



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



**Гордана Д. Лазаревић**

**ЕФЕКАТ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ  
НА ПРОГНОЗУ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ  
ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ ST ЕЛЕВАЦИЈЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. др Зоран Перишић

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



**Gordana D. Lazarević**

**AN EFFECT OF PERCUTANEOUS CORONARY  
INTERVENTION ON OUTCOMES IN PATIENTS WITH  
NON ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL  
INFARCTION**

DOCTORAL DISSERTATION

Doctoral supervisor: Prof. Zoran Perišić

Niš, 2016.

## Подаци о докторској дисертацији

Ментор:

Проф. др Зоран Перишић, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Наслов:

Ефекат перкутане коронарне интервенције на прогнозу болесника са акутним инфарктом миокарда без ST елевације

Резиме:

**Увод:** Учесталост акутних коронарних синдрома без елевације ST-сегмента (NSTEMI-ACS) је значајно већа у односу на инфаркт миокарда (IM) са елевацијом ST-сегмента (STEMI), интрахоспитални морталитет је већи код пацијената са STEMI у поређењу са NSTEMI-ACS, након 6 месеци је готово изједначен, али је након 4 године двоструко већи код пацијената са NSTEMI-ACS. Циљ истраживања је испитивање ефеката перкутане коронарне интервенције (PCI) на прогнозу болесника са IM без ST елевације (NSTEMI).

**Испитаници и методе:** У истраживање је укључено 185 пацијената са акутним IM (**A група**, пацијенти са NSTEMI, лечени медикаментно и PCI, **B група**, пацијенти са STEMI, лечени медикаментно и PCI и **C група**, пацијенти са NSTEMI, лечени само медикаментно). Испитан је ефекат PCI и прогностички значај маркера некрозе, маркера, инфламације, маркера срчане инсуфицијенције и маркера бубрежне функције на појаву интрахоспиталних и постхоспиталних компликација.

**Резултати:** Интрахоспиталне компликације су чешће код пацијената B групе, а постхоспиталне код пацијената C групе. Најчешће постхоспиталне компликације су биле ангина пекторис, хемодинамска нестабилност, а што се тиче MACE, смртни исход, реинфаркт и хируршка реваскуларизације миокарда. Најзначајнији фактори ризика за наступање смртог исхода у петогодишњем периоду су били припадност C групи, женски пол, старост, претходно прележани IM, срчана фреквенца на пријему, HbA<sub>1c</sub>, ниво уреје и креатинина.

**Закључци:** Најзначајнији фактори ризика, удружени са смртним исходом у петогодишњем периоду су старосна доб и срчана фреквенца на пријему. Просечно време преживљавања пацијената C групе је било значајно краће од просечног времена преживљавања пацијената A и B групе, а просечно време преживљавања између пацијената A и B групе се није значајно разликовало.

Научна област:

Медицина

Научна  
дисциплина:

Кардиологија

Кључне речи:

инфаркт миокарда, перкутана коронарна интервенција, маркери некрозе, маркери инфламације, маркери бубрежне функције, маркери срчане инсуфицијенције, компликације

УДК:

CERIF  
класификација  
:

В 530 Кардиоваскуларни систем

Тип лиценце  
Креативне  
заједнице:

CC BY-NC-ND

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral  
Supervisor:

Prof. Zoran Perišić, Faculty of medicine, University of Niš

Title:

An effect of percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with non ST segment elevation myocardial infarction

Abstract:

**Introduction:** Data suggest that the prevalence of non ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) is higher than that of ST segment elevation myocardial infarction (MI) (STEMI), intrahospital mortality is higher in STEMI, but higher in NSTE-ACS compared to STEMI after 4 years. The aim of the present study is to investigate the effects of percutaneous coronary intervention (PCI) on outcomes in patients with non ST segment elevation MI (NSTEMI).

**Patients and methods:** The present study included 185 patients who survived MI (A group, patients with NSTEMI, treated with PCI and drugs, B group, patients with STEMI, treated with PCI and drugs and C group, patients with NSTEMI, treated with drugs only). An effect of PCI, as well as the predictive value of markers of necrosis, inflammation, renal function, heart failure on intrahospital and posthospital outcomes were investigated.

**Results:** Intrahospital complications appeared more frequently in B group, while posthospital complications, including angina pectoris, hemodynamic instability and MACE (death, reinfarction and coronary artery bypass grafting) appeared more frequently in C group. The strongest predictors of death were the C group, female sex, patients who already suffered from MI, heart rate on admission, glycated hemoglobin, urea and creatinine.

**Conclusions:** The strongest predictors of death were age and heart rate on admission. The average time of survival was significantly shorter in C group, compared to both A and B groups. However, it was not significantly different between A and B groups.

Scientific  
Field:

Medicine

Scientific  
Discipline:

Cardiology

Key Words:

myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, markers of necrosis, inflammation, renal function, heart failure, outcomes, MACE

UDC:

CERIF  
Classification:

B 530 Cardiovascular system

Creative  
Commons  
License Type:

CC BY-NC-ND

## РЕЗИМЕ

**Увод:** Учесталост акутних коронарних синдрома без елевације ST-сегмента (NSTE-ACS) је значајно већа у односу на инфаркт миокарда (ИМ) са елевацијом ST-сегмента (STEMI), интрахоспитални морталитет је већи код пацијената са STEMI у поређењу са NSTE-ACS, након 6 месеци је готово изједначен, али је након 4 године двоструко већи код пацијентата са NSTE-ACS. Циљ истраживања је испитивање ефеката перкутане коронарне интервенције (PCI) на прогнозу болесника са ИМ без ST елевације (NSTEMI).

**Испитаници и методе:** У истраживање је укључено 185 пацијената са акутним ИМ (А група, пацијенти са NSTEMI, лечени медикаментно и PCI, В група, пацијенти са STEMI, лечени медикаментно и PCI и С група, пацијенти са NSTEMI, лечени само медикаментно). Испитан је ефекат PCI и прогностички значај маркера некрозе, маркера инфламације, маркера срчане инсуфицијенције, маркера бубрежне функције на појаву интрахоспиталних и постхоспиталних компликација.

**Резултати:** Интрахоспиталне компликације су чешће код пацијената В групе, а постхоспиталне код пацијената С групе. Најчешће постхоспиталне компликације су биле ангина пекторис, хемодинамска нестабилност, а што се тиче MACE, смртни исход, реинфаркт и хируршка реваскуларизације миокарда. Најзначајнији фактори ризика за наступање смртог исхода у петогодишњем периоду су били припадност С групи, женски пол, старост, претходно прељжани ИМ, срчана фреквенца на пријему, HbA<sub>1c</sub>, ниво уреје и креатинина.

**Закључци:** Најзначајнији фактори ризика, удружени са смртним исходом су били старосна доб и срчана фреквенца на пријему. Просечно време преживљавања пацијената С групе је било значајно краће од просечног времена преживљавања пацијената А и В групе, а просечно време преживљавања између пацијената А и В групе се није значајно разликовало.

