

# Retrospektivna analiza liječenja bolesnika starije životne dobi s akutnim koronarnim sindromom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

---

Gjuras, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:205994>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karlo Gjuras**

**Retrospektivna analiza liječenja bolesnika starije  
životne dobi s akutnim koronarnim sindromom u  
Kliničkom bolničkom centru Zagreb**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Kristine Marić Bešić i predan na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## KRATICE

<b>ACC</b>	eng. American College of Cardiology
<b>ACE</b>	angiotenzin-konvertirajući enzim (eng. angiotensin-converting enzyme)
<b>ACS</b>	eng. acute coronary syndrome
<b>AH</b>	arterijska hipertenzija (eng. arterial hypertension)
<b>AHA</b>	eng. American Heart Association
<b>AKS</b>	akutni koronarni sindrom (eng. acute coronary syndrome)
<b>AR</b>	aortna regurgitacija (eng. aortic regurgitation)
<b>ARB</b>	blokator angiotenzinskih receptora (eng. angiotensin receptor blocker)
<b>AS</b>	aortna stenoza (eng. aortic stenosis)
<b>ASK</b>	acetilsalicilna kiselina (eng. acetylsalicylic acid)
<b>AV</b>	atrioventrikularni (eng. atrioventricular)
<b>AVR</b>	zamjena aortnog zaliska (eng. aortic valve replacement)
<b>BB</b>	beta-blokator (eng. beta-blocker)
<b>BMS</b>	metalni stent bez lijekova (eng. bare-metal stent)
<b>CABG</b>	aortokoronarno premoštenje (eng. coronary artery bypass graft)
<b>CCS</b>	eng. Canadian Cardiovascular Society
<b>CI</b>	interval pouzdanosti (eng. confidence interval)
<b>COX</b>	ciklooksigenaza (eng. cyclooxygenase)
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein (eng. C-reactive protein)
<b>CVI</b>	cerebrovaskularni inzult (eng. cerebrovascular incident)
<b>DAPT</b>	dvostruka antiagregacijska terapija (eng. dual antiplatelet therapy)
<b>DBP</b>	dijastolički krvni tlak (eng. diastolic blood pressure)
<b>DCB</b>	balon kateter prekriven lijekom (eng. drug-coated balloon)
<b>DES</b>	stent koji oslobađa lijek (eng. drug-eluting stent)
<b>EF LK</b>	ejekcijska frakcija lijeve klijetke (eng. left ventricular ejection fraction)

<b>eGFR</b>	procijenjena brzina glomerularne filtracije (eng. estimated glomerular filtration rate)
<b>EKG</b>	elektrokardiogram (eng. electrocardiogram)
<b>ESC</b>	eng. European Society of Cardiology
<b>FA</b>	fibrilacija atrija (eng. atrial fibrillation)
<b>GRACE</b>	eng. The Global Registry of Acute Coronary Events
<b>HLP</b>	hiperlipoproteinemija (eng. hyperlipoproteinemia)
<b>HR</b>	omjer hazarda (eng. hazard ratio)
<b>hs-cTn</b>	visoko osjetljivi troponin (eng. high-sensitivity cardiac troponin)
<b>IM</b>	infarkt miokarda (eng. myocardial infarction)
<b>IRA</b>	arterija povezana s infarktom (eng. infarct-related artery)
<b>ITM</b>	indeks tjelesne mase (eng. body mass index)
<b>KBB</b>	kronična bubrežna bolest (eng. chronic kidney disease)
<b>KOPB</b>	kronična opstruktivna plućna bolest (eng. chronic obstructive pulmonary disease)
<b>LBBB</b>	blok lijeve grane (eng. left bundle branch block)
<b>LDL-C</b>	lipoprotein niske gustoće – kolesterol (eng. low-density lipoprotein cholesterol)
<b>LK</b>	lijeva klijetka (eng. left ventricle)
<b>MINAP</b>	eng. the Myocardial Ischaemia National Audit Project
<b>MOSCA</b>	eng. Invasive vs Conservative Strategies in Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome and Comorbidities
<b>MOSCA-FRAIL</b>	eng. the Invasive and Conservative Strategies in Elderly Frail Patients With Non-STEMI
<b>MR</b>	mitralna regurgitacija (eng. mitral regurgitation)
<b>MS</b>	mitralna stenoza (eng. mitral stenosis)
<b>MVR</b>	zamjena mitralnog zaliska (eng. mitral valve replacement)
<b>NA</b>	nestabilna angina (eng. unstable angina)
<b>NSTE-AKS</b>	akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (eng. non-ST-elevation acute coronary syndrome)

<b>NSTEMI</b>	infarkt miokarda bez ST elevacije (eng. non-ST-elevation myocardial infarction)
<b>NT-proBNP</b>	N-terminalni pro-B natriuretski peptid (eng. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)
<b>OAK</b>	oralni antikoagulans (eng. oral anticoagulant)
<b>OMT</b>	optimalna medikamentozna terapija (eng. optimal medical therapy)
<b>OR</b>	omjer šansi (eng. odds ratio)
<b>P2Y<sub>12</sub></b>	eng. purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12 protein
<b>PAB</b>	periferna arterijska bolest (eng. peripheral arterial disease)
<b>PCI</b>	perkutana koronarna intervencija (eng. percutaneous coronary intervention)
<b>PCSK9</b>	proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (eng. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
<b>PPCI</b>	primarna perkutana koronarna intervencija (eng. primary percutaneous coronary intervention)
<b>RCT</b>	randomizirana kontrolirana studija (eng. randomized controlled trial)
<b>RINCAL</b>	eng. Revascularisation or medical therapy in elderly patients with acute anginal syndromes
<b>SAPT</b>	jednostruka antiagregacijska terapija (eng. single antiplatelet therapy)
<b>SBP</b>	sistolčki krvni tlak (eng. systolic blood pressure)
<b>SENIOR</b>	eng. Efficacy and Safety of New Generation Drug Eluting Stents Associated With an Ultra Short Duration of Dual Antiplatelet Therapy. Design of the Short Duration of Dual antiplatelet Therapy With Synergy II Stent in Patients Older Than 75 Years Undergoing Percutaneous Coronary Revascularization
<b>STEMI</b>	infarkt miokarda sa ST elevacijom (eng. ST-elevation myocardial infarction)
<b>T2DM</b>	dijabetes tipa 2 (eng. type 2 diabetes mellitus)
<b>TIMI</b>	eng. The Thrombolysis in Myocardial Infarction
<b>UA</b>	undulacija atriya (eng. atrial flutter)
<b>VF</b>	ventrikularna fibrilacija (eng. ventricular fibrillation)
<b>VSD</b>	ventrikularni septalni defekt (eng. ventricular septal defect)
<b>VT</b>	ventrikularna tahikardija (eng. ventricular tachycardia)

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Akutni koronarni sindrom .....	1
1.1.1. Definicija .....	1
1.1.2. Patofiziologija .....	2
1.1.3. Klinička slika .....	4
1.1.4. Dijagnoza .....	5
1.1.5. Komplikacije .....	7
1.1.6. Liječenje.....	9
1.1.6.1. Inicijalno zbrinjavanje.....	9
1.1.6.2. Liječenje akutne faze .....	10
1.1.6.2.1. Invazivno liječenje.....	10
1.1.6.2.1.1. Primarna perkutana koronarna intervencija .....	12
1.1.6.2.1.2. Aortokoronarno premoštenje .....	13
1.1.6.2.2. Konzervativno liječenje .....	13
1.1.6.3. Sekundarna prevencija .....	15
1.2. Stariji bolesnici s akutnim koronarnim sindromom.....	17
1.2.1. Kardiovaskularne promjene kod starijih osoba .....	17
1.2.2. Klinička slika i dijagnoza.....	18
1.2.3. Liječenje.....	18
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	23
<b>3. CILJEVI</b> .....	24
<b>4. ISPITANICI I METODE</b> .....	25

4.1. Bolesnici i prikupljanje podataka .....	25
4.2. Strategije liječenja .....	25
4.3. Primarni i sekundarni ishodi .....	25
4.4. Statistička analiza .....	25
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>27</b>
5.1. Karakteristike bolesnika .....	27
5.1.1. Demografske osobine i čimbenici rizika .....	27
5.1.2. Laboratorijski nalazi .....	31
5.1.3. Kliničke osobine .....	34
5.1.4. Farmakoterapija kod prijema .....	38
5.2. Komplikacije akutnog koronarnog sindroma .....	40
5.3. Analiza koronarografije .....	41
5.3.1. Rezultati koronarografije .....	41
5.3.2. Komplikacije koronarografije .....	42
5.4. Invazivna strategija liječenja .....	42
5.4.1. Prediktori invazivne strategije liječenja .....	42
5.4.2. Analiza invazivne strategije liječenja .....	43
5.5. Otpusna farmakoterapija .....	45
5.6. Ishodi .....	46
5.6.1. Primarni i sekundarni ishodi .....	46
5.6.2. Analiza preživljenja .....	48
5.6.2.1. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja .....	48
5.6.2.2. Coxova regresijska analiza preživljenja .....	50
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>55</b>
6.1. AKS (STEMI vs. NSTEMI-AKS) .....	55
6.2. STEMI (invazivna vs. konzervativna strategija) .....	58



6.3. NSTE-AKS (invazivna vs. konzervativna strategija) .....	60
6.4. Opaske i ograničenja istraživanja.....	64
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>66</b>
<b>8. ZAHVALE .....</b>	<b>68</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>69</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>81</b>

# SAŽETAK

**Naziv rada:** Retrospektivna analiza liječenja bolesnika starije životne dobi s akutnim koronarnim sindromom u Kliničkom bolničkom centru Zagreb

**Autor:** Karlo Gjurus

**Cilj:** Stariji bolesnici s AKS-om se zbog svoje visoke životne dobi i komorbiditeta rjeđe liječe invazivnom strategijom koja uključuje revaskularizaciju što može negativno utjecati na njihovo preživljenje. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati strategije liječenja kod bolesnika  $\geq 80$  godina s AKS-om te ishode obzirom na terapijski pristup.

**Materijali i metode:** Ovo retrospektivno istraživanje obuhvatilo je 488 bolesnika  $\geq 80$  godina koji su se od studenog 2018. do listopada 2023. prezentirali s AKS-om u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Statistička analiza je provedena na temelju podataka koji su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

**Rezultati:** Od 488 bolesnika, s medijanom dobi od 84 [82–87] godine i 50,2% žena, 214 (43,9%) je imalo STEMI, a 274 (56,1%) NSTE-AKS. Ukupno su tijekom 6 mjeseci praćenja umrla 123 (25,2%) bolesnika, a značajno više je umrlo bolesnika sa STEMI-jem nego NSTE-AKS-om (31,3% vs. 20,4%,  $p = 0,006$ ) neovisno o strategiji liječenja. Invazivnom strategijom je liječeno 288 (59,0%) bolesnika s AKS-om, značajno češće bolesnici sa STEMI-jem (71,0% vs. 49,6%,  $p < 0,001$ ). Ženski spol (OR = 0,52; 95% CI: 0,30–0,90;  $p = 0,020$ ), aortna stenoza (OR = 0,43; 95% CI: 0,20–0,90;  $p = 0,025$ ) i anemija (OR = 0,41; 95% CI: 0,17–0,99;  $p = 0,048$ ) bili su čimbenici koji su negativno utjecali na izbor invazivnog liječenja u bolesnika s NSTE-AKS-om. Kod bolesnika liječenih invazivnim pristupom, u obje skupine obzirom na vrstu AKS-a, zabilježena je značajno manja intrahospitalna smrtnost (STEMI: 9,2% vs. 27,4%,  $p < 0,001$ ; NSTE-AKS: 0,7% vs. 8,0%,  $p = 0,003$ ), smrtnost tijekom 30 dana praćenja (STEMI: 18,4% vs. 37,1%,  $p = 0,004$ ; NSTE-AKS: 2,2% vs. 15,2%,  $p < 0,001$ ) i smrtnost tijekom 6 mjeseci praćenja (STEMI: 25,7% vs. 45,2%,  $p = 0,005$ ; NSTE-AKS: 8,1% vs. 32,6%,  $p < 0,001$ ). Učestalost ponovnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta nije se razlikovala između bolesnika liječenih invazivnom i konzervativnom strategijom ni u skupini sa STEMI-jem ni u skupini s NSTE-AKS-om. Multivarijabilnom regresijskom analizom je utvrđeno kako su invazivna strategija liječenja (HR = 0,33; 95% CI: 0,16–0,69;  $p = 0,003$ ) i terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima (HR = 0,34; 95% CI: 0,17–0,67;  $p = 0,002$ ) pozitivni prediktori šestomjesečnog preživljenja u bolesnika s NSTE-AKS-om, dok invazivni pristup kod bolesnika

sa STEMI-jem nije pokazao statistički značajnu povezanost (HR = 0,59; 95% CI: 0,27–1,30; p = 0,192).

**Zaključak:** Ovo istraživanje je pokazalo da se bolesnici  $\geq 80$  godina s NSTEMI-om rjeđe liječe invazivnim pristupom nego bolesnici sa STEMI-jem. Invazivna strategija liječenja je povezana s boljim preživljenjem u ovoj populaciji neovisno o vrsti AKS-a, dok se učestalost ponovnog infarkta miokarda i cerebrovaskularnog inzulta značajno ne razlikuje između skupina liječenih različitim terapijskim pristupom.

**Ključne riječi:** akutni koronarni sindrom, stariji bolesnici, liječenje

## SUMMARY

**Thesis title:** Retrospective analysis of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients at the University Hospital Centre Zagreb

**Author:** Karlo Gjurac

**Objective:** Elderly patients with ACS are less frequently treated with an invasive strategy, including revascularization, due to their advanced age and comorbidities, which can negatively impact their survival. This study aimed to analyze treatment strategies in patients aged  $\geq 80$  years with ACS and outcomes concerning the therapeutic approach.

**Materials and methods:** This retrospective study included 488 patients aged  $\geq 80$  years who presented with ACS at the University Hospital Centre Zagreb from November 2018 to October 2023. The statistical analysis was conducted based on data collected from medical records.

**Results:** Among the 488 patients, with a median age of 84 [82–87] years and 50.2% women, 214 (43.9%) had STEMI and 274 (56.1%) had NSTEMI-ACS. During the 6-month follow-up period, a total of 123 (25.2%) patients died, with significantly more deaths occurring in patients with STEMI compared to those with NSTEMI-ACS (31.3% vs. 20.4%,  $p = 0.006$ ), regardless of the treatment strategy. An invasive strategy was used to treat 288 (59.0%) patients with ACS, significantly more frequently in patients with STEMI (71.0% vs. 49.6%,  $p < 0.001$ ). Female sex (OR = 0.52; 95% CI: 0.30–0.90;  $p = 0.020$ ), aortic stenosis (OR = 0.43; 95% CI: 0.20–0.90;  $p = 0.025$ ), and anemia (OR = 0.41; 95% CI: 0.17–0.99;  $p = 0.048$ ) were factors that negatively influenced the choice of invasive treatment in patients with NSTEMI-ACS. Among patients treated with an invasive approach, significantly fewer in-hospital deaths (STEMI: 9.2% vs. 27.4%,  $p < 0.001$ ; NSTEMI-ACS: 0.7% vs. 8.0%,  $p = 0.003$ ), 30-day follow-up deaths (STEMI: 18.4% vs. 37.1%,  $p = 0.004$ ; NSTEMI-ACS: 2.2% vs. 15.2%,  $p < 0.001$ ), and 6-month follow-up deaths (STEMI: 25.7% vs. 45.2%,  $p = 0.005$ ; NSTEMI-ACS: 8.1% vs. 32.6%,  $p < 0.001$ ) were recorded in both groups, depending on the type of ACS. The incidence of recurrent myocardial infarction and cerebrovascular stroke did not differ between patients treated with invasive and conservative strategies in either the STEMI or NSTEMI-ACS groups. Multivariable regression analysis revealed that an invasive treatment strategy (HR = 0.33; 95% CI: 0.16–0.69;  $p = 0.003$ ) and therapy with ACE inhibitors or ARBs (HR = 0.34; 95% CI: 0.17–0.67;  $p = 0.002$ ) were positive predictors of six-month survival in patients with NSTEMI-ACS, whereas the invasive approach in patients with STEMI did not show a significant association (HR = 0.59; 95% CI: 0.27–1.30;  $p = 0.192$ ).

**Conclusion:** This study showed that patients aged  $\geq 80$  years with NSTEMI-ACS are less frequently treated with an invasive approach than those with STEMI. The invasive treatment strategy is associated with better survival in this population, regardless of the type of ACS. At the same time, the incidence of recurrent myocardial infarction and cerebrovascular stroke does not significantly differ between groups treated with different therapeutic approaches.

**Keywords:** acute coronary syndrome, elderly, treatment

# 1. UVOD

## 1.1. Akutni koronarni sindrom

### 1.1.1. Definicija

Akutni koronarni sindrom obuhvaća širok spektar stanja koja se očituju akutno nastalim simptomima ili znakovima, s ili bez promjena u 12-kanalnom EKG-u te s ili bez akutno povišene koncentracije srčanih troponina. Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok smrti u svijetu, a gotovo polovica smrti u ovoj skupini pripisuje se ishemijskoj bolesti srca. AKS obuhvaća tri entiteta: akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom, akutni infarkt miokarda bez ST elevacije i nestabilnu anginu pektoris. Bolesnici sa suspektnim AKS-om se klasificiraju obzirom na inicijalni nalaz EKG-a, a daljnja podjela ovisi o koncentraciji troponina. Obje dijagnostičke metode su važne prilikom inicijalne obrade jer pomažu u stratifikaciji bolesnika i usmjeravaju ka određenom terapijskom pristupu u akutnoj fazi bolesti. Nakon akutne i faze stabilizacije, slijede mjere sekundarne prevencije koje su zajedničke svim bolesnicima s AKS-om (1–3).

Pojam AKS-a je važno razlikovati od pojmova infarkta i ozljede miokarda. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda temelji se na četvrtoj univerzalnoj definiciji čiji su kriteriji:

- 1) detekcija porasta ili pada srčanog biomarkera (preferira se hs-cTn T ili I s najmanje jednom vrijednošću iznad 99. percentila gornje referentne granice);
- 2) prisutan barem jedan od sljedećih kriterija koji ukazuju na ishemijsku miokarda:
  - a. simptomi ishemije miokarda,
  - b. nove ishemijske promjene u EKG-u,
  - c. razvoj patološkog Q zupca u EKG-u,
  - d. slikovni dokaz gubitka vijabilnog miokarda ili nova regionalna abnormalnost stijenke miokarda koja odgovara ishemijskoj etiologiji,
  - e. intrakoronarni tromb otkriven angiografijom ili obdukcijom.

Najčešći uzrok IM-a je ruptura aterosklerotskog plaka s posljedičnim nastankom tromba (tip 1), a slijedi ga disbalans između opskrbe i potrebe miokarda za kisikom (tip 2). Ostali uzroci su nabrojani u Tablici 1 (4).

<b>Tablica 1.</b>	
<b>Etiološka podjela IM-a</b>	
<b>Vrste IM</b>	<b>Etiologija</b>
<b>tip 1</b>	IM nastao zbog ruptуре, ulceracije, fisure ili erozije aterosklerotskog plaka i posljedičnog nastanka intraluminalnog tromba koji je doveo do smanjenog protoka ili distalne embolizacije koronarne arterije.
<b>tip 2</b>	IM nastao zbog neravnoteže između opskrbe i potrebe miokarda za kisikom. Mehanizmi uključuju hipotenziju, hipertenziju, tahiaritmiju, bradiaritmiju, anemiju, hipoksemiju, spazam koronarne arterije, spontanu disekciju koronarne arterije, koronarnu emboliju i disfunkciju koronarne mikrocirkulacije.
<b>tip 3</b>	IM koji je rezultirao smrću kojoj su prethodili simptomi ishemiје miokarda, a srčani biomarkeri se nisu stigli odrediti ili IM otkriven biopsijom.
<b>tip 4</b>	IM uzrokovan PCI-em.
<b>tip 5</b>	IM uzrokovan CABG-om.

Ozljeda miokarda obilježena je porastom srčanih troponina, ali nije uzrokovana ishemiјom miokarda i ne zadovoljava kriterije za IM. Mogući uzroci ozljede miokarda su miokarditis, sepsa, Takotsubo kardiomiopatija, bolesti srčanih zalistaka, aritmije i srčano zatajenje (1).

Nestabilna angina pektoris je definirana kao ishemiја miokarda koja se javlja u mirovanju ili minimalnom naporu bez akutne ozljede kardiomiocita, odnosno bez porasta srčanih biomarkera. Za dijagnozu je potrebno zadovoljiti jedan od sljedeća tri kriterija:

- 1) pojava anginoznih tegoba u mirovanju ili minimalnom naporu koje traju duže od 20 minuta ili ne popuštaju nakon primjene nitroglicerina,
- 2) novonastala angina pektoris koja se javlja nakon minimalnog napora i nastala je unutar mjesec dana,
- 3) anginozne smetnje postaju češće, intenzivnije i traju dulje (4).

### **1.1.2. Patofiziologija**

Glavni patofiziološki mehanizam kojim dolazi do razvoja AKS-a je ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka. Aterosklerotska kaskada započinje endotelnom disfunkcijom nakon čega slijedi nakupljanje LDL-kolesterola u subendotelnom prostoru koje podupiru proteoglikani u izvanstaničnom matriksu. Aktivacijom endotela razne adhezijske molekule omogućuju

migraciju i prodiranje leukocita u subintimalni prostor nakon čega se oni diferenciraju u makrofage koji fagocitiraju prethodno oksidirani LDL-kolesterol. Posljedično nastaje štetni upalni i oksidativni odgovor u kojem sudjeluju i vaskularne glatke mišićne stanice koje također pridonose nastanku aterosklerotskog plaka. Kardiovaskularni čimbenici rizika (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pretilost i pušenje), ali i netradicionalni rizični faktori (upala, infekcija i nasljedna vulnerabilnost) sudjeluju u formaciji plaka.

Plak s tankom fibroznom kapom i jezgrom bogatom lipidima je sklon rupturi te je odgovoran za nastanak 75% svih AKS-ova. Hemodinamski čimbenici stvaraju mehanički stres na plak koji stanjuje kapu i u konačnici dovodi do puknuća. Dugotrajna upala, u koju su uključeni makrofagi i T limfociti, dovodi do remodeliranja i stanjivanja fibrozne kape zbog oslobađanja metaloproteinaza koje razgrađuju komponente izvanstaničnog matriksa. Upalni citokini (interleukin-6 i tumor nekrotizirajući faktor-alfa) i medijatori upale (CRP) također igraju ulogu u destabilizaciji plaka povećavajući rizik njegovog puknuća. Trombogena jezgra bogata lipidima se rupturom plaka izlaže cirkulaciji što dovodi do aktivacije i agregacije trombocita s posljedičnim nastankom okluzivnog tromba. Mehanizam koji se nalazi u podlozi 20% AKS-ova je erozija plaka kod koje ne dolazi do puknuća fibrozne kape. Smatra se da je u podlozi ovog mehanizma regresija ateroskleroze postignuta kontrolom danas dobro definiranih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. Sprječavanjem formiranja ranjivih plakova koji su skloni rupturi, povećao se broj slučajeva s erozijom plaka koji su češće uzrok nastanka NSTEMI-ja nego STEMI-ja. Bolesnici s erozijom imaju bolju prognozu i niži rizik kardiovaskularnih događaja u usporedbi s onima kod kojih je AKS nastao zbog rupture plaka. Još jedan potencijalan mehanizam nastanka AKS-a su kalcificirani noduli koji sužavaju lumen koronarnih žila i mogu dovesti do ishemije. Oni se formiraju zbog kronične upale u kojoj citokini i čimbenici rasta stimuliraju migraciju i diferencijaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica u stanice slične osteoblastima, a sam proces dodatno podupire remodelacija matriksa. Kalcificirani noduli bi mogli igrati ulogu u patogenezi AKS-a kod bolesnika s neopstruktivnom bolešću koronarnih arterija.

Zbog napretka intravaskularnih tehnika oslikavanja, određivanje patogenetskog mehanizma nastanak AKS-a može biti ključno u odabiru strategije liječenja. Naime, dok ruptura plaka zahtjeva hitnu reperfuziju, prisutnost erozije bi mogla sugerirati mogućnost liječenja intenziviranom antiagregacijskom i antiaterosklerotskom medikamentoznom terapijom (5,6).



### 1.1.3. Klinička slika

AKS se može prezentirati širokim spektrom kliničkih manifestacija. Bolesnici mogu biti asimptomatski, imati nelagodu ili bolove u prsima, ili se prezentirati akutnim srčanim zatajenjem, kardiogenim šokom i arestom (1).

Vodeći simptom koji treba pobuditi sumnju na AKS je akutna difuzna nelagoda u prsima (bol, pritisak, stezanje, težina ili pečenje) nastala u mirovanju ili naporu, a simptomi koji su ekvivalentni bolovima u prsima su dispneja i bol u epigastriju, ramenima, vratu ili donjoj čeljusti. Bolovi u prsima se mogu pokušati objektivizirati CSS klasifikacijom težine angine (Tablica 2). AKS treba razmotriti i u bolesnika koji se prezentiraju s umorom, mučninom, dijaforezom ili sinkopom. Atipični simptomi se javljaju češće kod starijih, žena, dijabetičara i u postoperativnom razdoblju. Tijekom inicijalne evaluacije važni su i podaci iz osobne anamneze kao što su prijašnje anginozne smetnje, dob, spol i prisutnost kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (7,8).

<b>Tablica 2.</b>	
<b>CCS klasifikacija angine pektoris</b>	
<b>Razred</b>	<b>Anamneza</b>
<b>I</b>	Bez ograničenja u svakodnevnim tjelesnim aktivnostima. Tegobe su prisutne pri jakom, brzom ili dugotrajnom opterećenju.
<b>II</b>	Lagano ograničenje svakodnevnih tjelesnih aktivnosti i jutarnji simptomi. Tegobe su prisutne pri brzom hodu, penjanju uzbrdo, nakon obroka ili tijekom izlaganja hladnoći.
<b>III</b>	Značajno ograničenje svakodnevnih tjelesnih aktivnosti. Tegobe su prisutne već pri laganom hodu ili penjanju na prvi kat.
<b>IV</b>	Potpuno ograničenje svakodnevnih tjelesnih aktivnosti. Tegobe su prisutne pri najmanjem naporu ili u mirovanju.

Iako nalaz fizikalnog pregleda u bolesnika s AKS-om nije specifičan, prilikom prvog kontakta važno je brzo procijeniti vitalne parametre. Ciljani klinički pregled uključuje palpaciju pulsa, mjerenje krvnog tlaka na obje ruke, auskultaciju srca i pluća te procjenu znakova koji upućuju na srčano zatajenje ili hipoperfuziju. Fizikalni pregled pomaže u eliminiranju drugih diferencijalnih dijagnoza, ali i u identifikaciji visokorizičnih bolesnika s AKS-om (1,2). Killip klasifikacija stratificira bolesnike s AKS-om obzirom na stupanj srčanog zatajenja i snažan je prediktor mortaliteta (Tablica 3); (9). U slučaju nastanka mehaničkih komplikacija infarkta miokarda parasternalno lijevo se može čuti glasan holosistolički šum ruptуре

interventrikularnog septuma, tiši sistolički šum akutne mitralne regurgitacije ili mogu biti prisutni znakovi perikardijalne tamponade u slučaju rupture slobodnog zida klijetke (10).

<b>Tablica 3.</b>		
<b>Killipova klasifikacija akutnog srčanog zatajenja kod bolesnika s AKS-om</b>		
<b>Stupanj</b>	<b>Status</b>	<b>Mortalitet (tijekom 30 dana)</b>
<b>I</b>	Bez kliničkih znakova srčanog popuštanja.	6%
<b>II</b>	<b>Plućna kongestija:</b> vlažni hropci do polovice pluća, treći srčani ton i povišen venski jugularni tlak.	17%
<b>III</b>	<b>Plućni edem:</b> vlažni hropci iznad polovice pluća.	38%
<b>IV</b>	<b>Kardiogeni šok:</b> SBP < 90 mmHg i znakovi periferne vazokonstrukcije (oligurija, cijanoza, dijaforeza).	81%

#### 1.1.4. Dijagnoza

Dijagnoza AKS-a se temelji na kliničkoj prezentaciji, nalazu EKG-a i biokemijskim pokazateljima ozljede miokarda. Standardni 12-kanalni EKG u mirovanju je prva dijagnostička metoda u procjeni bolesnika sa sumnjom na AKS. Potrebno ga je učiniti pri prvom medicinskom kontaktu i ponoviti ga prema potrebi. Na temelju inicijalnog EKG-a mogu se postaviti dvije radne dijagnoze:

- 1) IM s elevacijom ST-segmenta (STEMI) i
- 2) AKS bez elevacije ST-segmenta (NSTE-AKS).

Većina bolesnika sa STEMI-jem će ispuniti kriterije za IM. Bolesnici s NSTE-AKS-om kod kojih dođe do tipičnog porasta i pada hs-cTn-a će dobiti dijagnozu NSTEMI-ja, dok će kod ostalih biti dijagnosticirana NA.

Akutna ishemija miokarda može se odraziti na svim komponentama električne aktivnosti srca. Najdramatičniji EKG nalaz je ST-elevacija uz ST-depresiju u suprotnim odvodima koja je znak transmuralne ishemije miokarda, dok je ST-depresija u odvodima koji se nalaze do zona ishemije odraz zahvaćenosti subendokardijalnog segmenta. Kako bi se postavila radna dijagnoza STEMI-ja, na EKG-u mora biti zabilježena novonastala ST-elevacija u J-točki u  $\geq 2$  susjedna odvoda koja je visoka:  $\geq 2,5$  mm u muškaraca < 40 godina,  $\geq 2$  mm u muškaraca  $\geq 40$  godina ili  $\geq 1,5$  mm u žena bilo koje dobi u odvodima V2–V3 i/ili  $\geq 1$  mm u drugim odvodima (u odsutnosti hipertrofije LK-a ili LBBB-a). Postoji još nekoliko EKG obrazaca

koji se smatraju ekvivalentima STEMI-ja (Tablica 4). Bolesnici s NSTEMI-om mogu imati uredan EKG, ali su češće prisutne neke od promjena navedenih u Tablici 4 (1,2,11).

