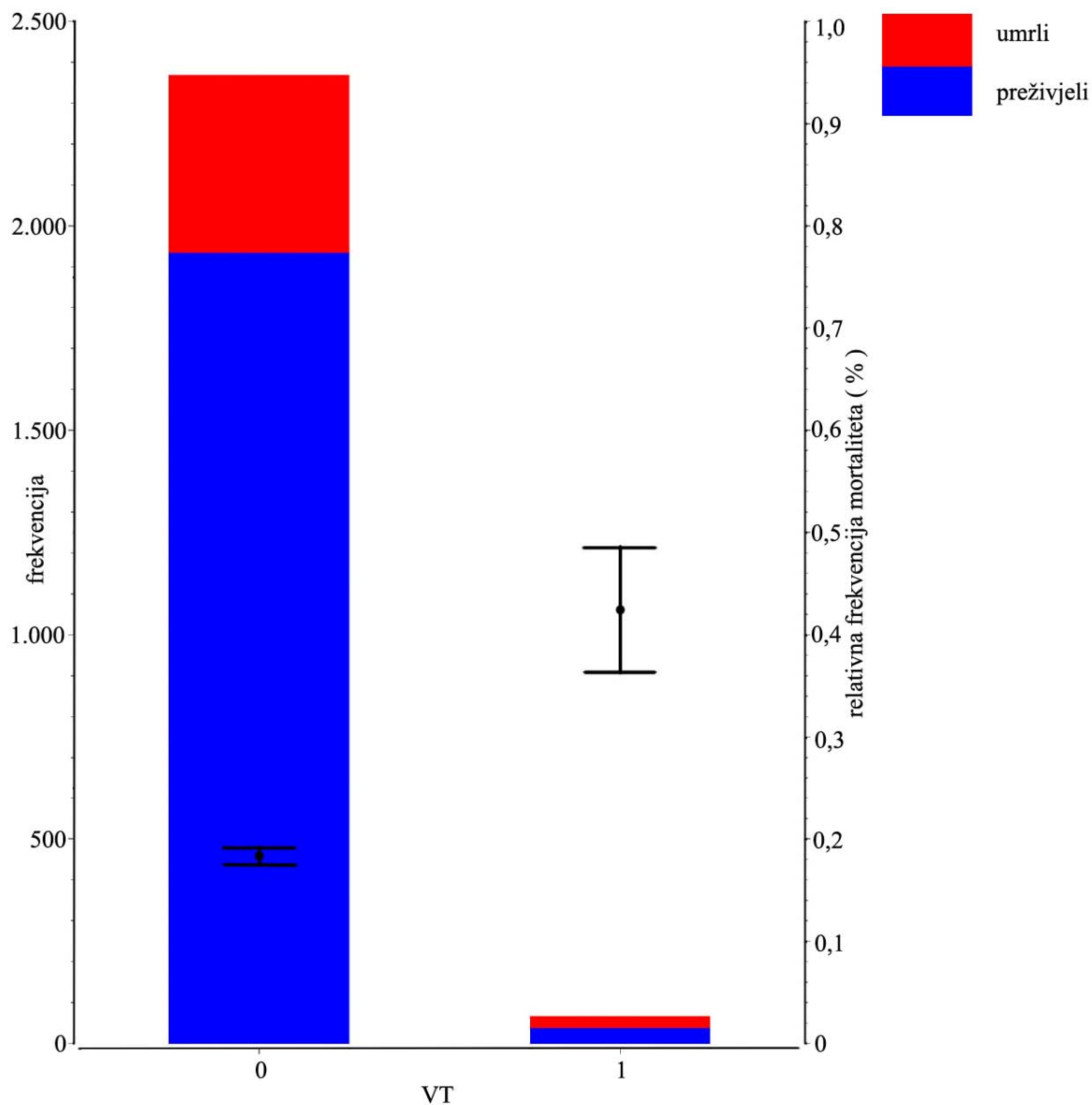
Napravljena je multivarijantna Coxova regresija za dugoročni mortalitet kojom su pronađeni sljedeći neovisni prediktori opće smrtnosti: dob (HR 1,067, CI 1,051–1,084), PAB (HR 0,523, CI 0,356–0,770), razina hemoglobina kod dolaska u bolnicu (HR 0,988, CI 0,981–0,995), VT kod dolaska u bolnicu ili tijekom PCI (HR 0,253, CI 0,133–0,481), razina glikemije kod dolaska u bolnicu (HR 1,051, CI 1,030–1,073), ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (HR 0,967, CI 0,953–0,982), srednji stupanj mitralne regurgitacije (HR 0,323, CI 0,206–0,506), teška mitralna regurgitacija (HR 0,600, CI 0,405–0,889), aortna stenoza (HR 0,476, CI 0,229–0,989).

Tablica 5.10.–1. Vrijednosti hazard ratio (HR) uz granice pouzdanosti (CI) neovisnih prediktora mortaliteta

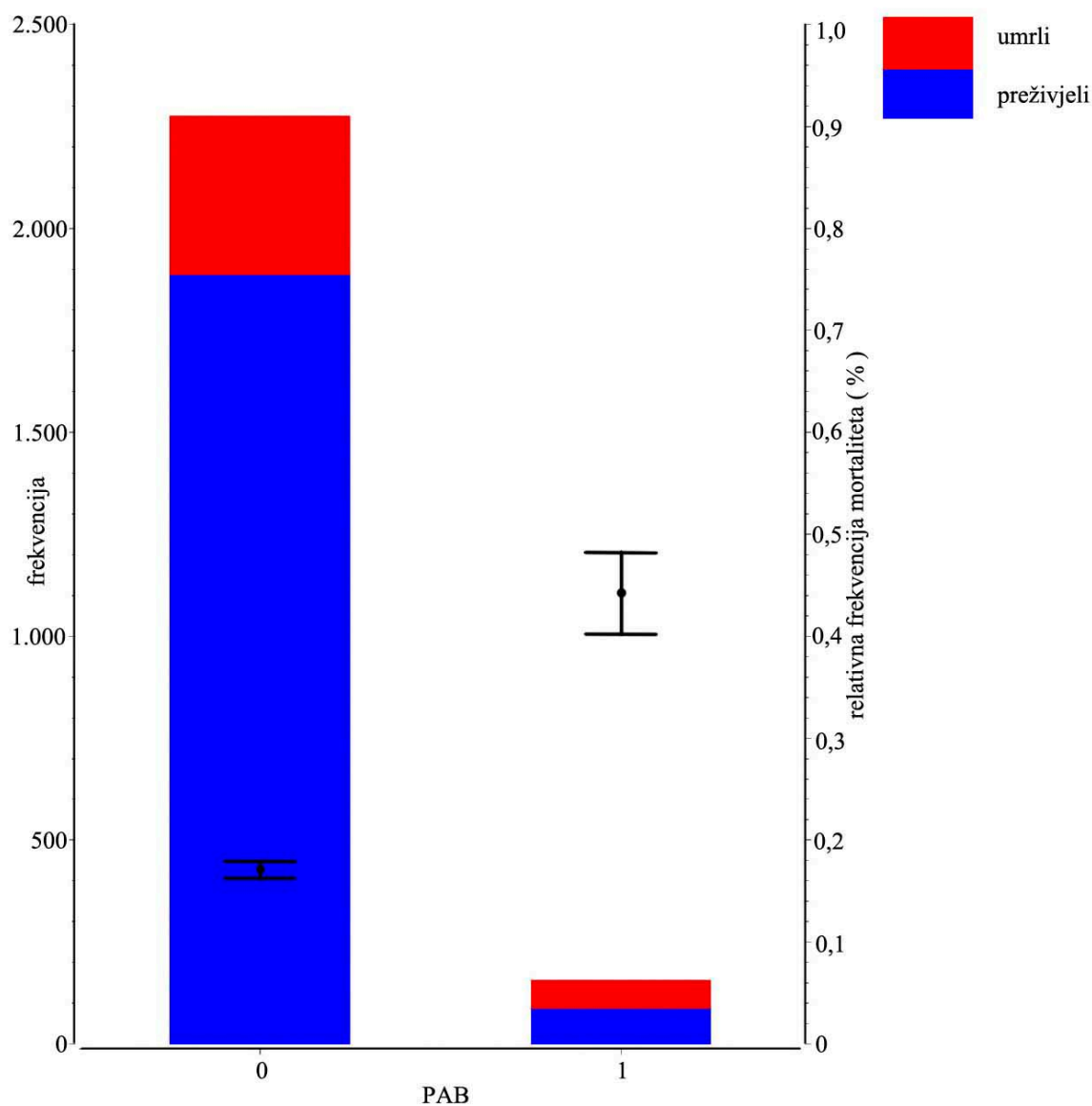
Varijabla	HR (CI 95%)	<i>p</i>
Dob	1,067 (1,051–1,084)	<i>0,00</i>
VT prije i za vrijeme PCI	0,253 (0,133–0,481)	<i>0,00</i>
Periferna arterijska bolest	0,523 (0,356–0,770)	<i>0,001</i>
Hemoglobin kod dolaska	0,988 (0,981–0,995)	<i>0,001</i>
Glikemija kod dolaska	1,051 (1,030–1,073)	<i>0</i>
Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula	0,967 (0,953–0,982)	<i>0</i>
Mitralna regurgitacija		
MR 2+	0,323 (0,206–0,506)	<i>0</i>
MR 3+	0,600 (0,405–0,889)	<i>0,011</i>
Aortna stenoza/srednje teška i teška	0,476 (0,229–0,989)	<i>0,027</i>



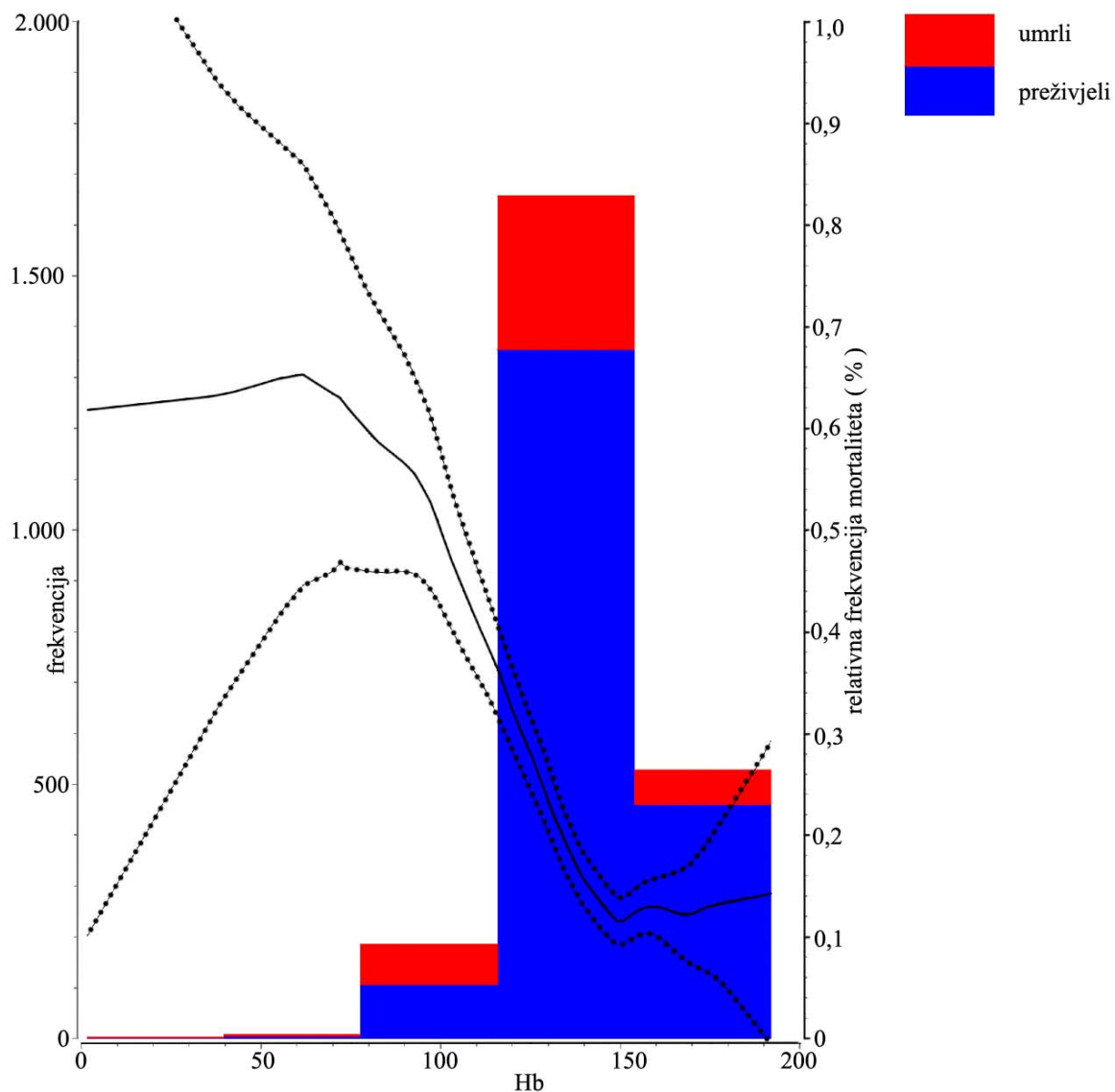
Grafikon 5.10.–1. Nekorigirana prediktivna vrijednost dobi bolesnika za mortalitet. Na apscisi je prikazana dob bolesnika u godinama. Bolesnici su podijeljeni u 5 dobnih skupina. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Punom crnom krivuljom označen je opći mortalitet za dob, a dvije isprekidane krivulje predstavljaju 95 % intervala pouzdanosti za mortalitet. Na desnoj ordinati vidljive su relativne frekvencije (%) za mortalitet.