**Кључне речи:** инфаркт миокарда, перкутана коронарна интервенција, маркери некрозе, маркери инфламације, маркери бубрежне функције, маркери срчане инсуфицијенције, компликације

## ABSTRACT

**Introduction:** Data suggest that the prevalence of non ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) is higher than that of ST segment elevation myocardial infarction (MI) (STEMI), intrahospital mortality is higher in STEMI, but higher in NSTE-ACS compared to STEMI after 4 years. The aim of the present study is to investigate the effects of percutaneous coronary intervention (PCI) on outcomes in patients with non ST segment elevation MI (NSTEMI).

**Patients and methods:** The present study included 185 patients who survived MI (A group, patients with NSTEMI, treated with PCI and drugs, B group, patients with STEMI, treated with PCI and drugs and C group, patients with NSTEMI, treated with drugs only). An effect of PCI, as well as the predictive value of markers of necrosis, inflammation, renal function, heart failure on intrahospital and posthospital outcomes were investigated.

**Results:** Intrahospital complications appeared more frequently in B group, while posthospital complications, including angina pectoris, hemodynamic instability and MACE (death, reinfarction and coronary artery bypass grafting) appeared more frequently in C group. The strongest predictors of death were the C group, female sex, patients who already suffered from MI, heart rate on admission, glycated hemoglobin, urea and creatinine.

**Conclusions:** The strongest predictors of death were age and heart rate on admission. The average time of survival was significantly shorter in C group, compared to both A and B groups. However, it was not significantly different between A and B groups.

**Key words:** myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, markers of necrosis, inflammation, renal function, heart failure, outcomes, MACE



# САДРЖАЈ

<b>1. УВОД</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. ДЕФИНИЦИЈА</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4. ДИЈАГНОЗА И СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4.1. Фактори ризика за коронарну болест</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4.2. Остали узроци за NSTEMI</b> .....	<b>7</b>
<b>1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА</b> .....	<b>8</b>
<b>1.7. ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМ</b> .....	<b>9</b>
<b>1.8. БИОХЕМИЈСКИ МАРКЕРИ</b> .....	<b>10</b>
<b>1.8.1. Маркери некрозе кардиомиоцита</b> .....	<b>11</b>
1.8.1.1. Миоглобин .....	11
1.8.1.2. Креатин киназа .....	11
1.8.1.3. Тропонин.....	11
<b>1.8.2. Маркери инфламације</b> .....	<b>13</b>
1.8.2.1. Цитокини.....	13
Мијелопероксидаза .....	14
1.8.2.2. Остали маркери инфламације .....	17
1.8.2.3. CRP .....	17
<b>1.8.3. Маркери неурохуморалне активности</b> .....	<b>19</b>
<b>1.8.4. Маркери бубрежне функције</b> .....	<b>20</b>
<b>1.8.5. Мултимаркер приступ</b> .....	<b>22</b>
<b>1.11. ИНТРАХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ</b> .....	<b>25</b>
<b>1.12. ОСНОВНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИНЦИПИ</b> .....	<b>26</b>
<b>1.12.1. Коронарна реваскуларизација</b> .....	<b>27</b>
<b>1.12.2. Компликације терапије</b> .....	<b>29</b>
<b>2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА</b> .....	<b>31</b>
<b>3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА</b> .....	<b>32</b>
<b>3.1. ИСПИТАНИЦИ</b> .....	<b>32</b>
<b>3.2. МЕТОДОЛОГИЈА</b> .....	<b>34</b>

<b>3.2.1. Протокол истраживања.....</b>	<b>34</b>
<b>3.2.2. Методологија .....</b>	<b>36</b>
3.2.2.1. Узимање анамнестичких података .....	36
3.2.2.2. Физички преглед .....	36
3.2.2.3. Процена ризика .....	38
3.2.2.4. Електрокардиограмски преглед.....	40
3.2.2.5. Ехокардиографски преглед .....	40
3.2.2.7. Одређивање маркера некрозе.....	42
TnI, тропонин; СК, креатин фосфокиназа; СК-МВ, креатин фосфокиназа МВ фракција; СК-МВ mass масс, креатин фосфокиназа mass фракција; ♂, мушкарци; ♀, жене. ....	43
3.2.2.8. Одређивање маркера инфламације.....	43
3.2.2.9. Одређивање маркера касне срчане инсуфицијенције .....	45
3.2.2.10. Одређивање маркера бубрежне функције .....	45
3.2.2.11. Утврђивање присуства интрахоспиталних компликација .....	46
3.2.2.12. Утврђивање присуства постхоспиталних компликација .....	46
3.2.2.13. Коронарна ангиографија (код пацијената А и В групе).....	47
<b>4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>49</b>
<b>4.1. СТРУКТУРА ИСПИТАНИКА НА ПРИЈЕМУ ПРЕМА     ГОДИНАМА И ПОЛУ .....</b>	<b>49</b>
<b>4.3. КАРДИОВАСКУЛАРНИ ФАКТОРИ РИЗИКА НА ПРИЈЕМУ .....</b>	<b>51</b>
<b>4.7. МАРКЕРИ НЕКРОЗЕ НА ПРИЈЕМУ .....</b>	<b>56</b>
<b>4.8. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ПРИЈЕМУ .....</b>	<b>56</b>
<b>4.10. МАРКЕРИ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ НА ПРИЈЕМУ .....</b>	<b>58</b>
<b>4.11. ИНТРАХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ .....</b>	<b>59</b>
<b>4.12. ПОСТХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН ГОДИНУ     ДАНА .....</b>	<b>60</b>
<b>4.13. ПОСТХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН ПЕТ     ГОДИНА .....</b>	<b>61</b>
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>73</b>
<b>6. ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>95</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>98</b>
<b>8. БИОГРАФИЈА .....</b>	<b>120</b>

# 1. УВОД

## 1.1. ДЕФИНИЦИЈА

Кардиоваскуларне болести (КВБ) су водећи узрок оболевања и смртности у развијеним земљама и земљама у развоју, са тенденцијом значајног пораста у последњих неколико деценија. Посебно значајно место међу њима припада коронарној болести (КБ) срца, чија клиничка презентација укључује нему исхемију, стабилну и нестабилну ангину пекторис, инфаркт миокарда (ИМ) са (STEMI) и без елевације ST-сегмента (NSTEMI), срчану инсуфицијенцију и напрасну срчану смрт.

Подаци из званичних регистара указују на значајно већу заступљеност акутних коронарних синдрома без елевације ST-сегмента (NSTEMI-ACS) у односу на STEMI. Интрахоспитални морталитет је већи код пацијента са STEMI у поређењу са NSTEMI-ACS, након 6 месеци је готово изједначен, међутим, након 4 године је двоструко већи код пацијентата са NSTEMI-ACS (1). ACS представљају једну од најчешћих манифестација атеросклерозе, углавном услед акутне тромбозе, која је непосредно изазвана руптуром или ерозијом нестабилног атеросклеротског плака, са или без придружене вазоконстрикције. Инфламација има кључну улогу у процесу атеросклерозе, не само као фактор иницијације, већ и као значајан фактор његове прогресије (2).