<b>Tablica 4.</b>
<b>EKG obrasci kao ekvivalenti STEMI-ja i kod NSTEMI-a</b>
<b>EKG obrasci – ekvivalenti STEMI-ja</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ST-depresija u V1–V3 uz konkomitantnu ST-elevaciju <math>\geq 0,5</math> mm u V7–V9 (posteriorni STEMI)</li> <li>• ST-elevacija u V7–V9 (okluzija cirkumfleksne arterije) te u V3R i V4R (IM desne klijetke)</li> <li>• inferolateralna ST-depresija <math>\geq 1</math> mm u <math>\geq 6</math> odvoda uz ST-elevaciju u aVR i/ili V1 (višežilna ishemija ili opstrukcija debla lijeve koronarne arterije),</li> <li>• blok lijeve grane</li> <li>• blok desne grane</li> </ul>
<b>EKG obrasci – NSTEMI-a</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• izolirana inverzija T-vala (<math>&gt; 1</math> mm u <math>\geq 5</math> odvoda uključujući I, II, aVL i V2–V6)</li> <li>• ST-depresija (depresija J-točke <math>\geq 0,5</math> mm u V2–V3 ili <math>\geq 1</math> mm u svim ostalim odvodima koju prati horizontalni ili silazni ST-segment <math>\geq 0,08</math> s u <math>\geq 1</math> odvodu, osim u aVR-u)</li> <li>• prolazna ST-elevacija (u <math>\geq 2</math> odvoda <math>\geq 2,5</math> mm u muškaraca <math>&lt; 40</math> godina, <math>\geq 2</math> mm u muškaraca <math>\geq 40</math> godina ili <math>\geq 1,5</math> mm u žena bilo koje dobi u odvodima V2–V3 i/ili <math>\geq 1</math> mm u drugim odvodima koja traje <math>&lt; 20</math> min)</li> <li>• De Winter ST-T (1–3 mm uzlazna ST depresija u J-točki u V1–V6 koja se nastavlja u visoki, pozitivni i simetrični T-val)</li> <li>• Wellensov znak (izoelektrična J-točka ili elevirana <math>&lt; 1</math> mm + (tip A) bifazični T-valovi u odvodima V2 i V3 ili (tip B) simetrični i duboko invertirani T-valovi u odvodima V2 i V3, povremeno i u odvodima V1, V4, V5 i V6)</li> </ul>

Kod svih bolesnika sa suspektnim NSTEMI-om treba odrediti srčane troponine nakon prezentacije s očitanjem nalaza unutar sat vremena od uzorkovanja. Zbog svoje osjetljivosti i specifičnosti, hs-cTn se preferira u odnosu na druge biomarkere kao što je kreatin kinaza. Ne postoji univerzalna koncentracija hs-cTn-a koja označava gornju granicu referentnog intervala budući da ovisi o vrsti testa zbog čega bi se u praksi vrijednost troponina trebala označavati kao „povišena“ ili „nije povišena“. Kod NSTEMI-a se preporučuje ponovno mjerenje po ESC algoritmu (0 h/1 h ili 0 h/2 h) kako bi se potvrdila ili opovrgnula dijagnoza NSTEMI-ja. Ako prva dva mjerenja nisu bila konkluzivna i bolesnikovo stanje se ne može objasniti drugom dijagnozom potrebno je ponoviti testiranje hs-cTn-a nakon 3 sata. Kod bolesnika sa

suspektnim STEMI-jem nije potrebno čekati nalaz hs-cTn, već se pristupa hitnoj reperfuzijskoj strategiji liječenja. Od neinvazivnih slikovnih dijagnostičkih metoda treba snimiti hitni transtorakalni ultrazvuk srca ako se bolesnik sa suspektnim AKS-om prezentirao u kardiogenom šoku ili postoji sumnja na mehaničku komplikaciju. Može se razmotriti primjena ultrazvuka i u drugim slučajevima, ali to ne bi smjelo odgoditi premještaj bolesnika u kateterizacijski laboratorij (1,12,13).

### **1.1.5. Komplikacije**

Komplikacije IM-a predstavljaju visokorizična stanja koja su povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom. Rano prepoznavanje i ispravna intervencija predstavljaju temelje u postizanju optimalnih ishoda u ovoj skupini bolesnika (14). Akutno srčano popuštanje je česta komplikacija IM-a koja može biti prisutna već prilikom prijema ili se razviti tijekom hospitalizacije. Akutno srčano zatajenje može biti novonastalo ili sam IM može dovesti do dekompenzacije prethodno postojećeg kroničnog srčanog zatajenja. Tijekom akutnog zbrinjavanja plućne kongestije slijede se isti principi liječenja kao i kod akutnog zatajenja srca drugih etiologija. Rana primjena ACE inhibitora i mineralokortikoidnog antagonista pozitivno utječe na preživljenje, dok primjena BB-a u ranoj fazi može potencirati nastanak kardiogenog šoka koji je vodeći uzrok smrti kod bolesnika s IM-om. Jedina terapija koja dokazano smanjuje smrtnost kod ovih bolesnika je rana revaskularizacija (15,16).

Mehaničke komplikacije IM-a su ruptura papilarnog mišića i akutna mitralna regurgitacija, ruptura interventrikularnog septuma ili slobodnog zida klijetke te pseudoaneurizma, dok se aneurizma LK-a javlja u kasnijem tijeku bolesti. Ove komplikacije nastaju obično tijekom prvih nekoliko dana od IM-a i češće su kod bolesnika sa STEMI-jem. Incidencija se znatno smanjila ulaskom perkutane revaskularizacije u kliničku praksu, ali je i dalje visok mortalitet u bolesnika kod kojih je mehanička komplikacija nastala, osobito u starijoj populaciji. Nagla hipotenzija, ponovni bolovi u prsima, novi srčani šum, plućna kongestija ili distenzija vratnih vena mogu upućivati na nastanak mehaničke komplikacije što zahtjeva hitnu ehokardiografsku obradu. Operacija je prvi izbor u ovih bolesnika, a primjenu intraaortalne balon pumpe treba razmotriti u onih s kardiogenim šokom koji čekaju operaciju (17,18).

Aritmije nakon IM-a su čest klinički problem koji zahtjeva brzo prepoznavanje i liječenje. Kao i u slučaju većine drugih komplikacija, njihova incidencija se smanjila primjenom rane reperfuzije. FA je najčešća supraventrikularna aritmija u bolesnika s IM-om. Može postojati od prije, biti prvi put detektirana ili nastati tijekom obrade. U većini slučajeva se dobro tolerira i nije potrebna specifična terapija osim antikoagulantne. U odsutnosti akutnog srčanog zatajenja ili hipotenzije lijek izbora je BB, dok se u slučaju akutnog srčanog zatajenja bez hipotenzije

primjenjuje amiodaron. Ako FA akutno hemodinamski ugrožava bolesnika, potrebna je hitna elektrokardioverzija uz terapiju amiodaronom kako bi se smanjila njezina rekurencija. Hemodinamski značajnu VT ili VF razvije 6%–8% bolesnika sa STEMI-jem. Brza reperfuzija je najvažnija budući da je ishemija okidač ovih aritmija. Rana primjena BB-a smanjuje incidenciju malignih aritmija, dok u slučaju pojave aritmije treba primijeniti BB ili amiodaron. Ako se pojavi održiva VT ili VF više dana nakon reperfuzije potrebno je razmotriti ugradnju ICD-a kao sekundarne prevencije iznenadne srčane smrti. Ako bolesnik ima simptome srčanog zatajenja, reduciranu EF LK unatoč OMT-u i očekivano trajanje života dulje od godinu dana, indicirana je ugradnja ICD-a kao primarne prevencije. U slučaju sinus bradikardije koja se ne tolerira ili AV bloka visokog stupnja bez stabilnog ektopičnog ritma preporučuje se intravenska primjena lijekova s pozitivnim kronotropnim djelovanjem, privremena elektrostimulacija u slučaju kada bolesnik ne odgovara na medikamentoznu terapiju te urgentna revaskularizacija. Ugradnja trajnog elektrostimulatora srca se preporučuje kod AV bloka visokog stupnja koji perzistira više od pet dana nakon IM-a (1,14,19).

Učestalost tromba u LK-u doseže i do 15% u bolesnika sa STEMI-jem. Iako je magnetska rezonancija srca najbolja metoda za detekciju tromba, manje osjetljiv transtorakalni ultrazvuk srca je prvi dijagnostički izbor uz mogućnost primjene kontrasta. Ako se pronađe tromb u LK-u, nužna je antikoagulantna terapija kako bi se spriječila sistemska tromboembolizacija (20). Rani perikarditis (nastaje unutar 4 dana od IM-a, uglavnom prolazan), kasni perikarditis ili Dresslerov sindrom (nastaje 1–2 tjedna nakon IM-a, terapija ASK-om ili kolhicinom) i perikardijalni izljev su komplikacije IM-a koje se rijetko javljaju u eri PPCI-a, a najčešće su prisutne u slučaju kasne ili neuspješne reperfuzije te kod velikog IM-a (1,14). Krvarenje je česta i životno ugrožavajuća komplikacija AKS-a koja prvenstveno nastaje zbog antiagregacijske terapije i invazivne procedure. Dok intrakranijalna ili masivna krvarenja izravno ugrožavaju život, druga manje ozbiljna neizravno povećavaju rizik od smrti (21).

## 1.1.6. Liječenje

### 1.1.6.1. Inicijalno zbrinjavanje

Bolesnici koji se prezentiraju sa simptomima ishemije miokarda i sumnjom na AKS u izvanbolničkoj službi bi se trebali stratificirati na temelju nalaza 12-kanalnog EKG-a. Stratifikacija rizika temeljena na EKG-u trebala bi potaknuti donošenje odluke o liječenju u izvanbolničkim uvjetima, izbor ciljne bolnice te poslužiti za određivanje redoslijeda pretraga i intervencija, osobito vremena izvođenja koronarografije. Također bi se trebao što prije uspostaviti EKG monitorig kako bi se na vrijeme detektirala životno ugrožavajuća aritmija i što prije primijenila defibrilacija ako je indicirana. Izvanbolnički zdravstveni radnici moraju biti obučeni prepoznati simptome ishemije, primijeniti kisik kad je potrebno, osigurati intravenski put, učinkovito smanjiti bolove, primijeniti fibrinolizu u slučaju kada je to neophodno i poznavati osnovne principe održavanja života. Radna dijagnoza STEMI-ja zahtjeva hitnu reperfuzijsku strategiju i izravni transfer u PCI centar koji radi neprestano uz prethodno obavještanje kateterizacijskog laboratorija kako bi se smanjilo vrijeme do intervencije, a time i smrtnost. Bolesnici s NSTE-AKS-om trebaju biti trijažirani u skladu s protokolima koji vrijede za bolesnike sa STEMI-jem jer su i oni pod neposrednim rizikom od nastanka neželjenih komplikacija, kao što su maligne ventrikularne aritmije (1,22).

Oksigenoterapija se primjenjuje u bolesnika s hipoksemijom, dok se rutinska primjena, u slučaju kada je saturacija kisikom  $> 90\%$ , treba izbjegavati zbog moguće vazokonstrukcije koronarnih arterija i povećane proizvodnje kisikovih radikala koji mogu pridonijeti reperfuzijskoj ozljedi (23). Sublingvalni nitrati mogu pomoći u smanjenju anginoznih tegoba smanjujući tzv. predopterećenje i naknadno opterećenje vazodilatacijom. Njihova primjena bi se trebala izbjegavati kod bolesnika s hipotenzijom, izraženom bradikardijom ili tahikardijom, infarktom desne klijetke, teškom AS, hipertrofičnom kardiomiopatijom s opstrukcijom izlaznog trakta LK-a i u onih koji su u zadnjih 24–48 h uzeli inhibitor fosfodiesteraze-5 (24). Intravenski opioidi, kao što je morfij, mogu se razmotriti kod bolesnika s jakim bolovima. Iako je snažan analgetik i ima pozitivne hemodinamske učinke, morfij može smanjiti apsorpciju lijekova zbog povraćanja i odgođenog punjenja želuca, te time odgoditi početak djelovanja i smanjiti antiagregacijski učinak oralnih P2Y<sub>12</sub> inhibitora (25,26). Intravenski beta blokatori, osobito metoprolol, mogu se razmotriti tijekom inicijalnog zbrinjavanja bolesnika sa STEMI-jem bez znakova akutnog srčanog zatajenja, s održanim sistoličkim krvnim tlakom i bez druge kontraindikacije budući da se njihova rana primjena povezuje sa smanjenom incidencijom malignih ventrikularnih aritmija i smanjenjem veličine miokarda zahvaćenog infarktom (1,27).

## 1.1.6.2. Liječenje akutne faze

### 1.1.6.2.1. Invazivno liječenje

Invazivna strategija liječenja preporučuje se kod svih bolesnika s AKS-om, a vremenski period u kojemu će se pristupiti navedenoj strategiji ovisi o radnoj dijagnozi. Reperfuzijska terapija se preporučuje kod svih bolesnika sa STEMI-jem i simptomima ishemije koji traju  $\leq 12$  sati. Revaskularizacijska metoda prvog izbora je PPCI, dok se fibrinoliza izvodi samo u slučaju kada nije moguće izvesti PPCI unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze (Tablica 5). Radna dijagnoza NSTE-AKS-a zahtjeva invazivnu strategiju, a vremenski period u kojem će se izvesti ovisi o rizičnim čimbenicima koji su navedeni u Tablici 6.

<b>Tablica 5.</b>			
<b>Mjesto prezentacije i putovi do invazivnog liječenja i revaskularizacije miokarda kod bolesnika s radnom dijagnozom STEMI-ja</b>			
<b>Mjesto postavljanja dijagnoze</b>	<b>Mogućnost PCI-a unutar 120 min?</b>	<b>Strategija liječenja</b>	<b>Cilj</b>
PCI centar	da	PPCI <sup>1</sup>	< 60 min do prolaska žice <sup>2</sup>
bolnica bez mogućnosti PCI-a ili izvanbolnička služba	da	PPCI <sup>1</sup>	< 90 min do prolaska žice <sup>2</sup> (hitni prijevoz u PCI centar zbog PPCI)
	ne	fibrinoliza <sup>3</sup>	< 10 min do litičkog bolusa (hitni prijevoz u PCI centar nakon fibrinolize)

<sup>1</sup>PPCI se preporučuje i kod bolesnika kod kojih je prošlo > 12 sati od početka simptoma ako su simptomi kontinuirani i sugeriraju ishemiju, ako je bolesnik hemodinamski nestabilan ili ima životno ugrožavajuću aritmiju. Rutinski PCI se ne preporučuje kod bolesnika nakon > 48 sati od početka simptoma i bez perzistentnih simptoma. Hitna CABG operacija se treba razmotriti u slučaju prohodne IRA-e s nepogodnom anatomijom za PCI, te u slučaju velikog područja miokarda u opasnosti ili kod bolesnika s kardiogenim šokom.

<sup>2</sup>Prolazak žice kroz IRA-u.

<sup>3</sup>Kod bolesnika koji su podvrgnuti fibrinolitičkoj strategiji indiciran je PCI ako je došlo do neuspjeha fibrinolize (rezolucija ST-segmenta < 50% unutar 60–90 minuta od administracije litičkog bolusa) ili je prisutna hemodinamska ili električna nestabilnost, pogoršanje ishemije ili su perzistentni bolovi u prsima. U slučaju uspješne fibrinolize, bolesnici bi trebali biti podvrgnuti koronarografiji unutar 2–24 sata nakon litičkog bolusa.

**Tablica 6.**

**Izbor invazivne strategije i reperfuzijske terapije kod bolesnika s radnom  
dijagnozom NSTEMI-ACS-a**

Stratifikacija rizika	Rizični čimbenici	Invazivna strategija liječenja
<b>vrlo visoki rizik*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hemodinamska nestabilnost ili kardiogeni šok</li> <li>• ponavljajuća ili kontinuirana bol u prsima rezistentna na farmakoterapiju</li> <li>• akutno zatajenje srca zbog kontinuirane ishemije miokarda</li> <li>• životno ugrožavajuće aritmije ili kardijalni arrest</li> <li>• mehaničke komplikacije</li> <li>• ponavljajuće dinamičke promjene u EKG-u koje sugeriraju ishemiju</li> </ul>	hitna <sup>1</sup>
<b>visoki rizik*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potvrđena dijagnoza NSTEMI-ja prema ESC algoritmima</li> <li>• GRACE rizik &gt; 140</li> <li>• prolazna ST-elevacija</li> <li>• dinamičke promjene ST-segmenta i T-vala</li> </ul>	rana <sup>2</sup> ili bolnička <sup>3</sup>
<b>ne-visoki rizik</b>		bolnička <sup>3</sup> ili selektivna <sup>4</sup>

\*Dovoljan je jedan rizični čimbenik da bi se bolesnik s NSTEMI-ACS stratificirao u skupinu određenog rizika.

<sup>1</sup>Hitna invazivna strategija uključuje hitnu koronarografiju (što je prije moguće) i PCI/CABG IRA ako je indicirano.

<sup>2</sup>Rana invazivna strategija uključuje koronarografiju < 24 sata od dijagnoze ACS-a i PCI/CABG IRA ako je indicirano.

<sup>3</sup>Bolnička invazivna strategija uključuje koronarografiju za vrijeme boravka u bolnici (> 24 sata od dijagnoze ACS-a) i PCI/CABG IRA ako je indicirano.

<sup>4</sup>Selektivna invazivna strategija uključuje koronarografiju sa ili bez PCI/CABG na temelju kliničke procjene i/ili neinvazivnog testiranja.

Ako je bolesnik uspješno reanimiran zbog srčanog zastoja i u EKG-u ima perzistentnu ST-elevaciju potrebno je učiniti PPCI, dok u slučaju hemodinamske stabilnosti bolesnika i odsutnosti perzistentne ST-elevacije nije indicirana hitna koronarografija. Kod bolesnika s ACS-om čija se klinička prezentacija komplicirala kardiogenim šokom preporučuje se učiniti hitna koronarografija s revaskularizacijom ako je indicirano.



Svi visokorizični bolesnici (svi bolesnici sa STEMI-jem i NSTE-AKS-om vrlo visokog rizika) nakon reperfuzijske terapije trebaju biti primljeni u Koronarnu jedinicu kroz minimalno 24 sata pri čemu trebaju biti telemetrijski praćeni. To je potrebno zbog visokog rizika od ponovne ishemije miokarda, akutnog srčanog zatajenja, kardiogenog šoka, srčanog zastoja, malignih aritmija, AV bloka visokog stupnja i akutne bubrežne ozljede. Tijekom hospitalizacije se preporučuje učiniti rutinski transtorakalni ehokardiogram s naglaskom na procjenu regionalne i globalne funkcije LK-a te isključenje mehaničkih komplikacija i tromba u LK-u. Dužina hospitalizacije za svakog bolesnika ovisi o procjeni rizika koji se određuje na temelju slikovnih pretraga, biomarkera (hs-cTn, NT-proBNP) te prisutnosti rizika od krvarenja i ponovnog ishemijskog incidenta (1,28,29).

Postoji manja heterogena skupina bolesnika kod kojih je zbog manjka podataka upitna prednost invazivne strategije liječenja. Toj skupini pripadaju osobe starije životne dobi, ženskog spola, koje boluju od KBB-a, T2DM-a ili malignih bolesti. Ovu grupu bolesnika karakterizira visok rizik od krvarenja i ishemijskih neželjenih događaja. Odustajanje od invazivnog pristupa, kao nezavisnog prediktora povećane kardiovaskularne smrtnosti, trebalo bi uslijediti samo nakon pažljive procjene rizika, imajući na umu da je koronarografija transradijalnim pristupom niskorizični postupak, da oštećena funkcija LK-a povećava rizik smrtnosti i da poznavanje koronarne anatomije može utjecati na stratifikaciju rizika te izbor farmakoterapije. Ovi bolesnici moraju imati intenziviranu antiagregacijsku i antianginoznu terapiju kao mjeru sekundarne prevencije. Uznapredovala dob i ženski spol u odsutnosti teških komorbiditeta ili krhkosti, ne bi trebali biti dovoljan razlog za neizvođenje koronarografije (1).

#### **1.1.6.2.1.1. Primana perkutana koronarna intervencija**

Procjena je kako se 90% bolesnika sa STEMI-jem i 60% s NSTE-AKS-om liječi PPCI-em (30). PCI je invazivna procedura čiji je cilj proširiti suženu ili otvoriti okludiranu koronarnu arteriju i time omogućiti ishemičnom tkivu opskrbu kisikom. Arterijski pristup se ostvaruje punktiranjem radijalne, brahijalne ili femoralne arterije, a fluoroskopijom se u stvarnom vremenu prati prolazak katetera do uzlazne aorte. Različitim kateterima pristupa se lijevoj i desnoj koronarnoj arteriji te se pomoću jodnoga kontrasta prikazuje koronarna anatomija kao i moguća patologija. Potrebno je snimanje iz različitih kutova (projekcija) radi što bolje procjene značajnosti suženja koronarne arterije budući da je njen prikaz prilikom koronarografije dvodimenzionalan. Revaskularizacija se najčešće postiže ekspaniranjem koronarnog balona ili stenta na mjestu suženja ili okluzije (28). PCI se preporučuje samo u bolesnika sa simptomima i znakovima ishemije miokarda, velikim područjem miokarda u opasnosti i smanjenim anterogradnim protokom (1).

Antiagregacijska i antikoagulantna terapija koja se daje prije, za vrijeme i nakon procedure opisana je u drugim poglavljima. Transradijalni vaskularni pristup je danas standard zbog manje incidencije krvarenja punkcijskog mjesta u usporedbi s transfemoralnim pristupom (31). U novije vrijeme u upotrebi su i baloni obloženi lijekovima (DCB) koji se primjenjuju kod bolesnika s in stent restenozama i sa stenozama žila malog promjera (32,33). Iako se stent u koronarnu arteriju može ugraditi bez prethodne balonske predilatacije lezije, danas je predominantna klinička praksa konkomitantne primjene balona i stenta u PCI-u (34). Najčešće se koriste stentovi nove generacije koji otpuštaju lijek (DES) te je nakon njihove ugradnje nužan produžen DAPT. DES-ovi su povezani s manje restenoza i smrtnih ishoda u odnosu na obične metalne stentove (BMS) koji se danas vrlo rijetko koriste u svakodnevnoj praksi (35,36).

#### **1.1.6.2.1.2. Aortokoronarno premoštenje**

CABG je velika kirurška operacija čiji je cilj uz pomoć arterijskih ili venskih graftova (premosnica) premostiti okludirani segment koronarne arterije te time uspostaviti protok i dopremu kisika miokardu. Postupak započinje torakotomijom s ili bez uspostave izvantjelesne cirkulacije, nakon čega slijedi formiranje premosnica za čiju izradu se koriste lijeva unutarnja mamarna arterija, radijalna arterija te vena safena (37,38).

Indikacije za CABG su se suzile u eri PCI-a, osobito u kontekstu AKS-a. Kod bolesnika sa STEMI-jem i kardiogenim šokom, CABG se preporučuje samo u slučaju neuspješnog PPCI-a ili bolesti glavnog stabla koronarne arterije gdje je rizik PPCI-a neprihvatljivo visok. U slučaju mehaničkih komplikacija nakon STEMI-ja, kardiokirurški zahvat je metoda izbora. Hitni CABG se ne preporučuje u slučaju neuspješnog PPCI-a kod bolesnika koji su asimptomatski ili nemaju ishemijsko područje miokarda. Bolesnici s NSTEMI-om kod kojih PPCI nije uspio, a i dalje imaju simptome ishemijske ili su hemodinamski nestabilni, mogu biti kandidati za hitni CABG (29).

#### **1.1.6.2.2. Konzervativno liječenje**

Svi bolesnici s AKS-om trebaju što prije dobiti udarnu dozu ASK-a ako ne postoje kontraindikacije. Kod bolesnika s radnom dijagnozom STEMI-ja koji će biti podvrgnuti PPCI-u može se razmotriti primjena P2Y<sub>12</sub> inhibitora u inicijalnoj fazi zbrinjavanja, odnosno prije procedure. Kod bolesnika s NSTEMI-om i nepoznatom koronarnom anatomijom kod kojih se planira rana invazivna strategija ne preporučuje se rutinska primjena P2Y<sub>12</sub> inhibitora jer nije pokazala korist, a čak je i povećala incidenciju velikih krvarenja. U slučaju da se ne planira rana invazivna strategija u ovih bolesnika može se razmotriti primjena P2Y<sub>12</sub> inhibitora. Svi

bolesnici s AKS-om koji prethodno nisu dobili P2Y<sub>12</sub> inhibitor, trebaju ga dobiti u udarnoj dozi u vrijeme izvođenja PCI-a. Ako postoji povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja, u terapiju treba uvesti inhibitor protonске pumpe. Antiagregacijski lijekovi trebaju biti isključeni iz terapije ako bolesnik bude podvrgnut kardiokirurškoj revaskularizaciji, ali su terapijski algoritmi DAPT-a nakon CABG isti kao i u bolesnika kod kojih je učinjen PCI. Indikacije, udarne i doze održavanja antiagregacijskih lijekova prikazane su u Tablici 7 (39–41).

<b>Tablica 7.</b>			
<b>Antiagregacijska terapija kod bolesnika s AKS-om</b>			
<b>Antiagregacijski lijek</b>	<b>Indikacija</b>	<b>Udarna doza*</b>	<b>Doza održavanja*</b>
<b>COX inhibitor</b>			
<b>ASK</b>	što prije svim bolesnicima s AKS-om bez kontraindikacija	150–300 mg	75–100 mg
<b>P2Y<sub>12</sub> inhibitori</b>			
<b>prasugrel</b>	bolesnicima koji prethodno nisu bili liječeni P2Y <sub>12</sub> inhibitorom, a bit će podvrgnuti PCI-u	60 mg	10 mg <sup>1</sup>
<b>tikagrelor</b>	svima neovisno o strategiji liječenja (konzervativnoj ili invazivnoj)	180 mg	2 x 90 mg
<b>klopidogrel</b>	u slučaju kada se tikagrelor i prasugrel ne toleriraju, nisu dostupni ili su kontraindicirani <sup>2</sup>	300–600 mg	75 mg
*Doze za peroralnu primjenu.			
<sup>1</sup> Doza održavanja za bolesnike > 75 godina ili s tjelesnom masom < 60 kg iznosi 5 mg.			
<sup>2</sup> Klopidogrel se može razmotriti kod starijih bolesnika (≥ 70 godina) s AKS-om, osobito u onih s visokim rizikom od krvarenja.			

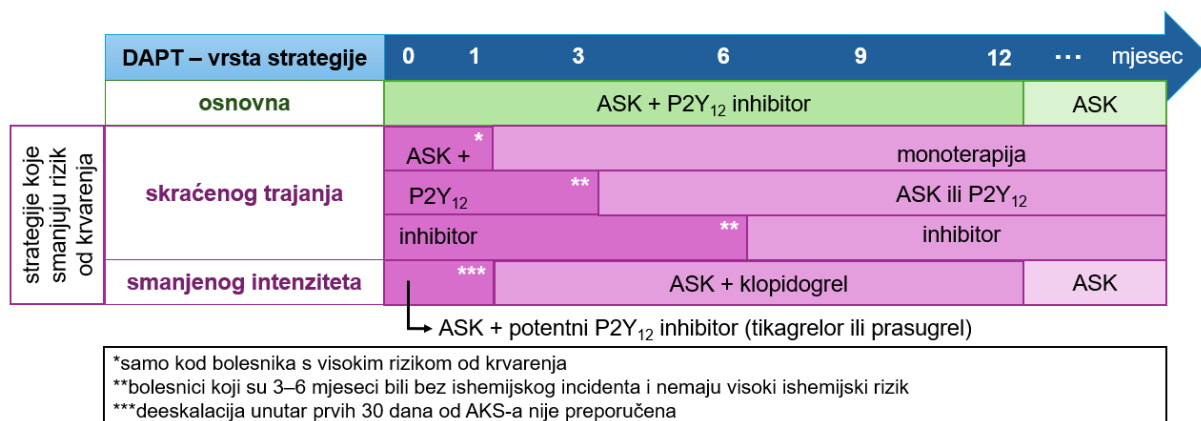
Parenteralna antikoagulantna terapija je indicirana u svih bolesnika s AKS-om u trenutku dijagnoze (Tablica 8). Preporučuje se rutinska aplikacija bolusa nefrakcioniranog heparina tijekom PCI-a, dok se kod bolesnika sa STEMI-jem kao alternativa može primijeniti niskomolekularni heparin (enoksaparin) ili direktni inhibitor trombina (bivalirudin). Ako neće biti podvrgnuti ranoj invazivnoj strategiji, kod bolesnika s NSTEMI-AKS-om je indiciran fondaparinux. U većini slučajeva bi primjena parenteralnih antikoagulansa trebala prestati nakon PCI-a, osim u slučajevima kada dolazi do formacije tromba u LK-u ili zbog FA (1,42,43).

<b>Tablica 8.</b>				
<b>Parenteralna antikoagulantna terapija kod bolesnika s AKS-om</b>				
<b>Dijagnoza</b>	<b>Strategija liječenja</b>	<b>Prvi izbor</b>	<b>Alternativa</b>	<b>Kontraindiciran</b>
<b>STEMI</b>	hitna invazivna strategija	nefrakcionirani heparin	enoksaparin ili bivalirudin	fondaparinux
<b>NSTE-AKS</b>	hitna ili rana invazivna strategija	nefrakcionirani heparin	enoksaparin	
	invazivna strategija > 24 h	fondaparinux <sup>1</sup>	enoksaparin	
<sup>1</sup> Preporučena je aplikacija bolusa nefrakcioniranog heparina u trenutku kada bolesnik bude bio podvrgnut PCI-u.				

### 1.1.6.3. Sekundarna prevencija

Rehabilitacija nakon preboljenog AKS-a, kao mjera sekundarne prevencije, je multidisciplinarna intervencija koju treba započeti što prije kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet te poboljšala kvaliteta života. Temeljne odrednice su uključivanje bolesnika u rehabilitacijski proces i psihosocijalna podrška, kontrola kardiovaskularnih čimbenika rizika te savjetovanje o tjelesnoj aktivnosti, prestanku pušenja i prehrani (44).