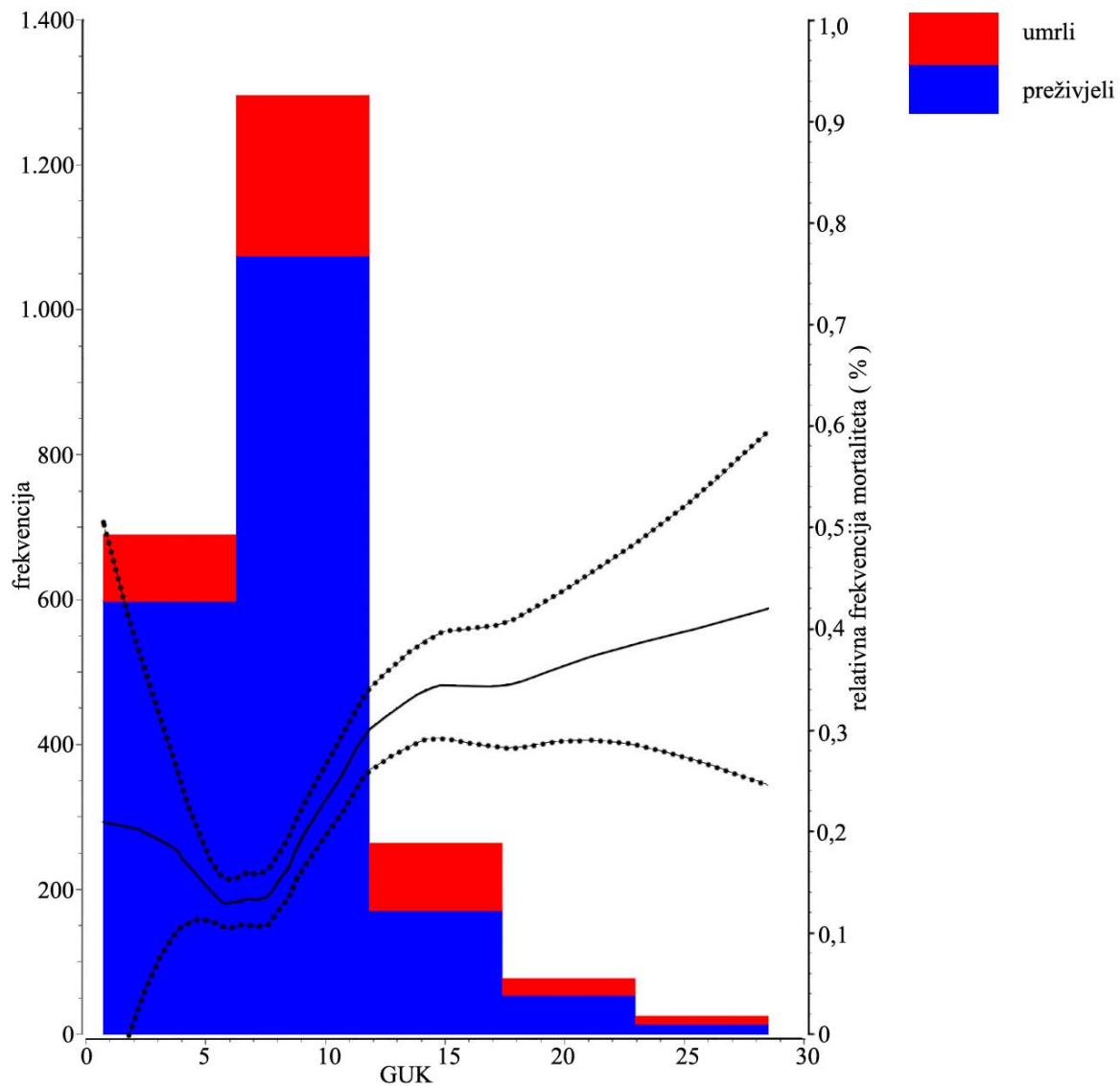
Grafikon 5.10.–2. Nekorigirana prediktivna vrijednost VT prije i za vrijeme PCI za mortalitet. Na apscisi su prikazane kategorije bolesnika u ovisnosti o prisutnosti ventrikularne tahikardije. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici u dugoročnom praćenju, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Grafičkim prikazom s jednom okomitom i dvjema vodoravnim linijama (engl. „bar and whisker”) prikazani su kako slijedi: središnjom točkom označen je mortalitet kategorije bolesnika, a vodoravnim linijama njegov 95 % interval pouzdanosti. Na desnoj ordinati označena je relativna frekvencija (%) za mortalitet.



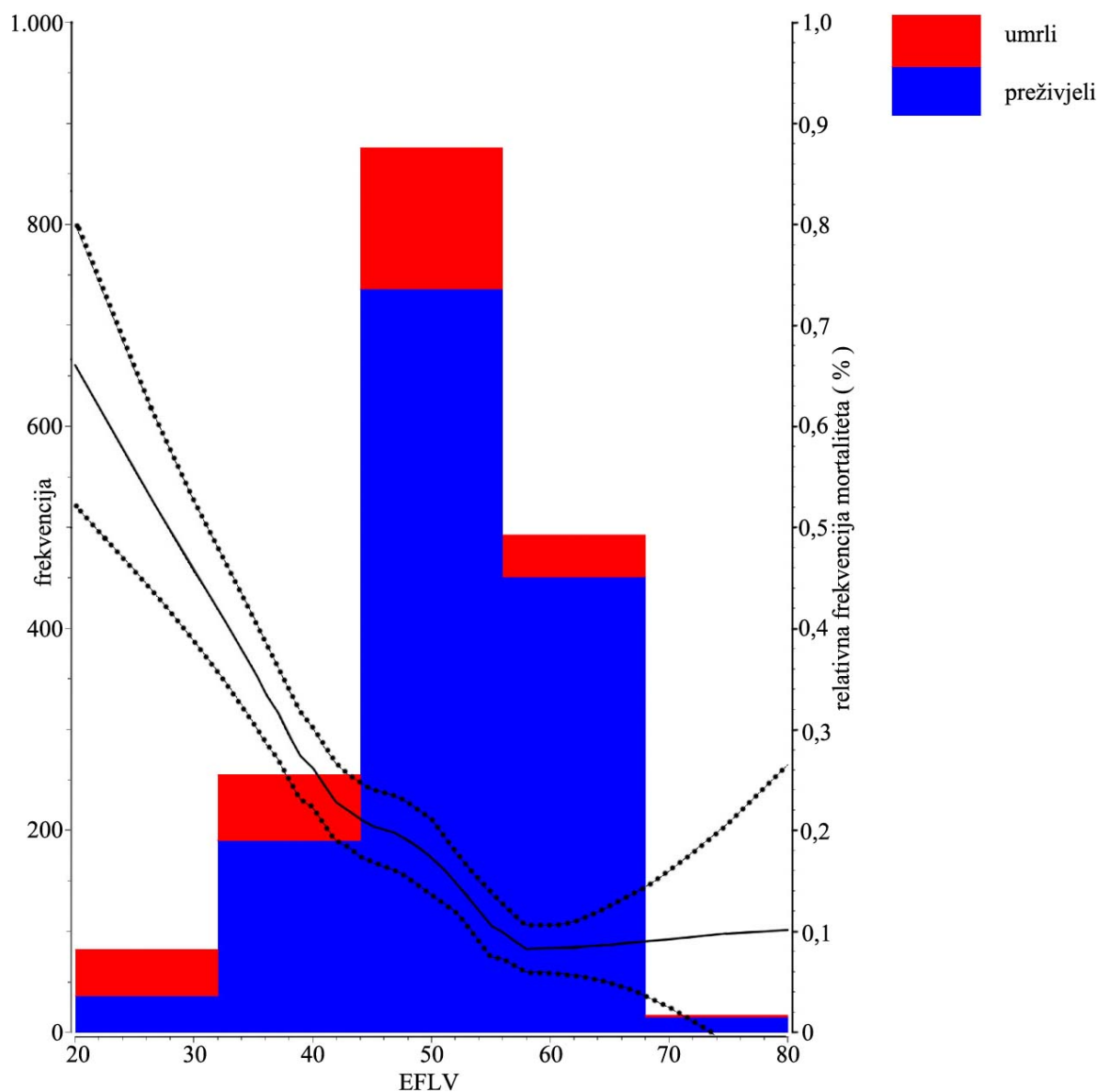
Grafikon 5.10.–3. Nekorigirana prediktivna vrijednost PAB za mortalitet. Na apscisi su prikazane kategorije bolesnika u ovisnosti o prisutnosti PAB. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici u dugoročnom praćenju, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Grafičkim prikazom s jednom okomitom i dvjema vodoravnim linijama (engl. „bar and whisker”) prikazani su kako slijedi: središnjom točkom označen je mortalitet kategorije bolesnika, a vodoravnim linijama njegov 95 % interval pouzdanosti. Na desnoj ordinati označena je relativna frekvencija (%) za mortalitet.



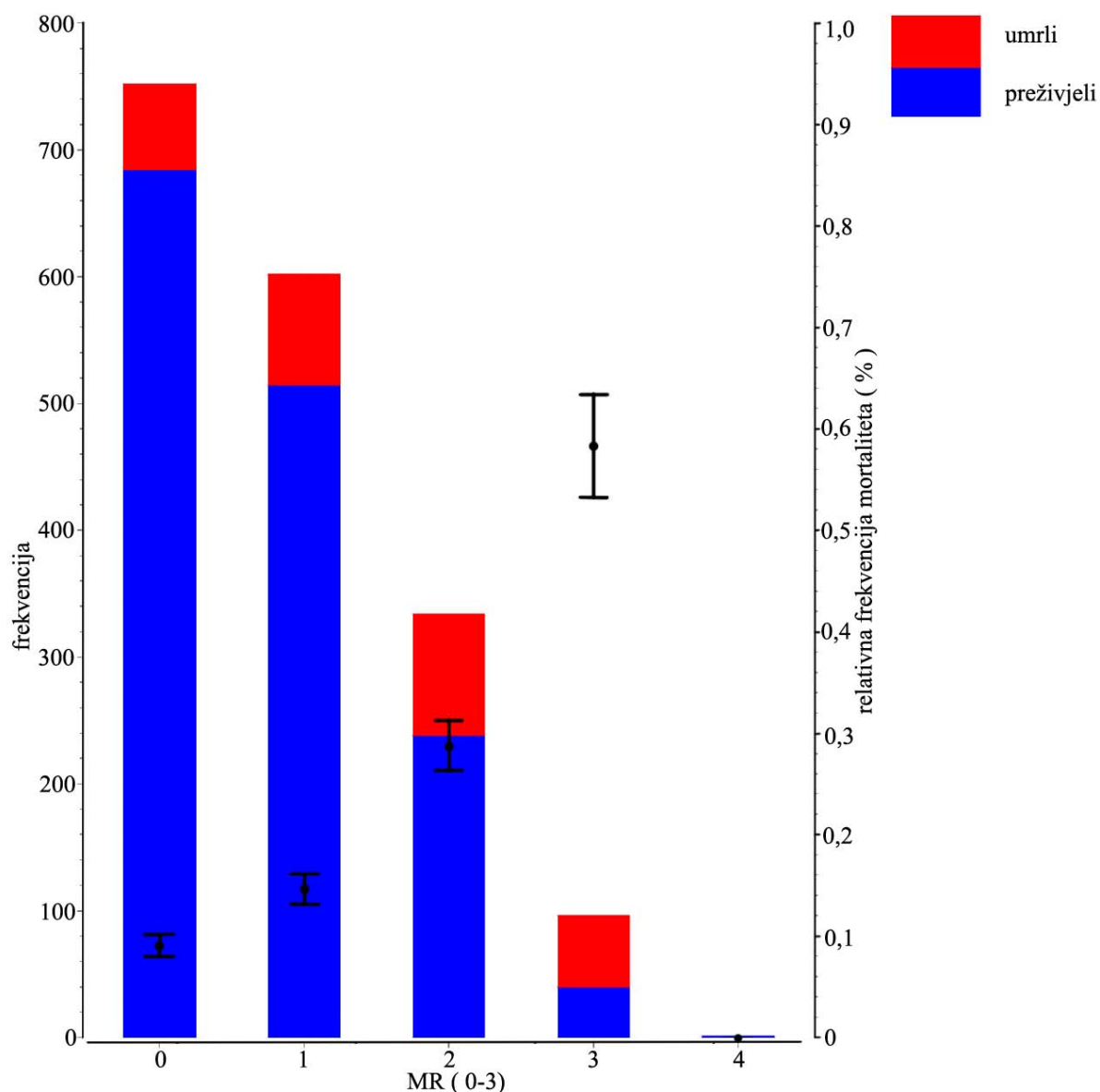
Grafikon 5.10.-4. Nekorigirana prediktivna vrijednost hemoglobina za mortalitet. Na apscisi su prikazane vrijednosti hemoglobina podijeljene u 5 skupina. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Punom crnom krivuljom označen je opći mortalitet u ovisnosti o vrijednosti hemoglobina, a dvije isprekidane krivulje predstavljaju 95 % intervala pouzdanosti za mortalitet. Na desnoj ordinati vidljive su relativne frekvencije (%) za mortalitet.