C реактивни протеин (CRP) је инфламаторни маркер, који има одбрамбену улогу у организму. Углавном се синтетише у хепатоцитима у току инфекције, а активност му значајно повећавају цитокини, посебно интерлеукин 6 (IL-6), интерлеукин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и фактор некрозе тумора  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Сматра се значајним предиктором срчаног и možданог удара, болести периферне циркулације и напрасне срчане смрти, међу водећим је маркерима стратификације ризика будућег коронарног догађаја, с обзиром на то да рефлектује нестабилност атеросклеротског плака са потенцијалном руптуром, а независан је маркер раних компликација балон ангиопластике и касне рестенозе.

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија. Водећу улогу међу проинфламаторним цитокинима имају IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , а дејство им је под контролом цитокина попут IL-8, IL-10, IL-11, IL-12 и интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Удруженост цитокина са процесом атеросклерозе, па последично и повећаним кардиоваскуларним ризиком, је потврђена резултатима ранијих истраживања (3). Код пацијената са нестабилном ангином пекторис су доказане повећане концентрације IL-6 и удруженост са лошом прогнозом, што је објашњено тиме да је он водећи фактор хепатичне продукције CRP-а. IFN- $\gamma$  смањује синтезу интерстицијалног колагена, а подстиче активацију макрофага, чиме доприноси дестабилизацији нестабилног атеросклеротског плака. MCP-1 је хемокин укључен у адхезију и миграцију моноцита и Т лимфоцита кроз зид крвног суда, а сматра се једним од водећих фактора иницијације и прогресије атеросклерозе. Показано је да су IFN- $\gamma$  и MCP-1 повећани у пацијената са нестабилном ангином пекторис, посебно код оних са повећаним вредностима маркера некрозе кардиомиоцита, што указује на њихову удруженост са оштећењем кардиомиоцита, руптуром плака и формирањем тромба (4).

Биомаркери некрозе кардиомиоцита су од значаја за постављање дијагнозе NSTEMI, диференцијално дијагностичке сврхе, али и за стратификацију ризика. Најчешће коришћени кардијални маркери су миоглобин, креатин киназа и њене изоформе (СРК и СК-МВ изоформе), као и кардијални тропонини (Tn), који се значајно разликују у својој сензитивности, специфичности и динамици. Како је показано да употреба више маркера значајно повећава дијагностичку сензитивност, на основу актуелних препорука је пожељно одредити вредност једног раног и једног дефинитивног маркера за потврђивање дијагнозе, при чему су кардијални Tn (сTn) усвојени као златни стандард за детекцију некрозе кардиомиоцита (1).

B-натриуретични пептид (brain natriuretic peptide, BNP) је контрарегулаторни хормон, укључен у регулацију крвног притиска и волумена телесних течности, који се највећим делом синтетише у миокарду комора, услед дилатације и повећања интрамиокардног зидног стреса. Повишен је код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом, пропорционално степену

дисфункције леве коморе и озбиљности клиничке слике, а сматра се значајним предиктором и фактором стратификације ризика за ACS (5).

Повећане концентрације TnI, hsCRP и BNP су удружене са значајним ризиком од поновљеног акутног исхемијског догађаја код пацијената са КБ и смртним исходом. Како TnI рефлектује миокардну некрозу, hsCRP инфламацију, а BNP оптерећење леве коморе, предложен је мултимаркер приступ стратификације ризика, који се показао корисним у оквиру OPUS-TIMI 16 студије, а потврђен у TACTICS-TIMI 18 студији (6).

Процена индивидуалног ризика је динамички процес, који укључује комбинацију неколико расположивих параметара. За процену интрахоспиталног ризика од значаја су електрокардиограмски и ехокардиографски налаз, маркери кардијалне некрозе, скоринг системи, неинвазивни тестови оптерећења, а за процену дуготрајног ризика клинички индикатори, електрокардиограмски и биохемијски маркери, имагинг методе и резултати скоринг система. Најчешће коришћени системи процене краткорочног ризика су: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events, за процену интрахоспиталног и морталитета унутар 6 месеци), TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction, за процену ризика унутар 14 дана) и PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Supression Using Integrelin, за процену ризика унутар 30 дана) скорови.

Лечење пацијената са NSTEMI укључује конзервативни третман (антиисхемијска, антикоагулантна, антитромбоцитна терапија) и реваскуларизационе процедуре (перкутана коронарна интервенција (PCI) и/или хируршка реваскуларизација (CABG)). Терапијску стратегију одређује процена ризика од нежељеног догађаја, тромбозе и крварења, што у значајној мери може утицати на иницијално постигнуте резултате и даљу прогнозу болесника. Одлука о коронарној реваскуларизацији зависи од величине и озбиљности лезије, стања пацијента и присутних коморбидитета. Инвазивна стратегија може бити ургентна (унутар 2 сата, у случају понављаног ангинозног бола, удруженог са ST-депресијом  $\geq 2\text{mm}$  или дубоко негативним Т-таласима, срчане инсуфицијенције, малигних аритмија, хемодинамске нестабилности) или рана (унутар 72 сата, коронарографија, праћена реваскуларизацијом, код пацијената са повећаним Tn,

ST-депресијом  $\geq 0,5\text{mm}$  или динамиком T-таласа, дијабетесом (DM), смањеном бубрежном функцијом са гломеруларном филтрацијом (Gl fil) мањом од  $60\text{ ml/min/1,73m}^2$ , ејекционом фракцијом (EF) мањом од 40%, ранијим IM, раном нестабилном ангином пекторис, PCI унутар 6 месеци, ранијом CABG) (1). Post hoc анализа TACTISC-TIMI 18 је показала да рана инвазивна стратегија значајно побољшава исход пацијената са NSTEMI-ACS, док су резултати GUSTO IV-ACS студије указали на то да реваскуларизација у оквиру 30 дана значајно побољшава прогнозу, а на предност ране инвазивне стратегије у односу на конзервативни третман указали су и резултати TRUSC, VINO, FRISC II, TASTICS TIMI 18, RITA 3 и ISAR-COOL студије (7-13).

Правовремено постављање дијагнозе ACS је од посебног значаја, нарочито код пацијената са присутним болом у грудима, али без перзистентне елевације ST-сегмента, с обзиром на најразноврсније клиничке манифестације и најчешће недовољно изражену електрокардиограмску слику (14). Постављању дијагнозе ACS, осим значајне динамике биомаркера некрозе кардиомиоцита, у значајној мери доприноси и постојање типичних симптома исхемије миокарда, динамике ST-сегмента на ЕКГ-у, која одговара исхемији миокарда или формирање патолошких Q-зубаца (15).

## 1.2. ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Подаци из званичних регистара (16,17) указују на значајно већу заступљеност NSTEMI-ACS у односу на STEMI. Интрахоспитални морталитет је већи код пацијента са STEMI у поређењу са NSTEMI-ACS (7% према 5%), након 6 месеци је готово изједначен (12% према 13%), а након 4 године је двоструко већи код пацијената са NSTEMI-ACS (1). Ово је објашњено тиме што су пацијенти са NSTEMI-ACS углавном старије животне доби, са бројнијим коморбидитетима (посебно DM) и бубрежном слабошћу (HBI)), најчешће опсежнијим васкуларним оштећењем и чешће присутном инфламацијом (18).