Jedna od glavnih farmakoterapijskih intervencija nakon otpusta iz bolnice je DAPT koji čine ASK i P2Y<sub>12</sub> inhibitor. DAPT je obavezan za sve bolesnike nakon intervencije ako ne postoje kontraindikacije. Osnovna strategija uključuje 12 mjeseci DAPT-a nakon čega slijedi doživotna terapija ASK-om. Alternative osnovnoj strategiji su strategija skraćenog trajanja ili smanjenog intenziteta (Slika 1). One su prvenstveno usmjerene na smanjenje rizika od krvarenja, ali ne i na rizike od ishemijskih ishoda zbog čega bi se trebale razmotriti samo u iznimnim slučajevima, odnosno kod bolesnika s visokim rizikom od krvarenja i nižim ishemijski rizikom (1,39,45).



**Slika 1.** Strategije DAPT-a nakon preboljenog AKS-a – modificirano prema ESC smjernicama za liječenje AKS-a (1)

Kod bolesnika s preboljenim AKS-om i indikacijom za antikoagulantnu terapiju (FA ili nedavni venski tromboembolizam) osnovna strategija je trojna terapija (ASK + klopidogrel + OAK) kroz tjedan do mjesec dana, nakon čega u terapiji ostaju klopidogrel i OAK do godinu dana, a nakon godinu dana se nastavlja monoterapija OAK-om. U određenim okolnostima (mehanički srčani zalistak ili valvularna FA) indicirana je antikoagulantna terapija varfarinom. Tada trojnu terapiju, koja traje tjedan dana, čine ASK, klopidogrel i varfarin, nakon čega slijedi dvojna terapija klopidogrelom i varfarinom (1,46).

Potrebno je što prije uvesti visoku dozu statina neovisno o inicijalnoj vrijednosti LDL-kolesterola. Ciljana vrijednost LDL-kolesterola je < 1,4 mmol/L ili redukcija ≥ 50% od bazalne vrijednosti. Ako se preporučene vrijednosti ne postižu na primjenu maksimalne tolerirane doze statina nakon 4–6 tjedana, u terapiju se dodaje ezetimib. Ako se i nakon kombinirane terapije statinom i ezetimibom ne postignu ciljane vrijednosti nakon 4–6 tjedana, indicirana je primjena PCSK9 inhibitora (47,48). Unatoč tome što nedostaju dokazi o koristi BB-a nakon IM-a u eri PCI-a, mogu se razmotriti u bolesnika bez srčanog zatajenja. Kod bolesnika s AKS-om čija je EF LK ≤ 40%, čak i u odsutnosti simptoma srčanog zatajenja, indicirana je terapija BB-om (1,49). Oralni nitrati i blokatori kalcijevih kanala ne utječu na preživljenje bolesnika nakon IM-a, a njihova primjena ograničena je na one kod kojih je prisutna rezidualna angina (50,51). Kod bolesnika s AKS-om koji imaju simptome srčanog zatajenja, EF LK ≤ 40%, T2DM, AH ili KBB preporučuje se primjena ACE inhibitora ili ARB-ova, a u drugim slučajevima se može razmotriti. Antagonisti mineralokortikoidnih receptora se također preporučuju ako bolesnik s AKS-om ima srčano zatajenje s reduciranom EF LK-a ili T2DM (1,52).

## **1.2. Stariji bolesnici s akutnim koronarnim sindromom**

Osobe  $\geq 75$  godina čine 30%–40% svih hospitaliziranih bolesnika s AKS-om i većina smrti povezanih s AKS-om pripada toj skupini. Stariji bolesnici češće imaju teži oblik aterosklerotske bolesti, kompleksniju anatomiju koronarnih arterija koje su kalcificirane i tortuotične, češće je zahvaćeno više žila ili deblo lijeve koronarne arterije, duže ostaju u bolnici te imaju veći rizik od kardiovaskularnih događaja i smrti bilo kojeg uzroka. Veliki udio ovih bolesnika ima gerijatrijski sindrom kojeg karakteriziraju krhkost, multimorbiditet, smanjena kognitivna funkcija, nutritivni deficit i polifarmacija. Dob  $> 75$  godina i gerijatrijski sindrom su obično isključni kriteriji u istraživanjima zbog čega efikasnost i sigurnost danas prihvaćenih strategija liječenja AKS-a ostaje upitna za ovu skupinu bolesnika (1,53).

### **1.2.1. Kardiovaskularne promjene kod starijih osoba**

Starenjem dolazi do širenja pulsog vala zbog povećane krutosti aorte i glavnih arterija uslijed nakupljanja kolagenskog depozita i degeneracije elastičnih vlakana. Porast SBP-a dovodi do hipertrofije miokarda i povećane potrebe za kisikom, dok nizak DBP-a uzrokuje smanjenje koronarne perfuzije. Rezultat je neravnoteža između potrebe i dopreme kisika miokardu. Taloženjem kolagenskog depozita i lipofuscina u miokardu povećava se njegova krutost. U tom slučaju se povećava i snaga kontrakcije lijevog atrija kako bi se održao završni dijastolički volumen LK-a. Povećanjem dijastoličkog tlaka LK-a se dodatno smanjuje tlak koronarne perfuzije. Starenjem se smanjuje odgovor na  $\beta$ -adrenergičku stimulaciju, a time maksimalna očekivana srčana frekvencija što dovodi do smanjenja srčanog minutnog volumena u odgovoru na fiziološki ili patološki stres. U slučaju povećanih potreba miokarda za kisikom manji je kapacitet regulacije koronarnog protoka zbog poremećene vazodilatacije posredovane endotelom, odnosno smanjene aktivnosti sintetaze dušikova oksida. Navedene promjene predisponiraju nastanak IM-a tipa 2 kod starijih bolesnika. Blaga kronična upala nije fiziološka pojava vezanja za starenje, već je povezana s komorbiditetima kao što je dijabetes, artritis i krhkost. Ona zajedno s endotelnom disfunkcijom pridonosi povećanoj aterogenezi, odnosno razvoju i progresiji bolesti koronarnih arterija. Uznepredovala dob dovodi do disbalansa između trombogenog i fibrinolitičkog sustava zbog čega su stariji bolesnici skloniji i nastanku tromba, ali i krvarenju (53–55).

## 1.2.2. Klinička slika i dijagnoza

Gerijatrijski sindrom je multifaktorijalno stanje čija prevalencija raste s dobi. Karakteriziraju ga multimorbiditet, krhkost, smanjenje kognitivnih, tjelesnih i osjetnih funkcija, sklonost padovima i polifarmacija. Rizik nastanka gerijatrijskog sindroma proporcionalan je kardiovaskularnom riziku, odnosno kod starijih osoba s AKS-om je veća vjerojatnost prisutnosti smanjene funkcionalne rezerve. Prisutnost gerijatrijskog sindroma može utjecati na kliničku prezentaciju, tijek, prognozu, odluku o izboru strategije liječenja i terapijski odgovora kod bolesnika s AKS-om. Krhkost je karakterizirana fiziološkim smanjenjem funkcija više organskih sustava što rezultira povećanom vulnerabilnošću i rizikom od štetnih zdravstvenih ishoda (53,56,57).

Kod starijih bolesnika simptomi mogu biti maskirani multimorbiditetom, promijenjenim osjetnim kapacitetom i kognitivnim poremećajem (53). Veća je vjerojatnost da će se AKS prezentirati zaduhom, sinkopom ili iznenadnom konfuzijom, odnosno simptomima koji se ne smatraju ishemijskim kod mlađe populacije (58). Gotovo polovica starijih bolesnika s IM-om ne navodi bolove u prsima kao primaran simptom, a žene i rjeđe u odnosu na muškarce (59).

Interpretacija EKG-a je otežana jer gotovo 70% starijih bolesnika s AKS-om od prije ima druge abnormalnosti. Kod bolesnika koji imaju od prije poznati LBBB ili elektrostimulator srca potrebna je visoka doza sumnje na AKS, osobito u prisutnosti simptoma, hemodinamske nestabilnosti ili tipičnog porasta i pada srčanih biomarkera. Iako anamneza, status i EKG kod starijih bolesnika često ne mogu potvrditi ili isključiti dijagnozu AKS-a, inicijalna evaluacija može stratificirati bolesnike u određene rizične skupine što može pomoći pri početnom zbrinjavanju i interpretaciji srčanih biomarkera (53,60).

Kod starijih osoba je smanjena specifičnost hs-cTn-a, osobito u onih s KBB-om (61). Zbog toga je važan obrazac rasta i pad troponina koji može ukazivati na ishemiju kao uzrok ozljede miokarda. Ako hs-cTn nastavlja rasti, to može pomoći u otkrivanju uzroka ozljede miokarda i ukazivati na ishemiju. Kronično povišene vrijednosti povezane su s fibrozom i progresivnim promjena u strukturi LK-a koje su česte u starijoj populaciji. Fluktuacije u koncentraciji su povezane sa smanjenom bubrežnom funkcijom, hormonalnim promjena kod žena u menopauzi i promjenama u sastavu tijela koje su povezane sa starenjem (62,63).

## 1.2.3. Liječenje

Kako bi se olakšalo donošenje odluka, preporučuje se procjena krhkosti (Rockwood Frailty Score) i komorbiditeta (Charlson Comorbidity Index) kod starijih bolesnika s AKS-om. Nakon stratifikacije rizika invazivna strategija može biti razumna opcija kod bolesnika s visokim

rizikom od kardiovaskularnih događaja i niskim rizikom od proceduralnih komplikacija, dok je u slučaju obrnutih omjera ovih rizika opcija OMT. Ako bi kod bolesnika bilo koji oblik liječenja bio uzaludan, treba razmotriti palijativni pristup. U Tablici 9 se nalaze preporuke ESC-a za evaluaciju i liječenje bolesnika starije životne dobi s AKS-om (1).

<b>Tablica 9.</b>		
<b>Preporuke ESC-a za starije bolesnike s AKS-om</b>		
<b>Preporuke</b>	<b>Razred preporuke</b>	<b>Razina dokaza</b>
Kod starijih bolesnika se preporučuje primjena istih dijagnostičkih i terapijskih strategija kao i kod mlađih bolesnika.	<b>I<sup>1</sup></b>	<b>B<sup>2</sup></b>
Preporučuje se prilagodba izbora i doze antiagregacijskih te drugih lijekova u sekundarnoj prevenciji obzirom na bubrežnu funkciju, komedikaciju, komorbiditete, krhkost, kognitivnu funkciju i specifične kontraindikacije.	<b>I<sup>1</sup></b>	<b>B<sup>2</sup></b>
Za krhke starije bolesnike s komorbiditetima se preporučuje holistički pristup te pažljiva evaluacija rizika i koristi kako bi se individualizirao intervencijski i farmakološki pristup liječenju.	<b>I<sup>1</sup></b>	<b>B<sup>2</sup></b>
<sup>1</sup> I: Dokazi i/ili općeniti sporazum da je određeno liječenje ili postupak djelotvoran, koristan i učinkovit.		
<sup>2</sup> B: Podaci dobiveni iz jednog randomiziranog kliničkog ispitivanja ili velikih nerandomiziranih studija.		

Starenjem brojne fiziološke promjene utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku većine lijekova koji se primjenjuju kod AKS-a. Smanjena bubrežna funkcija, jetreni protok krvi i mišićna masa te povećanje tjelesne masti utječu na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju lijekova. Redukcija P-glikoproteina i citokroma P450 izoenzima potencijalno može dovesti do povećane koncentracije OAK-a, BB-a i statina. Gotovo svi parenteralni i oralni antikoagulansi se eliminiraju preko bubrega zbog čega doze moraju biti prilagođene bubrežnoj funkciji. Smanjenje aktivnosti karotidnih baroreceptora te usporavanje provodljivosti kroz sinoatrijski i atrioventrikularni čvor može povećati rizik od bradikardije kod bolesnika na BB-u, blokatoru kalcijevih kanala i amiodaronu. Zbog povećane arterijske i ventrikularne krutosti starije osobe su pod većim rizikom od hemodinamske nestabilnosti tijekom terapije vazodilatatorima i diureticima (53).

Medikamentozna terapija koja se primjenjuje kod AKS-a je generalno ista za mlađe i starije bolesnike, ali se u obzir mora uzeti povećani rizik od ishemije i krvarenja u starijoj populaciji. Tijekom hospitalizacije je važno evaluirati pojavu nuspojava i po potrebi eskalirati ili deeskalirati terapiju prije otpusta (64).



Prema posljednjim smjernicama preporučena je primjena tikagrelora i klopidogrela kod starijih bolesnika s AKS-om. Iako se danas češće indicira tikagrelor, klopidogrel se pokazao jednako učinkovitim uz značajno manju incidenciju krvarenja (65). Kod starijih bolesnika koji imaju visok rizik i od tromboze i od krvarenja, moguća je DAPT strategija smanjenog intenziteta koja uključuje terapiju visokopotentnim P2Y<sub>12</sub> inhibitorom (tikagrelor ili prasugrel u reduciranoj dozi) prvih mjesec dana nakon PCI-a s tranzicijom na klopidogrel (1,66). Još uvijek nema definitivnog dogovora oko vremena primjene udarne doze P2Y<sub>12</sub> inhibitora, iako novije preporuke sugeriraju da to bude nakon što se sazna koronarna anatomija i da se u slučaju indikacije za CABG ne primjeni (29).

BB-ovi mogu biti korisni zbog svojih antiishemijskih i antiaritmijskih učinaka kod akutne ishemije. Međutim, potrebno je pažljivo doziranje uz praćenje bradikardije i nastanka akutnog srčanog zatajenja. Noviji podaci sugeriraju kako dugotrajna primjena BB-a kod starijih bolesnika nakon IM-a nije povezana s boljim ishodima (67). Statini i drugi antilipemici su također važne komponente sekundarne prevencije u starijih bolesnika nakon AKS-a (68). Iako je terapija statinima prvobitno dovedena u vezu sa smanjenjem kognitivne funkcije, recentna meta-analiza je opovrgnula tu povezanost (69). ACE inhibitori ili ARB-ovi često ne budu propisani zbog kratkog očekivanog trajanja života i potencijalnih komplikacija kao što su sinkopa, hiperkalemija ili pogoršanje bubrežne funkcije (53,68). Istraživanja su pokazala da su lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteron sustav povezani s boljim ishodima kod bolesnika s velikim IM-om i disfunkcijom LK-a (70).

Starije osobe su heterogena skupina zbog čega dob sama po sebi ne bi trebala biti ograničavajući čimbenik u izboru strategije liječenja. Izbor pristupa liječenju bi se trebao zasnivati na procjeni komorbiditeta, krhkosti i funkcionalnih ograničenja, ali i na bolesnikovim željama (53). Na tragu toga su novija istraživanja u starijih bolesnika s AKS-om promatrala sekundarne ishode, kao što su funkcionalni i kognitivni kapacitet, instrumentalna aktivnost i kvaliteta života (71).

Stariji bolesnici sa STEMI-jem bi trebali biti liječeni po istim principima kao i mlađi s istom dijagnozom. Prilikom razmatranja indikacije za PPCI potrebno je uzeti u obzir čimbenike povezane sa STEMI-jem (vrijeme od nastanka simptoma do prezentacije, opseg ehokardiografskih promjena, disfunkcija LK-a) i one vezane uz bolesnika (komorbiditeti, reducirana kognitivna funkcija i kratko očekivano trajanje života). Kod starijih bolesnika s NSTEMI-jem potrebna je procjena kardiovaskularnih (kontrola simptoma i nizak rizik od krvarenja) i nekardiovaskularnih čimbenika (funkcija, neovisnost i kvaliteta života) prije revaskularizacije kako bi se postigli optimalni ishodi (53).

O učinkovitosti revaskularizacije u starijih bolesnika s AKS-om ćemo se detaljnije baviti u raspravi, a u Tablici 10 donosimo kratki pregled RCT-ova koji su proučavali terapijske strategije kod starijih bolesnika s NSTE-AKS-om ili NSTEMI-jem. U literaturi nismo pronašli ni jedan RCT koji je randomizirao starije bolesnike sa STEMI-jem na skupinu liječenu invazivnim i konzervativnim pristupom.

<b>Tablica 10.</b>		
<b>RCT-ovi koji su proučavali ishode u starijih bolesnika s NSTE-AKS-om ili NSTEMI-jem obzirom na strategiju liječenja</b>		
<b>Studija</b>	<b>Ispitanici</b>	<b>Primarni ishodi</b>
<b>Italian Elderly ACS</b> 2012. Savonitto i suradnici (72)	n = 313 ≥ 75 godina NSTE-AKS	Rana invazivna strategija vs. konzervativna strategija; 27,9% vs. 34,6%; HR = 0,80; 95% CI: 0,53–1,19; p = 0,026. Nije bilo razlike u smrti, ponovnom IM-u, CVI-u, rehospitalizaciji i teškom krvarenju tijekom godinu dana praćenja.
<b>After Eighty</b> 2016. Tegn i suradnici (73)	n = 457 ≥ 80 godina NSTE-AKS	Rana invazivna strategija vs. konzervativna strategija; 41% vs. 61%; HR = 0,53; 95% CI: 0,41–0,69; p = 0,0001. Manje primarnih ishoda (smrt, ponovni IM, hitna revaskularizacija i CVI) tijekom 18 mjeseci praćenja na račun manje ponovnih IM-ova i hitnih revaskularizacija u skupini liječenoj invazivnom strategijom.
<b>MOSCA</b> 2016. Sanchis i suradnici (74)	n = 106 ≥ 70 godina NSTEMI	Invazivna strategija vs. konzervativna strategija; HR = 0,77; 95% CI: 0,48–1,24; p = 0,285. Nije bilo razlike u smrti, ponovnom IM-u i rehospitalizaciji zbog kardijalnog uzroka tijekom 2,5 godine praćenja.
<b>80+</b> 2020. Hirlekar i suradnici (75)	n = 186 ≥ 80 godina NSTE-AKS	Invazivna strategija vs. konzervativna strategija; 34,3% vs. 37,7%; HR = 0,90; 95% CI: 0,55–1,46; p = 0,66. Nije bilo razlike u smrti bilo kojeg uzroka, ponovnom IM-u, CVI-u, hitnoj revaskularizaciji i rehospitalizaciji zbog kardijalnog uzroka tijekom godinu dana praćenja.
<b>RINCAL</b> 2021. De Belder i suradnici (76)	n = 251 ≥ 80 godina NSTEMI	Invazivna strategija vs. konzervativna strategija; 18,5% vs. 22,2%; HR = 0,79; 95% CI: 0,45–1,35; p = 0,39. Nije bilo razlike u smrti bilo kojeg uzroka i ponovnom IM-u tijekom godinu dana praćenja.
<b>MOSCA-FRAIL</b> 2024. Sanchis i suradnici (77)	n = 167 ≥ 70 godina NSTEMI + krhkost	Invazivna strategija vs. konzervativna strategija; 3,13 (95% CI: 2,72–3,60 vs. 3,06 (95% CI: 2,84–3,32) godina. Primarni ishod je ograničeno srednje vrijeme preživljavanja za smrt bilo kojeg uzroka koje se nije značajno razlikovalo između promatranih skupina.

Stariji bolesnici liječeni PCI-em imaju veću incidenciju krvarenja nego oni liječeni konzervativno (78). Rizik od krvarenja može se smanjiti korištenjem transradijalnog vaskularnog pristupa, implantacijom novijih generacija DES-ova i primjenom DAPT-a skraćenog trajanja ili smanjenog intenziteta (79,80).

Stariji bolesnici su skloniji razvoju akutne bubrežne ozljede povezane s kontrastom zbog toga što često već imaju KBB, T2DM i AH. Rizik njezinog nastanka ovisi o volumenu kontrasta primijenjenog tijekom koronarografije ili revaskularizacije i karakteristikama bolesnika zbog čega je važno prije intervencije napraviti procjenu s ciljem stabilizacije bubrežne funkcije. Osim toga prisutnost KBB-a je povezana s povećanim nakupljanjem kalcija u koronarnim arterijama što ima veliki utjecaj na revaskularizacijske strategije i ishode (53,81). Transradijalni vaskularni pristup utječe na smanjenje incidencije akutne bubrežne ozljede jer je tim pristupom smanjena incidencija krvarenja i vjerojatnost izravne embolizacije u bubrežnu arteriju u usporedbi s transfemoralnim pristupom (82).

Zbog bolje selekcije bolesnika i preoperativne obrade, došlo je do smanjenja mortaliteta povezanog s kirurškom revaskularizacijom (83). Kao i drugi klasifikacijski sustavi, većina kirurških ne uključuje krhkost i druge komponente gerijatrijskog sindroma koji utječu na ishode u starijoj populaciji (84). Prema dostupnim podacima, stariji bolesnici s višežilnom ili bolesti debila lijeve koronarne arterije liječeni CABG-om imali su manje velikih neželjenih kardijalnih događaja nego skupina liječena DES-ovima (85). CABG bez upotrebe izvantjelesnog krvotoka, kao manje invazivni pristup, nije pokazao prednost u odnosu na klasičan operacijski pristup uz upotrebu izvantjelesne cirkulacije (86).

Unaprijed utvrđeni ciljevi liječenja kod starijih bolesnika s visokim rizikom od nepovoljnih ishoda i smrti mogu pomoći u prepoznavanju revaskularizacije kao terapije bez medicinske učinkovitosti. Time se može izbjeći beskorisna intervencija i poboljšati kvaliteta života palijativnog bolesnika (53).

## **2. HIPOTEZA**

Bolesnici starije životne dobi ( $\geq 80$  godina) s akutnim koronarnim sindromom se zbog brojnih komorbiditeta rjeđe liječe perkutanom koronarnom intervencijom ili kardiokirurškom revaskularizacijom što može negativno utjecati na njihovu prognozu i preživljenje.

### 3. CILJEVI

Primarni cilj je bio analizirati način (invazivna ili konzervativna strategija) liječenja bolesnika starije životne dobi obzirom na vrstu akutnog koronarnog sindroma (akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije – NSTEMI-AKS ili infarkt miokarda sa ST-elevacijom – STEMI).

Sekundarni ciljevi:

1. Analizirati utjecaj načina liječenja na kliničke ishode (intrahospitalna smrt, smrt tijekom 30 dana i 6 mjeseci praćenja, reinfarkt miokarda i CVI) obzirom na vrstu AKS-a.
2. Usporediti demografske osobine, čimbenike rizika, laboratorijske parametre, kliničke karakteristike i terapiju pri prijemu te otpustu kod bolesnika s AKS-om liječenih invazivnom ili konzervativnom strategijom.
3. Analizirati komplikacije dijagnostičke koronarografije, odnosno perkutane koronarne intervencije, te rezultate invazivne strategije liječenja u bolesnika starije životne dobi.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Bolesnici i prikupljanje podataka

Provedeno istraživanje je retrospektivna nerandomizirana kohortna studija koja je obuhvatila 488 bolesnika starije životne dobi ( $\geq 80$  godina), koji su u razdoblju od studenog 2018. do listopada 2023. godine primljeni pod dijagnozom AKS-a u Klinički bolnički centar Zagreb. Svi podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije putem Bolničkog informacijskog sustava uz poštivanje propisa vezanih za zaštitu osobnih podataka. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Zagreb (klasa: 8.1-23/302-2; broj: 02/013 AG). Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine ovisno o dijagnozi pri prijemu na bolesnike sa STEMI-jem i bolesnike s NSTEMI-om. Svaka od tih dviju skupina podijeljena je ovisno o načinu liječenja na bolesnike koju su liječeni invazivnim ili konzervativnim pristupom. Dijagnoze su definirane prema smjernicama Europskog kardiološkog društva koje su bile važeće u trenutku prijema bolesnika (1,87,88). Ako su bolesnici više puta primljeni s dijagnozom AKS-a tijekom ispitivanog perioda, u istraživanje je uključen samo njihov prvi prijem.

### 4.2. Strategije liječenja

Invazivna strategija liječenja definirana je kao PCI ili CABG uz optimalnu medikamentoznu terapiju. Konzervativna strategija liječenja definirana je kao optimalna medikamentozna terapija s ili bez učinjene dijagnostičke koronarografije.

### 4.3. Primarni i sekundarni ishodi

Primarni ishod definiran je kao smrt bilo kojeg uzroka, dok su sekundarni ishodi uključivali ponovni infarkt miokarda i cerebrovaskularni incident unutar šestomjesečnog praćenja.

### 4.4. Statistička analiza

Statistička obrada podataka učinjena je pomoću programa JASP (verzija 0.18.3; JASP Team, 2024.) i *jamovi* (verzija 2.5.5; The jamovi project, 2024.). Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli provjerena je Shapiro-Wilkovim testom. Varijable s normalnom distribucijom izražene su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija i podaci između dviju grupa su uspoređeni parametrijskim Student t-testom. Podaci s asimetričnom distribucijom prikazani su kao medijani s interkvartilnim rasponom te su podaci uspoređeni neparametrijskim Mann-Whitneyjevim U-testom. Kategorijski podaci izraženi su kao brojevi i postotci te su

između dviju skupina uspoređeni hi-kvadrat testom. Logistička regresija je korištena kako bi se odredili nezavisni prediktori koji utječu na odabir invazivnog pristupa liječenju (OR; 95% CI). Varijable s  $p < 0,10$  u univarijantnoj analizi uključene su u multivarijantnu analizu. Kaplan-Meierove krivulje korištene su kako bi se prikazala vjerojatnost preživljenja između dviju skupina, a statističke razlike su procijenjene log-rank testom. Multivarijabilnim Coxovim regresijskim modelom određeno je koje varijable utječu na preživljenje (HR; 95% CI). Varijable uključene u analizu su bile demografske osobine, čimbenici rizika, kliničke karakteristike i terapija prilikom otpusta. U multivarijabilni Coxov regresijski model uključene su varijable koje su u univarijabilnoj analizi imale  $p < 0,10$ . Vrijednosti  $p < 0,05$  smatrane su statistički značajnima.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Karakteristike bolesnika

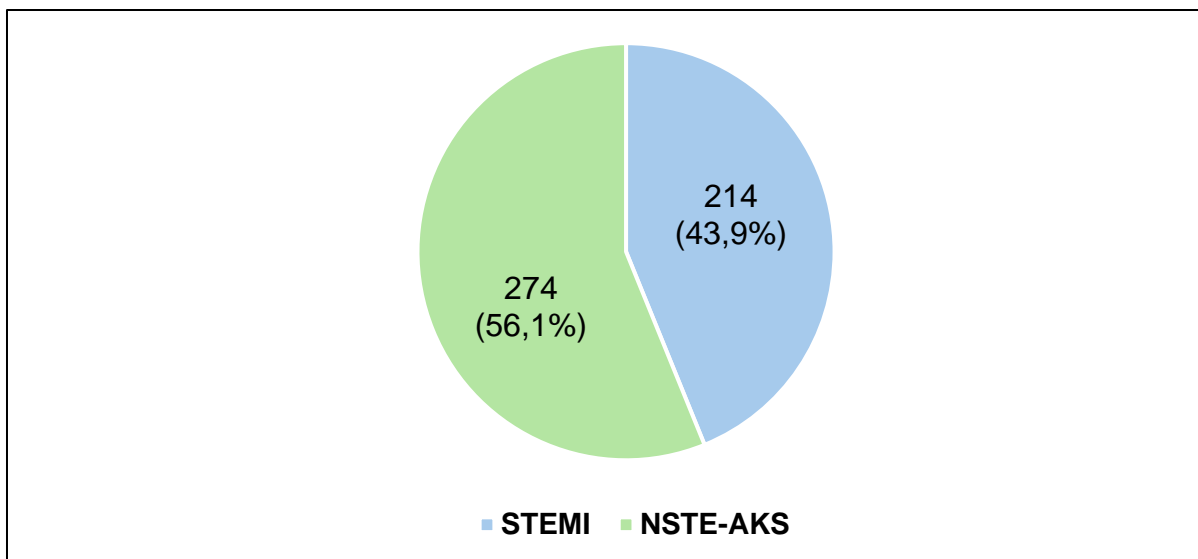
#### 5.1.1. Demografske osobine i čimbenici rizika

U istraživanje je bilo uključeno 488 bolesnika s AKS-om. Medijan dobi iznosio je 84 godine [82–87], a žena je bilo 50,2% (Tablica 11). STEMI je dijagnosticiran kod 214 (43,9%) bolesnika, dok je kod 274 bolesnika (56,1%) dijagnosticiran NSTE-AKS (Grafikon 1). Bolesnici s NSTE-AKS-om su značajno češće imali ranije preboljeni infarkt miokarda (23,7% vs. 14,0%,  $p = 0,007$ ), prethodnu perkutanu ili kardiokiruršku revaskularizaciju (29,6% vs. 12,6%,  $p < 0,001$ ) te hiperlipidemiju u anamnezi (43,8% vs. 34,6%,  $p = 0,039$ ) u odnosu na bolesnike sa STEMI-jem (Tablica 11). Muškarci su se češće prezentirali s NSTE-AKS-om, dok je u žena STEMI bio učestaliji ( $p < 0,001$ ); (Grafikon 2).