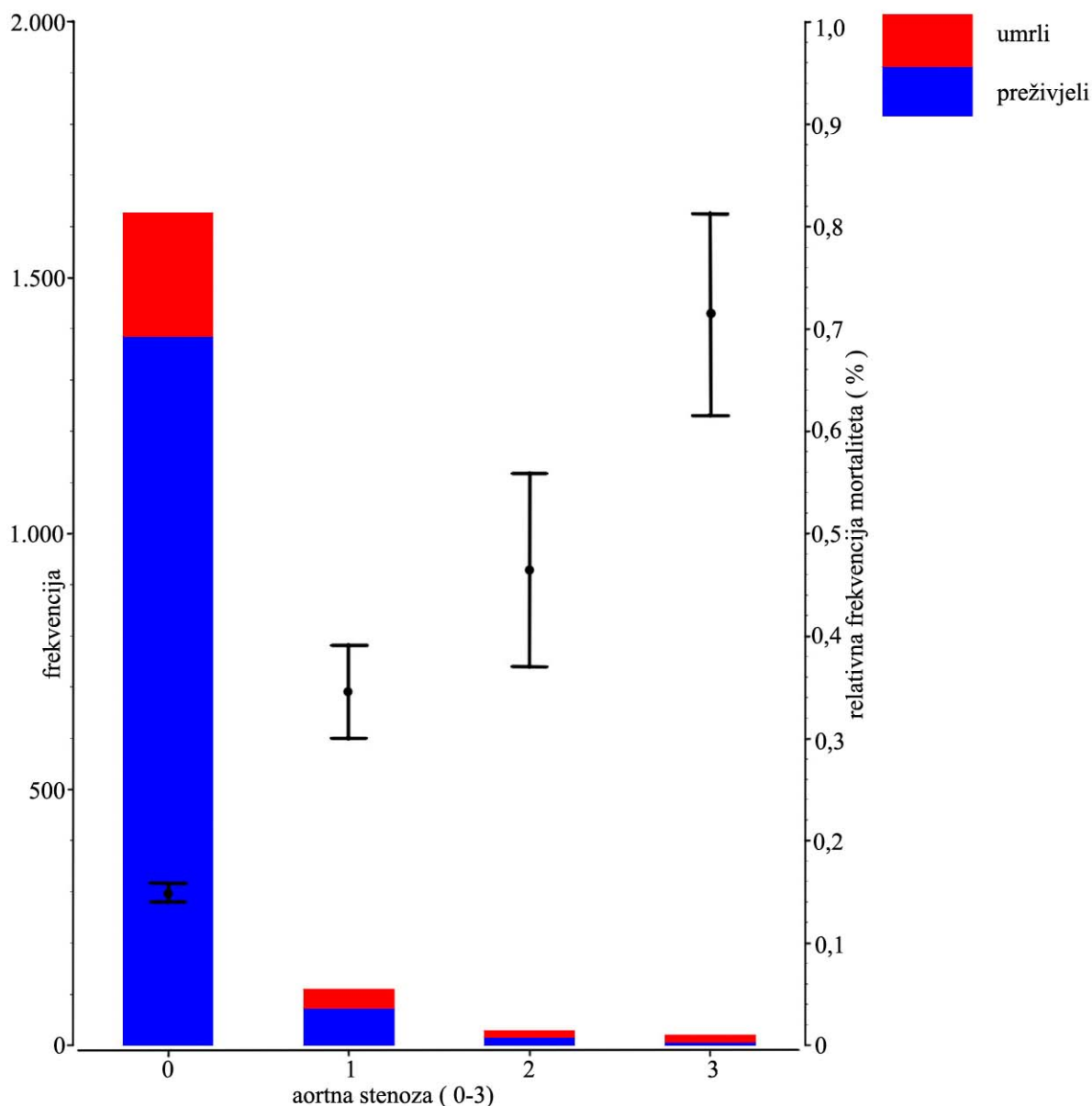
Grafikon 5.10.–5. Nekorigirana prediktivna vrijednost glikemije za mortalitet. Na apscisi su prikazane vrijednosti glikemije podijeljene u 5 skupina. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici, a crvenom umri. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Punom crnom krivuljom označen je opći mortalitet u ovisnosti o vrijednosti GUK-a, a dvije isprekidane krivulje predstavljaju 95 % interval pouzdanosti za mortalitet. Na ordinati desno vidljive su relativne frekvencije (%) za mortalitet.



Grafikon 5.10.–6. Nekorigirana prediktivna vrijednost ejekcijske frakcije lijevog ventrikula za mortalitet. Na apscisi su prikazane vrijednosti EFLV podijeljene u 5 skupina. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Punom crnom krivuljom označen je opći mortalitet u ovisnosti o EFLV, a dvije isprekidane krivulje predstavljaju 95 % interval pouzdanosti za mortalitet. Na desnoj ordinati vidljive su relativne frekvencije (%) za mortalitet.



Grafikon 5.10.–7. Nekorigirana prediktivna vrijednost mitralne regurgitacije. Na apscisi su prikazane kategorije bolesnika u ovisnosti o angio stupnju MR. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici u dugoročnom praćenju, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Grafičkim prikazom s jednom okomitom i dvjema vodoravnim linijam (engl. „bar and whisker”) prikazani su kako slijedi: središnjom točkom označen je mortalitet kategorije bolesnika, a vodoravnim linijama njegov 95 % interval pouzdanosti. Na desnoj ordinati označena je relativna frekvencija (%) za mortalitet. Što je stupanj mitralne regurgitacije viši i relativni mortalitet je viši, ali sa širim intervalom pouzdanosti.



Grafikon 5.10.–8. Nekorigirana prediktivna vrijednost aortne stenozе za mortalitet. Na apscisi su prikazane kategorije bolesnika u ovisnosti o težini aortne stenozе. Plavom bojom označeni su preživjeli bolesnici u dugoročnom praćenju, a crvenom umrli. Na lijevoj ordinati kvantificirane su njihove apsolutne frekvencije (broj događaja). Grafičkim prikazom s jednom okomitom i dvjema vodoravnim linijama (engl. „bar and whisker”) prikazani su kako slijedi: središnjom točkom označen je mortalitet kategorije bolesnika, a vodoravnim linijama njegov 95 % interval pouzdanosti. Na desnoj ordinati označena je relativna frekvencija (%) za mortalitet. Što je aortna stenozа višeg stupnja, relativni mortalitet je viši, ali sa širim intervalom pouzdanosti.

6. RASPRAVA

6.1. Okluzivni i neokluzivni infarkt miokarda

Akutni infarkt miokarda u kliničkoj se praksi prema EKG obrascu dijeli na NSTEMI i STEMI, a prema Univerzalnoj klasifikaciji na pet podtipova, kako je ranije navedeno. Obje podjele klinički su orijentirane i široko se primjenjuju u praksi, ali ne odražavaju stvarna patofiziološka zbivanja temeljena na nalazima koronarnih angiografija koje predstavljaju standard u dijagnostici i liječenju.

Naše je istraživanje reklasificiralo akutni infarkt miokarda prema angiografskom nalazu na okluzivni i neokluzivni. Ako se bolesnici s akutno nastalom okluzijom koronarne arterije adekvatno zbrinu, dugoročno imaju bolju prognozu u odnosu na bolesnike u kojih se vide promjene kod kojih nije prisutna potpuna opstrukcija koronarnih arterija^{161,162}. Okluzivne lezije najčešće su posljedica rupture vulnerabilnog aterosklerotskog plaka koji je nastao na ranije prisutnoj, ali hemodinamski neznčajnoj leziji. S druge strane, kod neokluzivnih lezija prisutna je hemodinamski značajna stenoza koronarne arterije koja je u određenim stanjima odgovorna za razvoj nekroze, odnosno akutnog infarkta miokarda¹⁹⁴. Neopstruktivne lezije mogu biti rezultat akutnog zbivanja u samom plaku, kao što je krvarenje u plak s posljedičnom destabilizacijom, ali bez okluzije arterije. Dio bolesnika s neopstruktivnim lezijama razvija kliničku sliku infarkta miokarda, na što najvjerojatnije utječu i drugi doprinosni čimbenici koji određuju samu kliničku prezentaciju, a vjerojatno imaju i utjecaj na dugoročno lošiju prognozu. U prilog tezi da bi bolesnici koji se prezentiraju s akutnom okluzijom koronarne arterije (klasični STEMI) mogli imati bolju prognozu, govori i podatak da ti bolesnici imaju i najveću korist od liječenja u akutnoj, ranoj fazi infarkta¹⁹⁵. Činjenica da određeni broj bolesnika koji se prezentira sa NSTEMI infarktom miokarda zapravo ima okluziju koronarne arterije (tipično cirkumfleksne arterije ili marginalnih ogranaka) te da se u određenim situacijama u bolesnika koji se prezentiraju sa STEMI zapravo radi o neopstruktivnoj leziji koronarne arterije (tipično destabilizirani plak arterije koja je ujedno i donorska arterija za kolaterale prema arteriji koja je kronično totalno okludirana), navela nas je da AIM temeljem angiografskog nalaza podijelimo na okluzivni i neokluzivni¹⁹⁶.

S obzirom na navedeno, smatramo da je podjela na okluzivni i neokluzivni infarkt miokarda (OIM i NOIM) zapravo bliža patofiziološkom zbivanju nego podjela koja se temelji

na EKG obrascu. Što se tiče odnosa angiografske podjele AIM na okluzivni i neokluzivni i Univerzalne definicije akutnog infarkta, a koja u svojoj osnovi ima i patofiziologiju, može se reći da je za klasifikaciju AIM i po ovoj definiciji zapravo nužna angiografija koronarnih arterija, što dodatno osnažuje potrebu nove reklasifikacije AIM na OIM i NOIM.

Svakako je nužno i važno istaknuti da je ovdje predstavljeno istraživanje među prvima ove vrste jer je istraživani srednjoročni i dugoročni mortalitet bolesnika s infarktom miokarda liječenih perkutanom intervencijama u Republici Hrvatskoj.

6.2. Mortalitet okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda

Opći mortalitet u objema skupinama bolesnika iznosio je 19,4 % s medijanom praćenja 47 mjeseci.

Literaturni podatci koji pokazuju utjecaj akutne okluzije koronarne arterije na cijelu populaciju bolesnika s AIM, kako u kratkoročnom tako i u dugoročnom praćenju, vrlo su oskudni. Ovo je prva studija koja je cijelu populaciju bolesnika s akutnim koronarnim sindromima podijelila u ovisnosti o angiografskom nalazu u dvjema skupinama na OIM i NOIM.

Odnos okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda na opće preživljenje bolesnika vrlo je složen i generalno se može podijeliti u dvije faze. Prva faza je rani tridesetodnevni mortalitet u kojem bolesnici s okluzijom koronarne arterije statistički značajnije imaju viši ukupni mortalitet ($p=0,000$), a druga faza je kasni mortalitet kada bolesnici s okluzijom koronarne arterije imaju niži ukupni mortalitet. Trend višeg mortaliteta bolesnika s okluzijom koronarne arterije održava se do oko 20 mjeseci praćenja kada se krivulje preživljenja križaju (grafikon 5.5.1.–1.), a bolesnici s neokluzivnim infarktom počinju imati viši ukupni mortalitet koji se zadržava do maksimalne duljine praćenja. Viši tridesetodnevni ukupni mortalitet može se objasniti težom kliničkom slikom kod dolaska bolesnika u bolnicu.

Bolesnici s okluzijom koronarne arterije statistički su značajno imali više periproceduralne ventrikularne fibrilacije, kardiogenog šoka i izvanbolničkog aresta (tablica

5.1.–1.) što ima izravan utjecaj na rani mortalitet. S druge strane, bolesnici s neokluzivnim infarktom miokarda češće su imali dijabetes melitus, perifernu arterijsku bolest i suženje karotidne arterije (tablica 5.2.–1.) što je sve značajno utjecalo na dugoročni ukupni mortalitet.