Кардиоваскуларни морталитет на годишњем нивоу у свету је процењен на 12 милиона, при чему му у развијеним земљама припада око 50%, а у земљама у

развоју око 25%. Процењује се да ће до 2020. год. КВБ узроковати смртност од 25 милиона људи у свету и тиме постати водећи узрок смртности, поред инфективних болести. На основу података GRACE регистра, морталитет унутар 6 месеци од акутног коронарног догађаја је 13% за пацијенте са NSTEMI, а 8% за пацијенте са нестабилном ангином пекторис, док је у току истог периода, стопа цереброваскуларних инzulта (CVI) код ових пацијената 1,5-3%, а стопа рехоспитализација због новог акутног коронарног догађаја 17-20%. Инциденца ACS се повећава са старосном доби, при чему су код старијих особа чешће атипичне манифестације болести. Што се тиче разлика међу половима, инциденца ACS је до 70. године старости већа код мушкараца, док су жене најчешће старије животне доби, са бројнијим коморбидитетима и чешће атипичним презентацијама ACS.

### 1.3. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА

Атеросклероза је хронична, мултифокална, имунопролиферативна болест, која захвата артерије већег и средњег калибра, а развија се на терену задебљања интима крвних судова, услед нагомилавања глаткомишићних ћелија, макрофага, Т-лимфоцита, формирања везивоткивног матрикса (колаген, еластична влакна, протеогликани) и нагомилавања липида (холестерол и естри холестерола). Инфламаторна је болест интима артерија, не само етиопатогенетски, већ се и егзацербације процеса, које су клинички манифестне, доводе у везу са инфламацијом. Водећа међу теоријама развоја атеросклерозе је "теорија о одговору на оштећење ендотела", која сугерише да је кључни фактор у иницијацији атеросклеротских лезија иницијално оштећење ендотела, до којег доводе модификоване форме липопротеина и неки инфективни агенси, док дисфункцију ендотела фаворизују фактори као што су хиперлипидемија, ДМ, хипертензија, старење, пушење и други.

Дисфункција ендотела се манифестује повећаном пермеабилношћу ендотелних ћелија, смањеном синтезом азот монооксида и повећаном експресијом адхезионих молекула. Под дејством проинфламаторних цитокина и компоненти

оксидисаних липопротеина, ендотелне ћелије врше експресију адхезионих молекула, који везују моноците и лимфоците, а они доприносе локалној инфламацији. Моноцити се под утицајем комитогена M-CSF-а активирају у макрофаге. Макрофаги преко својих "scavenger" рецептора гутају липиде и трансформишу се у "пенасте ћелије". Одговор глаткомишићних ћелија на инфламацију је миграција и пролиферација из медије у интиму са синтезом матрикса, који је богат колагеном, чиме се укључују у изградњу фиброзне компоненте, тј. капе зрелог атеросклеротског плака.

Зрео атеросклеротски плак се састоји од "скелета" (чине га везивноткивни матрикс протеини, који се синтетишу од стране глаткомишићних ћелија, тј. колаген, еластин, протеогликани), липида (холестерол, естри холестерола, фосфолипиди) и ћелија (глаткомишићне ћелије, макрофаги, Т-лимфоцити, мастоцити, пенасте ћелије), а морфолошки од "језгра" (екстрацелуларни липиди), "капсуле" (колагено фиброзно ткиво) и "капе" (део капсуле, који одваја језгро од лумена крвног суда).

У основи КБ су два различита, али удружена процеса, збирно означена као атеротромбоза, с обзиром на то да укључују атеросклерозу, која је фиксирана и доводи до прогресивног сужавања лумена крвног суда, и тромбозу са или без вазоспазма, што чини динамичку компоненту, која је потенцијално реверзибилна, међутим, најчешће доводи до делимичне или потпуне оклузије крвног суда. ACS представљају једну од најчешћих манифестација атеросклерозе, углавном на терену акутне тромбозе, која је непосредно изазвана руптуром или ерозијом нестабилног атеросклеротског плака, са или без придружене вазоконстрикције и дисталне емболизације, а што за последицу има компромитовану перфузију миокарда (1).

Водећим "тригером" нестабилности атеросклеротског плака сматра се инфламација, која стимулише руптуру плака. Инфилтрацијом макрофага и Т-лимфоцита долази до деградације и слабљења фиброзне капе плака. Макрофаги секретују протеолитичке ензиме, који врше деградацију екстрацелуларног матрикса, тако ослабљују фиброзну капу и чине је склоном руптури. Након руптуре атеросклеротског плака долази до контакта крви из артеријског лумена са високо тромбогеним садржајем плака, формира се тромб у плаку, који се шири у



лумен и доводи до оклузије крвног суда. Формирање тромба је последица примарне хемостазе, у току које се тромбоцити везују за структуре у региону васкуларне лезије (адхезија) и формирају примарни хемостатски тромб интеракцијом са другим тромбоцитима (агрегација). Овај примарно формиран, тромбоцитима богат, тј. "бели тромб", је фрагилан и склон откидању и фрагментацији на месту настанка (19).

ACS су последица субакутне или акутне редукције снабдевања миокарда кисеоником услед руптуре или ерозије атеросклеротског плака, са последичном тромбозом, инфламацијом, вазоконстрикцијом и микроемболизацијом.

### 1.4. ДИЈАГНОЗА И СТРАТИФИКАЦИЈА РИЗИКА

Постављање дијагнозе и стратификација ризика су код пацијената са ACS уско повезани у циљу избора оптималног начина лечења.

#### 1.4.1. Фактори ризика за коронарну болест

Водећим предиспонирајућим факторима за КБ сматрају се старост преко 70 година, мушки пол, DM, породично оптерећење за КБ, укључујући IM, породично оптерећење за рану КБ, хипертензија, хиперлипидемија, пушење дувана, гојазност, посебно централног типа, болест периферних крвних судова, претходни CVI.

#### 1.4.2. Остали узроци за NSTEMI

- Динамска опструкција (коронарни спазам или вазоконстрикција)
- Употреба кокаина или амфетамина, што повећава потребе миокарда за кисеоником и доводи до вазоспазма
- Употреба извесних лекова, попут инхибитора серотонина
- Прогресивна механичка опструкција
- Инфламација и/или инфекција (20)
- Оклузија коронарних артерија емболусом
- Конгестивна срчана инсуфицијенција

- Постојећа КБ, коју преципитирају анемија или хипоксемија
- Јатрогена или спонтана дисекција коронарних артерија
- Повреда коронарних артерија у току повреде грудног коша
- Конгениталне аномалије коронарних артерија

Потребно је размишљати и о доприносећим факторима, који се односе на повећану потрошњу или смањено снабдевање миокарда кисеоником, попут физичког напрезања, емоционалног стреса или дехидратације, губитка крви са анемијом, хипотензије, инфекције, инфламације, фебрилности, ендокринолошких, метаболичких поремећаја и сл., као и о стањима удруженим са повећаним лучењем катехоламина, тј. стресом.