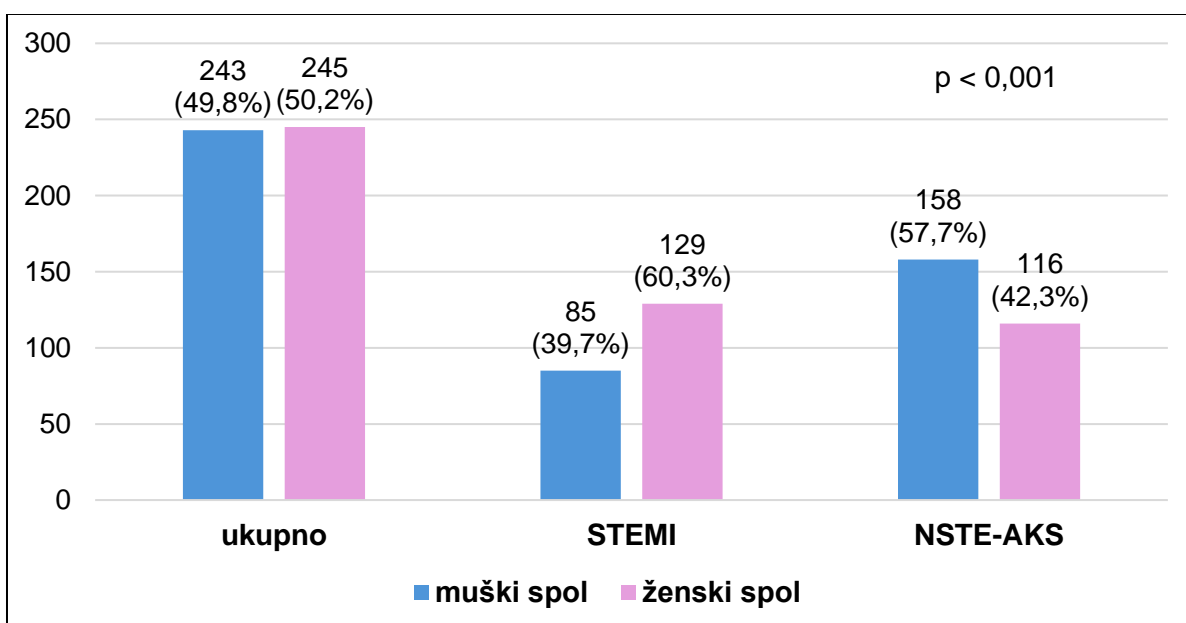
<b>Tablica 11.</b>				
<b>Demografske osobine i čimbenici rizika kod bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 488)	<b>STEMI</b> (n = 214)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 274)	<b>p</b>
dob (godine)	84 [82–87]	83,5 [81–87]	84 [82–86]	0,861
spol				< 0,001
muški	243 (49,8%)	85 (39,7%)	158 (57,7%)	
ženski	245 (50,2%)	129 (60,3%)	116 (42,3%)	
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 [23,4–28,4]	25,4 [23,4–28,4]	26,2 [23,7–28,4]	0,501
prethodni IM	95 (19,5%)	30 (14,0%)	65 (23,7%)	0,007
prethodna revaskularizacija <sup>1</sup>	108 (22,1%)	27 (12,6%)	81 (29,6%)	< 0,001
HLP	194 (39,8%)	74 (34,6%)	120 (43,8%)	0,039
AH	414 (84,8%)	179 (83,6%)	235 (85,8%)	0,517
T2DM	143 (29,3%)	64 (29,9%)	79 (28,8%)	0,796
KBB <sup>2</sup>	114 (23,4%)	41 (19,2%)	73 (26,6%)	0,053
prethodni CVI	52 (10,7%)	25 (11,7%)	27 (9,9%)	0,516
maligna bolest <sup>3</sup>	101 (20,7%)	38 (17,8%)	63 (23,0%)	0,157
nikotinizam <sup>4</sup>	70 (14,3%)	26 (12,1%)	44 (16,1%)	0,222

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo 296 ITM-a (60,7%).  
<sup>1</sup>Prethodna revaskularizacija PCI-om ili CABG-om.  
<sup>2</sup>Kronična bubrežna bolest definirana je eGFR-om < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
<sup>3</sup>Aktivna maligna bolest ili u anamnezi.  
<sup>4</sup>Trenutni ili bivši pušači.





**Grafikon 1.** Podjela AKS-a prema vrsti kod bolesnika  $\geq 80$  godina



**Grafikon 2.** Raspodjela pojavnosti AKS-a kod bolesnika  $\geq 80$  obzirom na vrstu AKS-a i spol

Bolesnici sa STEMI-jem su značajno češće liječeni invazivnom (71,0%) nego konzervativnom strategijom (29,0%). Nije bilo razlike u demografskim osobinama i čimbenicima rizika između te dvije skupine bolesnika, osim što su oni liječeni konzervativnom strategijom bili stariji (85,5 [82–88] vs. 83 [81–86],  $p = 0,009$ ); (Tablica 12, Grafikon 3). Za napomenuti je da nije bilo statistički značajne razlike u strategiji liječenja između spolova kod bolesnika sa STEMI-jem.

**Tablica 12.****Demografske osobine i čimbenici rizika kod bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju liječenja**

	ukupno (n = 214)	invazivna strategija (n = 152)	konzervativna strategija (n = 62)	p
dob (godine)	83,5 [81–87]	83 [81–86]	85,5 [82–88]	0,009
spol				0,154
muški	85 (39,7%)	65 (42,8%)	20 (32,3%)	
ženski	129 (60,3%)	87 (57,2%)	42 (67,7%)	
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 ± 4,4	26,4 ± 4,7	25,5 ± 3,0	0,486
prethodni IM	30 (14,0%)	23 (15,1%)	7 (11,3%)	0,463
prethodna revaskularizacija <sup>1</sup>	27 (12,6%)	20 (13,2%)	7 (11,3%)	0,709
HLP	74 (34,6%)	53 (34,9%)	21 (33,9%)	0,889
AH	179 (83,6%)	128 (84,2%)	51 (82,3%)	0,726
T2DM	64 (29,9%)	44 (28,9%)	20 (32,3%)	0,631
KBB <sup>2</sup>	41 (19,2%)	29 (19,1%)	12 (19,4%)	0,963
prethodni CVI	25 (11,7%)	16 (10,5%)	9 (14,5%)	0,410
maligna bolest <sup>3</sup>	38 (17,8%)	28 (18,4%)	10 (16,1%)	0,691
nikotinizam <sup>4</sup>	26 (12,2%)	21 (13,8%)	5 (8,1%)	0,243

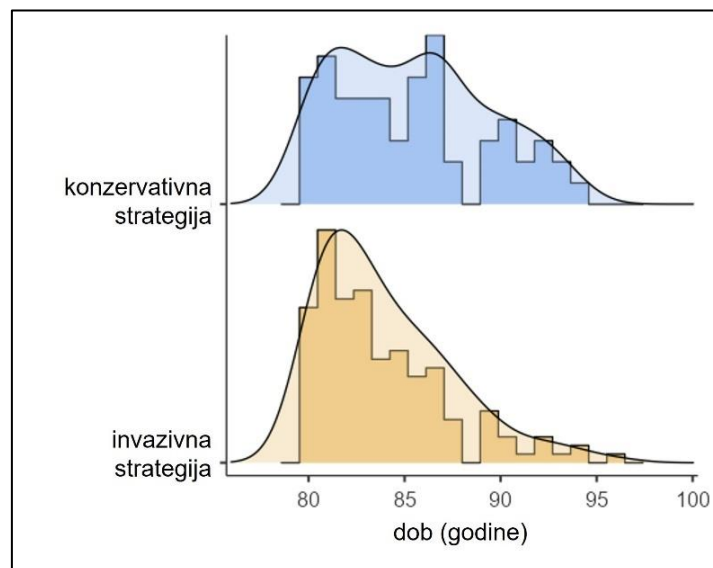
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo 124 ITM-a (57,9%).

<sup>1</sup>Prethodna revaskularizacija PCI-om ili CABG-om.

<sup>2</sup>Kronična bubrežna bolest definirana je eGFR-om < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

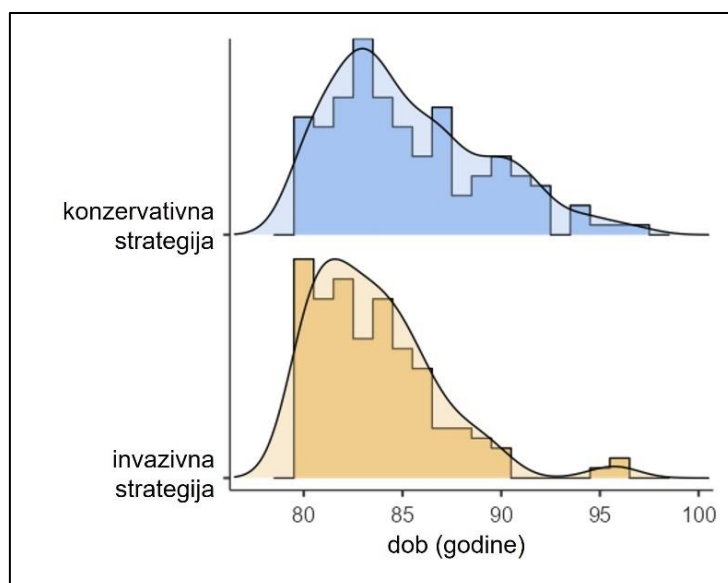
<sup>3</sup>Aktivna maligna bolest ili u anamnezi.

<sup>4</sup>Trenutni ili bivši pušači.

**Grafikon 3.** Raspodjela bolesnika sa STEMI-jem prema dobi obzirom na strategiju liječenja

U skupini bolesnika s NSTE-AKS-om invazivnim pristupom je liječeno 136 (49,6%) bolesnika, dok ih je konzervativno liječeno 138 (50,4%). Bolesnici liječeni konzervativnom strategijom su bili stariji (84 [82–88] vs. 83 [81–85],  $p < 0,001$ ; Grafikon 4) i češće su imali preboljeni CVI u anamnezi (13,8% vs. 5,9%,  $p = 0,029$ ), dok su bolesnici liječeni invazivnom strategijom češće imali hiperlipidemiju (52,2% vs. 35,5%,  $p = 0,005$ ). Muškarci su češće bili podvrgnuti invazivnom pristupu, dok su žene češće bile liječene konzervativno ( $p = 0,019$ ); (Tablica 13).

<b>Tablica 13.</b>				
<b>Demografske osobine i čimbenici rizika kod bolesnika s NSTE-AKS-om obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 274)</b>	<b>invazivna strategija (n = 136)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 138)</b>	<b>p</b>
dob (godine)	84 [82–86]	83 [81–85]	84 [82–88]	< 0,001
spol				0,019
muški	158 (57,7%)	88 (64,7%)	70 (50,7%)	
ženski	116 (42,3%)	48 (35,3%)	68 (49,3%)	
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	26,2 [23,7–28,4]	26,4 [23,9–28,8]	26,1 [23,3–28,4]	0,565
prethodni IM	65 (23,7%)	30 (22,1%)	35 (25,4%)	0,520
prethodna revaskularizacija <sup>1</sup>	81 (29,6%)	40 (29,4%)	41 (29,7%)	0,957
HLP	120 (43,8%)	71 (52,2%)	49 (35,5%)	0,005
AH	235 (85,8%)	119 (87,5%)	116 (84,1%)	0,415
T2DM	79 (28,8%)	42 (30,9%)	37 (26,8%)	0,457
KBB <sup>2</sup>	73 (26,6%)	31 (22,8%)	42 (30,4%)	0,153
prethodni CVI	27 (9,9%)	8 (5,9%)	19 (13,8%)	0,029
maligna bolest <sup>3</sup>	63 (23,0%)	30 (22,1%)	33 (23,9%)	0,715
nikotinizam <sup>4</sup>	44 (16,1%)	22 (16,2%)	22 (15,9%)	0,958
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo 172 ITM-a (62,8%).				
<sup>1</sup> Prethodna revaskularizacija PCI-om ili CABG-om.				
<sup>2</sup> Kronična bubrežna bolest definirana je eGFR-om < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> .				
<sup>3</sup> Aktivna maligna bolest ili u anamnezi.				
<sup>4</sup> Trenutni ili bivši pušači.				



**Grafikon 4.** Raspodjela bolesnika s NSTEMI-AKS-om prema dobi obzirom na strategiju liječenja

### 5.1.2. Laboratorijski nalazi

U ispitivanoj skupini, 452 (92,6%) bolesnika je imalo povišenu razinu hs-cTn-a, odnosno infarkt miokarda s ili bez ST elevacije, dok je kod 36 (7,4%) bolesnika dijagnosticirana nestabilna angina. Bolesnici sa STEMI-jem su u odnosu na bolesnike s NSTEMI-AKS-om imali statistički značajno veću razinu trombocita prilikom prijema (222 [182–266] vs. 202 [165–261],  $p = 0,043$ ), višu koncentraciju NT-proBNP-a (6331 [3326–16366] vs. 3538 [1154–11298],  $p < 0,001$ ), LDL-kolesterola (2,61 [2,03–3,29] vs. 2,37 [1,69–3,26],  $p = 0,038$ ) i CRP-a (20,4 [6,2–73,5] vs. 10,3 [2,8–43,2],  $p < 0,001$ ); (Tablica 14).

<b>Tablica 14.</b>				
<b>Laboratorijski nalazi kod bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>ukupno (n = 488)</b>	<b>STEMI (n = 214)</b>	<b>NSTEMI-AKS (n = 274)</b>	<b>p</b>
povišen hs-cTn <sup>1</sup>	452 (92,6%)	214 (100,0%)	238 (86,9%)	< 0,001
hemoglobin (g/L)	127 [115–138]	127 [118–138]	127 [113–139]	0,782
trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	211 [171–264]	222 [182–266]	202 [165–261]	0,043
INR	1,04 [0,98–1,11]	1,04 [0,99–1,11]	1,03 [0,98–1,12]	0,599
NT-proBNP (pg/mL)	4965 [2042–13347]	6331 [3326–16366]	3538 [1154–11298]	< 0,001
kolesterol (mmol/L)	4,2 [3,4–5,1]	4,4 [3,7–5,1]	4,2 [3,3–5,1]	0,141
LDL-C (mmol/L)	2,46 [1,80–3,27]	2,61 [2,03–3,29]	2,37 [1,69–3,26]	0,038
trigliceridi (mmol/L)	1,21 [0,99–1,62]	1,19 [1,01–1,60]	1,21 [0,97–1,63]	0,953
urati (mmol/L)	400 [321–509]	389 [316–472]	406 [324–529]	0,173

kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	106 [83–139]	106 [84–136]	106 [81–141]	0,917
eGFR ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ )	48 [35–64]	46 [35–62]	50 [34–66]	0,312
CRP (mg/L)	14,2 [4,1–59,1]	20,4 [6,2–73,5]	10,3 [2,8–43,2]	< 0,001

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajao određen broj laboratorijskih pretraga: hemoglobina 13 (2,7%), trombocita 14 (2,9%), INR-a 67 (13,7%), NT-proBNP-a 184 (37,7%), kolesterola 167 (34,2%), LDL-C-a 167 (34,2%), triglicerida 168 (34,4%), urata 234 (48,0%), kreatinina 16 (3,3%), eGFR-a 92 (18,9%) i CRP-a 20 (4,1%).

<sup>1</sup>Povišeni hs-cTn definirani su kao povišene razine hs-cTn T ili I > 99. percentile gornje referentne vrijednosti.

Bolesnici sa STEMI-jem koji su liječeni konzervativnom strategijom u laboratorijskim nalazima imali su više koncentracije NT-proBNP-a (10211 [5140–20021] vs. 5615 [3018–13929],  $p = 0,013$ ) i CRP-a (56,3 [9,6–104,0] vs. 14,3 [5,8–53,0],  $p < 0,001$ ) u usporedbi sa skupinom liječenom invazivno (Tablica 15).

<b>Tablica 15.</b>				
<b>Laboratorijski nalazi kod bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 214)</b>	<b>invazivna strategija (n = 152)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 62)</b>	<b>p</b>
hemoglobin (g/L)	127 [118–138]	128 [118–138]	125 [118–135]	0,480
trombociti ( $\times 10^9/\text{L}$ )	222 [182–266]	214 [180–254]	239 [187–294]	0,061
INR	1,04 [0,99–1,11]	1,03 [0,98–1,10]	1,07 [0,99–1,12]	0,548
NT-proBNP (pg/mL)	6331 [3326–16366]	5615 [3018–13929]	10211 [5140–20021]	0,013
kolesterol (mmol/L)	4,4 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,2	4,2 $\pm$ 1,4	0,140
LDL-C (mmol/L)	2,61 [2,03–3,29]	2,77 [2,19–3,29]	2,35 [1,74–3,31]	0,141
trigliceridi (mmol/L)	1,19 [1,01–1,60]	1,25 [1,00–1,70]	1,13 [1,06–1,43]	0,156
urati (mmol/L)	389 [316–472]	391 [313–466]	370 [327–528]	0,448
kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	106 [84–136]	104 [84–129]	112 [83–152]	0,240
eGFR ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ )	46 [35–62]	49 [37–62]	44 [27–56]	0,074
CRP (mg/L)	20,4 [6,2–73,5]	14,3 [5,8–53,0]	56,3 [9,6–104,0]	< 0,001

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajao određen broj laboratorijskih pretraga: hemoglobina 6 (2,8%), trombocita 7 (3,3%), INR-a 28 (13,1%), NT-proBNP-a 77 (36,0%), kolesterola 88 (41,1%), LDL-C-a 88 (41,1%), triglicerida 88 (41,1%), urata 133 (62,1%), kreatinina 6 (2,8%), eGFR-a 51 (23,8%) i CRP-a 8 (3,7%).

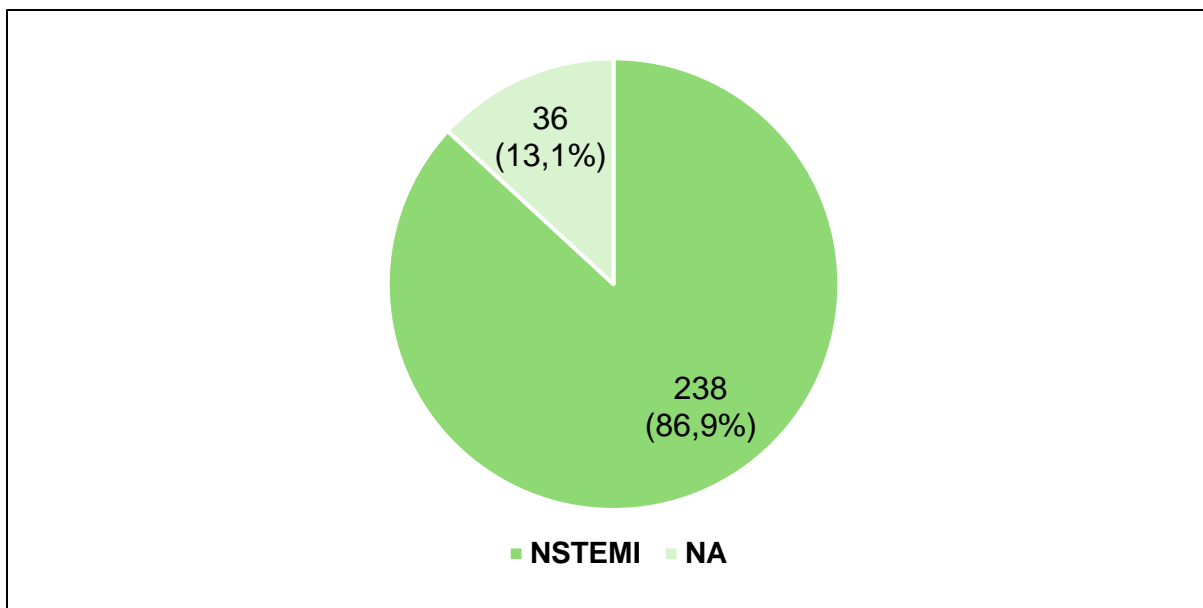
Svi bolesnici sa STEMI-jem su imali povišen hs-cTn.

Kod bolesnika s NSTEMI-om, 238 (86,9%) imalo je povišenu razinu hs-cTn-a, odnosno kod njih je postavljena dijagnoza NSTEMI-ja, dok je njih 36 (13,1%) imalo nestabilnu anginu (Grafikon 5). Nije bilo statistički značajne razlike u odabiru strategije liječenja kod bolesnika s NSTEMI-om, iako je češće bio odabran konzervativni pristup. Bolesnici s NSTEMI-om koji su liječeni konzervativno imali su nižu razinu hemoglobina (124 [108–137] vs. 131 [119–139],  $p = 0,014$ ), dok su vrijednosti INR-a (1,06 [1,00–1,17] vs. 1,00 [0,97–1,06],  $p < 0,001$ ), NT-proBNP-a (5122 [1876–13473] vs. 2198 [559–5750],  $p < 0,001$ ) i CRP-a (16,3 [4,1–60,0] vs. 5,5 [2,2–25,6],  $p = 0,001$ ) bile viši u odnosu na bolesnike liječene invazivno (Tablica 16).

<b>Tablica 16.</b>				
<b>Laboratorijski nalazi kod bolesnika s NSTEMI-om obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 274)</b>	<b>invazivna strategija (n = 136)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 138)</b>	<b>p</b>
povišen hs-cTn <sup>1</sup>	238 (86,9%)	113 (83,1%)	125 (90,6%)	0,066
hemoglobin (g/L)	127 [113–139]	131 [119–139]	124 [108–137]	0,014
trombociti (x10 <sup>9</sup> /L)	202 [165–261]	192 [162–250]	211 [168–278]	0,178
INR	1,03 [0,98–1,12]	1,00 [0,97–1,06]	1,06 [1,00–1,17]	< 0,001
NT-proBNP (pg/mL)	3538 [1154–11298]	2198 [559–5750]	5122 [1876–13473]	< 0,001
kolesterol (mmol/L)	4,2 [3,3–5,1]	4,3 [3,4–5,1]	4,0 [3,1, 5,1]	0,163
LDL-C (mmol/L)	2,37 [1,69–2,37]	2,48 [1,69–3,27]	2,28 [1,71–3,12]	0,451
trigliceridi (mmol/L)	1,21 [0,97–1,63]	1,24 [0,98–1,72]	1,19 [0,97–1,52]	0,281
urati (mmol/L)	406 [324–529]	394 [327–509]	417 [319–547]	0,792
kreatinin (μmol/L)	106 [81–141]	99 [82–134]	109 [79–157]	0,190
eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	50 [34–66]	53 [39–67]	47 [31–65]	0,088
CRP (mg/L)	10,3 [2,8–43,2]	5,5 [2,2–25,6]	16,3 [4,1–60,0]	0,001

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajao određen broj laboratorijskih pretraga: hemoglobina 7 (2,6%), trombocita 7 (2,6%), INR-a 39 (14,2%), NT-proBNP-a 107 (39,1%), kolesterola 79 (28,8%), LDL-C-a 79 (28,8%), triglicerida 80 (29,2%), urata 101 (36,9%), kreatinina 10 (3,6%), eGFR-a 41 (15,0%) i CRP-a 12 (4,4%).

<sup>1</sup>Povišeni hs-cTn definirani su kao povišene razine hs-cTn T ili I > 99. percentile gornje referentne vrijednosti.



**Grafikon 5.** Podjela NSTEMI-NA-a obzirom na razinu hs-cTn-a na NSTEMI i NA

### 5.1.3. Kliničke osobine

Bolesnici s NSTEMI-NA-om su prilikom prijema imali više vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (140 [125–152] vs. 130 [117–145],  $p < 0,001$ ), češće su imali umjerenu ili tešku aortnu stenozu (16,1% vs. 8,4%,  $p = 0,012$ ) i blok lijeve grane (10,9% vs. 5,1%,  $p = 0,022$ ) u odnosu na bolesnike sa STEMI-jem kod kojih je češće tijekom hospitalizacije bila izmjerena EF LK  $\leq 40\%$  (41,1% vs. 25,2%,  $p < 0,001$ ); (Tablica 17).

<b>Tablica 17.</b>				
<b>Kliničke osobine bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 488)	<b>STEMI</b> (n = 214)	<b>NSTEMI-NA</b> (n = 274)	<b>p</b>
SBP (mmHg)	135 [120–150]	130 [117–145]	140 [125–152]	< 0,001
DBP (mmHg)	80 [70–88]	78 [68–85]	80 [70–89]	0,060
srčana frekvencija (otkucaj/min)	80 [67–90]	80 [70–90]	77 [67–90]	0,151
FA <sup>1</sup>	152 (31,1%)	72 (33,6%)	80 (29,2%)	0,292
UA <sup>1</sup>	8 (1,6%)	3 (1,4%)	5 (1,8%)	0,715
LBBB <sup>2</sup>	41 (8,4%)	11 (5,1%)	30 (10,9%)	0,022
AS <sup>3</sup>	62 (12,7%)	18 (8,4%)	44 (16,1%)	0,012
AR <sup>3</sup>	5 (1,0%)	2 (0,9%)	3 (1,1%)	0,861
AVR	5 (1,0%)	1 (0,5%)	4 (1,5%)	0,280
MR <sup>3</sup>	42 (8,6%)	14 (6,5%)	28 (10,2%)	0,151

MS <sup>3</sup>	4 (0,8%)	1 (0,5%)	3 (1,1%)	0,445
MVR	2 (0,4%)	1 (0,5%)	1 (0,4%)	0,861
plućna hipertenzija <sup>4</sup>	11 (2,3%)	5 (2,3%)	6 (2,2%)	0,914
dilatacija uzlazne aorte	6 (1,2%)	3 (1,4%)	3 (1,1%)	0,760
EF LK ≤ 40% <sup>5</sup>	157 (32,2%)	88 (41,1%)	69 (25,2%)	< 0,001
KOPB	19 (3,9%)	6 (2,8%)	13 (4,7%)	0,271
astma	7 (1,4%)	3 (1,4%)	4 (1,5%)	0,957
PAB	13 (2,7%)	7 (3,3%)	6 (2,2%)	0,462
stenozna karotidnih arterija <sup>6</sup>	16 (3,3%)	7 (3,3%)	9 (3,3%)	0,993
infekcije	95 (19,5%)	38 (17,6%)	57 (20,8%)	0,399
anemija <sup>7</sup>	56 (11,5%)	24 (11,2%)	32 (11,7%)	0,873

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo je po 8 (1,6%) SBP-ova i DBP-ova te 10 (2,0%) srčanih frekvencija.

<sup>1</sup>Novonastala FA/UA ili u anamnezi.

<sup>2</sup>Novonastali LBBB ili u anamnezi.

<sup>3</sup>U analizu su uključene greške srčanih zalistaka (AS, AR, MR i MS) koje su umjerenog ili teškog stupnja.

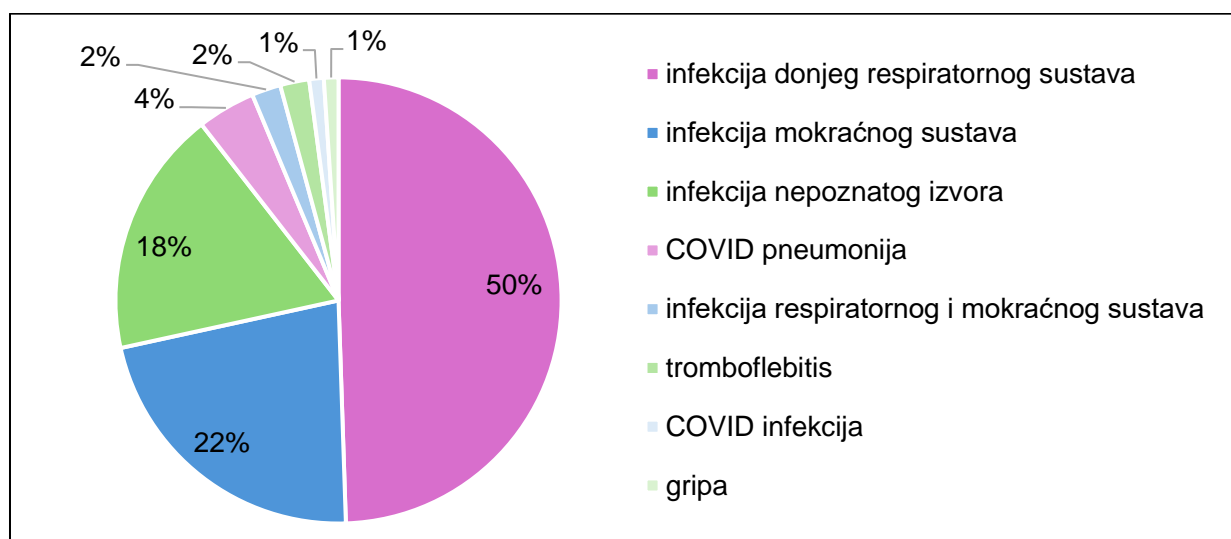
<sup>4</sup>Plućna hipertenzija umjerenog ili teškog stupnja.

<sup>5</sup>EF LK izmjerena tijekom hospitalizacije.

<sup>6</sup>Stenoza karotidnih arterija definirana je kao opstrukcija > 50%.

<sup>7</sup>Anemija je definirana kao razina hemoglobina ≤ 100 g/L.

Kod 95 (19%) bolesnika s AKS-om se neposredno prije ili tijekom hospitalizacije razvila infekcija, no nije zabilježena statistički značajna razlika između bolesnika sa STEMI-jem i s NSTEMI-AKS-om ( $p = 0,399$ ). Najčešće su bile infekcije donjeg respiratornog sustava (49,5%) i infekcije mokraćnog sustava (22,1%), dok se u 17,9% slučajeva nije utvrdio njen izvor (Grafikon 6).



**Grafikon 6.** Učestalost infekcija kod bolesnika s AKS-om obzirom na sijelo



Konzervativno liječeni bolesnici sa STEMI-jem su imali više vrijednosti inicijalnog dijastoličkog krvnog tlaka ( $80 \pm 13$  vs.  $75 \pm 13$ ,  $p = 0,011$ ), češće su imali umjerenu ili tešku plućnu hipertenziju (8,1% vs. 0,0%,  $p < 0,001$ ) i infekciju koja se razvila neposredno prije ili tijekom hospitalizacije (30,6% vs. 12,5%,  $p = 0,002$ ) u odnosu na bolesnike liječene invazivnim pristupom (Tablica 18).

<b>Tablica 18.</b>				
<b>Kliničke osobine bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 214)</b>	<b>invazivna strategija (n = 152)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 62)</b>	<b>p</b>
SBP (mmHg)	130 ± 24	129 ± 23	134 ± 24	0,182
DBP (mmHg)	77 ± 13	75 ± 13	80 ± 13	0,011
srčana frekvencija (otkucaj/min)	80 [70–90]	80 [66–90]	80 [71–95]	0,335
FA <sup>1</sup>	72 (33,6%)	50 (32,9%)	22 (35,5%)	0,716
UA <sup>1</sup>	3 (1,4%)	1 (0,7%)	2 (3,2%)	0,147
LBBB <sup>2</sup>	11 (5,1%)	7 (4,6%)	4 (6,5%)	0,579
AS <sup>3</sup>	18 (8,4%)	11 (7,2%)	7 (11,3%)	0,332
AR <sup>3</sup>	2 (0,9%)	1 (0,7%)	1 (1,6%)	0,510
AVR	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,522
MR <sup>3</sup>	14 (6,5%)	10 (6,6%)	4 (6,5%)	0,973
MS <sup>3</sup>	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	0,117
MVR	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,522
plućna hipertenzija <sup>4</sup>	5 (2,3%)	0 (0,0%)	5 (8,1%)	< 0,001
dilatacija uzlazne aorte	3 (1,4%)	1 (0,7%)	2 (3,2%)	0,147
EF LK ≤ 40% <sup>5</sup>	88 (41,1%)	57 (37,5%)	31 (50,0%)	0,092
KOPB	6 (2,8%)	6 (3,9%)	0 (0,0%)	0,113
astma	3 (1,4%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)	0,265
PAB	7 (3,3%)	6 (3,9%)	1 (1,6%)	0,384
stenozna karotidnih arterija <sup>6</sup>	7 (3,3%)	5 (3,3%)	2 (3,2%)	0,981
infekcije	38 (17,8%)	19 (12,5%)	19 (30,6%)	0,002
anemija <sup>7</sup>	24 (11,2%)	15 (9,9%)	9 (14,5%)	0,328

Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo je po 5 (2,3%) SBP-ova, DBP-ova i srčanih frekvencija.