Analiza dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta pokazuje da bolesnici s okluzijom koronarne arterije imaju niži kardiovaskularni mortalitet te da se krivulje okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda ne križaju, nego da nakon 10 mjeseci praćenja zadržavaju paralelni smjer (grafikon 5.5.2.–1.). Uspoređujući krivulje kardiovaskularnog i općeg mortaliteta, možemo zaključiti da su upravo komorbiditeti kod bolesnika s neokluzivnim infarktom miokarda odgovorni za dugoročno viši ukupni mortalitet.

U našem istraživanju pretpostavili smo da će okluzija koronarne arterije imati snagu neovisnog prediktora preživljenja u akutnom infarktu miokarda, što se prema statističkoj značajnosti nije pokazalo u univarijantnoj Coxovoj regresiji (tablica 5.9.1.), ali je jasno vidljiv trend razdvajanja krivulja preživljenja u Kaplan-Meierovoj krivulji (grafikon 5.5.1.). Ako se dvije faze krivulje promatraju zasebno, dakle, mortalitet do 20 mjeseci i mortalitet nakon 20 mjeseci praćenja i dalje, dobije se statistički značajna razlika. Treba napomenuti i da postoji ograničenje samog matematičkog statističkog modela koji mora preračunavati vrlo kompleksan odnos između dviju varijabli u dvije faze, kako je ranije navedeno. Drugo statističko ograničenje za dokaz značajnosti studije premali je broj umrlih bolesnika s neokluzivnim infarktom miokarda. Ipak, angiografska podjela infarkta miokarda na okluzivni i neokluzivni pokazala je svoju opravdanost i daje novu perspektivu u razumijevanju infarkta miokarda i utjecaja na svakodnevnu praksu.

6.3. Mortalitet STEMI i non-ST ACS

Kaplan-Meierova krivulja općeg preživljenja bolesnika sa STEMI i non-ST ACS pokazuje statističku razliku u dugoročnom mortalitetu između dviju grupa (grafikon 5.6.1.–1.). Slično kao i mortalitetna krivulja okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda ima dvije faze. U prvim mjesecima praćenja viši mortalitet imaju bolesnici sa STEMI, a nakon petnaestak mjeseci krivulje se križaju i daljnji mortalitet je viši za bolesnike s non-ST ACS ($p=0,029$, tablica 5.6.1.–1.). Razlozi za viši raniji mortalitet u STEMI su slični kao i za okluzivni infarkt

miokarda. Starija životna dob, uz pridružene komorbiditete koji utječu na preživljavanje, najvjerovatnije su i razlog statistički značajno višeg kasnog mortaliteta bolesnika sa STEMI.

Kardiovaskularna smrtnost bolesnika sa STEMI i NSTEMI, za razliku od okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda, zadržava sličan oblik krivulje kao i ukupna smrtnost, ali je križanje krivulja mortaliteta pomaknuto u desnu stranu (grafikon 5.6.2.–1.). Viša kardiovaskularna smrtnost bolesnika sa STEMI zadržava se do 45 mjeseca praćenja, nakon čega viši kardiovaskularni mortalitet imaju bolesnici sa NSTEMI. Razlika u dugoročnom kardiovaskularnom mortalitetu između STEMI i NSTEMI nije dosegla statističku značajnost, dok je kratkoročni 30-dnevni mortalitet bolesnika sa STEMI iznosio 7,3 %, a sa NSTEMI 4,1 %, što je bilo statistički značajno ($p=0,001$).

Podatci iz našeg istraživanja odgovaraju u većem dijelu i rezultatima dosad objavljenih studija koje su uspoređivale rezultate liječenja STEMI i NSTEMI. Tako je u Gusto IIB studiji prikazan podjednak mortalitet u prvih godinu dana dok je razlika u dvogodišnjem mortalitetu bila značajna, što je sukladno i našim rezultatima kako za NSTEMI i STEMI te za okluzivni i neokluzivni infarkt miokarda¹⁴³. Posebno su značajni rezultati studije NOBORI-2 koja je uspoređivala kratkoročne i dugoročne rezultate intervencijskog liječenja koristeći DES u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, NSTEMI i STEMI. Rezultati ukazuju na dugoročno viši mortalitet bolesnika sa NSTEMI u odnosu na STEMI¹⁶¹. Bolesnici sa NSTEMI u prosjeku su bili stariji, na što ukazuje i naše istraživanje nakon prilagođavanja rezultata prema dobi i drugim demografskim podacima. Trend značajnosti se i u NOBORI-2 i u našoj studiji zadržao do kraja praćenja. Vrlo je znakovit podatak iz spomenute studije da su dugoročni ishodi bolesnika liječenih intervencijski sa stabilnom koronarnom bolesti i STEMI slični i bez statistički značajne razlike¹⁶¹. Takav rezultat zapravo potvrđuje ispravnost teze koju smo ispitivali u našem istraživanju očekujući dugoročno bolje rezultate kod bolesnika s okluzivnom lezijom koronarne arterije u odnosu na bolesnike koji se prezentiraju s neokluzivnom lezijom.

Bolesnici s non-ST ACS većinom su u našem istraživanju imali neokluzivnu leziju odgovorne koronarne arterije za IM. Osim toga, navedena podskupina bolesnika češće je imala i druge neželjene kardiovaskularne događaje, kao što su srčano popuštanje, ponovni infarkt miokarda, značajno krvarenje te moždani udar, a što je sukladno rezultatima GRACE registra (GRACE engl. Global Registry of Acute Coronary Events)¹⁴⁶. Srednjoročni mortalitet nakon 6 mjeseci u GRACE registru iznosio je 4,8 % kod bolesnika sa STEMI i 6,2 % bolesnika sa NSTEMI. Recentni rezultati za bolesnike liječene u 2017. god. u britanskom MINAS registru

potvrđuju rezultate i iz našeg istraživanja, koji ukazuju na kratkoročno viši mortalitet u STEMI bolesnika (većina bolesnika sa STEMI infarktom se prezentira kao angiografski okluzivni infarkt miokarda), ali dugoročni mortalitet bolesnika sa NSTEMI (u našem istraživanju je 67,1 % bolesnika bez angiografski okludirane arterije) je nepovoljniji¹⁶². U studiji Marka Chana i suradnika koja je komparirala dugoročno preživljenje bolesnika sa STEMI i NSTEMI kojima je napravljena angiografija koronarnih arterija u akutnoj fazi rani mortalitet unutar 2 mjeseca bio je viši u STEMI bolesnika, dok je u kasnijem praćenju (medijan od 4 godine, slično kao i u našoj studiji) preživljenje bolesnika sa STEMI bilo značajno više (HR 0,68; 95 % CI 0,59 to 0,83)¹⁶⁶.

Zaključno možemo istaknuti da sve navedene studije, kao i naša, pokazuju slične obrasce odnosa smrtnosti STEMI i NSTEMI/non-ST ACS. U kraćem razdoblju praćenja smrtnost bolesnika sa STEMI je viša, a kako vrijeme odmiče smrtnost NSTEMI se povećava s tendencijama daljnjeg razdvajanja krivulja. Bolesnici sa STEMI su u svim studijama bili mlađi, s manje komorbiditeta. U komparaciji sa NSTEMI bilo je više bolesnika s težim kliničkim slikama u akutnoj fazi, kao što je kardiogeni šok, asistolija, VT i VF kod prijema, što je pokazala i naša studija (tablica 5.1.–1.). Bolesnici kojima je uspješno napravljena intervencija u STEMI, nakon što prebrode akutnu fazu imaju bolju prognozu. S druge strane, bolesnici sa NSTEMI u akutnoj fazi imaju rjeđe težu kliničku sliku, ali su opterećeniji incidencijom višežilne bolesti, češće imaju dijabetes melitus, perifernu arterijsku bolest, oštećenu renalnu funkciju i stariji su, što ima značajan utjecaj na dugoročni mortalitet^{143, 161,162,166}. Naša studija sadržava sve navedene odnose mortaliteta sa statističkom značajnosti.

6.3.1. Odnos prisutnosti akutno okludirane koronarne arterije prema mortalitetu STEMI i non-ST ACS

Još od 80-ih godina 20. stoljeća poznat je podatak da se većina bolesnika sa STEMI prezentira s okludiranom koronarnom arterijom odgovornom za AIM tijekom angiografije u ranoj fazi AIM²⁰². Studija iz 2010. godine, koja je koristila podatke iz švedskog SCAAR registra, jedna je od vrlo rijetkih koja je istraživala ishod bolesnika sa STEMI i prohodnom arterijom i to samo na kratkoročnom sedmodnevnom mortalitetu²⁰³. Objavljene su 4 studije u kojima je istraživana mortalitet bolesnika sa NSTEMI u ovisnosti o prisutnosti akutno okludirane koronarne arterije¹⁹⁷⁻²⁰⁰. Pronađen je značajan utjecaj prisutnosti okluzije koronarne arterije na kratkoročni mortalitet. Jedna je od tih studija tijekom praćenja od 48 mjeseci istraživala

smrtnost i ukupni broj kardiovaskularnih događaja („composite end point”) te pokazala značajan utjecaj okluzije arterije u NSTEMI s lošijim dugoročnim ishodom¹⁹⁸. U dvjema od navedenih četiriju studija praćenje mortaliteta trajalo je tijekom 12 mjeseci i nije pronađena značajna razlika u bolesnika s prohodnom ili okludiranom arterijom odgovornom za NSTEMI^{197,200}.

U naše je istraživanje uključeno 909 bolesnika s non-ST ACS, od kojih je 299 bolesnika imalo okludiranu arteriju (32,9 %). Od 1534 bolesnika sa STEMI prohodna odgovorna arterija infarkta miokarda pronađena je u 184 bolesnika (12 %) (tablica 5.7.1.–1.). Incidencija okluzije koronarne arterije u non-ST ACS podjednaka je kao i incidencija prohodne arterije u STEMI, što je potvrđeno u ranije navedenim studijama.

Nije bilo statističke značajnosti u općem i kardiovaskularnom mortalitetu između okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda unutar grupe STEMI i non-ST ACS (tablica 5.7.1.–2.). Naša studija, za razliku od 4 navedene studije bolesnika sa NSTEMI, pokazuje dugoročni rezultat u vidu općeg i kardiovaskularnog mortaliteta. Ne možemo u potpunosti komparirati rezultate naše studije s navedenim studijama jer je praćenje bolesnika u našoj studiji trajalo duže, a u obzir su uzeti opći i kardiovaskularni mortalitet, što ranije nije istraživano. Utjecaj okluzije koronarne arterije na kratkoročni 30-dnevni mortalitet pokazao je statističku značajnost kao što je slično rezultatu navedenih studija.

Potrebno je istaknuti da je ovo prva studija koja ispituje utjecaj akutno okludirane koronarne arterije na dugoročni mortalitet u bolesnika sa STEMI i non-ST ACS.

Kombiniramo li sve odnose mortaliteta (okluzivni, neokluzivni te STEMI, non-ST ACS – grafikoni 5.7.1. i 5.7.2.), vidljivo je da kratkoročno najlošije prolaze bolesnici s okluzivnim STEMI, ali im je, s druge strane, dugoročno najbolja prognoza. To možemo objasniti činjenicom da bolesnici koji se prezentiraju s kompletnom okluzijom koronarne arterije i prebrode akutnu fazu tijekom koje su zadovoljavajuće intervensijski liječeni, imaju najveću korist od same procedure. Takvi bolesnici u prosjeku imaju ukupno manje aterosklerotskih promjena krvožilnog sustava, a ujedno i manje komorbiditeta (npr. anemija, dijabetes mellitus, periferna arterijska bolest i dr.)^{161,162}.

Iz oblika krivulje preživljenja okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda vidljivo je da je ona vrlo slična krivulji preživljenja kod NSTEMI vs. STEMI. Na temelju toga može se

zaključiti da elektrokardiografska podjela na STEMI i NSTEMI, barem što se tiče procjene preživljenja, dobrim dijelom odgovara i patofiziološkoj podjeli.