### 1.5. КЛИНИЧКА СЛИКА

Могуће клиничке презентације NSTEMI-ACS су:

- пролонгирани (у трајању дужем од 20 мин) ангинозни бол у миру
- новонастала ангина пекторис
- погоршање претходно стабилне ангине пекторис
- постинфарктна ангина пекторис

Најчешћа клиничка манифестација NSTEMI-ACS је интермитентни или перзистентни, висцерални, ретростернални бол, карактера стезања, притиска, печења или тежине, који се може јавити у било које доба дана, али најчешће у раним јутарњим сатима, када су вредности катехоламина, кортизола и тромбоцитна агрегација највиши. Ирадира у леву руку, раме или доњу вилицу, неретко је удружен са мучнином, болом у трбуху, диспнејом или синкопом, траје 30 мин и дуже, а не реагује на узимање нитроглицерина. Неретко су, уместо бола, присутни еквиваленти ангинозног бола, који укључују гушење, бол епигастричне локализације или бол плеуритичног карактера, а чешћи су код млађих или старијих пацијената, пацијената са DM, HBI или деменцијом.

## 1.6. ОБЈЕКТИВНИ НАЛАЗ

Објективни налаз најчешће одговара тзв. "ангинозном статусу", тј. болесник је блед, узнемирен, уплашен, обливен хладним знојем, некад и са лакшим до тежих поремећаја, па и губитком свести, мада може бити и потпуно нормалан. Крвни притисак и срчана фреквенција могу бити повишени или снижени, у зависности од тога да ли доминира симпатички или парасимпатички одговор, док остали знаци указују на настанак компликација ИМ, попут муклих срчаних тонова, галопског ритма, влажних шушњева на плућима, набреклих вена на врату, отока јетре и ногу, систолног шума на иктусу, перикардијалног трења, субфебрилности или фебрилности.

## 1.7. ЕЛЕКТРОКАРДИОГРАМ

Дијагностичка метода првог реда за пацијенте са ACS је 12-канални ЕКГ у миру, који је потребно снимити најкасније 10 минута од пријема пацијента. Од посебног значаја за правовремено постављање дијагнозе је то што ни ЕКГ без промена не искључује постојање NSTEMI-ACS. Поновно регистровање ЕКГ-а је неопходно у случају поновљених тегоба или недовољно информативног записа, са серијским праћењем ЕКГ динамике, како у односу на асимптоматску фазу, тако и у односу на ЕКГ од раније, посебно у случају већ постојећих ЕКГ промена. ЕКГ је потребно поновити 6h и 24h након хоспитализације, код поновљених тегоба и на отпусту.

Показано је да број захваћених консекутивних одвода и магнитуда ST-депресије у њима у значајној мери корелирају са озбиљношћу исхемије и прогнозом пацијената са ACS (21). Тако ST-депресија  $\geq 1$  mm корелира са стопом смртности од 11% и ИМ унутар 1 године (22), док је ризик од смртог исхода 6 пута већи у случају ST-депресије  $\geq 2$ mm (23). Пацијенти са NSTEMI-ACS и ST-сегмент девијацијом већом од 0,5 mV имају већи ризик за једногодишњи смртни исход од пацијената са изолованом инверзијом Т-таласа или без ЕКГ промена (22). Показано је да је магнитуда ST-сегмент депресије најјачи предиктор смртог исхода код ових

пацијената, у поређењу са осталим прогностичким маркерима, попут Tn, NT-pro-BNP и CRP (24).

Континуирани ЕКГ мониторинг је од посебног значаја за откривање рекурентних, нарочито асимптоматских исхемијских епизода. На узорку од 6300 хоспитализованих пацијената са NSTEMI-ACS је показано да су исхемијске епизоде у трајању дужем од 1 минута са ST-сегмент депресијом већом од 1 mm удружене са високом стопом смртности. Под највећим ризиком су пацијенти са више од 2 епизоде исхемије, без обзира на примењену терапијску стратегију (25). Епизоде транзиторне миокардне исхемије се јављају код 15-30% пацијената са NSTEMI-ACS, и удружене су са повећаним ризиком од поновљених акутних коронарних догађаја (26,27).

## **1.8. БИОХЕМИЈСКИ МАРКЕРИ**

Правовременом постављању дијагнозе и одговарајућој стратификацији ризика код пацијената са NSTEMI-ACS, па и опредељивању за оптималну терапијску стратегију, последњих неколико година у значајној мери доприноси неколико нових маркера, који су у широкој употреби, с обзиром на то да рефлектују различите патофизиолошке процесе непосредно уључене у ACS, оштећење кардиомиоцита, инфламацију, активацију тромбоцита и неурохуморалну активност. Од значаја за дугорочну прогнозу су и маркери који се односе на функцију леве коморе, бубрежну функцију и шећерну болест.

## 1.8.1. Маркери некрозе кардиомиоцита

### 1.8.1.1. Миоглобин

Миоглобин је цитоплазматски протеин попречнопругастих мишићних ћелија, који се при оштећењу миокарда или скелетне мускулатуре ослобађа веома брзо, али се брзо и губи, тако да му је одређивање у крви од значаја за постављање дијагнозе ACS само у првим сатима (1-4 h), са максималним вредностима након 6 h, а враћа се на нормалне вредности након 24 h. Није кардиоспецифичан, па је потребно размишљати о лажно повишеним вредностима код сваког оштећења скелетних мишића (болести скелетних мишића, неуромускуларних болести, бубрежне инсуфицијенције, након веће физичке активности, након интрамускуларних инјекција), међутим, како се детектује рано, има високу негативну предиктивну вредност.

### 1.8.1.2. Креатин киназа

Креатин киназа – МБ фракција (СК-МВ) је кардиоспецифични изоензим, који се до открића Tn сматрао водећим биомаркером некрозе кардиомиоцита. Концентрација СК-МВ се повећава у плазми 4-6 h након акутног коронарног догађаја, пик је унутар 12-24 h, а на базичне вредности се враћа унутар 24-48 h. Пожељно је серијско одређивање СК-МВ (на 6-8 h), бар 3 пута, до постизања максималне вредности. Лажно позитивне вредности се добијају код различитих траума, већег физичког напора, болести скелетних мишића (рабдомиолиза) и сл. Величину ИМ је могуће проценити на основу површине испод кривуље формиране серијским мерењем концентрација СК-МВ. Сензитивност теста повећава одређивање СК-МВ<sub>2</sub> изоформе, која је специфичнија за миокард.

### 1.8.1.3. Тропонин

Тропонин (Tn) је део контрактилног апарата мишићне ћелије, заједно са тропомиозином, актином и миозинским филаментима. Чине га 3 субјединице: Tn T, Tn I и Tn C, при чему Tn T и Tn I нормално нису детектибилни у крви. Позитивне вредности Tn, по званичним водичима, имају како дијагностичку, тако и

предиктивну вредност за пацијенте са ACS. Прогностичка вредност cTn (TnI и TnT) је потврђена у TACTICS-TIMI 18, FRICS и OPUS-TIMI (28-32) студијама. Данас се Tn сматра водећим маркером некрозе кардиомиоцита због веће специфичности и сензитивности у односу на традиционалне маркере (СК, СК-МВ). Повећање вредности Tn рефлектује иреверзибилну некрозу кардиомиоцита, која се развија на терену дисталне емболизације крвног суда тромбоцитима-богатим тромбом, али и процеса активног формирања тромба. Tn је водећи маркер предикције краткорочног (унутар 30 дана) ризика од смртног исхода и ИМ (33,34), али и ризика до 1 године и касније. Независан је предиктор ризика, међутим, и комплементаран осталим маркерима, попут ЕКГ промена, маркера инфламације, маркера бубрежне функције и сл. (35), а од значаја је и за одређивање модалитета лечења пацијената са NSTEMI-ACS. Tn је мерљив у периферној крви након 3-4 h, а његове најмање вредности тек након 48-72 h. Сматра се да Tn може открити некрозу кардиомиоцита у 1/3 пацијената код којих је СК-МВ негативан. Негативан Tn не искључује дијагнозу, те се мора поновити унутар 6-12 h од пријема и у случају поновљених тегоба. Дијагнозу искључују два негативна налаза у размаку од 12 h.