<sup>1</sup>Novonastala FA/UA ili u anamnezi.

<sup>2</sup>Novonastali LBBB ili u anamnezi.

<sup>3</sup>U analizu su uključene greške srčanih zalistaka (AS, AR, MR i MS) koje su umjerenog ili teškog stupnja.

<sup>4</sup>Plućna hipertenzija umjerenog ili teškog stupnja.

<sup>5</sup>EF LK izmjerena tijekom hospitalizacije.

<sup>6</sup>Stenoza karotidnih arterija definirana je kao opstrukcija > 50%.

<sup>7</sup>Anemija je definirana kao razina hemoglobina  $\leq$  100 g/L.

U skupini bolesnika s NSTE-AKS-om koji su liječeni konzervativnim pristupom srčana frekvencija (80 [70–93] vs. 72 [65–86],  $p = 0,006$ ) tijekom inicijalne prezentacije bila je viša u odnosu na one liječene invazivnom strategijom, a češće su imali i umjerenu ili tešku aortnu stenozu (21,7% vs. 10,3%,  $p = 0,010$ ), infekciju (26,1% vs. 15,4%,  $p = 0,030$ ), anemiju (16,7% vs. 6,6%,  $p = 0,010$ ) i EF LK  $\leq$  40% (30,4% vs. 19,9%,  $p = 0,044$ ). Bolesnici liječeni invazivno su češće imali više vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka prilikom prijema (140 [130–156] vs. 135 [120–150],  $p = 0,014$ ); (Tablica 19).

**Tablica 19.**

**Kliničke osobine bolesnika s NSTE-AKS-om obzirom na strategiju liječenja**

	ukupno (n = 274)	invazivna strategija (n = 136)	konzervativna strategija (n = 138)	p
SBP (mmHg)	140 [125–152]	140 [130–156]	135 [120–150]	0,014
DBP (mmHg)	80 [70–89]	80 [70–90]	80 [70–88]	0,481
srčana frekvencija (otkucaj/min)	77 [67–90]	72 [65–86]	80 [70–93]	0,006
FA <sup>1</sup>	80 (29,2%)	35 (25,7%)	45 (32,6%)	0,211
UA <sup>1</sup>	5 (1,8%)	3 (2,2%)	2 (1,4%)	0,640
LBBB <sup>2</sup>	30 (10,9%)	15 (11,0%)	15 (10,9%)	0,966
AS <sup>3</sup>	44 (16,1%)	14 (10,3%)	30 (21,7%)	0,010
AR <sup>3</sup>	3 (1,1%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	0,553
AVR	4 (1,5%)	1 (0,7%)	3 (2,2%)	0,321
MR <sup>3</sup>	28 (10,2%)	10 (7,4%)	18 (13,0%)	0,120
MS <sup>3</sup>	3 (1,1%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)	0,570
MVR	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,320
plućna hipertenzija <sup>4</sup>	6 (2,2%)	2 (1,5%)	4 (2,9%)	0,419
dilatacija uzlazne aorte	3 (1,1%)	2 (1,5%)	1 (0,7%)	0,553
EF LK $\leq$ 40% <sup>5</sup>	69 (25,2%)	27 (19,9%)	42 (30,4%)	0,044
KOPB	13 (4,7%)	3 (2,2%)	10 (7,3%)	0,050
astma	4 (1,5%)	3 (2,2%)	1 (0,7%)	0,307

PAB	6 (2,2%)	4 (2,9%)	2 (1,4%)	0,399
stenozna karotidnih arterija <sup>6</sup>	9 (3,3%)	4 (2,9%)	5 (3,6%)	0,751
infekcije	57 (20,8%)	21 (15,4%)	36 (26,1%)	0,030
anemija <sup>7</sup>	32 (11,7%)	9 (6,6%)	23 (16,7%)	0,010
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji je nedostajalo je po 3 (1,1%) SBP-ova i DBP-ova te 5 (1,8%) srčanih frekvencija. <sup>1</sup> Novonastala FA/UA ili u anamnezi. <sup>2</sup> Novonastali LBBB ili u anamnezi. <sup>3</sup> U analizu su uključene greške srčanih zalistaka (AS, AR, MR i MS) koje su umjerenog ili teškog stupnja. <sup>4</sup> Plućna hipertenzija umjerenog ili teškog stupnja. <sup>5</sup> EF LK izmjerena tijekom hospitalizacije. <sup>6</sup> Stenoza karotidnih arterija definirana je kao opstrukcija > 50%. <sup>7</sup> Anemija je definirana kao razina hemoglobina ≤ 100 g/L.				

#### 5.1.4. Farmakoterapija kod prijema

Veći udio bolesnika s NSTE-AKS-om je prije hospitalizacije uzimao antiagregacijsku terapiju (42,6% vs. 24,0%,  $p < 0,001$ ) u odnosu na bolesnike sa STEMI-jem, pretežito monoterapiju acetilsalicilnom kiselinom. Također su bolesnici s NSTE-AKS-om češće uzimali i ACE inhibitore ili ARB-ove (67,8% vs. 51,0%,  $p < 0,001$ ), beta blokatore (54,8% vs. 41,7%,  $p = 0,005$ ) te statine (39,3% vs. 21,1%,  $p < 0,001$ ); (Tablica 20).

<b>Tablica 20.</b>				
<b>Farmakoterapija prilikom prijema kod bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 474)	<b>STEMI</b> (n = 204)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 270)	<b>p</b>
antiagregacijska terapija	164 (34,6%)	49 (24,0%)	115 (42,6%)	< 0,001
SAPT	148 (31,2%)	43 (21,1%)	105 (38,9%)	< 0,001
DAPT	16 (3,4%)	6 (3,0%)	10 (3,7%)	0,649
ACE inhibitor/ARB	287 (60,5%)	104 (51,0%)	183 (67,8%)	< 0,001
BB	233 (49,2%)	85 (41,7%)	148 (54,8%)	0,005
statin	149 (31,4%)	43 (21,1%)	106 (39,3%)	< 0,001
OAK	78 (16,5%)	30 (14,7%)	48 (17,8%)	0,372
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji kod 14 (2,9%) bolesnika je nedostajao podatak o kroničnoj terapiji.				

Terapija prije prijema se u bolesnika sa STEMI-jem nije značajno razlikovala obzirom na strategiju kojom je bolesnik kasnije liječen (Tablica 21), dok su bolesnici s NSTE-AKS-om liječeni invazivnim pristupom u kroničnoj terapiji češće imali ACE inhibitor ili ARB (74,4% vs. 61,3%,  $p = 0,021$ ); (Tablica 22).

<b>Tablica 21.</b>				
<b>Farmakoterapija prilikom prijema kod bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 204)</b>	<b>invazivna strategija (n = 144)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 60)</b>	<b>p</b>
antiagregacijska terapija	49 (24,0%)	35 (24,3%)	14 (23,3%)	0,882
SAPT	43 (21,1%)	31 (21,5%)	12 (20,0%)	0,807
DAPT	6 (2,9%)	4 (2,8%)	2 (3,3%)	0,831
ACE inhibitor/ARB	104 (51,0%)	70 (48,6%)	34 (56,7%)	0,294
BB	85 (41,7%)	56 (38,9%)	29 (48,3%)	0,213
statin	43 (21,1%)	31 (21,5%)	12 (20,0%)	0,807
OAK	30 (14,7%)	22 (15,3%)	8 (13,3%)	0,721
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji kod 10 (4,7%) bolesnika je nedostajao podatak o kroničnoj terapiji.				

<b>Tablica 22.</b>				
<b>Farmakoterapija prilikom prijema kod bolesnika s NSTE-AKS-om obzirom na strategiju liječenja</b>				
	<b>ukupno (n = 270)</b>	<b>invazivna strategija (n = 133)</b>	<b>konzervativna strategija (n = 137)</b>	<b>p</b>
antiagregacijska terapija	115 (42,6%)	55 (41,4%)	60 (43,8%)	0,685
SAPT	105 (38,9%)	49 (36,8%)	56 (40,9%)	0,497
DAPT	10 (3,7%)	6 (4,5%)	4 (2,9%)	0,489
ACE inhibitor/ARB	183 (67,8%)	99 (74,4%)	84 (61,3%)	0,021
BB	148 (54,8%)	66 (49,6%)	82 (59,9%)	0,091
statin	106 (39,3%)	52 (39,1%)	54 (39,4%)	0,957
OAK	48 (17,8%)	21 (15,8%)	27 (19,7%)	0,400
Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji kod 4 (1,5%) bolesnika je nedostajao podatak o kroničnoj terapiji.				

## 5.2. Komplikacije akutnog koronarnog sindroma

Krvarenja iz gastrointestinalnog, urinarnog i respiratornog sustava zabilježena su u 2,9% bolesnika bez značajnih razlika u pojavnosti obzirom na vrstu AKS-a ( $p = 0,638$ ). Komplikacije kao što su ventrikularni septalni defekt, Dresslerov sindrom, srčana tamponada i ruptura slobodnog zida lijeve klijetke zabilježene su samo kod bolesnika sa STEMI-jem, a u istoj skupini bolesnika su češće ultrazvučno pronađeni aneurizma (5,6% vs. 1,1%,  $p = 0,004$ ) te tromb u lijevoj klijetki (3,7% vs. 0,7%,  $p = 0,020$ ). Kardiogeni šok (7,9% vs. 0,4%,  $p < 0,001$ ), defibrilacija zbog ventrikularne fibrilacije ili tahikardije (8,9% vs. 1,1%,  $p < 0,001$ ) i atrioventrikularni blok trećeg stupnja (7,0% vs. 0,4%,  $p < 0,001$ ) su češće komplicirali klinički tijek bolesnika sa STEMI-jem nego onih s NSTE-AKS-om (Tablica 23).

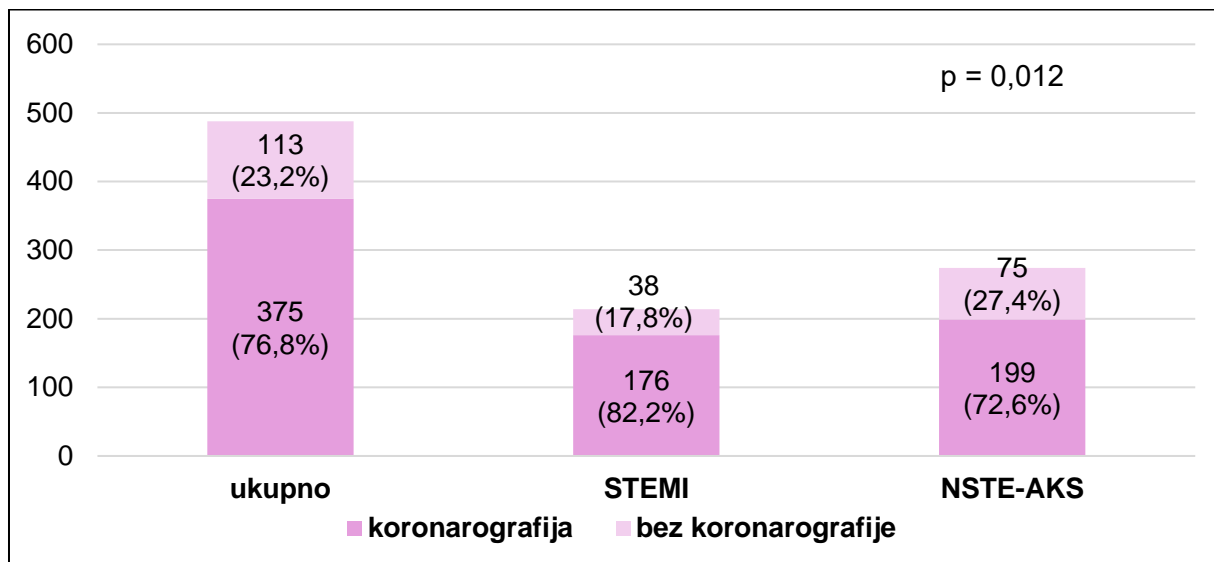
Kod 81,8% bolesnika se defibrilacija zbog malignih ventrikularnih aritmija odvila tijekom hospitalizacije, dok je u manjem broju bolesnika zabilježena tijekom izvanbolničkog zbrinjavanja. Kod 3,1% bolesnika je postavljen privremeni, dok je trajni elektrostimulator ugrađen kod 0,8% bolesnika zbog totalnog atrioventrikularnog bloka ili bradikardije. Ukupno je 2,3% bolesnika bilo je na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, dok se kod jednog bolesnika sa STEMI-jem ukazala potreba i za veno-arterijskom izvantjelesnom membranskom oksigenacijom.

<b>Tablica 23.</b>				
<b>Komplikacije akutnog koronarnog sindroma</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 488)	<b>STEMI</b> (n = 214)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 274)	<b>p</b>
krvarenje	14 (2,9%)	7 (3,3%)	7 (2,6%)	0,638
VSD	1 (0,2%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0,257
Dresslerov sindrom	1 (0,2%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	0,257
tamponada	3 (0,6%)	3 (1,4%)	0 (0,0%)	0,049
ruptura slobodnog zida LK-a	2 (0,4%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0,109
aneurizma LK-a	15 (3,1%)	12 (5,6%)	3 (1,1%)	0,004
muralni tromb u LK-u	10 (2,0%)	8 (3,7%)	2 (0,7%)	0,020
akutno srčano zatajenje	69 (14,1%)	26 (12,2%)	43 (15,7%)	0,265
kardiogeni šok	18 (3,7%)	17 (7,9%)	1 (0,4%)	< 0,001
defibrilacija zbog VT/VF	22 (4,5%)	19 (8,9%)	3 (1,1%)	< 0,001
totalni AV blok	16 (3,3%)	15 (7,0%)	1 (0,4%)	< 0,001
bradikardija	10 (2,0%)	7 (3,3%)	3 (1,1%)	0,092

## 5.3. Analiza koronarografije

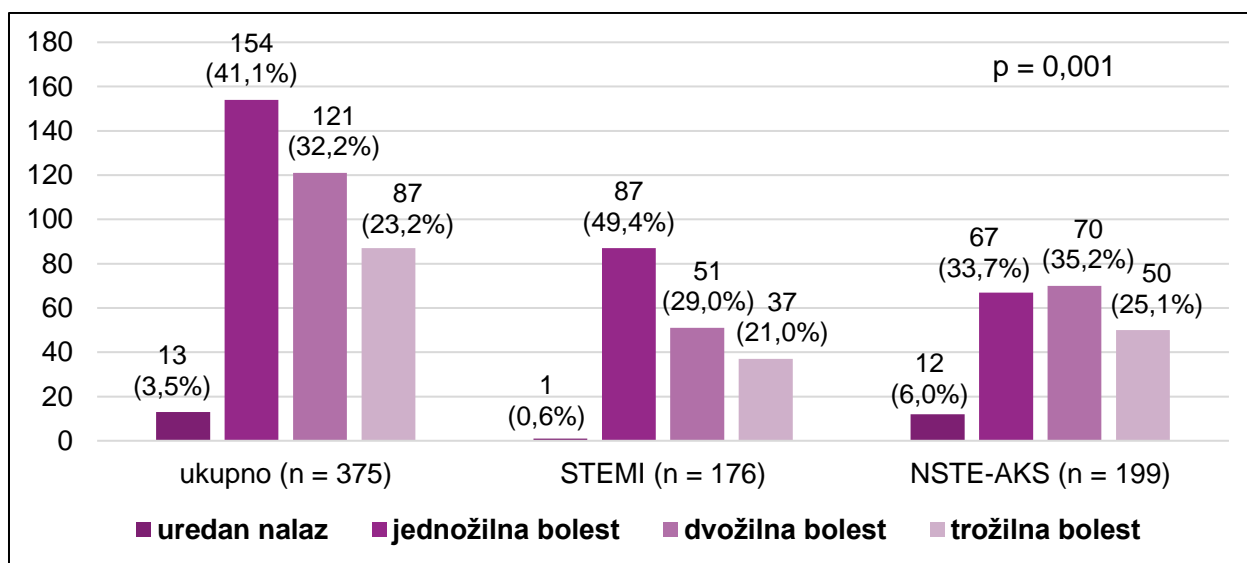
### 5.3.1. Rezultati koronarografije

Ukupno je 375 (76,8%) bolesnika podvrgnuto koronarografiji, češće oni sa STEMI-jem nego NSTEMI-om (82,2% vs. 72,6%,  $p = 0,012$ ); (Grafikon 7).



**Grafikon 7.** Udio bolesnika kod kojih je učinjena koronarografija obzirom na vrstu AKS-a

Prilikom analize rezultata koronarografije u obzir su uzete samo stenozе koronarnih arterija  $\geq 70\%$ . Kod svih bolesnika s AKS-om najčešći nalaz koronarografije je bila jednožilna (41,1%), a najrjeđi trožilna koronarna bolest (23,2%). Bolesnici sa STEMI-jem su najčešće imali jednožilnu koronarnu bolest (49,4%), dok je kod bolesnika s NSTEMI-om najčešći nalaz bila dvožilna koronarna bolest (35,2%); (Grafikon 8).



**Grafikon 8.** Rezultati koronarografije obzirom na vrstu AKS-a

### 5.3.2. Komplikacije koronarografije

Najčešća komplikacija vezana uz vaskularni pristup prilikom koronarografije i perkutane koronarne intervencije bio je hematoma podlaktice ili prepone (4,5%), a u dvoje bolesnika se zakomplicirao nastankom kompartment sindroma koji je zahtijevao kiruršku intervenciju. Troje bolesnika je imalo alergijsku reakciju na jodni kontrast koja se manifestirala kao egzantem (Tablica 24).

<b>Tablica 24.</b>				
<b>Komplikacije koronarografije kod bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>koronarografija</b> (n = 375)	<b>STEMI</b> (n = 176)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 199)	<b>p</b>
hematom <sup>1</sup>	17 (4,5%)	10 (5,7%)	7 (3,5%)	0,315
kompartiment sindrom <sup>1</sup>	2 (0,5%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	0,132
pseudoaneurizma <sup>1</sup>	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0,287
alergija na jodni kontrast	3 (0,8%)	1 (0,6%)	2 (1,0%)	0,636

<sup>1</sup>Hematom, kompartment sindrom ili pseudoaneurizma na mjestu punkcije.

### 5.4. Invazivna strategija liječenja

#### 5.4.1. Prediktori invazivne strategije liječenja

Prediktori koji su u univarijantnoj analizi imali  $p < 0,01$  uključeni su u daljnju obradu. Multivarijantna analiza je pokazala kako su umjereni ili teška aortna stenoza (OR = 0,43; 95% CI: 0,24–0,77;  $p = 0,005$ ), terapija beta blokatorom prije hospitalizacije (OR = 0,62; 95% CI: 0,41–0,92;  $p = 0,018$ ) i infekcija neposredno prije ili tijekom hospitalizacije (OR = 0,50; 95% CI: 0,31–0,82;  $p = 0,006$ ) bili nezavisni čimbenici koji su smanjili vjerojatnost odabira invazivne strategije liječenja kod svih bolesnika s AKS-om (Tablica 25).

<b>Tablica 25.</b>				
<b>Rezultati logističke regresije utjecaja nezavisnih čimbenika na izbor invazivne strategije liječenja kod svih bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
spol (ženski)	0,716	0,485	1,056	0,092
HLP	1,360	0,913	2,028	0,131
AS <sup>1</sup>	0,431	0,241	0,771	0,005
preboljeni CVI	0,713	0,377	1,348	0,298
BB <sup>2</sup>	0,623	0,421	0,922	0,018

infekcija	0,502	0,307	0,819	0,006
anemija <sup>3</sup>	0,556	0,305	1,015	0,056
EF LK ≤ 40%	0,711	0,467	1,083	0,112
akutno srčano zatajenje	0,803	0,457	1,412	0,446
<sup>1</sup> Umjerena ili teška aortna stenoza. <sup>2</sup> Kronična farmakoterapija (prije hospitalizacije). <sup>3</sup> Anemija je definirana kao razina hemoglobina ≤ 100 g/L.				

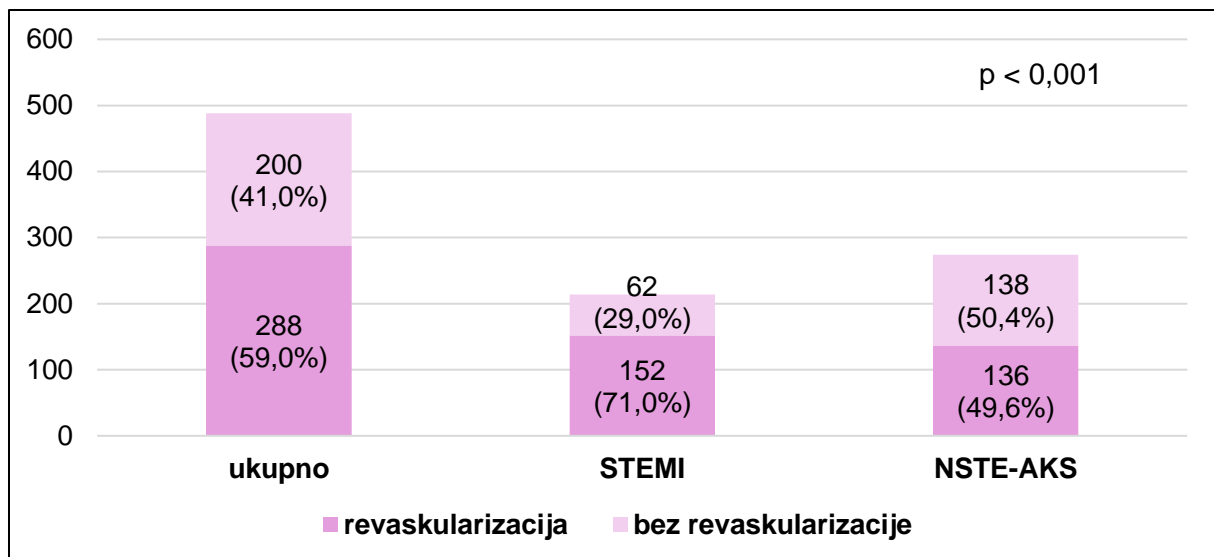
Kod bolesnika s NSTE-AKS-om su ženski spol (OR = 0,52; 95% CI: 0,30–0,90; p = 0,020), umjerena ili teška aortna stenoza (OR = 0,43; 95% CI: 0,20–0,90; p = 0,025) i anemija definirana kao koncentracija hemoglobina ≤ 100 g/L (OR = 0,41; 95% CI: 0,17–0,99; p = 0,048) bili prediktori koji su negativno utjecali na odabir invazivnog pristupa liječenju (Tablica 26).

<b>Tablica 26.</b>				
<b>Rezultati logističke regresije utjecaja nezavisnih čimbenika na izbor invazivne strategije liječenja kod bolesnika s NSTE-AKS-om</b>				
	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
spol (ženski)	0,518	0,298	0,900	0,020
HLP	1,398	0,789	2,477	0,250
AS <sup>1</sup>	0,425	0,202	0,896	0,025
KOPB	0,252	0,063	1,013	0,052
preboljeni CVI	0,532	0,205	1,381	0,194
hs-cTn > 99. percentile	0,944	0,414	2,156	0,892
ACE inhibitor/ARB <sup>2</sup>	1,653	0,913	2,991	0,097
BB <sup>2</sup>	0,582	0,337	1,007	0,053
infekcija	0,669	0,338	1,323	0,248
anemija <sup>3</sup>	0,407	0,168	0,991	0,048
EF LK ≤ 40%	0,581	0,304	1,111	0,101
akutno srčano zatajenje	0,713	0,319	1,591	0,408
<sup>1</sup> Umjerena ili teška aortna stenoza. <sup>2</sup> Kronična farmakoterapija (prije hospitalizacije). <sup>3</sup> Anemija je definirana kao razina hemoglobina ≤ 100 g/L.				

#### 5.4.2. Analiza invazivne strategije liječenja

Invazivnom strategijom je liječeno 288 (59,0%) bolesnika s AKS-om. Bolesnici sa STEMI-jem češće su liječeni invazivnim pristupom u odnosu na one s NSTE-AKS-om (71,0% vs. 49,6%, p < 0,001); (Grafikon 9).





**Grafikon 9.** Udio revaskulariziranih bolesnika obzirom na vrstu AKS-a

Od ukupno 288 bolesnika koji su revaskularizirani, kod 286 (99,3%) je provedena perkutana koronarna intervencija, dok su kod dvoje (0,7%) bolesnika koronarne arterije kirurški premoštene. Tijekom PCI-a su u 95,1% slučajeva korišteni stentovi koji otpuštaju lijek (DES); (Tablica 27).

<b>Tablica 27.</b>			
<b>Analiza invazivne strategije liječenja</b>			
	<b>ukupno</b> (n = 288)	<b>STEMI</b> (n = 152)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 136)
PCI <sup>1</sup>	286 (99,3%)	152 (100,0%)	134 (98,5%)
DES	272 (95,1%)	143 (94,1%)	129 (96,3%)
1	157 (57,7%)	86 (60,1%)	71 (55,0%)
2	76 (28,0%)	36 (25,2%)	40 (31,0%)
≥ 3	39 (14,3%)	21 (14,7%)	18 (14,0%)
DCB	11 (3,8%)	6 (3,9%)	5 (3,7%)
1	10 (90,9%)	5 (83,3%)	5 (100,0%)
2	1 (9,1%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
BMS	10 (3,5%)	8 (5,3%)	2 (1,5%)
1	6 (60,0%)	4 (50,0%)	2 (100,0%)
2	3 (30,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)
3	1 (10,0%)	1 (12,5%)	0 (0,0%)
CABG <sup>2</sup>	2 (0,7%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)

<sup>1</sup>Kod 5 bolesnika učinjen je PCI DES + DCB, a kod 2 PCI DES + BMS.  
<sup>2</sup>Kod jednog bolesnika je učinjeno jednostruko, a kod drugog četverostruko premoštenje koronarnih arterija.

## 5.5. Otpusna farmakoterapija

Bolesnici sa STEMI-jem su nakon hospitalizacije češće liječeni antiagregacijskom terapijom (97,7% vs. 91,2%,  $p = 0,021$ ) i statinima (97,8% vs. 91,6%,  $p = 0,006$ ) u odnosu na bolesnike s NSTE-AKS-om, dok se učestalost primjene druge terapije nije razlikovala između ovih skupina (Tablica 28).

<b>Tablica 28.</b>				
<b>Otpusna farmakoterapija kod bolesnika s AKS-om</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 445)	<b>STEMI</b> (n = 183)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 262)	<b>p</b>
antiagregacijska terapija	416 (93,5%)	177 (96,7%)	239 (91,2%)	0,021
SAPT	132 (29,7%)	39 (21,3%)	93 (35,5%)	0,001
DAPT	284 (63,8%)	138 (75,4%)	146 (55,7%)	< 0,001
ACE inhibitor/ARB	342 (76,9%)	133 (72,7%)	209 (79,8%)	0,081
BB	355 (79,8%)	138 (75,4%)	217 (82,8%)	0,055
statin	419 (94,2%)	179 (97,8%)	240 (91,6%)	0,006
OAK	121 (27,2%)	54 (29,5%)	67 (25,6%)	0,359
Tijekom hospitalizacije umrla su 43 (8,8%) bolesnika s AKS-om.				

Bolesnici liječeni konzervativnim pristupom su nakon otpusta rjeđe dobili antiagregacijsku terapiju u odnosu na one liječene invazivnom strategijom (STEMI: 88,9% vs. 99,3%,  $p < 0,001$ ; NSTE-AKS: 81,9% vs. 100,0%,  $p < 0,001$ ). Bolesnici s NSTE-AKS-om koji su liječeni konzervativno su češće dobili SAPT nego DAPT. Bolesnici sa STEMI-jem liječeni invazivnim pristupom češće su dobili statin (99,3% vs. 93,3%,  $p = 0,018$ ), dok su oni s NSTE-AKS-om liječeni invazivnom strategijom češće dobili ACE inhibitor ili ARB (85,9% vs. 73,2%,  $p = 0,011$ ) u odnosu na skupinu liječenu konzervativnim pristupom (Tablice 29 i 30).

**Tablica 29.****Otpusna farmakoterapija kod bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju liječenja**

	ukupno (n = 183)	invazivna strategija (n = 138)	konzervativna strategija (n = 45)	p
antiagregacijska terapija	177 (96,7%)	137 (99,3%)	40 (88,9%)	< 0,001
SAPT	39 (21,3%)	20 (14,5%)	19 (42,2%)	< 0,001
DAPT	138 (75,4%)	117 (84,8%)	21 (46,7%)	< 0,001
ACE inhibitor/ARB	133 (72,7%)	102 (73,9%)	31 (68,9%)	0,511
BB	138 (75,4%)	103 (74,6%)	35 (77,8%)	0,671
statin	179 (97,8%)	137 (99,3%)	42 (93,3%)	0,018
OAK	54 (29,5%)	37 (26,8%)	17 (37,8%)	0,161

Tijekom hospitalizacije umrlo je 31 (14,5%) bolesnika sa STEMI-jem.

**Tablica 30.****Otpusna farmakoterapija kod bolesnika s NSTE-AKS-om obzirom na strategiju liječenja**

	ukupno (n = 262)	invazivna strategija (n = 135)	konzervativna strategija (n = 127)	p
antiagregacijska terapija	239 (91,2%)	135 (100,0%)	104 (81,9%)	< 0,001
SAPT	93 (35,5%)	15 (11,1%)	78 (61,4%)	< 0,001
DAPT	146 (55,7%)	120 (88,9%)	26 (20,5%)	< 0,001
ACE inhibitor/ARB	209 (79,8%)	116 (85,9%)	93 (73,2%)	0,011
BB	217 (82,8%)	111 (82,2%)	106 (83,5%)	0,790
statin	240 (91,6%)	128 (94,8%)	112 (88,2%)	0,053
OAK	67 (25,6%)	30 (22,2%)	37 (29,1%)	0,200

Tijekom hospitalizacije umrlo je 12 (4,4%) bolesnika s NSTE-AKS-om.