6.4. Mortalitet bolesnika s T1MI i T2MI

Velika većina bolesnika u našem istraživanju bili su T1MI prema univerzalnoj definiciji. T2MI pronašli smo u 69 bolesnika od kojih je 19 umrlo u praćenom razdoblju (27,5 %) (tablica 5.8.1.–1.). Ukupni mortalitet bolesnika s T2MI je viši u odnosu na T1MI ($p=0,068$, tablica 5.8.1.–2.) s jakim razdvajanjem krivulje preživljenja vrlo rano i zadržanim trendom razdvajanja, što ukazuje na snažan trend prema značajnosti koja nije dostignuta najvjerojatnije zbog premalog broja bolesnika s T2MI (grafikon 5.8.1.–1.). Kaplan-Meireova krivulja preživljenja za kardiovaskularna smrtnost (grafikon 5.8.2.–1.) ima sličan oblik kao krivulja općeg mortalitetu s podjednakim odnosima, samo uz još naglašeniji trend prema statističkoj značajnosti koja nije dosegnuta ($p=0.56$, tablica 5.8.2.–2.). Razlika kratkoročne tridesetodnevne smrtnosti nije imala statističku značajnost. Incidencija T2MI u populaciji bolesnika s AIM je relativno niska i dosad nije ispitivana u velikom broju studija. U prospektivnoj studiji Davida Morrowa iz 2009. godine iznosila je 3,5 %. Autori su istaknuli ograničenje studije u tzv. „selection biasu” s obzirom na to da u studiju nisu bili uključeni svi bolesnici s T2MI¹⁶⁷. U našoj studiji 2,7 % bolesnika se prezentiralo s T2MI, što je vrlo niska incidencija, ali je i razumljivo s obzirom na činjenicu da je uključni kriterij bolesnika bila angiografija koronarnih arterija, što dodatno subselektira bolesnike. U prospektivnoj studiji Javeda i suradnika istraživani su svi bolesnici koji su hospitalizirani tijekom 3 mjeseca i koji su imali povišene vrijednosti troponina te su klasificirani prema Univerzalnoj klasifikaciji IM. Incidencija bolesnika s T2MI bila je 29,6 %¹⁶⁸. U prospektivnom nacionalnom upitniku iz Izraela, objavljenom 2014. godine u Plosu, od svih bolesnika kojima je dijagnosticiran AIM 4,5 % bolesnika ispunjavalo je kriterij za T2MI¹⁶⁹. Nema brojnih studija koje su istraživale smrtnost bolesnika s T2MI. U TRITON-TIMI 38 studiji bolesnici s T2MI imali su 3 puta veću kardiovaskularnu smrtnost u odnosu na bolesnike s T1MI (korigirani HR 2,8; CI 0,9–0,8)¹⁶⁷. U navedenom izraelskom istraživanju također je relativni rizik kardiovaskularne smrtnosti T2MI u odnosu na T1MI bio tri puta viši uz značajno više velikih kardiovaskularnih događaja¹⁶⁹. Naša je studija pokazala slične rezultate, ali bez statističke značajnosti najvjerojatnije zbog

navedenog „selection biasa” budući da je uključni kriterij za našu studiju bila angiografija koronarnih arterija, što značajno umanjuje broj ispitivanih bolesnika.

Naša studija je među prvima koja istražuje AIM na osnovi angiografske podjele na NOIM i OIM i među prvima koja istražuje utjecaj okluzije koronarne arterije unutar elektrokardiografske podjele infarkta miokarda i univerzalne definicije AIM na dugoročnu, opću i kardiovaskularnu smrtnost.

6.5. Neovisni prediktori mortaliteta

6.5.1. Periferna arterijska bolest

Rezultati našeg istraživanja ističu dob bolesnika kao najsnažniji prediktor mortaliteta infarkta miokarda. Sljedeći ključan neovisni prediktor mortaliteta bio je anamnestički podatak o prisutnosti periferne arterijske bolesti (PAB) (tablica 5.10.–1.).

Poznata je povezanost periferne arterijske bolesti, visokog kardiovaskularnog mortaliteta i općeg mortaliteta. Bolesnici s PAB imaju sličan rizik akutnog infarkta miokarda, neovisno o tome jesu li ranije preboljeli infarkt miokarda, i taj je rizik sličan u bolesnika koji su već preboljeli infarkt miokarda, a nemaju PAB¹⁷⁰. U recentnom istraživanju Marca Roffija i suradnika, koje donosi rezultate praćenja bolničkog mortaliteta bolesnika s perifernom arterijskom bolesti i akutnim koronarnim sindromom (10,1 % bolesnika s polivaskularnom bolesti), pokazan je značajno viši bolnički mortalitet¹⁷¹. U velikom australskom registru s 18 300 bolesnika kojima je napravljena perkutana koronarna intervencija u razdoblju od 2005. do 2013. godine, incidencija bolesnika s PAB bila je 6,8 % što je slično incidenciji u našem istraživanju (6,2 %)¹⁷². Jednogodišnji mortalitet za bolesnike s PAB iznosio je 14,6 % u odnosu na bolesnike bez PAB, koji je iznosio 8,5 % ($p < 0,001$)¹⁷². Slično je pokazala i studija Mandeep Singha i suradnika, u kojoj su bolesnici s PAB podvrgnuti perkutanim koronarnim intervencijama imali značajno viši rani bolnički, ali i kasni (trogodišnji) mortalitet¹⁷³. U TARGET (engl. Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcome Trial) studiji bolesnici s PAB imali su 2 do 3 puta viši mortalitet nakon 12 mjeseci u odnosu na bolesnike bez PAB¹⁷². Bolesnici s PAB su u prosjeku nešto stariji od bolesnika bez PAB, imaju višu incidenciju dijabetesa melitusa tipa 2, češće oštećenje bubrežne funkcije i češće periproceduralne

komplikacije u vidu krvarenja na mjestu vaskularnog pristupa ili gastrointestinalnih krvarenja, kontrastom inducirano bubrenog oštećenja ili procedurom inducirane disekcije koronarnih arterija.

S obzirom na navedene činjenice bolesnike s PAB, kojima je potrebna perkutana kornarna intervencija, liječi se manje agresivno što u konačnici utječe i na slabiji ishod^{172,175}.

6.5.2. Ventrikularna tahikardija

Ventrikularna tahikardija (VT) poznata je komplikacija bolesnika s akutnim koronarnim sindromima i pojavljuje se u oko 20 % slučajeva. Prema dosadašnjim literaturnim podacima povezana je i s višim bolničkim mortalitetom kao i s povećanim jednogodišnjim mortalitetom¹⁸². Naša je studija uključila bolesnike s ventrikularnom tahikardijom kod dolaska u Hitnu službu ili tijekom procedure perkutane koronarne intervencije, a koji su zahtijevali elektrokardioverziju. Ventrikularne tahikardije koje nisu postojane ili su bile postojane, ali nisu zatijevale konverziju, nisu zabilježene. Također nisu zabilježene ventrikularne tahikardije koje su se događale tijekom boravka bolesnika u Jedinici intenzivne skrbi kardijalnih bolesnika ili na odjelu tijekom telemetriranja, tako da je ukupna incidencija bolesnika s ventrikularnom tahikardijom u našem istraživanju iznosila 2,6 % (2,9 % okluzivni IM vs. 2,1 % neokluzivni IM). Postojanje VT je potvrđeno kao neovisni rizični faktor preživljenja nakon akutnog infarkta miokarda u dugoročnom praćenju (tablica 5.10.–1.). Koristan je podatak iz našeg istraživanja da je značajniji neovisni faktor rizika za dugoročni mortalitet VT u odnosu na ventrikularnu fibrilaciju (VF) kod dolaska ili tijekom procedure. To se može objasniti time što vjerojatno određeni broj bolesnika koji razvija VF kod dolaska u bolnicu ipak umre i ne dođe do mogućnosti da bude intervencijski liječen pa nije uzet u obzir u našoj studiji. Dodatno je pojašnjenje i činjenica da su bolesnici s VF tijekom samog PCI vrlo brzo defibrilirani. Nadalje, VF je često izazvan samom procedurom i nakon uspješne revaskularizacije nije nužno vezan uz mehanizam nastanka ventrikularne tahikardije. S druge strane, u dijelu bolesnika postoji intrinzični rizik razvoja VT/VF s obzirom na postojeće ranije ishemijsko oštećenje miokarda.

6.5.3. Anemija

Anemija je povezana s lošijom prognozom bolesnika s AIM što je potvrđeno u više istraživanja. Niže vrijednosti hemoglobina bile su prisutne u 13 do 40 % bolesnika koji su se prezentirali s AIM u različitim studijama. U našoj studiji medijan vrijednosti hemoglobina bio je 143 u grupi bolesnika s okluzivnim OIM i 141 u grupi bolesnika s NOIM (grafikon 5.1.0.–7.). Nakon Coxove regresije pokazano je da su niže vrijednosti hemoglobina neovisan rizični čimbenik dugoročno lošijeg ishoda bolesnika s AIM (tablica 5.10.–1.).

U velikoj metaanalizi Yanga Liuja koja je uključila 241 293 bolesnika anemija je utvrđena u 24 % bolesnika¹⁷⁶. Naša je studija uključivala bolesnike koji su svi liječeni invazivno tako da značajan broj bolesnika s AIM koji se prezentiraju s anemijom nije uključen u studiju jer vjerojatno značajan broj bolesnika s T2MI nije koronarografiran, a i značajan broj bolesnika u razdoblju od 2011. do 2016. sa NSTEMI nije invazivno liječen tijekom inicijalne hospitalizacije tako da nisu uključeni u studiju.

Recentna studija iz 2017., u koju je uključeno 16 318 bolesnika i koja je uzela u obzir rezultate iz dviju velikih randomiziranih studija (HORIZONS-AMI i ACUITY), pokazala je da je anemija u trenutku akutnog koronarnog sindroma neovisni prediktor lošeg ishoda nakon 30 dana i nakon 1 godine praćenja^{177,203,204}.

Više je objašnjenja kojima se može pojasniti zašto je anemija snažan neovisni rizični pretkazatelj mortaliteta. Prvo se nameće činjenica da niske vrijednosti hemoglobina znače i manje dostupnog kisika miocitima što dodatno potiče staničnu smrt miocita a utječe i na mogući aritmogeni supstrat. S druge strane, bolesnici koji su anemični češće imaju više komorbiditeta i drugih rizičnih faktora kao što su dijabetes melitus, imaju raniju anamnezu IM te češće i oštećenu bubrežnu funkciju¹⁷⁸. Moderno liječenje akutnog infarkta miokarda uključuje više različitih lijekova koji utječu na koagulacijski mehanizam (dvojna antiagregacijska terapija, antikoagulantna terapija, inhibitori GP IIb/IIIa receptora trombocita), što u situaciji kada imamo anemičnog bolesnika manje agresivno koristimo. U anemičnih je bolesnika povećani rizik krvarenja koje je samo po sebi neovisni rizični čimbenik lošijeg ishoda bolesnika s AIM.

6.5.4. Valvularne greške

Valvularne pogreške nisu rijetke među bolesnicima s AIM i često kompliciraju tijek i ishod liječenja. U anketi koju je provelo Europsko kardiološko društvo (*EuroHeart Survey*) 2003. godine i obuhvatilo 10 484 bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u 25 država Europe i mediteranskog bazena utvrđena je incidencija valvularnih pogrešaka u 4,8 % bolesnika¹⁷⁹. Srednje teška i teška mitralna regurgitacija pronađena je u 54 % bolesnika, dok je srednje teška i teška aortna stenozna pronađena u njih 37 %. U zaključku studije navedeno je da je prisutnost valvularne pogreške u akutnom koronarnom sindromu značajan neovisni prediktor hospitalnog i 30-dnevnog mortaliteta. U našem je istraživanju incidencija valvularnih pogrešaka u ispitivanoj grupi bolesnika s AIM iznosila 5,9 %. Incidencija srednje teške ili teške mitralne regurgitacije u akutnoj fazi bila je 3,9 % dok je srednje teška ili teška aortna stenozna pronađena ukupno u 2 % bolesnika (tablica 5.1.–2.).

Prisutnost aortne stenozne bila je značajan neovisni faktor preživljenja s većim utjecajem na mortalitet što je aortna stenozna teža (grafikon 5.10.–8) . U radu objavljenom 2019. Sulzgruber i suradnici pokazali su da je prisutnost teške aortne stenozne u akutnom koronarnom sindromu kompliciranom kardijalnim arestom vrlo snažan neovisni prediktor rizika smrtnog ishoda¹⁸⁰. Postoji značajan broj zajedničkih faktora rizika za razvoj koronarne bolesti srca i aortne stenozne što opravdava činjenicu da bolesnici s AIM imaju nešto veću incidenciju aortne stenozne nego opća populacija¹⁸⁰.

U našem je istraživanju prisutnost mitralne regurgitacije također bila neovisni rizični faktor za lošiji ishod, i to s većim utjecajem na mortalitet što je mitralna insuficijencija bila teža (grafikon 5.10.–7.). U usporedbi sa spomenutom anketom Europskog kardiološkog društva, naše istraživanje nije uključilo samo bolesnike s ranije utvrđenom mitralnom regurgitacijom nego i bolesnike koji su razvili mitralnu regurgitaciju u tijeku akutnog infarkta miokarda (komponentne ishemijske etiologije mitralne regurgitacije, „selection bias”). U istraživanju Anite Persson i suradnika iz 2010 god. mitralna regurgitacija također je bila značajan neovisni prediktor rizika (HR 1,53, 95 % CI 1.06 to 2,19 p=0,02)¹⁸¹.