Потребно је водити рачуна о лажно позитивним вредностима Tn, како кардијалног, тако и некардијалног порекла (трауме срца, попут хируршке интервенције, аблације, уградње пејсмејкера, конгестивна срчана инсуфицијенција, дисекција аорте, болести аортне валвуле, хипертрофична кардиомиопатија, тахи/брадиаритмије, срчани блокови, анеуризма врха леве коморе, рабдомиолиза, плућна емболија, озбиљна плућна хипертензија, CVI, субарахноидална хеморагија, инфилтративне болести, миокардитис, интоксикација лековима или токсинима, респираторна инсуфицијенција, сепса, опекотине, већа физичка активност, бубрежна инсуфицијенција). Свакако, дијагноза се поставља не само на основу повишених вредности Tn, већ у контексту осталих параметара, посебно клиничког налаза.

Повишене вредности Tn су од кључног значаја за постављање дијагнозе према универзалној дефиницији ИМ и значајним за миокардну некрозу сматрају се вредности Tn изнад 99-е перцентиле (36). Према препорукама, није потребно одређивати СК-МВ ако су вредности Tn повишене, с обзиром на његову значајнију

сензитивност и специфичност. Међутим, оба биомаркера су од користи за откривање реинфаркта у случају вредности већих за 20 % након 2h од појаве симптома (36). У развоју је неколико нових и сензитивнијих есеја Tn у односу на оне који су у широкој употреби (37-39), с обзиром на то да детектују значајно мање концентрације (у pg/ml, за разлику од садашњих у ng/ml), а омогућавају и раније постављање дијагнозе. Апсолутне вредности Tn директно рефлектују степен оштећења кардиомиоцита, а значајно корелирају и са могућим компликацијама након ИМ. Повишене вредности Tn су удружене са четвороструким ризиком од реинфаркта и смртног исхода (40-42). Чак су и вредности Tn испод дијагностичких удружене са лошом прогнозом (43-44).

### 1.8.2. Маркери инфламације

#### 1.8.2.1. Цитокини

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија. Од значаја је то што је показано да је атеросклероза хронична, мултифокална, имунопролиферативна болест интима артерија, не само етиопатогенетски, већ се и егзацербације процеса, укључујући ACS, доводе у везу са инфламацијом. До недавно се сматрало да је вредност проинфламаторних цитокина повишена, а антиинфламаторних цитокина снижена у пацијената са NSTEMI-ACS. Данашњи концепт се односи на нарушену равнотежу проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у корист проинфламаторних, што доприноси дестабилизацији атеросклеротског плака. У акутној фази ИМ преобладава проинфламаторни одговор, унутар 6 месеци од ИМ се поново успоставља равнотежа проинфламаторних и антиинфламаторних утицаја, док су инфламаторни и имунолошки фактори укључени и у процес постинфарктног ремоделовања срца. Не само вредности цитокина у крви, већ и однос проинфламаторних (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и антиинфламаторних (IL-10) цитокина, сматрају се валидним маркерима предикције васкуларног ризика у пацијената са NSTEMI-ACS, с обзиром на то да рефлектују не само ниво инфламације, већ и

склоност ка руптури плака. Студија, која је укључила 40 пацијената са ACS, недвосмислено је указала на разлике у инфламаторном профилу пацијената са STEMI и NSTEMI. Испитивање кинетике параметара инфламације (CD-40L, TGF- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , његових рецептора TNF-RI и TNF-RII, hsCRP, серумски амилоид, леукоцити, феритин) код пацијената са STEMI и NSTEMI, на пријему, након 7 дана и након 30 дана, показало је код пацијената са STEMI на пријему значајно веће вредности hsCRP, леукоцита, феритина и IL-6, у обе групе су леукоцити инверзно корелирали са EF, а TnI је позитивно корелирао са hsCRP. Временом, тј. у периоду између контрола TGF- $\beta$  је у обе групе растао, а IL-6 се смањивао (45-47).

### Мијелопероксидаза

Мијелопероксидаза (MPO) је медијаторни ензим који се секретује од стране активираних неутрофила и моноцита у атеросклеротском плаку, а укључен је и у антиоксидативну заштиту ћелија (48,49). Неколико студија је недавно указало на значајну дијагностичку и прогностичку вредност MPO код пацијената са ендотелном дисфункцијом, КБ и ACS (50) за период од 30 дана и 6 месеци, чак и у случају негативних вредности cTnT, тј. и у одсуству некрозе миокарда. Показано је да је независни предиктор ризика у односу на Tn, BNP и CRP код ACS пацијената (51), као и да су пацијенти у горњем квантилу под 20 пута већим ризиком у односу на пацијенте најнижег квантила.

### Матрикс металопроотеиназа 9

Матрикс металопроотеиназе (MMP) су фамилија ендопептидаза, укључених у деградацију протеина екстрацелуларног матрикса. Хумани MMP-9 (гелатиназа В) настаје из хуманог pro-MMP-9, који секретују моноцити, макрофаги, неутрофили, кератиноцити, фибробласти, склелетномишићне ћелије, ендотелне ћелије и др., а експресију му регулишу TGF- $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ , TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ . Физиолошке улоге MMP-9 се односе на процес инфламације, ткивно ремоделовање, зарастање рана и др. (52).



## **TNF- $\alpha$**

Фактор некрозе тумора  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) је прототип лиганд TNF суперфамилије, плеиотропни цитокин, који има централну улогу у процесима инфламације и апоптозе (53). Потврђена је његова експресија у В-лимфоцитима, епителним ћелијама колона, НК ћелијама, моноцитима, макрофагима, мастоцитима, неутрофилима, кератиноцитима, плазмоцитима и адипоцитима. Међу водећим улогама му је то што промовише инфилтрацију инфламаторних ћелија, тако што регулише адхезију леукоцита за ендотелне ћелије, хемотатски је фактор за моноците, а укључен је и у процес фагоцитозе. Слично IL-6, и TNF- $\alpha$  се непосредно ствара у атеросклеротском плаку као трансмембрански протеин. Бројне физиолошке ефекте испољава посредством својих рецептора, TNF RI и TNF RII. TNF- $\alpha$  је укључен у процес стварања лимфоидног ткива, диференцијацију хематопоетских стем и прогениторних ћелија, сматра се критичним медијатором ендотоксичног шока, укључен је у процес кахексије, али и удружен са бројним другим стањима попут астме, DM типа 2, Кронове болести и реуматоидног артритиса. Повишене вредности TNF- $\alpha$  у крви пацијента са ACS су присутне 30 дана и дуже, а удружене су са повећаним ризиком од будућих нежељених догађаја.