## 5.6. Ishodi

### 5.6.1. Primarni i sekundarni ishodi

Tijekom šestomjesečnog praćenja, primarni ishod, odnosno smrt bilo kojeg uzroka, nastupila je kod 123 (25,2%) bolesnika. U skupini sa STEMI-jem umrlo je 67 (31,3%), dok je u skupini s NSTE-AKS-om umrlo 56 bolesnika (20,4%); ( $p = 0,006$ ). Smrtnost tijekom hospitalizacije i tijekom prvih mjesec dana praćenja je također statistički značajno veća u

skupini bolesnika sa STEMI-jem ( $p < 0,001$ ). Tijekom šest mjeseci praćenja 12 (2,5%) bolesnika se prezentiralo s reinfarktom miokarda, dok je njih 7 (1,4%) imalo CVI. Sekundarni ishodi se nisu statistički razlikovali obzirom na vrstu AKS-a (Tablica 31).

<b>Tablica 31.</b>				
<b>Primarni i sekundari ishodi u bolesnika s AKS-om obzirom na vrstu:</b>				
<b>STEMI i NSTE-AKS</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 488)	<b>STEMI</b> (n = 214)	<b>NSTE-AKS</b> (n = 274)	<b>p</b>
smrt				
intrahospitalna	43 (8,8%)	31 (14,5%)	12 (4,4%)	< 0,001
tijekom 30 dana praćenja	75 (15,4%)	51 (23,8%)	24 (8,8%)	< 0,001
tijekom 6 mjeseci praćenja	123 (25,2%)	67 (31,3%)	56 (20,4%)	0,006
reinfarkt miokarda <sup>1</sup>	12 (2,5%)	3 (1,4%)	9 (3,3%)	0,183
CVI <sup>1</sup>	7 (1,4%)	3 (1,4%)	4 (1,5%)	0,957

<sup>1</sup>Reinfarkt miokarda ili CVI tijekom 6 mjeseci praćenja.

Učestalost primarnog ishoda obzirom na strategiju liječenja se značajno razlikovala i kod bolesnika sa STEMI-jem i kod bolesnika s NSTE-AKS-om. Invazivni pristup liječenju bio je povezan s manjom intrahospitalnom (STEMI: 9,2% vs. 27,4%,  $p < 0,001$ ; NSTE-AKS: 0,7% vs. 8,0%,  $p = 0,003$ ), jednomjesečnom (STEMI: 18,4% vs. 37,1%,  $p = 0,004$ ; NSTE-AKS: 2,2% vs. 15,2%,  $p < 0,001$ ) i smrtnošću tijekom šest mjeseci praćenja (STEMI: 25,7% vs. 45,2%,  $p = 0,005$ ; NSTE-AKS: 8,1% vs. 32,6%,  $p < 0,001$ ). Strategija liječenja nije utjecala na pojavnosti sekundarnih ishoda (Tablice 32 i 33).

<b>Tablica 32.</b>				
<b>Primarni i sekundari ishodi u bolesnika sa STEMI-jem obzirom na strategiju</b>				
<b>liječenja: invazivna i konzervativna</b>				
	<b>ukupno</b> (n = 214)	<b>invazivna</b> <b>strategija</b> (n = 152)	<b>konzervativna</b> <b>strategija</b> (n = 62)	<b>p</b>
smrt				
intrahospitalna	31 (14,5%)	14 (9,2%)	17 (27,4%)	< 0,001
tijekom 30 dana praćenja	51 (23,8%)	28 (18,4%)	23 (37,1%)	0,004
tijekom 6 mjeseci praćenja	67 (31,3%)	39 (25,7%)	28 (45,2%)	0,005
reinfarkt miokarda <sup>1</sup>	3 (1,4%)	2 (1,3%)	1 (1,6%)	0,867
CVI <sup>1</sup>	3 (1,4%)	3 (2,0%)	0 (0,0%)	0,265

<sup>1</sup>Reinfarkt miokarda ili CVI tijekom 6 mjeseci praćenja.

**Tablica 33.****Primarni i sekundari ishodi u bolesnika s NSTE-AKS-om obzirom na strategiju liječenja: invazivna i konzervativna**

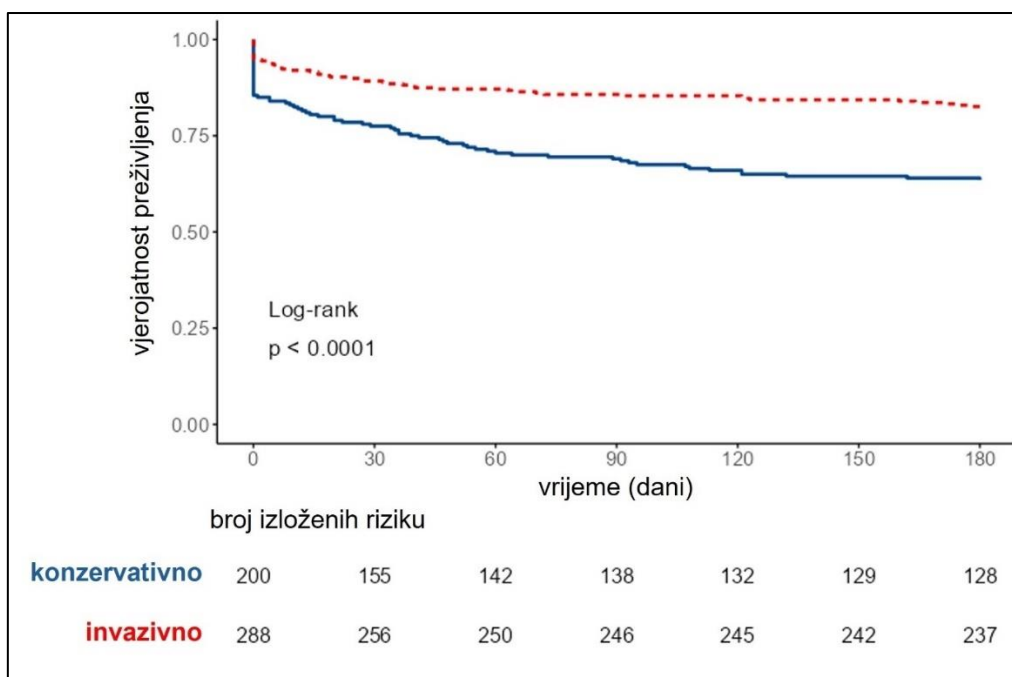
	ukupno (n = 274)	invazivna strategija (n = 136)	konzervativna strategija (n = 138)	p
smrt				
intrahospitalna	12 (4,4%)	1 (0,7%)	11 (8,0%)	0,003
tijekom 30 dana praćenja	24 (8,8%)	3 (2,2%)	21 (15,2%)	< 0,001
tijekom 6 mjeseci praćenja	56 (20,4%)	11 (8,1%)	45 (32,6%)	< 0,001
reinfarkt miokarda <sup>1</sup>	9 (3,3%)	6 (4,4%)	3 (2,2%)	0,299
CVI <sup>1</sup>	4 (1,5%)	1 (0,7%)	3 (2,2%)	0,321

<sup>1</sup>Reinfarkt miokarda ili CVI tijekom 6 mjeseci praćenja.

**5.6.2. Analiza preživljenja****5.6.2.1. Kaplan-Meierove krivulje preživljenja**

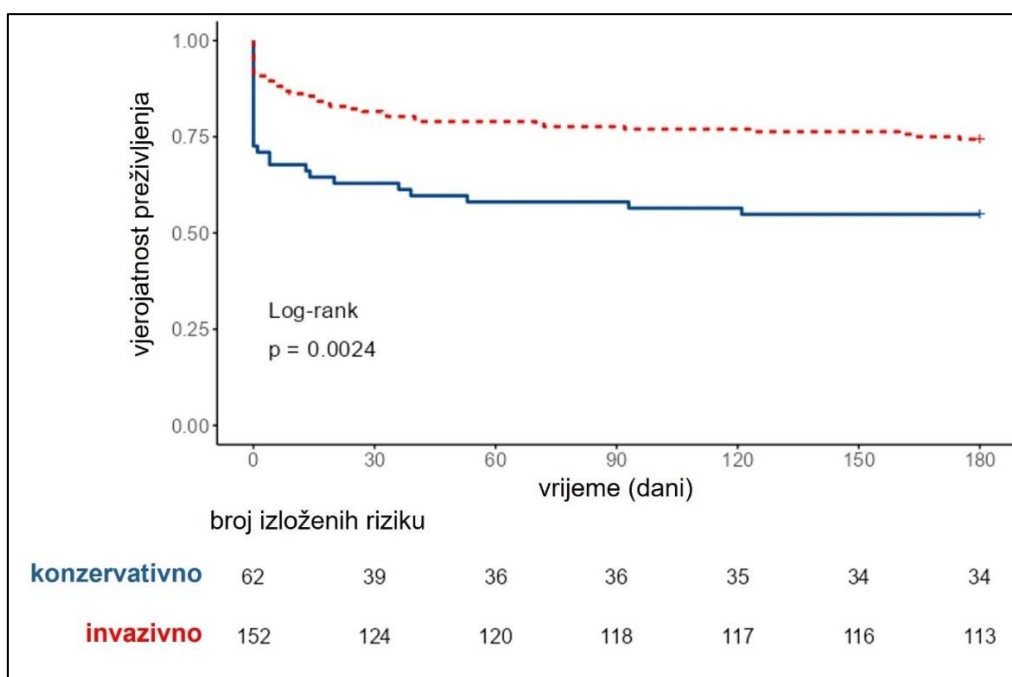
Kaplan-Meierova analiza prikazuje značajne razlike u preživljenju između bolesnika liječenih invazivnom strategijom u usporedbi s konzervativnom tijekom šestomjesečnog praćenja neovisno o vrsti AKS-a (AKS:  $p < 0,0001$ ; STEMI: 0,0024; NSTE-AKS:  $p < 0,0001$ ). Medijan preživljenja nije dosegnut ni u jednoj skupini.

Kod svih bolesnika s AKS-om, tromjesečno preživljenje u skupini s invazivnom strategijom je iznosilo 85,7% (95% CI: 81,8%–89,9%), u usporedbi s 69,0% (95% CI: 62,9%–75,7%) u skupini s konzervativnom strategijom liječenja. Šestomjesečno preživljenje je bilo 82,6% (95% CI: 78,3%–87,1%) za bolesnike podvrgnute invazivnoj strategiji, dok je za one u kojih je provedena konzervativna strategija liječenja iznosilo 63,5% (95% CI: 57,2%–70,5%); (Grafikon 10).



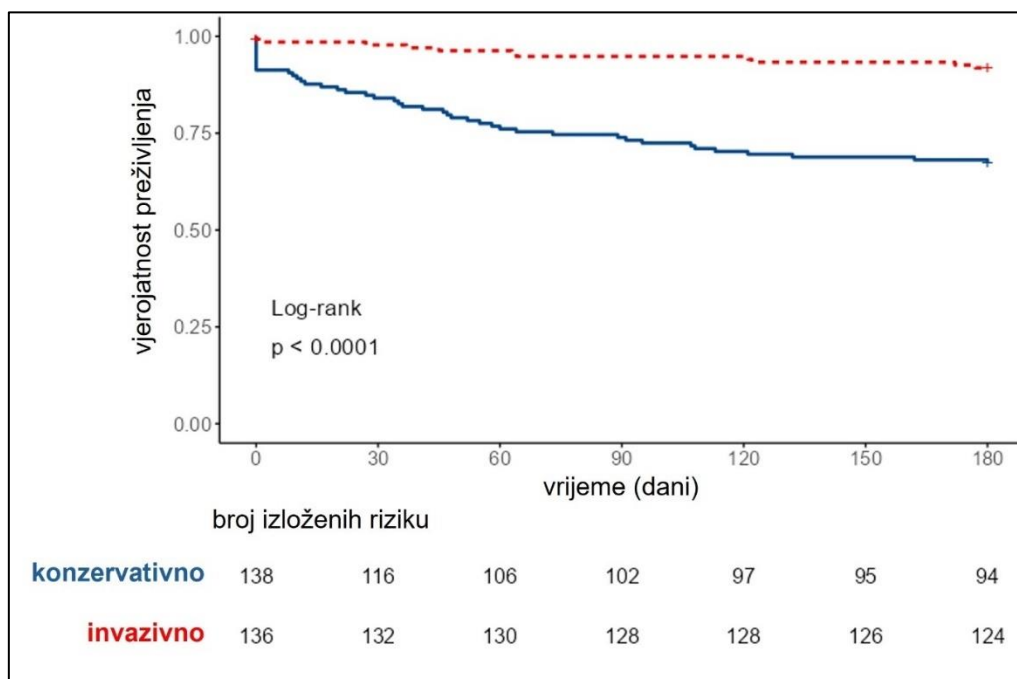
**Grafikon 10.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja kod svih bolesnika s AKS-om: usporedba invazivnog i konzervativnog pristupa liječenju

Tromjesečno preživljenje kod bolesnika sa STEMI-jem koji su liječeni invazivno iznosilo je 77,6% (95% CI: 71,3%–84,5%), u usporedbi s 58,1% (95% CI: 47,0%–71,7%) u skupini koja je liječena konzervativnom strategijom. Šestomjesečno preživljenje je bilo 74,3% (95% CI: 67,7%–81,6%) za invazivnu strategiju, dok je za konzervativnu strategiju iznosilo 54,8% (95% CI: 43,8%–68,7%); (Grafikon 11).



**Grafikon 11.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja kod bolesnika sa STEMI-jem: usporedba invazivnog i konzervativnog pristupa liječenju

Kod bolesnika s NSTE-AKS-om je tromjesečno preživljenje iznosilo 94,8% (95% CI: 91,2%–98,6%) ako su bili liječeni invazivnim pristupom, odnosno 73,9% (95% CI: 66,9%–81,6%) ako su bili liječeni konzervativnim pristupom. Šestomjesečno preživljenje je u skupini liječenoj invazivnom strategijom iznosilo 91,9% (95% CI: 87,4%–96,6%), a u skupini liječenoj konzervativnim pristupom 67,4% (95% CI: 60,0%–75,7%); (Grafikon 12).



**Grafikon 12.** Kaplan-Meierova krivulja preživljenja kod bolesnika s NSTE-AKS-om: usporedba invazivnog i konzervativnog pristupa liječenju

### 5.6.2.2. Coxova regresijska analiza preživljenja

Nakon selekcije varijabli koje su u univarijabilnoj analizi imale  $p < 0,10$ , Coxovom multivarijabilnom regresijskom analizom utvrđeno je da su invazivna strategija liječenja (HR = 0,54; 95% CI: 0,33–0,89;  $p = 0,016$ ) i terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima (HR = 0,46; 95% CI: 0,28–0,73;  $p = 0,001$ ) nezavisni prediktori koji pozitivno utječu na preživljenje kod svih bolesnika s AKS-om. Dijabetes tipa 2 (HR = 1,96; 95% CI: 1,24–3,11;  $p = 0,004$ ), fibrilacija atrijska (HR = 2,39; 95% CI: 1,31–4,37;  $p = 0,004$ ), kronična bubrežna bolest (HR = 1,65; 95% CI: 1,02–2,66;  $p = 0,042$ ), EF LK  $\leq 40\%$  (HR = 1,83; 95% CI: 1,15–2,91;  $p = 0,010$ ) i kardiogeni šok za vrijeme hospitalizacije (HR = 5,24; 95% CI: 1,21–22,70;  $p = 0,027$ ) su se pokazali kao čimbenici koji negativno utječu na šestomjesečno preživljenje (Tablica 34, Grafikon 13).

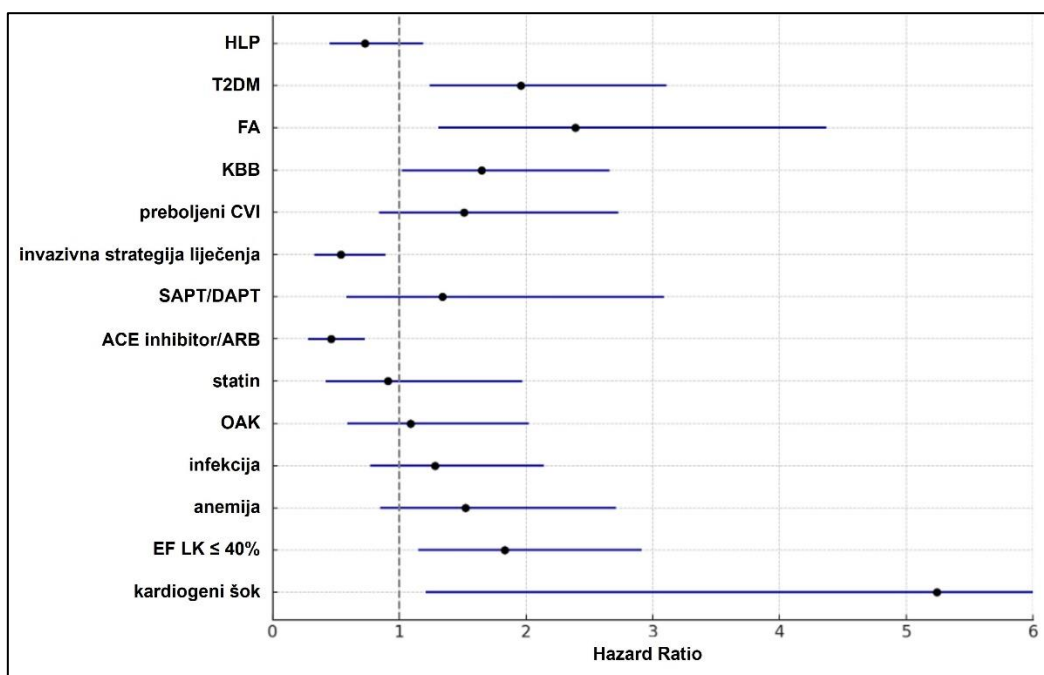
**Tablica 34.**

**Coxov regresijski model preživljenja kod svih bolesnika s AKS-om**

	univarijabilna analiza				multivarijabilna analiza			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
HDL	0,62	0,39	0,98	0,042	0,73	0,45	1,19	0,214
T2DM	1,99	1,28	3,09	0,002	1,96	1,24	3,11	0,004
FA	2,10	1,36	3,26	0,001	2,39	1,31	4,37	0,004
KBB	2,50	1,60	3,90	< 0,001	1,65	1,02	2,66	0,042
preboljeni CVI	2,25	1,29	3,95	0,005	1,51	0,84	2,73	0,170
invazivna strategija liječenja	0,47	0,30	0,73	0,001	0,54	0,33	0,89	0,016
SAPT/DAPT <sup>1</sup>	0,53	0,26	1,11	0,092	1,34	0,58	3,09	0,491
ACE inhibitor/ARB <sup>1</sup>	0,33	0,21	0,50	< 0,001	0,46	0,28	0,73	0,001
statin <sup>1</sup>	0,49	0,23	1,01	0,054	0,91	0,42	1,97	0,813
OAK <sup>1</sup>	1,75	1,12	2,75	0,014	1,09	0,59	2,02	0,784
infekcija	2,19	1,13	3,51	0,001	1,28	0,77	2,14	0,339
anemija <sup>2</sup>	2,60	1,54	4,38	< 0,001	1,52	0,85	2,71	0,161
EF LK ≤ 40%	1,99	1,29	3,09	0,002	1,83	1,15	2,91	0,010
kardiogeni šok	4,34	1,07	17,67	0,040	5,24	1,21	22,70	0,027

<sup>1</sup>Otpusna farmakoterapija.

<sup>2</sup>Anemija je definirana kao razina hemoglobina < 100 g/L.



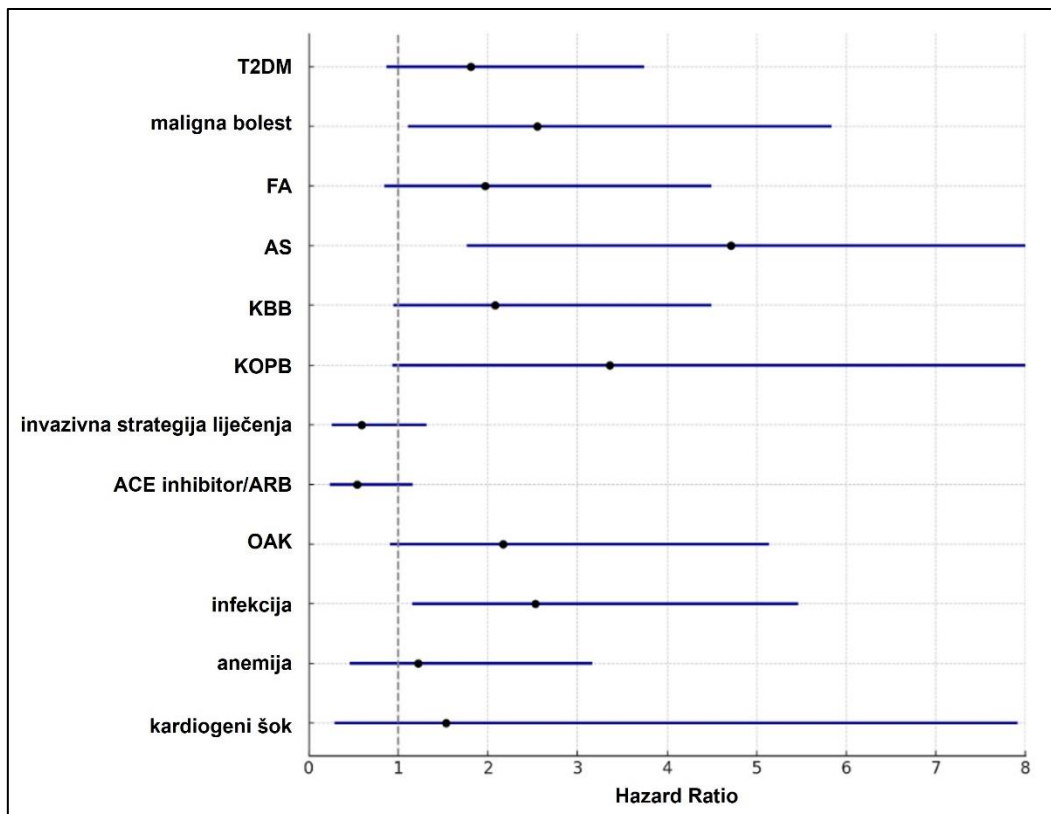
**Grafikon 13.** Grafički prikaz Coxovog regresijskog modela preživljenja kod svih bolesnika s AKS-om



Aktivna maligna bolest ili u remisiji (HR = 2,55; 95% CI: 1,12–5,82; p = 0,026), umjerena ili teška aortna stenoza (HR = 4,71; 95% CI: 1,78–12,42; p = 0,002) i infekcija tijekom hospitalizacije (HR = 2,53; 95% CI: 1,17–5,45; p = 0,018) su se pokazali kao negativni prediktori šestomjesečnog preživljenja u bolesnika sa STEMI-jem. U multivarijabilnoj analizi invazivna strategija liječenja (HR = 0,59; 95% CI: 0,27–1,30; p = 0,192) nije bila povezana sa statistički značajnim smanjenjem šestomjesečne smrtnosti u bolesnika sa STEMI-jem (Tablica 35, Grafikon 14).

<b>Tablica 35.</b>								
<b>Coxov regresijski model preživljenja kod bolesnika sa STEMI-jem</b>								
	univarijabilna analiza				multivarijabilna analiza			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
T2DM	1,93	1,01	3,68	0,045	1,81	0,88	3,73	0,106
maligna bolest <sup>1</sup>	2,71	1,39	5,31	0,004	2,55	1,12	5,82	0,026
FA	2,65	1,40	5,01	0,003	1,97	0,86	4,48	0,107
AS <sup>2</sup>	4,04	1,85	8,84	< 0,001	4,71	1,78	12,42	0,002
KBB	2,84	1,47	5,49	0,002	2,08	0,96	4,48	0,063
KOPB	4,89	1,73	13,80	0,003	3,36	0,95	11,89	0,060
invazivna strategija liječenja	0,68	0,34	1,35	0,267	0,59	0,27	1,30	0,192
ACE inhibitor/ARB <sup>3</sup>	0,51	0,27	0,99	0,045	0,54	0,25	1,14	0,107
OAK <sup>3</sup>	2,71	1,43	5,13	0,002	2,17	0,92	5,12	0,077
infekcija	2,69	1,36	5,33	0,005	2,53	1,17	5,45	0,018
anemija <sup>4</sup>	2,21	0,97	5,02	0,058	1,22	0,47	3,15	0,681
kardiogeni šok	3,56	0,86	14,80	0,081	1,53	0,30	7,90	0,609

<sup>1</sup>Aktivna maligna bolest ili u anamnezi.  
<sup>2</sup>Umjerena ili teška aortna stenoza.  
<sup>3</sup>Otpusna farmakoterapija.  
<sup>4</sup>Anemija je definirana kao razina hemoglobina < 100 g/L.



**Grafikon 14.** Grafički prikaz Coxovog regresijskog modela preživljenja kod bolesnika sa STEMI-jem

Multivarijabilnom regresijskom analizom su invazivna strategija liječenja (HR = 0,33; 95% CI: 0,16–0,69; p = 0,003) i otpusna terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima (HR = 0,34; 95% CI: 0,17–0,67; p = 0,002) pokazali pozitivnu povezanost s preživljenjem bolesnika s NSTEMI-om, dok je dijabetes tipa 2 (HR = 2,11; 95% CI: 1,14–3,89; p = 0,017) pokazao negativan utjecaj na preživljenje ove skupine bolesnika (Tablica 36, Grafikon 15).

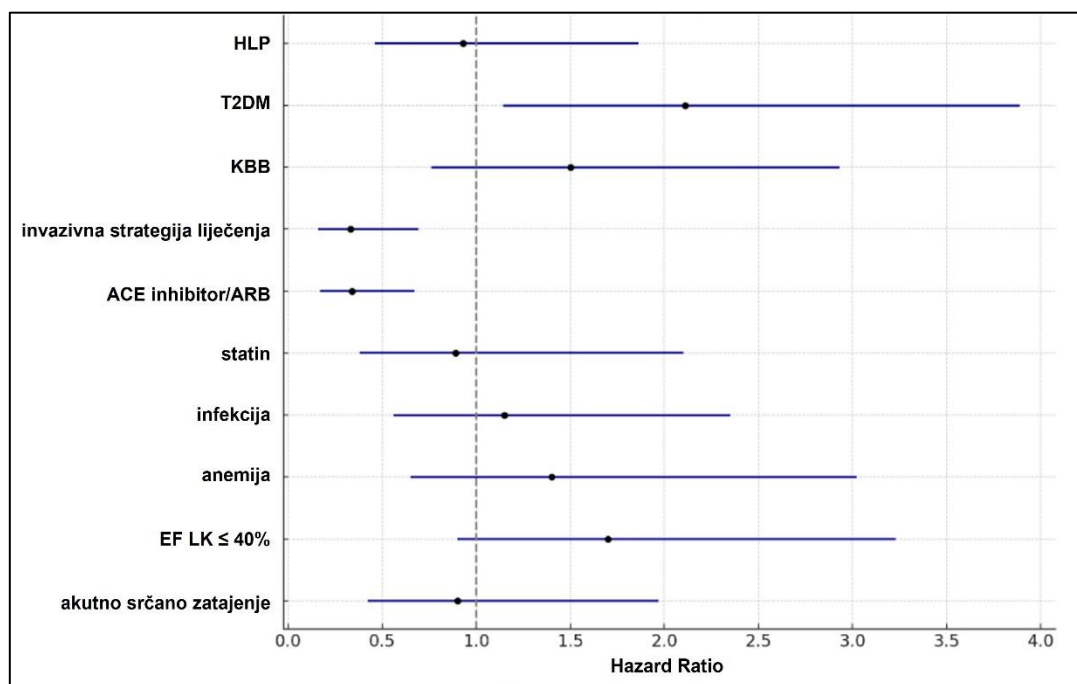
**Tablica 36.**

**Coxov regresijski model preživljenja kod bolesnika s NSTE-AKS-om**

	univarijabilna analiza				multivarijabilna analiza			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
HDL	0,57	0,30	1,08	0,084	0,93	0,46	1,86	0,834
T2DM	2,06	1,13	3,75	0,019	2,11	1,14	3,89	0,017
KBB	2,41	1,32	4,41	0,004	1,50	0,76	2,93	0,240
invazivna strategija liječenja	0,25	0,12	0,51	< 0,001	0,33	0,16	0,69	0,003
ACE inhibitor/ARB <sup>1</sup>	0,22	0,12	0,40	< 0,001	0,34	0,17	0,67	0,002
statin <sup>1</sup>	0,41	0,18	0,92	0,030	0,89	0,38	2,10	0,789
infekcija	1,93	1,00	3,69	0,048	1,15	0,56	2,35	0,712
anemija <sup>2</sup>	3,01	1,52	5,98	0,002	1,40	0,65	3,02	0,392
EF LK ≤ 40%	2,19	1,19	4,04	0,012	1,70	0,90	3,23	0,104
akutno srčano zatajenje	2,07	1,05	4,12	0,037	0,90	0,42	1,97	0,801

<sup>1</sup>Otpusna farmakoterapija.

<sup>2</sup>Anemija je definirana kao razina hemoglobina < 100 g/L.



**Grafikon 15.** Grafički prikaz Coxovog regresijskog modela preživljenja kod bolesnika s NSTE-AKS-om

## 6. RASPRAVA

Ovo istraživanje je provedeno kako bi se analizirali terapijski pristupi kod bolesnika  $\geq$  80 godina s AKS-om obzirom na vrstu (STEMI i NSTE-AKS) te utjecaj strategije liječenja (invazivna i konzervativna) na primarne i sekundarne ishode tijekom 6 mjeseci praćenja. Naime, unatoč ESC i ACC/AHA smjernicama koje preporučuju iste terapijske algoritme kod bolesnika s AKS-om neovisno o dobi, u praksi se često odustaje od invazivnog pristupa kod starijih bolesnika (1,89). Postoji više razlog zašto se kliničari često ne odlučuju za revaskularizaciju. Visoka životna dob i reducirane fiziološke funkcije nalaze se među isključnim kriterijima mnogih RCT-ova zbog čega nedostaje dovoljno dokaza o učinkovitosti i sigurnosti invazivnog pristupa kod starijih bolesnika (90). Također, karakteristike ove populacije, kao što su multimorbiditet, krhkost i gerijatrijski sindrom, dodatni su razlog zbog kojih se stariji bolesnici ne uključuju u istraživanja i koji liječnike kod individualne procijene često navodi na konzervativni modalitet liječenja. Osim toga, kod starijih bolesnika je veća učestalost IM-a tipa 2, lezije koronarnih arterija su mnogo kompleksnije i veći je rizik od krvarenja pa postoji dodatan oprez prilikom odabira invazivne strategije (53,91,92).