U spomenutom *EuroHeart Surveyu*, bolesnici s valvularnim pogreškama češće su bili stariji s više pridruženih oboljenja kao što su dijabetes mellitus, bubrežno zatajenje i dr. Nadalje, tijekom hospitalizacije u ovih je bolesnika češće bio kompliciran popuštanjem srca¹⁷⁹. Navedeni su čimbenici dodatno pogoršavali prognozu bolesnika s AIM i pridruženim valvularnim pogreškama.

6.5.5. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula

Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (EFLV) poznati je prognostički faktor kod bolesnika s ishemijskom bolesti srca. Međutim, do 2017. godine EFLV kao neovisni faktor preživljenja u akutnom koronarnom sindromu nije detaljno istraživano. U radu izraelske grupe iz 2017. godine, koja je istraživala podatke iz izraelskog registra akutnog koronarnog sindroma, sniženi EFLV od 30 % ili niže bio je značajni neovisni prognostički faktor jednogodišnjeg mortaliteta¹⁸³.

Nema jasne preporuke kada je tijekom hospitalizacije u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom najkorisnije izmjeriti EFLV. U našoj studiji vrijeme određivanja je bilo različito tijekom hospitalizacije. Studija Jayante Mukherjee i suradnika pokazala je da je tijekom hospitalizacije uvijek korisno određivati EFLV, a vrijeme određivanja EFLV ne utječe na predviđanje preživljenja kao ni metoda kojom se EFLV procjenjuje (ehokardiografski ili ventrikulografski)¹⁸⁴. U studiji HORIZONS-AMI disfunkcija lijevog ventrikula mjerena ventrikulografski tijekom kateterizacije srca bila je snažni prediktor rane i kasne smrtnosti¹⁴². Rezultati naše studije sukladni su navedenim istraživanjima i još su jednom potvrdili snižen EFLV kao neovisni čimbenik rizika u bolesnika s AIM, koji se liječe perkutanim koronarnim intervencijama (tablica 5.10.–1.).

6.5.6. Glikemija

Razina glukoze u krvi kod prijema bolesnika s akutnim koronarnim sindromom može biti povezana s kratkoročnim i dugoročnim ishodom bolesnika. Smrtnost bolesnika s dijabetesom u odnosu na nedijabetičare hospitalizirane zbog AIM je viša, što je uočljivo u više registara. GRACE registar je pokazao da je hospitalna smrtnost bolesnika s DM u STEMI značajno viša (11,7 % vs. 6,4 %) u odnosu na bolesnike bez DM¹⁴⁶. Slično je vidljivo i GulfRACE registru u kojem su dijabetičari također imali značajno viši hospitalni mortalitet (4,4 % vs. 3,4 %, $p < 0,01$)¹⁸⁵. U studiji Veronice Karetnikove i suradnika iz 2016. godine razina glukoze je bila značajni prediktor kratkoročnog i jednogodišnjeg mortaliteta nakon infarkta miokarda bez obzira na anamnezu ranijeg dijabetesa melitusa¹⁸⁶. Visoke razine glukoze kod nedijabetičara su snažni prediktivni čimbenik lošeg ishoda dok dijabetičari relativno bolje

toleriraju višu razinu glukoze u akutnoj fazi infarkta miokarda, ali su osjetljiviji na nižu razinu šećera^{185,186}. U našoj studiji incidencija dijabetičara bila je 24 % (tablica 5.2.–1.), a razina glukoze kod prijema značajni prediktivni faktor u smislu da su visoke vrijednosti bile neovisni prediktor lošeg ishoda bez obzira na raniju prisutnost šećerne bolesti (tablica 5.10.–1.).

6.6. Snaga i ograničenje studije

Snaga studije je zasigurno dovoljan i respektabilan broj ispitanika što utječe na donošenje pouzdanih zaključaka o povezanosti varijabli i ishoda. Istodobno je svakako važno istaknuti dugoročno praćenje čime je uklonjena mogućnost površnih i nedovoljno utemeljenih izvoda.

Ograničavajući faktor je činjenica da je studija unicentričnog opservacijskog karaktera. S obzirom na to da su u studiju uključeni samo bolesnici kojima je napravljena angiografija koronarnih arterija, a nisu uključeni bolesnici koji su eventualno umrli u vanbolničkim uvjetima ili im nije napravljena angiografija koronarnih arterija, ne možemo zaključke studije prenijeti na cijelokupnu populaciju bolesnika s akutnim infarktom miokarda.

7. ZAKLJUČCI

1. Istraživanje je potvrdilo hipotezu da je okluzija koronarne arterije neovisni pretkazatelj kratkoročnog mortaliteta.
2. U dugoročnom praćenju s medijanom od 4,7 godina okluzija koronarne arterije nije bila neovisni pretkazatelj mortaliteta, ali ima snažnu tendenciju razdvajanja krivulja preživljenja u odnosu na neokluzivni infarkt miokarda.
3. Odnos općeg mortaliteta okluzivnog i neokluzivnog infarkta miokarda vrlo je složen i uključuje razlike u ranom mortalitetu kad bolesnici s okluzijom koronarne arterije imaju

viši mortalitet u odnosu na kasnije razdoblje praćenja kad je opći mortalitet bolesnika s okluzivnim infarktom miokarda niži.

4. Za razliku od općeg mortaliteta, kardiovaskularni mortalitet OIM i NOIM pokazuje rano razdvajanje krivulja preživljenja koje se zadržava do kraja praćenja, ali bez statističke značajnosti.
5. Preživljenje bolesnika sa STEMI i non-ST ACS ima sličan obrazac kao i preživljenje bolesnika s NOIM i OIM, ali uz statističku značajnost u dugoročnom praćenju.
6. Nije bilo statistički značajne razlike u dugoročnom preživljenju između bolesnika s TIMI i T2MI iako je izražen trend prema značajnosti.
7. Neovisni prediktori preživljenja u našoj studiji su bili dob, prisutnost periferne arterijske bolesti, ventrikularna tahikardija kod dolaska u bolnicu ili tijekom PCI, niska razina hemoglobina u krvi kod dolaska u bolnicu, visoke vrijednosti glikemije, snižena ejijska frakcija lijevog ventrikula, srednje teška i teška aortna stenoza te mitralna regurgitacija.
8. Angiografska podjela infarkta miokarda na okluzivni i neokluzivni pokazala je svoju opravdanost, daje novu perspektivu u razumijevanju infarkta miokarda i značajno utječe na svakodnevnu praksu.

7.1. Doprinos studije

1. Jedna od prvih studija u Republici Hrvatskoj koja je pratila dugoročno preživljenje bolesnika intervencijski liječenih u akutnom infarktu miokarda.
2. Prema našim spoznajama ovo je prva studija koja je akutni infarkt miokarda klasificirala na novi način na osnovi angiografskog nalaza.
3. Jedina studija koja je ispitivala odnose kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta u međusobnim odnosima angiografskih nalaza, elektrokardiografske podjele infarkta miokarda i podjele infarkta miokarda prema univerzalnoj definiciji.

8. SAŽETAK

Akutni infarkt miokarda vodeći je uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama unatoč napretku u liječenju. Koristeći angiografski nalaz koronarnih arterija reklasificirali smo ispitanike na one s angiografski dokazanom okluzijom koronarne arterije i na one bez okluzije. Na taj način pokušali smo se približiti točnijoj patofiziološkoj podjeli infarkta miokarda. Ispitali smo je li nalaz okluzije koronarne arterije neovisni pretkazatelj preživljenja.

U opservacijskom prospektivnom istraživanju sakupljeni su podatci o ispitanicima s AIM u razdoblju od 1. 6. 2011. do 1. 1. 2017. godine. Praćenje ishoda bolesnika trajalo je do 1. 1. 2019. godine. Podatci su dobiveni iz postojećih elektronskih baza podataka u bolničkom sustavu i iz baze podataka umrlih Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo.

Na uzorku od 2483 ispitanika okluzija koronarne arterije potvrđena je kao neovisni pretkazatelj smrtnosti u praćenju od 30 dana ($p=0,000$). U dugoročnom praćenju nije bila neovisni pretkazatelj smrtnosti (HR 0,919, 95% CI 0,760–1,110, $p=0,379$). Dobiveni neovisni pretkazatelji opće smrtnosti su: dob, anemija, VT kod dolaska ili tijekom PCI, glikemija, EFLV, mitralna regurgitacija, aortna stenoza.

Bolesnici s NOIM bili su stariji, s više komorbiditeta, i ukupno su dugoročno imali slabiji ishod. Bolesnici s OIM imali su viši mortalitet u kratkoročnom tridesetodnevnom praćenju dok su dugoročno imali bolju prognozu koja nije imala statističku značajnost.

9. SAŽETAK na engleskom jeziku

Acute coronary occlusion as a predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction

Tomislav Krčmar

The study was accepted for dissertation in 2017.

Acute myocardial infarction remains the leading cause of death in the developed world, despite advances in the treatment. We used the coronary angiography to reclassify subjects into those with the angiographically occluded coronary artery and those without occlusion. Our goal was to better define the underlying pathophysiology of acute myocardial infarction. The aim of the study was to evaluate prognostic impact of acute occlusion of coronary artery on outcome.

We performed observational, prospective study from January 2011-January 2017 in University Hospital Sestre milosrdnice. Follow up period lasted until 1.1.2019. The study population was 2483 patients. Mortality rates in thirty-day follow up were higher among patients with occlusive myocardial infarction (7,3% vs. 3,6%, $p=0000$). In the long term follow up patients with the non-occlusive myocardial infarction had higher mortality rates without statistically significance (19% vs. 21,5%, $p=0,374$). We identified independent risk factors for long term mortality: age, peripheral artery disease, anemia, ventricular tachycardia at admission or during PCI, glucosae levels at admission, left ventricular ejection fraction, mitral regurgitation and aortic stenosis.

Patients with the occlusive myocardial infarction had higher mortality rates in thirty-day follow up. After long term follow up had better prognosis but difference didn't meet statistical significance.

10. POPIS LITERATURE

1. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569–619.
2. WHO Fact sheet N8310. 2011.
3. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends In Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016 May 17;133(20):1916–26.
4. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 07;37(42):3232–45.
5. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc*. 2015 Mar 23;4(3):e001445.
6. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011 Jan;124(1):40–7.
7. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):943–57.
8. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 3;66(18):1961–72.

9. Puymirat E, Simon T, Steg PG, Schiele F, Guéret P, Blanchard D, et al. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2012 Sep 12;308(10):998–1006.
10. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart Br Card Soc*. 2014 Apr;100(7):582–9.
11. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014 Aug 1;35(29):1957–70.
12. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtell K, Helqvist S, Kastrup J, et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov 18;64(20):2101–8.
13. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, Akerblom A, Calais F, Eriksson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1222–30.
14. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB-H, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005 Jan;26(1):18–26.
15. Mozaffarian, Dariush, Peter W. F. Wilson, and William B. Kannel. “Beyond Established and Novel Risk Factors: Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease.” *Circulation* 117, no. 23 (June 10, 2008): 3031–38.
16. Spence JD, Pilote L. Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):208–10.
17. Fairweather D. Sex Differences in Inflammation During Atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015 Apr 19;8(Suppl 3):49–59.
18. Vrijenhoek Joyce E.P., Den Ruijter Hester M., De Borst Gert Jan, de Kleijn Dominique P.V., De Vries Jean-Paul P.M., Bots Michiel L., et al. Sex Is Associated With the

- Presence of Atherosclerotic Plaque Hemorrhage and Modifies the Relation Between Plaque Hemorrhage and Cardiovascular Outcome. *Stroke*. 2013 Dec 1;44(12):3318–23.
19. Panagiotakos DB. Family history of coronary heart disease as a predictor of the Incidence and progression of coronary artery calcification. *Atherosclerosis*. 2014 Mar 1;233(1):30–1.
 20. Pandey AK, Blaha MJ, Sharma K, Rivera J, Budoff MJ, Blankstein R, et al. Family History of Coronary Heart Disease and the Incidence and Progression of Coronary Artery Calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):369–76.
 21. O'Donnell Christopher J. Family History, Subclinical Atherosclerosis, and Coronary Heart Disease Risk. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2074–6.
 22. McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Mar;35(3):700–9.
 23. Weintraub WS. Cigarette smoking as a risk factor for coronary artery disease. *Adv Exp Med Biol*. 1990;273:27–37.
 24. Messner Barbara, Bernhard David. Smoking and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Mar 1;34(3):509–15.
 25. Dessì M, Noce A, Bertucci P, Manca di Villahermosa S, Zenobi R, Castagnola V, et al. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *ISRN Inflamm* [Internet]. 2013 May 12 [cited 2019 Mar 18];2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767348/>
 26. Garg R, Aggarwal S, Kumar R, Sharma G. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):163–8.
 27. Blaton VH, Korita I, Buló A. How is metabolic syndrome related to dyslipidemia? *Biochem Medica*. 2008 Feb 15;18(1):14–24.
 28. Roever LS, Resende ES, Diniz ALD, Penha-Silva N, Veloso FC, Casella-Filho A, et al. Abdominal Obesity and Association With Atherosclerosis Risk Factors. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2019 Mar 18];95(11).
 29. Alexander R. Wayne. Hypertension and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Hypertension*. 1995 Feb 1;25(2):155–61.

30. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* [Internet]. 2012 Jul 31 [cited 2019 Mar 18];1(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738327/>
31. Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. *JAMA*. 2008 Dec 3;300(21):2545–7.
32. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet Lond Engl*. 2008 May 3;371(9623):1513–8.
33. Colwell JA, Lopes-Virella M, Halushka PV. Pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1981 Jan 1;4(1):121–33.
34. Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS, Bertoni AG, Nasir K, et al. Impact of Subclinical Atherosclerosis on Cardiovascular Disease Events in Individuals With Metabolic Syndrome and Diabetes: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2011 Oct 1;34(10):2285–90.
35. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229–34.
36. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8–13.
37. Corse CD, Manuck SB, Cantwell JD, Giordani B, Matthews KA. Coronary-prone behavior pattern and cardiovascular response in persons with and without coronary heart disease. *Psychosom Med*. 1982 Nov;44(5):449–59.
38. Williams JK, Vita JA, Manuck SB, Selwyn AP, Kaplan JR. Psychosocial factors Impair vascular responses of coronary arteries. *Circulation*. 1991 Nov;84(5):2146–53.
39. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 1999 Apr 27;99(16):2192–217.
40. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974 Sep;35 Suppl 3:156–72.
41. Virmani R, Forman MB, Kolodgie FD. Myocardial reperfusion injury. Histopathological effects of perfluorochemical. *Circulation*. 1990 Mar;81(3 Suppl):IV57-68.

42. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem*. 2000 Mar;46(3):338–44.
43. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *Am J Cardiol*. 1983 Jul 20;52(2):72A-81A.
44. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 14;65(14):1454–71.
45. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016 21;37(16):1268–83.
46. Thygesen K, Alpert JS, White HD i sur. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 2173–95.
47. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS i sur. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581–98.
48. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
49. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1852–66.
50. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):719–28.
51. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
52. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting

- without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.
53. Baron T, Hambraeus K, Sundström J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart Br Card Soc*. 2015 Jan;101(2):101–6.
 54. Gupta S, Vaidya SR, Arora S, Bahekar A, Devarapally SR. Type 2 versus type 1 myocardial infarction: a comparison of clinical characteristics and outcomes with a meta-analysis of observational studies. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Aug;7(4):348–58.
 55. Sandoval Y, Thygesen K. Myocardial Infarction Type 2 and Myocardial Injury. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):101–7.
 56. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, et al. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med*. 2013 Sep;126(9):789–97.
 57. Garcia-Garcia HM, McFadden EP, Farb A, Mehran R, Stone GW, Spertus J, et al. Standardized End Point Definitions for Coronary Intervention Trials: The Academic Research Consortium-2 Consensus Document. *Eur Heart J*. 2018 Jun 14;39(23):2192–207.
 58. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, et al. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart Br Card Soc*. 2011 May;97(10):810–6.
 59. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, et al. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out Type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 May;18(5):544–50.
 60. Wang TK, Stewart RA, Ramanathan T, Kang N, Gamble G, White HD. Diagnosis of MI after CABG with high-sensitivity troponin T and new ECG or echocardiogram changes: relationship with mortality and validation of the universal definition of MI. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Dec;2(4):323–33.

61. Melberg T, Burman R, Dickstein K. The impact of the 2007 ESC- ACC-AHA-WHF Universal definition on the incidence and classification of acute myocardial infarction: a retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2010;139:228–33.
62. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE i sur. Supply/Demand Type 2 Myocardial Infarction Should We Be Paying More Attention? *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2079–87.
63. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP i sur. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619
64. Anderson JL, Adams CD, Antman EM i sur. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e179–347.
65. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD i sur. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78.
66. Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016 Jun;58(6):676–92.
67. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart Br Card Soc*. 2000 Mar;83(3):361–6.
68. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):657–71.
69. 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 Jul;70:68–78.

70. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 1979 Jun;40(6):633–44.
71. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation.* 1977 Nov;56(5):786–94.
72. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, van Herpen G, Deckers JW, van der Kuip DAM, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2006 Mar;27(6):729–36.
73. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006 Feb 15;97(4):437–42.
74. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. 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). *Circulation.* 2003 Sep 2;108(9):1146–62.
75. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Dec;6(6):1273–9.
76. Misumida N, Kobayashi A, Fox JT, Hanon S, Schweitzer P, Kanei Y. Predictive Value of ST-Segment Elevation in Lead aVR for Left Main and/or Three-Vessel Disease in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* 2016 Jan;21(1):91–7.

77. Nabati M, Emadi M, Mollaalipour M, Bagheri B, Nouraei M. ST-segment elevation in lead aVR in the setting of acute coronary syndrome. *Acta Cardiol.* 2016 Feb;71(1):47–54.
78. Miner B, Hart EH. Wellens Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cited 2019 Mar 4].
79. Thygesen K, Jaffe AS. The prognostic impact of periprocedural myocardial infarction and injury. *Eur Heart J.* 2018 Apr 1;39(13):1110–2.
80. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol* 2017Jul-Aug;18(7):547-612
81. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, et al. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Apr;31(5):967–72.
82. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation.* 2000 Oct 24;102(17):2031–7.
83. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, Van de Werf F, Mark DB, White HD, et al. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J.* 2003 Jan;24(2):182–9.
84. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119–77.

85. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2706–13.
86. Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):1016–27.
87. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 May 21;360(21):2165–75.
88. Hobl E-L, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):630–5.
89. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):245–52.
90. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015 Jan;8(1).
91. Hofmann R, James SK, Svensson L, Witt N, Frick M, Lindahl B, et al. DETERmination of the role of OXYgen in suspected Acute Myocardial Infarction trial. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):322–8.
92. Rawles JM, Kenmure AC. Controlled trial of oxygen in uncomplicated myocardial infarction. *Br Med J*. 1976 May 8;1(6018):1121–3.
93. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2143–50.

94. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien P-Y, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009 Jul;30(13):1598–606.
95. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schömig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009 Feb 4;301(5):487–8.
96. Neeland IJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 10;60(2):96–105.
97. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation*. 2003 Oct 14;108(15):1809–14.
98. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011 Feb 15;107(4):501–8.
99. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bøttcher M, Rehling M, Thuesen L, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009 Jun;30(11):1322–30.
100. Liakopoulos V, Kellerth T, Christensen K. Left bundle branch block and suspected myocardial infarction: does chronicity of the branch block matter? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013 Jun;2(2):182–9.
101. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006 Apr 6;354(14):1464–76.
102. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M, et al. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively

- managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2018 08;392(10150):835–48.
103. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004 Feb 15;116(4):253–62.
 104. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013 Sep 19;369(12):1115–23.
 105. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 17;65(10):963–72.
 106. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay J-F, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999–1010.
 107. Thiele H, de Waha S, Zeymer U, Desch S, Scheller B, Lauer B, et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: the TATORT-NSTEMI trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sep 16;64(11):1117–24.
 108. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O’Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):915–22.
 109. Van Belle E, Baptista S-B, Raposo L, Henderson J, Rioufol G, Santos L, et al. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIME-FFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries - Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017 Jun;10(6).

110. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl.* 1988 Aug 13;2(8607):349–60.
112. Zeymer U, Hohlfeld T, Vom Dahl J, Erbel R, Münzel T, Zahn R, et al. Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE). *Thromb Haemost.* 2017 28;117(3):625–35.
113. Koul S, Smith JG, Scherstén F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(23):2989–97.
114. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008 May 22;358(21):2205–17.
115. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 1;108(9):1244–51.
116. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119–77.
117. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet Lond Engl.* 1996 Sep 21;348(9030):771–5.
118. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial

- infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 1999 Aug 28;354(9180):716–22.
119. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Nov 5;366(9497):1607–21.
 120. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013 Apr 11;368(15):1379–87.
 121. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2758–68.
 122. Madan M, Halvorsen S, Di Mario C, Tan M, Westerhout CM, Cantor WJ, et al. Relationship between time to invasive assessment and clinical outcomes of patients undergoing an early invasive strategy after fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-level analysis of the randomized early routine invasive clinical trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Jan;8(1 Pt B):166–74.
 123. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
 124. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):915–21.
 125. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β -blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(®). *Am Heart J.* 2011 May;161(5):864–70.
 126. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999 Jun 26;318(7200):1730–7.

127. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, Liu L, Rosenberg Y, Shah PK, et al. Effect of Beta-Blocker Dose on Survival After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 29;66(13):1431–41.
128. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):485–94.
129. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495–504.
130. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 2015 Apr 11;385(9976):1397–405.
131. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 1995 Mar 18;345(8951):669–85.
132. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2202–12.
133. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet Lond Engl*. 2003 Sep 6;362(9386):782–8.
134. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003 Nov 13;349(20):1893–906.

135. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.
136. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991 Jun 1;67(15):1295–7.
137. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KAA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6):750–8.
138. Fang J, Alderman MH. Dissociation of hospitalization and mortality trends for myocardial infarction in the United States from 1988 to 1997. *Am J Med*. 2002 Aug 15;113(3):208–14.
139. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1035–44.
140. Krumholz HM, Wang Y, Chen J, Drye EE, Spertus JA, Ross JS, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995-2006. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):767–73.
141. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):254–63.
142. Tobbia P, Brodie BR, Witzenbichler B, Metzger C, Guagliumi G, Yu J, et al. Adverse event rates following primary PCI for STEMI at US and non-US hospitals: three-year analysis from the HORIZONS-AMI trial. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2013 Feb 22;8(10):1134–42.
143. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 02;329(10):673–82.

144. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1879–87.
145. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2364–72.
146. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KAA, Eagle KA, Flather MD, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002 Aug 15;90(4):358–63.
147. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1190–201.
148. Bahit MC, Cannon CP, Antman EM, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Direct comparison of characteristics, treatment, and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in a clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 Registry. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):109–17.
149. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2155–65.
150. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 28;354(9180):708–15.
151. Brieger D, Fox K a. A, Fitzgerald G, Eagle KA, Budaj A, Avezum A, et al. Predicting freedom from clinical events in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart Br Card Soc*. 2009 Jun;95(11):888–94.

152. Joynt KE, Orav EJ, Jha AK. Thirty-day readmission rates for Medicare beneficiaries by race and site of care. *JAMA*. 2011 Feb 16;305(7):675–81.
153. Curtis JP, Schreiner G, Wang Y, Chen J, Spertus JA, Rumsfeld JS, et al. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of medicare patients. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1;54(10):903–7.
154. Dunlay SM, Weston SA, Killian JM, Bell MR, Jaffe AS, Roger VL. Thirty-day rehospitalizations after acute myocardial infarction: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 3;157(1):11–8.
155. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med*. 2002 Nov 25;162(21):2405–10.
156. Bata IR, Gregor RD, Wolf HK, Brownell B. Trends in five-year survival of patients discharged after acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2006 Apr;22(5):399–404.
157. Behar S, Haim M, Hod H, Kornowski R, Reicher-Reiss H, Zion M, et al. Long-term prognosis of patients after a Q wave compared with a non-Q wave first acute myocardial infarction. Data from the SPRINT Registry. *Eur Heart J*. 1996 Oct;17(10):1532–7.
158. Haim M, Behar S, Boyko V, Hod H, Gottlieb S. The prognosis of a first Q-wave versus non-Q-wave myocardial infarction in the reperfusion era. *Am J Med*. 2000 Apr 1;108(5):381–6.
159. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002 Oct 29;106(18):2309–14.
160. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol*. 2004 Feb 1;93(3):288–93.
161. Fath-Ordoubadi F, Spaepen E, El-Omar M, Fraser DG, Khan MA, Neyses L, et al. Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study. *PloS One*. 2014;9(2):e88577.