## **TGF- $\beta$ 1**

Трансформишући фактор раста (TGF) је фактор који промовише трансформацију фибробласта у култури у тумор-лике фенотип, међутим, више је супресор него промотер раста тумора. Састоји се од TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$  субјединица, које припадају суперфамилији коју чине TGF- $\beta$ 1, активини и инхибини. TGF- $\beta$ 1 се синтетише од стране свих ћелија у организму. Водеће функције су му да супримира ћелијску пролиферацију, промовише синтезу екстраћелијског матрикса, делује имunosупресивно, а описане физиолошке ефекте остварује посредством својих рецептора TGF- $\beta$  RI и TGF- $\beta$  RII (54).

## **ИЛ-6**

Интерлеукин 6 (ИЛ-6, IFN- $\beta$ 2) је мултифункционални протеин, који се синтетише од стране лимфоидних и нелимфоидних ћелија, Т-лимфоцита, моноцита, макрофага, фибробласта, ... Продукцију ИЛ-6 од стране глаткомишићних ћелија стимулишу TNF- $\alpha$  и ИЛ-1. ИЛ-6 се сматра главним стимулусом хепатичне продукције CRP-а и детектабилан је у крви само у току 15 дана. Повишене вредности ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и CRP, али и позитивна корелација ИЛ-6 и CRP, уочене су код пацијената са ACS. Повишене вредности у плазми проинфламаторних цитокина, попут ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 нађене су код пацијената са нестабилном, али не и пацијената са стабилном ангином пекторис. Његови бројни ефекти укључују стимулацију диференцијације В-лимфоцита, стимулацију продукције ИЛ-2, сазревање Т-лимфоцита, стимулацију протеина акутне фазе од стране хепатоцита, стимулацију ћелија хематопоезе, сазревање мегакариоцита, антивирусно деловање. Међутим, најважнија улога му је у процесима инфламације и имуном одговору на инфекцију или повреду, тако да је удружен са бројним туморским процесима и аутоимуним болестима (55).

## **ИЛ-10**

Интерлеукин 10 (ИЛ-10) је плеиотропни цитокин, са имуносупресивним и имуностимулаторним ефектима, који се синтетише од стране Т-helper лимфоцита, активираних моноцита, Т-лимфоцита периферне крви и ћелија карцинома бронха. Најзначајнији ефекат му је инхибиција антигеном-стимулисане синтезе цитокина од стране моноцита и макрофага, као и инхибиција пролиферације Т-helper лимфоцита. Потентни је модулатор функције моноцита и макрофага, коју испољава down-регулацијом ћелијски-посредованог имуног одговора. Супримира продукцију простагландина E2 и синтезу неколико проинфламаторних цитокина, попут TNF- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 од стране моноцита, инхибира експресију ICAM-1, а ефекти су му значајни и у односу на В-лимфоците, гранулоците, мастоците и бројне друге ћелије (56).

### 1.8.2.2. Остали маркери инфламације

Леукоцитоза је неспецифични маркер инфламације, са бројем леукоцита у акутном ИМ и до 15 000/ $\mu$ l, пиком након 2-4 дана и враћањем на нормалне вредности након 1 недеље. Сматра се значајним фактором ризика, али и фактором лоше прогнозе код пацијената са КБ (57). Резултати проспективне студије која је укључила 4329 пацијената са ACS (STEMI, NSTEMI, нестабилна ангина) третираних PCI су показали да је повећан број леукоцита на пријему, а не и CRP, независни предиктор 1-годишњег морталитета пацијената са ACS лечених PCI (58).

Седиментација расте у току прва 3 дана, а повишена је 2-3 недеље.

Фибриноген је један од протеина акутне фазе и тромбогени фактор укључен у коагулациону каскаду, тако да је повишен у акутном ИМ.

### 1.8.2.3. CRP

C-реактивни протеин (CRP) је реактант акутне фазе и сензитиван маркер инфламације, а продукују га хепатоцити унутар 48 h од појаве акутног ИМ, као одговор на повишене вредности IL-6. Вредности му остају повишене 3-4 недеље, тако да је препоручен од стране Америчког удружења за срце као један од водећих предиктора нежељених догађаја код ових пацијената (59), укључујући реинфаркт, шлог, напрасну срчану смрт и болест периферних крвних судова унутар 5-15 година. У акутној фази ИМ вредности му могу бити повећане и 10 000 пута (60-62). Сензитивнији од њега је hsCRP, који се сматра најважнијим међу маркерима инфламације, неспецифичан је, међутим, високо удружен са нежељеним догађајима код пацијената са ACS. Верује се да је сама некроза кардиомиоцита главни стимулус за покретање инфламације, која се суперпонира на постојећу хроничну инфекцију. hsCRP је предиктор лоше дугорочне прогнозе, укључујући и смртни исход, на основу резултата FRISC студије (63), међутим, не и маркер некрозе (33). Одређивање CRP-а је посебно значајно непосредно након акутног догађаја, с обзиром на то да се инфламација сматра једним од његових водећих "тригера" (64), али и неколико недеља касније. Показан је значајно већи ризик од смртог исхода и срчане инсуфицијенције код пацијената са вредностима CRP-а на пријему >2 mg/l унутар 1 месеца по акутном догађају (65).

На основу резултата Фрамингамске студије, CRP је значајан предиктор будућих кардиоваскуларних догађаја, посебно код особа са средњим ризиком, и у значајној мери доприноси рекласификацији ризика код ових особа (66). Резултати неколико истраживања су указали на то да је CRP и непосредно укључен у процес атерогенезе (67), почевши од накупљања леукоцита, до руптуре плака, а водећом изоформом CRP-а, која доприноси проинфламаторном одговору коронарних артерија сматра се његов мономер (68). Још 2003. год. су Центар за контролу болести и превенцију Америчког удружења за срце препоручили CRP водећим инфламаторним биомаркером процене кардиоваскуларног ризика (69). hsCRP је развијен у циљу диференцирања стања удружених са инфламацијом у претходно здравих особа, док је кардијални CRP (сCRP) развијен са намером идентификације и стратификације ризика пацијената под ризиком за будуће кардиоваскуларне догађаје. Категоризација ризика према водичима примарне превенције, на основу вредности CRP-а: низак (< 1 mg/l), просечан (1–3 mg/l), висок (> 3 mg/l) за пацијенте са просечним 10-годишњим кардиоваскуларним ризиком (10-20% Framingham Risk Score/ATP III guidelines). Недавно је hsCRP уврштен у тзв. "Reynolds скор ризика" за жене, развијен на основу узорка од 25 000 жена старијих од 10 година (70).

Процењено је да су испитаници горњег квантила под 2-3 пута већим ризиком од пацијената доњег квантила. Његову независну, али сTn адитивну предиктивну вредност, потврдиле се TIMI, CAPTURE и FRISC (40,71,72) студије. Прогностичка вредност му је потврђена чак и код пацијената без миокардне некрозе, тј, са нормалним вредностима Tn. Још увек не постоји консензус у вези граничних вредности сCRP-а у смислу постављања дијагнозе ACS. CAPTURE студија предлаже cut-off од 10 mg/l, док је неколико других студија валидном проценило вредност 3 mg/l (73,74). Не постоји ни сасвим јасан став о томе како се на основу вредности hsCRP одредити за одговарајућу терапијску стратегију (75).