### 6.1. AKS (STEMI vs. NSTE-AKS)

U istraživanje smo uključili 488 bolesnika  $\geq$  80 godina koji su u petogodišnjem razdoblju primljeni u Klinički bolnički centar Zagreb pod dijagnozom AKS-a. Bolesnika sa STEMI-jem je bilo 43,9%, dok ih je 56,1% imalo NSTE-AKS. Medijan dobi je iznosio 84 [82–87] godine za sve bolesnike s AKS-om, a između ovih dviju skupina obzirom na vrstu AKS-a nije bilo značajne starosne razlike ( $p = 0,861$ ). Žene su činile 50,2% svih bolesnika. Tri petine bolesnika sa STEMI-jem su bile žene, dok su gotovo tri petine onih s NSTE-AKS-om bili muškarci ( $p < 0,001$ ). Od čimbenika rizika preboljeni IM, prethodna perkutana ili kardiokirurška revaskularizacija miokarda, HLP, AS i LBBB značajno su bili učestaliji kod bolesnika s dijagnosticiranim NSTE-AKS-om, kao i više vrijednosti SBP-a prilikom prijema. Laboratorijskom evaluacijom u bolesnika sa STEMI-jem su izmjerene više vrijednosti trombocita, NT-proBNP-a, LDL-kolesterola i CRP-a, dok je ultrazvučnom obradom tijekom hospitalizacije utvrđen i veći broj bolesnika s reduciranom EF LK u istoj skupini. Bolesnici s NSTE-AKS-om su češće u svojoj kroničnoj farmakoterapiji imali sve promatrane lijekove osim OAK-a.

Podaci o raspodjeli bolesnika obzirom na vrstu AKS-a slažu se s onima koje donosi Euroheart ACS čiji rezultati pokazuju tendenciju porasta udjela NSTE-AKS s porastom dobi. Tako se u dobnoj skupini  $\geq$  75 godina 58,9% bolesnika prezentiralo s NSTE-AKS-om. Također

se prati trend izjednačavanja omjera između muške i ženske populacije u višim dobnim skupinama. Žene čine manje od 20% bolesnika hospitaliziranih zbog AKS-a u populaciji < 55 godina, dok je u populaciji ≥ 85 godina taj udio veći od 55%. Iako je u našoj analizi bila značajna razlika u raspodjeli između spolova gledajući posebno svaku vrstu AKS-a, rezultati Euroheart ACS-a pokazuju podjednaku raspodjelu ženskih i muških bolesnika u skupini s elevacijom i u skupini bez elevacije ST-segmenta u EKG-u (93).

U našoj kohorti su komplikacije očekivano češće bile u bolesnika sa STEMI-jem, a najčešća je bila formiranje aneurizme LK-a. Također su kardiogeni šok, maligne ventrikularne aritmije i totalni AV blok dominantno komplicirali tijekom u istoj skupini bolesnika, dok je akutno srčano zatajenje, iako ne statistički značajno, češće bilo kod bolesnika s NSTE-AKS-om. U 2,9% bolesnika je zabilježeno krvarenje iz probavnog, mokraćnog ili dišnog sustava koje se nije razlikovalo između skupina obzirom na vrstu AKS-a, kao što nije bilo ni razlike gledajući sve bolesnike obzirom na strategiju liječenja (invazivna vs. konzervativna: 2,5% vs. 2,0%,  $p = 0,338$ ). U našem regresijskom modelu krvarenje niti u univariabilnoj analizi nije bilo značajan prediktor šestomjesečnog preživljenja, iako studije redovito bilježe veći mortalitet u skupini bolesnika kod kojih je došlo do krvarenja (94). Jedno od mogućih objašnjenja ovakve razlike je u tome što su studije razlikovale velika i mala krvarenja. S druge strane intrakranijalno krvarenje je redovito bilo uključeno u definiciju velikog krvarenja, dok je u našem istraživanju ono bilo promatrano u kontekstu cerebrovaskularnog infarkta, odnosno sekundarnog ishoda.

Koronarografija je učinjena kod 76,8% bolesnika, ali značajno više kod bolesnika sa STEMI-jem. Gotovo polovica bolesnika sa STEMI-jem je imala jednožilnu bolest, dok su bolesnici s NSTE-AKS-om u trećini slučajeva imali dvožilnu, u nešto manjem broju jednožilnu bolest i u 6,0% slučajeva uredan nalaz. Najčešća komplikacija koronarografije bila je hematoma na mjestu vaskularnog pristupa (4,5%). Treba naglasiti kako je tijekom ispitivanog perioda najčešći bio transradijalni vaskularni pristup (77%).

Promatrajući sve bolesnike s AKS-om, invazivno je liječeno 59,0% te je multivarijatna regresijska analiza pokazala kako su umjerena ili teška AS ( $OR = 0,43$ ; 95% CI: 0,24–0,77;  $p = 0,005$ ), kronična terapija BB-om ( $OR = 0,62$ ; 95% CI: 0,41–0,92;  $p = 0,018$ ) i infekcija neposredno prije ili tijekom hospitalizacije ( $OR = 0,50$ ; 95% CI: 0,31–0,82;  $p = 0,006$ ) negativno utjecali na odabir invazivnog pristupa liječenju. Bolesnici sa STEMI-jem su značajno češće bili liječeni invazivnom strategijom nego oni s NSTE-AKS-om (71,0% vs. 49,6%,  $p < 0,001$ ). Od svih bolesnika liječenih invazivnom strategijom, samo ih je 0,7% kardiokirurški revaskularizirano, dok je u ostalim slučajevima učinjen PPCI. Prilikom perkutane revaskularizacije, u 95,1% slučajeva su korišteni DES-ovi, dok je primjena DCB-ova i BMS-

ova bila sporadična. Bolesnicima s NSTE-AKS-om su nakon otpusta iz bolnice rjeđe propisivani antiagregacijski lijekovi i statini.

Iako je u našem istraživanju, kada se promatraju svi bolesnici s AKS-om, najčešći koronarografski nalaz bila jednožilna bolest, prema podacima Euroheart ACS-a najčešća je trožilna bolest u starijoj populaciji. Takva diskrepancija u nalazima bi se mogla objasniti različito postavljenom definicijom značajne stenozе. Dok smo u našem istraživanju u obzir uzimali stenozе  $\geq 70\%$ , Rosengren i suradnici su angiografski značajnom stenozom smatrali  $\geq 50\%$  (93). Zhang i suradnici navode kako je u njihovoj kohorti bolesnika  $\geq 80$  godina s NSTE-AKS-om najčešći nalaz bila trožilna bolest ili bolest debla lijeve koronarne arterije (76,1%) što objašnjava veći broj bolesnika liječenih kardiokirurškom revaskularizacijom (5,2%) nego što je to bilo u našem istraživanju (95).

Transfemorální pristup je dugo godina bio zlatni standard, dok novija istraživanja nisu pokazala da je transradijalni pristup superiorniji zbog manje komplikacija (92). Lee i suradnici su proučavali veliku kohortu bolesnika  $\geq 80$  godina s AKS-om obzirom na vaskularni pristup. Bolesnici liječeni transradijalnim pristupom (17,3%) su imali manje intrahospitalnih komplikacija (8,1% vs. 20,3%,  $p < 0,0001$ ) te niži intrahospitalni mortalitet (3,4% vs. 11,4%,  $p < 0,0001$ ) i mortalitet tijekom jednogodišnjeg praćenja (9,8% vs. 18,4%,  $p < 0,0001$ ) u odnosu na bolesnike liječene transfemorálnim pristupom (96).

Kotanidis i suradnici su u svoju meta-analizu uključili 6 RCT-a, objavljenih od 2012. do 2023. godine, koji su proučavali terapijske strategije u starijih bolesnika s NSTE-AKS-om ili NSTEMI-jem. Sve studije su imale visoki udio transradijalnog vaskularnog pristupa (73%–91%), no učestalost primjene DES-ova se bitno razlikovala između navedenih studija. Najstarije 4 studije koristile su DES-ove u svega 37%–53% slučajeva, dok je u 2 najnovije udio bio 82% i 92% što je u skladu s našim rezultatima. Meta-analiza nije pokazala značajnu razliku u pojavnosti velikih i malih krvarenja obzirom na strategiju liječenja (97).

Naime, DES-ovi su danas u kliničkoj praksi zamijenili BMS-ove jer je njihova primjena povezana s nižom pojavnošću restenoza unutar stenta i manjom učestalošću velikih neželjenih kardijalnih događaja. Međutim, upotreba DES-ova zahtjeva DAPT tijekom minimalno godinu dana što može povećati rizik od krvarenja u starijoj populaciji koja ionako ima viši rizik (92). SENIOR studija je randomizirala bolesnike  $\geq 75$  godina sa stabilnom anginom ili AKS-om u skupinu liječenu DES-ovima i skupinu liječenu BMS-ovima uz jednaku primjenu DAPT u obje skupine (1 mjesec za bolesnike sa stabilnom anginom i 6 mjeseci za bolesnike s AKS-om). Nakon jednogodišnjeg praćenja primarni ishod (smrtni ishod bilo kojeg uzroka, IM, CVI i revaskularizacija) je zabilježen u 12% ispitanika liječenih DES-om i 16% onih liječenih BMS-om (RR 0,71; 95% CI: 0,52–0,94;  $p = 0,02$ ), a između promatranih grupa nije bilo statistički

značajne razlike u krvarenjima i trombozama unutar stenta (80). Navedeni rezultati opravdavaju primjenu DES-ova u PCI-u kod starijih bolesnika uz mogućnost kraćeg DAPT-a ako je to potrebno.

U našem istraživanju je tijekom 6 mjeseci praćenja ukupno umrlo 25,2% bolesnika s AKS-om. Primarni ishod češće je zabilježen kod bolesnika sa STEMI-jem (intrahospitalna smrtnost: 14,5% vs. 4,4%,  $p < 0,001$ ; smrtnost tijekom 30 dana praćenja: 23,8% vs. 8,8%,  $p < 0,001$ ; smrtnost tijekom 6 mjeseci praćenja: 31,3% vs. 20,4%,  $p = 0,006$ ), dok se pojavnost sekundarnih ishoda, odnosno ponovnog IM-a i CVI-a, nije razlikovala obzirom na vrstu AKS-a. Analizom Kaplan-Meierove krivulje utvrđeno je kako je tromjesečno (85,7% vs. 69,0%) i šestomjesečno preživljenje (82,6% vs. 63,5%) kod svih bolesnika neovisno o vrsti AKS-a značajno veće u onih koji su liječeni invazivnom strategijom ( $p < 0,0001$ ). Invazivan pristup liječenju (HR = 0,54; 95% CI: 0,33–0,89;  $p = 0,016$ ) i terapija ACE inhibitorima ili ARB-ovima nakon otpusta (HR = 0,46; 95% CI: 0,28–0,73;  $p = 0,001$ ) pokazali su se u multivarijabilnoj regresijskoj analizi kao nezavisni prediktori koji pozitivno utječu na preživljenje, dok su se T2DM, FA, KBB, EF LK  $\leq 40\%$  i kardiogeni šok tijekom hospitalizacije pokazali kao negativni prediktori šestomjesečnog preživljenja.

Rosengren i suradnici navode kako je u dobnoj skupini 75–84 godina PCI ili CABG učinjen kod 56,6% bolesnika, dok je intrahospitalna smrt bila zabilježena u 12,2% bolesnika sa STEMI-jem i 4,1% s NSTEMI-om što odgovara rezultatima dobivenima na temelju naše malo starije kohorte (93). MINAP je engleski i velški nacionalni registar za AKS na temelju kojega je Zaman sa suradnicima zaključio kako se smanjuje primjena revaskularizacijskih metoda s porastom dobi bolesnika neovisno o vrsti AKS-a. Unatoč podacima da je invazivni pristup povezan s većim preživljenjem u svim dobnim skupinama, važno je napomenuti kako se bilježi redukcija koristi invazivne strategiji s porastom dobi. Osim toga, navode kako se značajno manje propisuju ASK, statin, BB i ACE inhibitor prilikom otpusta iz bolnice nego kod mlađe populacije (98).

## **6.2. STEMI (invazivna vs. konzervativna strategija)**

U našem istraživanju, bolesnici sa STEMI-jem su u 71,0% slučajeva liječeni invazivnim, a u 29,0% konzervativnim pristupom. Bolesnici liječeni konzervativnom strategijom su bili značajno stariji u odnosu na one liječene invazivno (85,5 [82–88] vs. 83 [81–86],  $p = 0,009$ ), dok nije bilo razlike u pristupu obzirom na spol ( $p = 0,154$ ). Konzervativno liječeni bolesnici su imali viši vrijednosti DBP-a tijekom inicijalne prezentacije, češće ultrazvučno verificiranu umjerenu ili tešku plućnu hipertenziju i infekciju, a u laboratorijskim nalazima više vrijednosti NT-proBNP-a i CRP-a. Nije bilo razlike između skupina obzirom na farmakoterapiju koju su

uzimali prije hospitalizacije, dok su nakon otpusta u grupi invazivno liječenih bolesnika značajno češće propisivani antiagregacijski lijekovi i statini. DAPT je uveden kod 84,8% bolesnika koji su liječeni invazivno, dok je u skupini konzervativno liječenih preporučeno kod 46,7% bolesnika.

Skupina bolesnika sa STEMI-jem liječena invazivno imala je manju smrtnost u odnosu na one liječene konzervativno (intrahospitalna smrtnost: 9,2% vs. 27,4%,  $p < 0,001$ ; smrtnost tijekom 30 dana praćenja: 18,4% vs. 37,1%,  $p = 0,004$ ; smrtnost tijekom 6 mjeseci praćenja: 25,7% vs. 45,2%,  $p = 0,005$ ), dok razlika u sekundarnim ishodima nije bilo između ovih grupa. Značajna je bila razlika u tromjesečnom (77,6% vs. 58,1%) i šestomjesečnom preživljenju (74,3% vs. 54,8%) koja je išla u korist bolesnika liječenih invazivnim pristupom ( $p = 0,0024$ ). Međutim, multivarijabilna regresijska analiza je pokazala kako invazivna strategija liječenja značajno ne povećava šestomjesečno preživljenje (HR = 0,59; 95% CI: 0,27–1,30;  $p = 0,192$ ), dok su maligna bolest, AS i infekcija tijekom hospitalizacije prepoznati kao prediktori koji negativno utječu na ishod bolesnika sa STEMI-jem.

U literaturi nismo pronašli ni jedan RCT koji uspoređuje invazivnu i konzervativnu strategiju liječenja kod bolesnika  $\geq 80$  godina sa STEMI-jem. Retrospektivno istraživanje, koje je dizajnirano slično našem, proveo je Sui sa suradnicima uspoređujući kliničke značajke i ishode između 59,9% invazivno i 40,1% konzervativno liječenih bolesnika  $\geq 80$  godina sa STEMI-jem. Kao i u našem slučaju, bila je signifikantna razlika u dobi (invazivno vs. konzervativno:  $83,4 \pm 3,1$  vs.  $84,8 \pm 3,8$ ,  $p = 0,003$ ), dok se izbor strategije nije značajno razlikovao obzirom na spol. SBP bio je viši kod bolesnika liječenih invazivnom strategijom, dok su više vrijednosti kreatinina i prevalencija KBB-a bile učestalije kod konzervativno liječenih bolesnika sa STEMI-jem. Iako je naša analiza pokazala da je u grupi konzervativno liječenih bolesnika češća EF LK  $\leq 40\%$ , ta razlika nije bila statistički značajna za razliku od ovog istraživanja ( $45,3 \pm 1,4$  vs.  $51,9 \pm 0,6$ ,  $p < 0,001$ ). Analizirana je intrahospitalna smrtnost (32,3% vs. 9,4%,  $p < 0,001$ ) koja je bila viša u skupini liječenoj konzervativnom strategijom, dok se ponovni IM i CVI nisu, kao ni u našem istraživanju, razlikovali obzirom na terapijski pristup. Logističkom regresijom su u multivarijantnoj analizi utvrdili kako je invazivna strategija povezana s dobrom prognozom (OR = 2,14; 95% CI: 1,15–3,96;  $p = 0,016$ ), dok je starija dob bila nezavisni prediktor lošijeg ishoda (OR = 0,91; 95% CI: 0,84–0,99;  $p = 0,036$ ); (99).

Suprotno našem istraživanju, Alkushail i suradnici su istaknuli kako je bilo značajno više komorbiditeteta (AH, T2DM, KBB, maligna bolest i CVI) kod 21,8% bolesnika  $\geq 80$  godina koji su liječeni samo lijekovima, ali nije bilo razlike u dobi između grupa s različitim strategijom liječenja (PCI vs. medikamentozna terapija: 83,9 vs. 84,8,  $p > 0,05$ ). Vjerojatnost preživljenja u skupini liječenoj PCI-em tijekom mjesec dana praćenja bila je 86,0%, a tijekom 6 mjeseci



83,9% što je bolji ishod nego u našem istraživanju. Međutim, skupina liječena samo medikamentoznom terapijom imala je puno gori ishod, s jednomjesečnim od 44,2% i šestomjesečnim preživljenjem od 36,5%, u usporedbi s našom kohortom (100).

Yudi i suradnici su analizirali strategije liječenja kod bolesnika  $\geq 85$  godina, dok su Rozenfeld i suradnici analizirali bolesnike  $\geq 75$  godina sa STEMI-jem. U oba istraživanja je provedena Coxova regresijska analiza preživljenja. Prva studija je u multivarijabilnoj analizi pokazala kako je invazivna strategija liječenja jedini prediktor koji pozitivno utječe na dugoročno preživljenje (HR = 0,31; 95% CI: 0,18–0,55;  $p \leq 0,01$ ), dok je kod druge studije, kao i u našem slučaju, konzervativna strategija povezana s manjim jednogodišnjim preživljenjem, ali bez statistički značajne povezanosti (HR = 1,26; 95% CI: 0,51–3,09;  $p = 0,614$ ). Treba naglasiti kako je prvo istraživanje u obzir uzelo karakteristike samo 24 bolesnika, dok je drugo promatralo 530 bolesnika, ali ih je samo 5,3% liječeno konzervativnim pristupom (101,102).

Ni jedna od spomenutih studija koja je proučavala pristup liječenju kod starijih bolesnika sa STEMI-jem nije analizirala laboratorijske parametre, nalaz koronarografije i revaskularizaciju. Obzirom na rezultate naše i prikazanih studija možemo zaključiti kako je invazivna strategija liječenja povezana s većim kratkoročnim i dugoročnim preživljenjem u starijih bolesnika sa STEMI-jem, dok se sekundarni ishodi značajno ne razlikuju obzirom na terapijsku strategiju. Iako je uvriježeno mišljenje kako stariji bolesnici sa STEMI-jem profitiraju od revaskularizacije, potrebni su RCT-ovi koje će proučavati strategije liječenja u starijoj populaciji ili RCT-ovi koji neće imati stroge isključne kriterije kako bi udio starijih bolesnika sa STEMI-jem u istraživanjima bio proporcionalniji realnom udjelu prilikom prijema u bolnicu.

### **6.3. NSTE-AKS (invazivna vs. konzervativna strategija)**

Strategije liječenja kod bolesnika s NSTE-AKS-om su bile podjednako zastupljene u našoj analizi (invazivno vs. konzervativno: 49,6% vs. 50,4%). Kao kod bolesnika sa STEMI-jem, konzervativno liječeni bolesnici s NSTE-AKS-om su bili stariji (84 [82–88] vs. 83 [81–85],  $p < 0,001$ ). Ovdje je postojala razlika obzirom na spol jer su žene rjeđe liječene invazivno u odnosu na muškarce (35,3% vs. 64,7%,  $p = 0,019$ ). Tijekom inicijalne prezentacije kod 86,9% bolesnika je porasla koncentracije troponina iznad gornje referentne vrijednosti, odnosno kod njih je dijagnosticiran NSTEMI, dok su ostali otpušteni pod dijagnozom NA. Prilikom prvog kontakta, SBP je bio značajno viši kod invazivno liječenih, dok je kod onih liječenih konzervativno bila viša srčana frekvencija. Skupina konzervativno liječenih bolesnika je u laboratorijskim nalazima imala više vrijednosti INR-a, NT-proBNP-a i CRP-a, dok je koncentracija hemoglobina bila značajnije niža. Češće su imali preboljeni CVI u anamnezi, umjerenu ili tešku AS, tešku anemiju, infekciju (najčešće donjeg respiratornog sustava) i EF

LK  $\leq$  40% za razliku od invazivno liječenih bolesnika s NSTE-AKS-om koji su u većoj mjeri imali HLP. Terapija prije prijema se jedino razlikovala u tome što su konzervativno liječeni bolesnici rjeđe uzimali ACE inhibitor ili ARB.

Ženski spol (OR = 0,52; 95% CI: 0,30–0,90; p = 0,020), umjerena ili teška AS (OR = 0,43; 95% CI: 0,20–0,90; p = 0,025) i teška anemija (OR = 0,41; 95% CI: 0,17–0,99; p = 0,048) su multivarijantnom regresijskom analizom određeni kao nezavisni prediktori koji su negativno utjecali na izbor invazivne strategije liječenja. Kao kod bolesnika sa STEMI-jem, invazivno liječeni bolesnici s NSTE-AKS-om su češće dobili antiagregacijske lijekove, s još većom razlikom u propisivanju DAPT-a (88,9% vs. 20,5%, p < 0,001). Razlika je bila i u češćem indiciranju ACE inhibitora ili ARB-a kod invazivno liječenih bolesnika.

Bolesnici s NSTE-AKS-om liječeni invazivno imali su manje primarnih ishoda u odnosu na konzervativno liječene (intra-hospitalna smrtnost: 0,7% vs. 8,0%, p = 0,003; smrtnost tijekom 30 dana praćenja: 2,2% vs. 15,2%, p < 0,001; smrtnost tijekom 6 mjeseci praćenja: 8,1% vs. 32,6%, p < 0,001), ali nije bilo razlike u ponovnom IM-u i CVI-u. Kaplan-Meierovom analizom je utvrđena statistički značajna razlika (p < 0,0001) u tromjesečnom (94,8% vs. 73,9%) i šestomjesečnom preživljenju (91,9% vs. 67,4%) koja je bila na strani invazivne strategije liječenja. Također je i multivarijabilna regresijska analiza pokazala kako je invazivna strategija liječenja (HR = 0,33; 95% CI: 0,16–0,69; p = 0,003) uz terapiju ACE inhibitorima ili ARB-ovima nakon otpusta (HR = 0,34; 95% CI: 0,17–0,67; p = 0,002) nezavisni čimbenik koji pozitivno utječe na preživljenje, dok je KBB bio jedini značajni prediktor negativnog utjecaja na šestomjesečno preživljenje.

Slične rezultate i ishode možemo vidjeti u istraživanju provedenom od strane Zhanga i suradnika koji su analizirali 54,6% invazivno i 45,4% konzervativno liječenih bolesnika  $\geq$  80 godina s NSTE-AKS-om. Skupina liječena konzervativnom strategijom bila je značajno starija (83 [81–85] vs. 82 [81–84], p < 0,001), u anamnezi je češće imala preboljeni CVI, imala je višu srčanu frekvenciju prilikom inicijalne prezentacije, više koncentracije NT-proBNP-a i niže hemoglobina, dok je HLP bio češći nalaz kod invazivno liječenih bolesnika. Velika razlika između naših istraživanja vezana je za porast troponina koji su kod Zhangove studije bili povišeni samo u 27,9% slučajeva, za razliku od naše kod koje je dijagnoza NSTEMI-ja postavljena u 86,9% slučajeva. Osim toga, žene su bile podjednako liječene s obje strategije. Važno je naglasiti kako je u ovom istraživanju u skupini liječenoj invazivnim pristupom samo 61,1% bolesnika revaskularizirano budući da je invazivna strategija definirana kao koronarografija s ili bez PCI-a ili CABG-a. U skupini invazivno liječenih umrlo je 17,5%, a u skupini konzervativno liječenih 33,2% tijekom medijana praćenja od 3 godine (p < 0,001). Regresijska analiza je nakon uključivanja kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, lijekova u

kroničnoj terapiji, komorbiditeta i Barthelova indeksa pokazala kako invazivna strategija (HR = 0,70; 95% CI: 0,54–0,92; p = 0.010) dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta (95).

Sui i suradnici su također analizirali bolesnike  $\geq 80$  godina, ali samo s NSTEMI-jem. Njihova kohorta je češće bila liječena invazivnom strategijom (63,7%). Iako su žene dva puta rjeđe liječene invazivno, to nije bilo statistički značajno. Bolesnici liječeni konzervativnim pristupom češće su imali anemiju, KBB i IM u anamnezi. Analizirali su nezavisne čimbenike koji utječu na odabir invazivne strategije liječenja te su koncentracija kreatinina (OR = 1,01; 95% CI: 0,10–1,03; p = 0,050) i terapija diureticima (OR = 3,65; 95% CI: 1,58–8,53; p = 0,003) bili jedini statistički značajni prediktori. Nije bilo razlike u otpusnoj terapiji ACE inhibitorima ili ARB-ovima između tih dviju skupina, kao u našem istraživanju, ali je bolesnicima liječenim invazivno češće indiciran statin u kroničnoj terapiji. Ukupno je u 26,3% slučajeva došlo do smrtnog ishoda sa značajnom razlikom između skupina s različitim pristupom liječenju (invazivno vs. konzervativno: 17,4% vs. 42,0%, p = 0,0002). Razlika u ponovnom IM-u i CVI-u nije bilo. Nisu naveli točno vrijeme praćenja, ali se može zaključiti da su neki bolesnici praćeni par godina, dok su drugi bili praćeni kraće od jedne godine (103).

Kunniardy i suradnici su proučavali još stariju populaciju bolesnika ( $\geq 85$  godina) s NSTEMI-jem. Samo je 9,4% liječeno invazivnom strategijom, dok je unutar te grupe bolesnika njih 45,5% revaskularizirano PCI-em, a 9,1% CABG-om. Posebnost ove studije bila je u tome što je proučavala čimbenike kao što su očuvana kognicija (OR: 4,44; 95% CI: 1,67–11,72; p = 0,003), neovisnost o tuđoj pomoći (OR: 3,80; 95% CI: 1,53–9,47; p = 0,004) i samostalna pokretljivost (OR: 2,64; 95% CI: 1,55–4,49; p = 0,008) koji su u multivarijatnoj analizi bili statistički značajni prediktori u odabiru invazivne strategije liječenja. Bila je značajna razlika u dugoročnoj smrtnosti između invazivno i konzervativno liječenih bolesnika (20,2% vs. 49,7%, p < 0,001), dok se ove skupine nisu razlikovale po učestalosti intrahospitalnog krvarenja i CVI-a. Coxovom multivarijabilnom analizom su invazivna strategija liječenja i samostalna pokretljivost bili čimbenici koji su pozitivno utjecali na preživljenje, a dob, muški spol i nikotinizam u anamnezi negativno (104).

After Eighty i 80+ su RCT-ovi koji su proučavali ishode obzirom na strategiju liječenja u bolesnika  $\geq 80$  godina s NSTEMI-om. After Eighty studija je randomizirala 457 bolesnika u dvije skupine: 50% bolesnika u skupinu liječenu invazivnom strategijom (rana koronarografija s ili bez PCI-a/CABG-a ili OMT-a) i 50% u skupinu liječenu konzervativnom strategijom (samo OMT). Ova studija je imala stroge isključne kriterije (nestabilna klinička slika, kardiogeni šok, kontinuirano krvarenje, teška demencija, očekivani životni vijek kraći od godinu dana zbog drugih komorbiditeta), a dio bolesnika nije dao pristanak za uključivanje zbog čega je prije randomizacije isključeno 89% bolesnika  $\geq 80$  godina s NSTEMI-om koji su se prezentirali u

jednoj od 16 norveških bolnica koje su bile uključene u istraživanje. Medijan dobi je bio 84 [82–87] godina, kao i u našem istraživanju, dok je udio žena iznosio 48%. Nalazi koronarografije su pokazali veću zastupljenost višežilne bolesti u bolesnika s NSTEMI-om što je u korelaciji s našim podacima. U skupini invazivno liječenih bolesnika samo je 48,6% revaskularizirano PCI-em ili CABG-om. Tijekom medijana praćenja od 1,53 godine primarni ishod je zabilježen u 41% bolesnika u invazivnoj grupi i 61% bolesnika u konzervativnoj grupi (HR = 0,53; 95% CI: 0,41–0,69; p = 0,0001). Kada se komponente primarnog ishoda analiziraju posebno, invazivna strategija značajno utječe na smanjenje ponovnog IM-a i potrebu za hitnom revaskularizacijom, dok nema utjecaja na CVI i smrt bilo kojeg uzroka. Od svih ponovnih IM-a u grupi liječenoj invazivno, njih 28% klasificirano je kao IM tipa 4a (povezan s PCI-em). Nije bilo značajne razlike ni u velikim (1,7% vs. 1,8%) ni u malim krvarenjima (10,0% vs. 7,0%) koja su klasificirana prema TIMI-ju između skupina liječenih invazivno i konzervativno. Treba naglasiti podatak kako je koronarografija kod 90% bolesnika u invazivnoj skupini učinjena transradijalnim pristupom te je u obje grupe bila podjednaka zastupljenost antiagregacijske i antikoagulantne terapije prilikom prijema što je moglo utjecati na podjednaku pojavnost krvarenja u obje skupine (73). Rezultati studije su revidirani 7 godina kasnije, sada s medijanom praćenja od 5,3 godine. Rezultati su i dalje ukazivali na to kako je invazivna strategija liječenja superiornija u odnosu na konzervativnu u redukciji primarnih ishoda (omjer stopa incidencije: 0,76; 95% CI: 0,63 – 0,93; p = 0,0057); (105).