162. BrJCardiol. Acute coronary syndrome in adults: scope of the problem in the UK | The British Journal of Cardiology [Internet]. [cited 2019 Mar 1]. Available from: <https://bjcardio.co.uk/2017/09/acute-coronary-syndrome-in-adults-scope-of-the-problem-in-the-uk/>
163. Tousek P, Tousek F, Horak D, Cervinka P, Rokyta R, Pesl L, et al. The incidence and outcomes of acute coronary syndromes in a central European country: results of the CZECH-2 registry. *Int J Cardiol.* 2014 May 1;173(2):204–8.
164. Higher Mortality Observed in NSTEMI Than STEMI Shock Patients [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2019 Mar 1]. Available from: <http://www.acc.org/latestcardiology/articles/2013/11/26/2014/11/18/higher-mortality-observed-in-nstemi-than-stemi-shock-patients>
165. Parasca CA, Head SJ, Milojevic M, Mack MJ, Serruys PW, Morice M-C, et al. Incidence, Characteristics, Predictors, and Outcomes of Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention and Coronary Artery Bypass Grafting: The SYNTAX Trial at 5 Years. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 26;9(24):2493–507.
166. Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, et al. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2009 Jun 23;119(24):3110–7.
167. Morrow D, Wiviott Stephen D, White Harvey D, Nicolau Jose C, Bramucci E, Murphy S, et al. Effect of the Novel Thienopyridine Prasugrel Compared With Clopidogrel on Spontaneous and Procedural Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation.* 2009 Jun 2;119(21):2758–64.
168. Javed U, Aftab W, Ambrose JA, Wessel RJ, Mouanoutoua M, Huang G, et al. Frequency of Elevated Troponin I and Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2009 Jul 1;104(1):9–13. .
169. Stein GY, Herscovici G, Korenfeld R i sur. Type-II Myocardial Infarction – Patient Characteristics, Management and Outcomes. *PLoS One* 2014; 9(1): e84285
170. Hiatt, W. R. “Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication.” *The New England Journal of Medicine* 344, no. 21 (May 24, 2001): 1608–21.

171. Roffi M, Radovanovic D, Iglesias JF, Eberli FR, Urban P, Pedrazzini GB, et al. Multisite vascular disease in acute coronary syndromes: increased in-hospital mortality and no improvement over time. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Dec 5;2048872618814708.
172. Ramzy J, Andrianopoulos N, Roberts L, Duffy SJ, Clark D, Teh AW, et al. Outcomes in patients with peripheral vascular disease following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2019 Feb 21;
173. Singh M, Lennon RJ, Darbar D, Gersh BJ, Holmes DR, Rihal CS. Effect of peripheral arterial disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention with intracoronary stents. *Mayo Clin Proc*. 2004 Sep;79(9):1113–8.
174. Chiu JH, Topol EJ, Whitlow PL, Hsu AP, Tuzcu EM, Franco I, et al. Peripheral vascular disease and one-year mortality following percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2003 Sep 1;92(5):582–3.
175. Brilakis ES, Hernandez AF, Dai D, Peterson ED, Banerjee S, Fonarow GC, et al. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: results from the Get With the Guidelines Program. *Circulation*. 2009 Aug 18;120(7):560–7.
176. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Anaemia and prognosis in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2012;40(1):43–55.
177. Brener SJ, Mehran R, Dangas GD, Ohman EM, Witzenbichler B, Zhang Y, et al. Relation of Baseline Hemoglobin Levels and Adverse Events in Patients With Acute Coronary Syndromes (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY and Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction Trials). *Am J Cardiol*. 2017 01;119(11):1710–6.
178. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):171–9

179. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, et al. Acute coronary syndromes In patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2003 Apr 1;24(7):623–9.
180. Sulzgruber P, Schnaubelt S, Pesce M, Uray T, Niederdöckl J, Domanovits H, et al. Aortic stenosis is an independent predictor for outcome in patients with in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019 Apr 1;137:156–60
181. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010 Nov 1;96(22):1803–8.
182. Tofler GH, Stone PH, Muller JE, Rutherford JD, Willich SN, Gustafson NF, et al. Prognosis after cardiac arrest due to ventricular tachycardia or ventricular fibrillation associated with acute myocardial infarction (the MILIS Study). Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol*. 1987 Oct 1;60(10):755–61
183. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Mar 3 [cited 2019 Mar 25];96(9).
184. Mukherjee JT, Beshansky JR, Ruthazer R, Alkofide H, Ray M, Kent D, et al. In-hospital measurement of left ventricular ejection fraction and one-year outcomes in acute coronary syndromes: results from the IMMEDIATE Trial. *Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2019 Mar 26];14.
185. Zubail M, Rashe WA, Al Khaja N, Almahmeed W, Al-Lawati J, Sulaiman K, Al-Motarreb A, Al-Suwaidi J, Al-Habib K. Clinical presentation and outcomed of acute coronary syndromes in the fulf registry of acute coronary events (Gulf RACE). *Saudi Med J*. 2008 Feb;29(2):251-5.
186. Karetnikova V, Gruzdeva O, Uchasova E, Osokina A, Barbarash O. Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a case–control study. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2019 Mar 26];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888504/>

187. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949–3003.
188. Yoon H-J, Hur S-H. Optimization of Stent Deployment by Intravascular Ultrasound. *Korean J Intern Med*. 2012 Mar;27(1):30–8.
189. Terashima M, Kaneda H, Suzuki T. The Role of Optical Coherence Tomography in Coronary Intervention. *Korean J Intern Med*. 2012 Mar;27(1):1–12.
190. Poerner TC, Otto S, Gassdorf J, Janiak F, Danzer C, Ferrari M, et al. A prospective randomised study using optical coherence tomography to assess endothelial coverage and neointimal proliferation at 6-months after implantation of a coronary everolimus-eluting stent compared with a bare metal stent postdilated with a paclitaxel-eluting balloon (OCTOPUS Trial): rationale, design and methods. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2011 May;7 Suppl K:K93-99.
191. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, Sood A, Balachandran K, Das R, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015 Jan 7;36(2):100–11.
192. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdottir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous Wave-free Ratio versus Fractional Flow Reserve to Guide PCI. *N Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1813–23.
193. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):961–72.
194. Srikanth S, Ambrose JA. Pathophysiology of Coronary Thrombus Formation and Adverse Consequences of Thrombus During PCI. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Aug;8(3):168–76.
195. Sim DS, Jeong M-H, Ahn Y, Kim YJ, Chae SC, Hong TJ, et al. Benefit of Percutaneous Coronary Intervention in Early Latecomers With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 1;110(9):1275–81.

196. Karwowski J, Gierlotka M, Gąsior M, Poloński L, Ciszewski J, Bęćkowski M et al. Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients. *Pol Arch Intern Med.* 2017 30;127(6):401–11.
197. Hwang H-J, Park C-B, Cho J-M, Jin E-S, Sohn IS, Kim D-H, et al. Clinical characteristics of occluded culprit arteries and collaterals in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and impact on clinical outcomes. *Exp Ther Med.* 2018 Oct;16(4):3710–20.
198. Shin DI, Chang K, Ahn Y, Hwang B-H, Park H-J, Seo SM, et al. Impact of occluded culprit arteries on long-term clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: 48-month follow-up results in the COREA-AMI Registry. *J Intervent Cardiol.* 2014 Feb;27(1):12–20.
199. Pride YB, Tung P, Mohanavelu S, Zorkun C, Wiviott SD, Antman EM, et al. Angiographic and clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes presenting with isolated anterior ST-segment depression: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) substudy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Aug;3(8):806–11.
200. Warren J, Mehran R, Yu J, Xu K, Bertrand ME, Cox DA, et al. Incidence and impact of totally occluded culprit coronary arteries in patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2015 Feb 15;115(4):428–33.
201. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1980 Oct 16;303(16):897–902.
202. Kreutzer M, Magnuson A, Lagerqvist B, Fröbert O. Patent coronary artery and myocardial infarction in the era of primary angioplasty: assessment of an old problem in a new setting with data from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2010 Nov;6(5):590–5.

203. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009 Oct 3;374(9696):1149–59.
204. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, et al. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2004 Nov;148(5):764–75.

11. BIOGRAFIJA

Tomislav Krčmar rođen je 1978. godine u Zagrebu. Završio je prirodoslovno-matematičku gimnaziju *Andrija Mohorovičić* u Rijeci 1996. godine, kada je upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Godine 1999. god. studij nastavlja na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu gdje je diplomirao 2002. godine. Od 2003. godine zaposlen je kao znanstveni novak na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu na Katedri za internu medicinu. Specijalistički ispit iz Interne medicine položio je 2009. godine. Od tada radi u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra *Sestre milosrdnice*. Edukaciju iz intervencijske kardiologije provodio je u Texas Heart Institute (Houston, Sjedinjene Američke Države) te u ULSS No 13 (Mirano, Italija). Užu specijalizaciju iz kardiologije započeo je 2013. godine. Temu doktorske disertacije obranio je 2017. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Intervencijska kardiologija predstavlja glavni interes i polje njegova stručnog i znanstvenog rada. Redovito aktivno sudjeluje na međunarodnim kongresima intervencijske kardiologije (Euro PCR i TCT). Član je organizacijskog odbora niza kongresa s međunarodnim sudjelovanjem. Član je Hrvatskog kardiološkog društva, Europskog kardiološkog društva te Radne skupine Europskog kardiološkog društva za intervencijsku kardiologiju (EAPCI). Dopredsjednik je udruge Hrvatska endovaskularna inicijativa. Suorganizator je kongresa s međunarodnim sudjelovanjem HEVI 2018. Autor je niza publikacija u domaćim i međunarodnim časopisima.

POPIS PRILOGA

Popis tablica

Tablica 5.1.–1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika

Tablica 5.1.–2. Kliničke karakteristike ispitivanih bolesnika

Tablica 5.2.–1. Čimbenici rizika, pridružena oboljenja i medikamentna terapija između ispitivanih skupina

Tablica 5.3.–1. Razlike u laboratorijskim nalazima između ispitivanih skupina

Tablica 5.4.–1. Proceduralne karakteristike vezane uz PCI

Tablica 5.5.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

Tablica 5.5.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

Tablica 5.5.2.–1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

Tablica 5.5.2.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

Tablica 5.5.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s NOIM i OIM

Tablica 5.5.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s NOIM i OIM i razina značajnosti

Tablica 5.6.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Tablica 5.6.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI i razina značajnosti

Tablica 5.6.2.–1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Tablica 5.6.2.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Tablica 5.6.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Tablica 5.6.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s non-ST ACS i STEMI i razina značajnosti

Tablica 5.7.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije

Tablica 5.7.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu općeg smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije i razina značajnosti

Tablica 5.8.1.–1. Deskriptivna statistika opće smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

Tablica 5.8.1.–2. Statistički modeli korišteni za analizu opće smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

Tablica 5.8.2.–1. Deskriptivna statistika kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

Tablica 5.8.2.–2 Statistički modeli korišteni za analizu kardiovaskularne smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

Tablica 5.8.3.–1. Deskriptivna statistika kratkoročne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

Tablica 5.8.3.–2. Statistički modeli korišteni za analizu kratkoročne smrtnosti u skupini bolesnika s T1MI i T2MI i razina značajnosti

Tablica 5.9.–1. Statistički modeli korišteni za opći mortalitet u skupini bolesnika s OIM i NOIM i razina značajnosti

Tablica 5.10.–1. Vrijednosti hazard ratio (HR) uz granice pouzdanosti (CI) neovisnih prediktora mortaliteta

Popis grafikona

Grafikon 5.5.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

Grafikon 5.5.2.–1. Krivulje kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

Grafikon 5.5.3.–1. Krivulje kratkoročne smrtnosti bolesnika s OIM i NOIM

Grafikon 5.6.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Grafikon 5.6.2.–1. Krivulje kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Grafikon 5.6.3.–1. Krivulje kratkoročne smrtnosti bolesnika s non-ST ACS i STEMI

Grafikon 5.7.1.–1. Statistički modeli korišteni za analizu općeg smrtnosti bolesnika s non-ST ACS u ovisnosti o okluziji koronarne arterije i razina značajnosti

Grafikon 5.7.1.–2. Krivulje opće smrtnosti bolesnika sa STEMI u ovisnosti o okluziji koronarne arterije

Grafikon 5.8.1.–1. Krivulje opće smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

Grafikon 5.8.2.–1. Krivulje dugoročne kardiovaskularne smrtnosti bolesnika s T1MI i T2MI

Grafikon 5.8.3.–1. Krivulje kratkoročnog preživljenja bolesnika sa T1MI i T2MI

Grafikon 5.9.–1. Krivulja dugoročne opće smrtnosti bolesnika s OIM dobivena univarijantnom Coxovom regresijom

- Grafikon 5.10.–1.** Nekorigirana prediktivna vrijednost dobi bolesnika za mortalitet
- Grafikon 5.10.–2.** Nekorigirana prediktivna vrijednost VT-a prije i za vrijeme PCI za mortalitet
- Grafikon 5.10.–3.** Nekorigirana prediktivna vrijednost PAB za mortalitet
- Grafikon 5.10.–4.** Nekorigirana prediktivna vrijednost hemoglobina za mortalitet
- Grafikon 5.10.–5.** Nekorigirana prediktivna vrijednost glikemije za mortalitet
- Grafikon 5.10.–6.** Nekorigirana prediktivna vrijednost EFLV za mortalitet
- Grafikon 5.10.–7.** Nekorigirana prediktivna vrijednost mitralne regurgitacije za mortalitet
- Grafikon 5.10.–8.** Nekorigirana prediktivna vrijednost aortne stenoze za mortalitet