S druge strane švedska 80+ multicentrična studija, koja je randomizirala po 93 ispitanika u invazivnu i u konzervativnu grupu, nije utvrdila značajnu razliku u primarnim ishodima između tih dviju skupina tijekom jednogodišnjeg razdoblja (invazivna vs. konzervativna: 33,3% vs. 36,6%; HR = 0,90; 95% CI: 0,55–1,46; p = 0,66). Promatrajući posebno primarne ishode, jedino je značajno rjeđa bila potreba za hitnom revaskularizacijom u skupini invazivno liječenih bolesnika. Također nije bilo razlike ni u malim ni u velikim krvarenjima između različito liječenih grupa. Autori ne navode koliki je točan bio udio određenog vaskularnog pristupa prilikom koronarografije, ali naglašavaju da se u najviše slučajeva radilo o transradijalnom pristupu (75).

RINCAL studija je također randomizirala bolesnike  $\geq 80$  godina u grupu s invazivnom i s konzervativnom strategijom liječenja, ali je uključila samo bolesnike s NSTEMI-jem. Primarni ishod, koji je činila smrt bilo kojeg uzroka i ponovni IM tijekom godinu dana nakon randomizacije, nije se razlikovao između promatranih skupina (invazivno vs. konzervativno: 18,5% vs. 22,2%, p = 0,39). Jedina značajna razlika je bila manja pojavnost anginoznih tegoba tijekom prva 3 mjeseca praćenja u bolesnika koji su revaskularizirani (76). Postoji još nekoliko RCT-ova koji su proučavali starije bolesnike, ali u usporedbi s našim istraživanjem bila je obuhvaćena nešto mlađa populacija. Studije Italian Elderly ACS (NSTEMI-om,  $\geq 75$  godina),

MOSCA (NSTEMI,  $\geq 70$  godina) i MOSCA-FRIL (NSTEMI,  $\geq 70$  godina) nisu dokazale korist invazivne strategije liječenja u smanjenju incidencije primarnih ishoda, kao ni razliku u krvarenjima između skupina liječenih različitom strategijom (72,74,77).

Dok su retrospektivna istraživanja redovito pokazivala korist invazivne strategije liječenja kod starijih bolesnika s NSTEMI-om, kao što je bio slučaj i u našoj analizi, RCT-ovi nisu prikazali značajnu razliku u smrti bilo kojeg uzroka obzirom na strategiju liječenja, ali je meta-analizom utvrđena korist invazivnog pristupa u smanjenju ponovnog IM-a (96). U RCT-ovima se bolesnici randomiziraju kako bi se smanjio utjecaj čimbenika zabune, odnosno kako bi obje grupe bolesnika bile približno jednake po svojim karakteristikama. U retrospektivnim istraživanjima izostaje takav način podjele te je kod svakog bolesnika pristup liječenju odlučan na temelju njegovih fizioloških, demografskih i kliničkih osobina, ali i liječničkog iskustva. Iz toga zaključujemo da bi izrada kalkulatora kojim bi se mogla objektivizirati korist invazivne strategije liječenja u starijih bolesnika s NSTEMI-om dovela do bolje selekcije terapijskog pristupa što bi se potencijalno odrazilo na bolje preživljenje.

#### **6.4. Opaske i ograničenja istraživanja**

Usporedba rezultata s prijašnjim studijama je bila komplicirana zbog različitih definicija invazivne strategije liječenja. U većini studija je invazivni pristup definiran kao koronarografija sa ili bez perkutane ili kardiokirurške revaskularizacije. Nerijetko je kod velikog dijela tih bolesnika učinjena samo dijagnostička angiografija te bi u kontekstu našeg istraživanja oni bili svrstani u skupinu liječenu konzervativnom strategijom. Za ovu definiciju smo se odlučili budući da bi koronarografija bez reperfuzije značila da je kod bolesnika učinjena samo invazivna dijagnostička obrada bez intervencije. Time terapijski ništa nije učinjeno zbog čega smatramo da bi ishode tih bolesnika trebalo promatrati kroz skupinu liječenu samo OMT-om. Komplikacije koronarografije smo promatrali zasebno, neovisno o tome je li kod bolesnika učinjena revaskularizacija.

U istraživanju smo promatrali smrt bilo kojeg uzroka kao primarni ishod jer smo ga smatrali primjerenijim kada je u pitanju starija populacija. Iako kardiovaskularni mortalitet izravnije reflektira utjecaj invazivne ili konzervativne strategije liječenja na ishode kod bolesnika s NSTEMI-om, stariji bolesnici su mnogo kompleksniji zbog smanjenih fizioloških funkcija i brojnih komorbiditeta koji također utječu na odabir strategije liječenja te u konačnici na preživljenje. Ako bi izbor strategije liječenja utjecao samo na kardiovaskularnu smrtnost, ali ne i na ukupnu, ova skupina bolesnika ne bi imala koristi od odabranoga pristupa (95).

Jedan od glavnih ograničavajućih čimbenika je retrospektivna narav istraživanja zbog čega je izostala randomizacija bolesnika. Selekcija bolesnika obzirom na strategiju liječenja ovisila je o iskustvu kliničara te željama samog bolesnika i njegove obitelji. Taj problem pokušao se riješiti regresijskim analizama odabira invazivnog pristupa liječenju i preživljenja. Podaci prikupljeni u istraživanju odraz su rada jednog kliničkog bolničkog centra zbog čega je limitirana generalizacija koja se pokušala ispraviti većim uzorkom. Tijekom prikupljanja podataka u medicinskoj dokumentaciji su nedostajale određene informacije koje su se prvenstveno odnosile na vrijednosti laboratorijskih parametara. Važni čimbenici koji utječu na izbor liječenja i kliničke ishod u starijoj populaciji su smanjene tjelesne, osjetne i kognitivne funkcije, krhkost te ovisnost o tuđoj pomoći. Nismo mogli prikupiti te podatke budući da ne postoji ustaljena praksa njihovog zapisivanja u medicinsku dokumentaciju. Obično se takve informacije zapisuju samo u najekstremnijim slučajevima, a drugi problem je objektivizacija i stratifikacija bolesnika prema kvalitativnom opisu.

Prema podacima iz 2017. godine 1,72% osoba na svijetu je imalo ishemijsku bolest srca, a najveća prevalencija je zabilježena u državama istočne Europe, uključujući i Hrvatsku. Incidencija ishemijske bolesti srca je najveća među najstarijom populacijom. Budući da je ona vodeći uzrok smrti i da je svjetska populacija sve starija možemo zaključiti kako će se u budućnosti povećati udio starijih bolesnika sa ishemijskom bolešću srca zbog čega će se dodatno povećati mortalitet (106). Zbog navedenog smatramo kako je važno imati razrađene strategije liječenja kako bismo utjecali na planiranje i smanjili teret koji će biti stavljen na zdravstveni sustav. Naše istraživanje podupire invazivnu strategiju liječenja, koja uključuje revaskularizaciju, kod bolesnika  $\geq 80$  godina s AKS-om. Međutim, malo je studija koji proučavaju terapijske strategije u ovoj populaciji zbog čega su potrebna daljnja istraživanja koja će rezultirati snažnijim dokazima na kojima će se temeljiti liječenje starijih bolesnika s AKS-om u budućnosti.

## 7. ZAKLJUČCI

1. Bolesnici  $\geq 80$  godina s AKS-om češće su se prezentirali s NSTE-AKS-om nego STEMI-jem (56,1% vs. 43,9%). Bio je podjednak udio žena i muškaraca, ali su žene češće imale STEMI, a muškarci NSTE-AKS. Nije bilo razlike u dobi obzirom na vrstu AKS-a.
2. Neovisno o vrsti AKS-a, stariji bolesnici su rjeđe liječeni invazivnim pristupom. Bolesnici sa STEMI-jem su liječeni invazivnom strategijom u 71%, a oni s NSTE-AKS u 50% slučajeva. Žene s NSTE-AKS-om su češće bile liječene konzervativnom strategijom, dok značajne razlike u terapijskom pristupu kod žena sa STEMI-jem nije bilo.
3. Komplikacije IM-a, poremećaji ritma i kardiogeni šok su bili češći kod bolesnika sa STEMI-jem. Između bolesnika liječenih invazivnom i konzervativnom strategijom nije bilo razlike u krvarenjima te ono nije bilo značajan čimbenik koji je utjecao na preživljenje bolesnika s AKS-om.
4. Bolesnici sa STEMI-jem su najčešće imali jednožilnu, a s NSTE-AKS-om dvožilnu koronarnu bolest. Od svih bolesnika koji su podvrgnuti invazivnoj strategiji u 99% slučajeva učinjena je PCI, a u 95% su ugrađeni DES-ovi.
5. Umjerena ili teška AS, terapija BB-om prije hospitalizacije i infekcija neposredno prije ili tijekom hospitalizacije negativno su utjecali na odabir invazivne strategije liječenja kod svih bolesnika s AKS-om. Ženski spol, umjerena ili teška AS i anemija su smanjili vjerojatnost odabira invazivnog pristupa kod bolesnika s NSTE-AKS-om.
6. Neovisno o strategiji liječenja, veća smrtnost tijekom 6 mjeseci praćenja zabilježena je u bolesnika sa STEMI-jem u odnosu na one s NSTE-AKS-om.
7. Kod bolesnika sa STEMI-jem i kod onih s NSTE-AKS-om, invazivna strategija liječenja povezana je s boljim primarnim ishodima, odnosno manjom smrtnošću tijekom hospitalizacije, nakon 30 dana i 6 mjeseci praćenja, dok razlike u sekundarnim ishodima (ponovni IM, CVI) nije bilo.

8. Multivarijabilna regresijska analiza je pokazala kako su revaskularizacija i terapija ACE inhibitorom ili ARB-om nakon otpusta čimbenici koji pozitivno utječu na šestomjesečno preživljenje svih bolesnika s AKS-om te bolesnika s NSTE-AKS-om, dok kod onih sa STEMI-jem nisu pokazali statistički značajnu povezanost s boljim preživljenjem.
9. Dijabetes tipa 2, fibrilacija atrijska, kronična bubrežna bolest, LK EF  $\leq$  40% i kardiogeni šok za vrijeme hospitalizacije su se pokazali kao čimbenici koji negativno utječu na šestomjesečno preživljenje starijih bolesnika s AKS-om.



## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Kristini Marić Bešić na stručnoj podršci, vrijednim savjetima i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada. Njena posvećenost i strpljenje bili su ključni za uspješan završetak ovog rada.

Ovim se putem zahvaljujem i doc. dr. sc. Andriji Štajduharu na savjetima oko statističke obrade podataka.

Na kraju se želim zahvaliti svojoj obitelji i prijateljima na ljubavi i podršci koju mi pružaju, ne samo ovih posljednjih šest godina, već od kad znam za sebe.

## 9. LITERATURA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023 Oct 12;44(38):3720–826.
2. Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, Lawrence-Wright MB, Giugliano RP. Acute coronary syndromes. *The Lancet*. 2022 Apr;399(10332):1347–58.
3. Bhatt DL. Controversies in non-ST-elevation acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *CCJM*. 2010 Feb;77(2):101–9.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
5. Theofilis P, Oikonomou E, Chasikidis C, Tsioufis K, Tousoulis D. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes—Diagnostic and Treatment Considerations. *Life*. 2023 Jul 12;13(7):1543.
6. Yuan D, Chu J, Qian J, Lin H, Zhu G, Chen F, et al. New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Rev Cardiovasc Med*. 2023 Apr 17;24(4):112.
7. Owlia M, Dodson JA, King JB, Derington CG, Herrick JS, Sedlis SP, et al. Angina Severity, Mortality, and Healthcare Utilization Among Veterans With Stable Angina. *JAHA*. 2019 Aug 6;8(15):e012811.
8. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2015 Mar 1;28(2):283–93.
9. Mello BHGD, Oliveira GBF, Ramos RF, Lopes BBC, Barros CBS, Carvalho EDO, et al. Validation of the Killip-Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 22]; Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140091>
10. Zeymer U, Bueno H, Granger CB, Hochman J, Huber K, Lettino M, et al. Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020 Mar;9(2):183–97.

11. Birnbaum Y, Wilson JM, Fiol M, De Luna AB, Eskola M, Nikus K. ECG Diagnosis and Classification of Acute Coronary Syndromes. *Noninvasive Electrocardiol.* 2014 Jan;19(1):4–14.
12. Twerenbold R, Costabel JP, Nestelberger T, Campos R, Wussler D, Arbucci R, et al. Outcome of Applying the ESC 0/1-hour Algorithm in Patients With Suspected Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019 Jul;74(4):483–94.
13. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovascular Research.* 2017 Dec 1;113(14):1708–18.
14. Moras E, Yakkali S, Gandhi KD, Virk HUH, Alam M, Zaid S, et al. Complications in Acute Myocardial Infarction: Navigating Challenges in Diagnosis and Management. *Hearts.* 2024 Mar 13;5(1):122–41.
15. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2018 Mar;6(3):179–86.
16. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Failure.* 2021 Feb;8(1):222–37.
17. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation [Internet].* 2021 Jul 13 [cited 2024 Jun 22];144(2). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000985>
18. Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, Maganti K. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA Cardiol.* 2021 Mar 1;6(3):341.
19. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. *Yale J Biol Med.* 2023 Mar 31;96(1):83–94.
20. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Bhatt DL, McEvoy JW. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol.* 2018 Jul 1;3(7):642.
21. Wang TKM, Mehta OH, Liao YWB, Wang MTM, Stewart R, White H. Meta-Analysis of Bleeding Scores Performance for Acute Coronary Syndrome. *Heart, Lung and Circulation.* 2020 Dec;29(12):1749–57.

22. Welsh RC. Time to treatment and the impact of a physician on prehospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart*. 2005 Nov 1;91(11):1400–6.
23. Hofmann R, James SK, Jernberg T, Lindahl B, Erlinge D, Witt N, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1240–9.
24. Twiner MJ, Hennessy J, Wein R, Levy PD. Nitroglycerin Use in the Emergency Department: Current Perspectives. *OAEM*. 2022 Jul;Volume 14:327–33.
25. for the SCADOL II investigators, Charpentier S, Galinski M, Bounes V, Ricard-Hibon A, El-Khoury C, et al. Nitrous oxide/oxygen plus acetaminophen versus morphine in ST elevation myocardial infarction: open-label, cluster-randomized, non-inferiority study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2020 Dec;28(1):36.
26. Zhang Y, Wang N, Gu Q. Effects of morphine on P2Y12 platelet inhibitors in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021 Mar;41:219–28.
27. Hoedemaker NP, Roolvink V, De Winter RJ, Van Royen N, Fuster V, García-Ruiz JM, et al. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2020 Aug 1;9(5):469–77.
28. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
29. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Jan;79(2):e21–129.
30. Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention in 2018. *JAMA*. 2018 May 22;319(20):2127.
31. Mitchell MD, Hong JA, Lee BY, Umscheid CA, Bartsch SM, Don CW. Systematic Review and Cost–Benefit Analysis of Radial Artery Access for Coronary Angiography and Intervention. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2012 Jul;5(4):454–62.
32. Kulyassa P, Engh MA, Vámosi P, Fehérvári P, Hegyi P, Merkely B, et al. Drug-coated balloon therapy is more effective in treating late drug-eluting stent in-stent restenosis than

- the early occurring one—a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 5;10:1062130.
33. Muramatsu T, Kozuma K, Tanabe K, Morino Y, Ako J, Nakamura S, et al. Clinical expert consensus document on drug-coated balloon for coronary artery disease from the Japanese Association of Cardiovascular Intervention and Therapeutics. *Cardiovasc Interv and Ther*. 2023 Apr;38(2):166–76.
  34. Loubeyre C, Morice MC, Lefèvre T, Piéchaud JF, Louvard Y, Dumas P. A randomized comparison of direct stenting with conventional stent implantation in selected patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 Jan;39(1):15–21.
  35. Feinberg J, Nielsen EE, Greenhalgh J, Hounsome J, Sethi NJ, Safi S, et al. Drug-eluting stents versus bare-metal stents for acute coronary syndrome. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2017 Aug 23 [cited 2024 Jun 22];2021(6). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012481.pub2>
  36. Poder TG, Erraji J, Coulibaly LP, Koffi K. Percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stent versus bare-metal stent: Systematic review and cost–benefit analysis. Aalto-Setälä K, editor. *PLoS ONE*. 2017 May 12;12(5):e0177476.
  37. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):e22.
  38. Writing Committee Members, Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2011 Dec 6 [cited 2024 Jun 22];124(23). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e31823c074e>
  39. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2018 Jan 14;39(3):213–60.
  40. 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.
  41. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999–1010.

42. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *The Lancet*. 2000 Jun;355(9219):1936–42.
43. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy: Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 2004 Jul 7 [cited 2024 Jun 22];292(1). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.292.1.45>
44. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021 May 14;28(5):460–95.
45. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y<sub>12</sub>-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015 Jul 14;36(27):1762–71.
46. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2013 Mar;381(9872):1107–15.
47. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.
48. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
49. Kim J, Kang D, Park H, Kang M, Park TK, Lee JM, et al. Long-term  $\beta$ -blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *European Heart Journal*. 2020 Oct 1;41(37):3521–9.
50. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ*. 1989 Nov 11;299(6709):1187–92.

51. 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. *The Lancet*. 1995 Mar;345(8951):669–85.
52. Indications for ACE Inhibitors in the Early Treatment of Acute Myocardial Infarction: Systematic Overview of Individual Data From 100 000 Patients in Randomized Trials. *Circulation*. 1998 Jun 9;97(22):2202–12.
53. Damluji AA, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, et al. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2023 Jan 17 [cited 2024 Jun 22];147(3). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001112>
54. Singam NSV, Fine C, Fleg JL. Cardiac changes associated with vascular aging. *Clinical Cardiology*. 2020 Feb;43(2):92–8.
55. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 Sep;74(9):1237–63.
56. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research, and Policy Implications of a Core Geriatric Concept: (See Editorial Comments by Dr. William Hazzard on pp 794–796). *J American Geriatrics Society*. 2007 May;55(5):780–91.
57. Ruiz M, Cefalu C, Reske T. Frailty Syndrome in Geriatric Medicine. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2012 Nov;344(5):395–8.
58. Grosmaître P, Le Vavasseur O, Yachouh E, Courtial Y, Jacob X, Meyran S, et al. Significance of atypical symptoms for the diagnosis and management of myocardial infarction in elderly patients admitted to emergency departments. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2013 Nov;106(11):586–92.
59. Nanna MG, Hajduk AM, Krumholz HM, Murphy TE, Dreyer RP, Alexander KP, et al. Sex-Based Differences in Presentation, Treatment, and Complications Among Older Adults Hospitalized for Acute Myocardial Infarction: The SILVER-AMI Study. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019 Oct;12(10):e005691.
60. Friedman A, Chudow J, Merritt Z, Shulman E, Fisher JD, Ferrick KJ, et al. Electrocardiogram abnormalities in older individuals by race and ethnicity. *Journal of Electrocardiology*. 2020 Nov;63:91–3.

61. Fanaroff AC, Rymer JA, Goldstein SA, Simel DL, Newby LK. Does This Patient With Chest Pain Have Acute Coronary Syndrome?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 2015 Nov 10;314(18):1955.
62. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Haaf P, Peter F, Meissner J, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *European Heart Journal*. 2011 Jun;32(11):1379–89.
63. Gore MO, Seliger SL, deFilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, et al. Age- and Sex-Dependent Upper Reference Limits for the High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Apr;63(14):1441–8.
64. Krishnaswami A, Steinman MA, Goyal P, Zullo AR, Anderson TS, Birtcher KK, et al. Deprescribing in Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019 May;73(20):2584–95.
65. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, De Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10233):1374–81.
66. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10104):1747–57.
67. Shavadia JS, Holmes DN, Thomas L, Peterson ED, Granger CB, Roe MT, et al. Comparative Effectiveness of  $\beta$ -Blocker Use Beyond 3 Years After Myocardial Infarction and Long-Term Outcomes Among Elderly Patients. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019 Jul;12(7):e005103.
68. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2024 Jun 22];139(25). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>
69. Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J GEN INTERN MED*. 2015 Mar;30(3):348–58.



70. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, 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.
71. Sanchis J, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Alegre O, Alfonso F, Barrabés JA, et al. Invasive Versus Conservative Strategy in Frail Patients With NSTEMI: The MOSCA-FRAIL Clinical Trial Study Design. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019 Feb;72(2):154–9.
72. Savonitto S, Cavallini C, Petronio AS, Murena E, Antonicelli R, Sacco A, et al. Early Aggressive Versus Initially Conservative Treatment in Elderly Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012 Sep;5(9):906–16.
73. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Mar;387(10023):1057–65.
74. Sanchis J, Núñez E, Barrabés JA, Marín F, Consuegra-Sánchez L, Ventura S, et al. Randomized comparison between the invasive and conservative strategies in comorbid elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine*. 2016 Nov;35:89–94.
75. Hirlekar G, Libungan B, Karlsson T, Bäck M, Herlitz J, Albertsson P. Percutaneous coronary intervention in the very elderly with NSTEMI-ACS: the randomized 80+ study. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2020 Sep 2;54(5):315–21.
76. De Belder A, Myat A, Blaxill J, Haworth P, O’Kane PD, Hatrick R, et al. Revascularisation or medical therapy in elderly patients with acute anginal syndromes: the RINCAL randomised trial. *EuroIntervention*. 2021 May;17(1):67–74.
77. Sanchis J, Bueno H, García-Blas S, Alegre O, Martí D, Martínez-Sellés M, et al. Invasive Treatment Strategy in Adults With Frailty and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 6;7(3):e240809.
78. Gnanenthiran SR, Kritharides L, D’Souza M, Lowe HC, Brieger DB. Revascularisation compared with initial medical therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes in the elderly: a meta-analysis. *Heart*. 2017 Jun 16;heartjnl-2017-311233.

79. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9986):2465–76.
80. Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10115):41–50.
81. Huang C, Li SX, Mahajan S, Testani JM, Wilson FP, Mena CI, et al. Development and Validation of a Model for Predicting the Risk of Acute Kidney Injury Associated With Contrast Volume Levels During Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov 22;2(11):e1916021.
82. Andò G, Cortese B, Russo F, Rothenbühler M, Frigoli E, Gargiulo G, et al. Acute Kidney Injury After Radial or Femoral Access for Invasive Acute Coronary Syndrome Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 May;69(21):2592–603.
83. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, Gafoor S, Alhajji M, Alreshidan M, et al. Trends in Characteristics and Outcomes of Hospital Inpatients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. *JAMA Netw Open*. 2020 Feb 14;3(2):e1921326.
84. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, Chikwe J, Silvay G, Adams DH. Results and Predictors of Early and Late Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Octogenarians. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007 Dec;21(6):784–92.
85. Chang M, Lee CW, Ahn JM, Cavalcante R, Sotomi Y, Onuma Y, et al. Comparison of Outcome of Coronary Artery Bypass Grafting Versus Drug-Eluting Stent Implantation for Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 2017 Aug;120(3):380–6.
86. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Böning A, et al. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation*. 2019 Apr 16;139(16):1865–71.
87. 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. *European Heart Journal*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.

88. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021 Apr 7;42(14):1289–367.
89. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2014 Dec [cited 2024 Jun 22];130(25). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.000000000000134>
90. Dodd KS, Saczynski JS, Zhao Y, Goldberg RJ, Gurwitz JH. Exclusion of Older Adults and Women from Recent Trials of Acute Coronary Syndromes: EXCLUSION OF THE ELDERLY FROM CLINICAL TRIALS. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Mar;59(3):506–11.
91. Kumar S, McDaniel M, Samady H, Forouzandeh F. Contemporary Revascularization Dilemmas in Older Adults. *JAHA*. 2020 Feb 4;9(3):e014477.
92. Arisha MJ, Ibrahim DA, Abouarab AA, Rahouma M, Kamel MK, Baudo M, et al. Percutaneous coronary intervention in the elderly: current updates and trends. *VP*. 2018 Jul 9;2(7):14.
93. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *European Heart Journal*. 2006 Apr 1;27(7):789–95.
94. Pham PT. Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. *VHRM*. 2011 Aug;551.
95. Zhang D, Xing YL, Wang H, Wang S, Miao Y, Huang W, et al. Invasive treatment strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022 Apr;12(2):229–40.
96. Lee HW, Cha KS, Ahn J, Choi JC, Oh JH, Choi JH, et al. Comparison of transradial and transfemoral coronary intervention in octogenarians with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2016 Jan;202:419–24.
97. Kotanidis CP, Mills GB, Bendz B, Berg ES, Hildick-Smith D, Hirlekar G, et al. Invasive vs. conservative management of older patients with non-ST-elevation acute coronary

- syndrome: individual patient data meta-analysis. *European Heart Journal*. 2024 Jun 14;45(23):2052–62.
98. Zaman MJ, Stirling S, Shepstone L, Ryding A, Flather M, Bachmann M, et al. The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *European Heart Journal*. 2014 Jun 1;35(23):1551–8.
  99. Sui YG, Teng SY, Qian J, Wu Y, Dou KF, Tang YD, et al. A retrospective study of an invasive versus conservative strategy in patients aged  $\geq 80$  years with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Int Med Res*. 2019 Sep;47(9):4431–41.
  100. Alkushail A, Kohli S, Mitchel A, Smith R, Ilsely C. Prognosis of primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2015 Apr;27(2):85–90.
  101. Yudi MB, Jones N, Fernando D, Clark DJ, Ramchand J, Jones E, et al. Management of Patients Aged  $\geq 85$  Years With ST-Elevation Myocardial Infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2016 Jul;118(1):44–8.
  102. Rozenfeld KL, Lupu L, Merdler I, Morgan S, Banai S, Shacham Y. Invasive versus Conservative Treatment Approach among Older Adult Patients Admitted with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Ann Geriatr Med Res*. 2022 Dec 31;26(4):347–53.
  103. Sui YG, Teng SY, Qian J, Wu Y, Dou KF, Tang YD, et al. Invasive versus conservative strategy in consecutive patients aged 80 years or older with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a retrospective study in China. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC [Internet]*. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 22];16(10):741–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828601>
  104. Kunniardy P, Koshy AN, Meehan G, Murphy AC, Ramchand J, Clark DJ, et al. Invasive versus conservative management in patients aged  $\geq 85$  years presenting with NON-ST -elevation myocardial infarction. *Internal Medicine Journal*. 2022 Jul;52(7):1167–73.
  105. Berg ES, Tegn NK, Abdelnoor M, Røysland K, Ryalen PC, Aaberge L, et al. Long-Term Outcomes of Invasive vs Conservative Strategies for Older Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023 Nov;82(21):2021–30.
  106. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of

Disease Study. Cureus [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2024 Jun 22]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/36728-global-epidemiology-of-ischemic-heart-disease-results-from-the-global-burden-of-disease-study>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 26. travnja 2000. godine u Pakracu. Osnovnu školu Vladimira Nazora u Daruvaru sam završio 2014., a opći smjer Gimnazije Daruvar 2018. godine. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađao sam satove violine u Glazbenoj školi Brune Bjelinskog u Daruvaru. Za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao sam na brojnim županijskim natjecanjima iz Hrvatskog jezika, Povijesti, Biologije i Kemije te osvojio 6 prvih, 5 drugih i 1 treće mjesto. Najveći uspjeh postizem 2018. godine osvojivši prvo mjesto na Državnom natjecanju iz Povijesti u kategoriji samostalnih istraživačkih radova s temom „*Španjolska bolest i na vaš vrat vreba*“ – *kvantitativna analiza podataka o epidemiji španjolske gripe u Bjelovaru 1918. i 1919. godine* pod mentorstvom prof. Valerije Turk Presečki. Iste godine mi je Agencija za odgoj i obrazovanje dodijelila Oskar znanja.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 2018. godine. Od 2021. sam član Vijeća, a od 2023. predsjednik Studentske sekcije za infektologiju pod mentorstvom dr. sc. Lorne Stemberger Marić. Bio sam predsjednik organizacijskog odbora i član znanstvenog odbora simpozija *Pedijatrijska infektologija*, predsjednik organizacijskog odbora simpozija natjecateljskog tipa *Mala škola infektologije* i član organizacijskog odbora simpozija *Abeceda hepatitisa*. Osim toga, sudjelovao sam na mnogim drugim projektima Infektološke sekcije (ciklus radionica *Zarazi se znanjem*, javna tribina *Istina i mitovi o cijepljenju*, humanitarni kviz *Kvizita* itd.). Članom Vijeća Studentske sekcije za kardiologiju pod mentorstvom akademika Davora Miličića i prof. dr. sc. Matiasa Trbušića postajem 2022., a potpredsjednikom 2023. godine. U radu Kardiosekcije sam sudjelujem kao voditelj EKG i ECHO radnica te javnozdravstvenog projekta *Kuham za svoje srce*. Članom American College of Cardiology postajem 2023. godine.

Bio sam demonstrator na kolegijima iz Anatomije, Fiziologije, Imunologije, Patofiziologije i Kliničke propedeutike. Ljetnu školu otočne medicine na Šolti pod mentorstvom prof. dr. sc. Tine Dušek sam pohađao 2022. godine. Od 2021. godine bih tijekom ljeta volontirao u ordinaciji obiteljske medicine u Daruvaru pod mentorstvom dr. Tihomira Ježinca. Sudjelovao sam kao izlagač postera na više znanstvenih skupova iz kardiologije, kardijalne kirurgije, pedijatrije, infektologije i obiteljske medicine. Bio sam pozvan da održim predavanje *Pneumokokni hemolitičko-uremijski sindrom u djeteta kompliciran kardiorespiratornim arestom* na 15. kongresu Hrvatskog pedijatrijskog društva u Rovinju 2023., a iste godine mi je uredništvo časopisa *Medicina Fluminensis* dodijelilo Nagradu za najbolji znanstveni rad (*Tularemija – vrlo rijedak uzrok limfadenopatije u djece*) na 12. MedRi znanstvenom PIKNIK-u u Rijeci.

Tijekom fakultetskog obrazovanja dobio sam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta četvrte godine studija medicine i Rektorovu nagradu za projekt *Studentski zdravi dani 2022.* te Rektorovu nagradu za projekt *Kuham za svoje srce 2023.* godine. Na ekipnom Natjecanju u kliničkim vještinama (*Clinical Skills Event*) s temom zatajenja srca u organizaciji Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske osvojio sam prvo mjesto 2024. godine.

Moja područja interesa su kardiologija, infektologija i pedijatrija. U slobodno vrijeme se bavim tenisom. Aktivno se služim engleskim jezikom.