### 1.8.3. Маркери неурохуморалне активности

Неурохуморална активност срца може да се одреди мерењем системских вредности маркера, који се синтетишу у срцу, попут натриуретичних пептида, BNP (brain natriuretic peptide) или N-терминалног фрагмента његовог прохормона (N-terminal proBNP, NT-proBNP), који су високо сензитивни за детекцију дисфункције леве коморе, тј. повишеног енддијастолног притиска и зидног стреса леве коморе. Код пацијената са NSTEMI-ACS ови маркери су значајни предиктори смртог исхода и реинфаркта (76,77), чак и значајнији ако се у обзир узму вредности неколико дана након пријема (78,79). Показано је да је вредност NT-proBNP одређена у субакутној фази, тј. између 2. и 4. дана од ACS значајан предиктор функције леве коморе и преживљавања у периоду до 2 године. Од значаја су за дугорочну прогнозу, међутим, без значаја за постављање дијагнозе и одређивање терапијске стратегије.

Натриуретични пептиди се стварају у миокарду комора као одговор на интрамиокардни зидни стрес. Као маркери миокардног стреса, повишени су код бројних других КВБ, укључујући срчану инсуфицијенцију, плућну хипертензију, плућну емболију, срчане аритмије и исхемију, тако да су као дијагностички маркери високо сензитивни, али недовољно специфични за ACS. Повишене вредности натриуретичних пептида су удружене са бројним компликацијама, како код пацијента са NSTEMI, тако и код оних са STEMI (33,80). Вредности натриуретичних пептида достижу максимум неколико сати након ACS, па постепено почињу да се смањују, међутим, без униформне динамике. Под посебним ризиком су они пацијенти код којих су вредности натриуретичних пептида значајно повишене данима и недељама након ACS, чак и у случају нормалне EF (81,82). Још увек постоје бројне дилеме у вези одређивања терапијске стратегије према вредностима натриуретичних пептида. Само је једна студија указала на тренд, међутим несигнификантан, о већој користи ране инвазивне стратегије код пацијената са NSTEMI и високим вредностима натриуретичних пептида, за разлику од осталих (83,84). Показано је да је NT-proBNP је као предиктор краткорочног и дугорочног морталитета комплементаран GRACE скору код пацијената са ACS (85).

BNP и NT-proBNP су фамилија биомаркера, која се у свету рутински одређује већ на пријему. Неколико студија је чак указало на њихову супериорност у односу на клинички преглед. Прогностички значај им је посебно велики код пацијената са срчаном слабошћу, синкопом, али и неким другим стањима (86), као у дијагностичке, тако и у диференцијално-дијагностичке сврхе. BNP и NT-proBNP независно један од другог дају информације о пореклу хемодинамског стреса код ACS пацијената, тј. објашњавају га исхемијом или некрозом. Међутим, интерпретација њихових вредности је у значајној мери отежана њиховим варијацијама на дневном нивоу, те још увек не постоји консензус о граничним вредностима за пацијенте са КБ (87).

### 1.8.4. Маркери бубрежне функције

КВБ су високо удружене са НВИ, што је од посебног значаја, посебно у смислу да пацијенти са хроничном болешћу бубрега чешће умиру од кардиоваскуларних компликација, него од терминалне бубрежне слабости. НВИ је фактор ризика за КВБ, а кардиоваскуларне компликације је у НВИ потенцијално могуће лечити. Према Извештају Националне фондације за бубрег из 1998. год., кардиоваскуларни морталитет је код пацијената на терапији дијализом 10-30 пута већи у односу на општу популацију и препоручено је да се пацијенти са НВИ сматрају "групом највећег ризика" у односу на КБ (88). Повећан ризик за КБ код пацијената са НВИ се, према NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) објашњава присуством великог броја фактора ризика за КВБ код ових пацијената, попут хипертензије, повишеног холестерола, DM, повишених вредности фибриногена, CRP, хомоцистеина (89), што је потврдила и ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) студија.

НВИ доприноси прогресији хипертензије и дислипидемије, а њеним основним разлогом се сматра дијабетесна нефропатија, тако да удружени хипертензија, дислипидемија и DM доприносе прогресији ендотелне дисфункције и атеросклерозе. У НВИ су често повишени инфламаторни медијатори, као и активност система ренин-ангиотензин-алдостерон, што доприноси стварању слободних радикала, који убрзавају атеросклерозу. У НВИ слабости су смањени

инхибитори, а повишени промотери процеса калцификације, што доприноси калцификацији крвних судова (90). Удруженост бубрежне дисфункције са инфламацијом, а инфламације са КВБ, доприноси хипотези да је инфламација у основи лоше прогнозе КВБ код пацијената са бубрежном дисфункцијом (91).

Серумски креатинин је недовољно поуздан маркер бубрежне функције, зато што на његову вредност утичу старосна доб, телесна тежина, мишићна маса, раса и употреба одређених лекова (92). Из тог разлога у употреби је неколико формула за израчунавање гломеруларне филтрације (GFR), попут Cockcroft-Gault и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease equation) (93,94).

КВБ су чест пратилац терминалног стадијума НБИ. Смртност пацијената са терминалном НБИ на годишњем нивоу након ИМ је 59,3%, већа је учесталост рестенозе након PCI и већа смртност након CABG (95-97). Верује се да атеросклеротски процес значајно напредује већ на почетку НБИ (98). Анализирањем података Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb, GUSTO-III, Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) и Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON-A) студија, показано је да је значајан број пацијената са ACS са нарушеном бубрежном функцијом и код њих је нађено значајно више нежељених ефеката, а показано је да је бубрежна слабост значајан предиктор будућих нежељених догађаја. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) студија је показала повећан ризик од нежељених догађаја пацијената са НБИ и ACS, који још увек нису лечени специфичном нефролошком терапијом (99). Херzog и сар. (97) су проценили да је преживљавање пацијената на терапији дијализом након ИМ 41% у току 1 год., а 27% 2 год. Проблем у процењивању ефеката терапије за ACS код пацијената у терминалном стадијуму НБИ је у томе што су они углавном искључени из већих студија. Што се тиче средње тешке НБИ, показано је мање постоперативно преживљавање, већи ризик од крварења, поремећаји дисања и чешће рестенозе након PCI (100-102). Показано је и да је смањење клиренса креатинина (Cr) за 10 ml/min удружено са повећаним ризиком од ИМ и смртог исхода (103). Утицај НБИ на нежељене ефекте може да се објасни постпроцедуралном акутизацијом

бубрежне инсуфицијенције, потенцијално токсичним лековима који метаболишу преко бубрега и терапијским нихилизмом у односу на ове пацијенте (104).

Нарушена бубрежна функција је независни предиктор морталитета у дужем периоду за пацијенте са ACS (103). Морталитет на 1-годишњем нивоу је 1,76 пута већи код благе, 2,72 пута код умерене и 7,4 пута код тешке НБИ (105). Стрес хипергликемија на пријему,  $GFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$  и  $ClCr$  су независни предиктори морталитета пацијената са ИМ (106-107).

Албуминурија је значајан и независни предиктор 1-годишњег морталитета након ИМ. Високо је удружена са хипертензијом и бубрежном дисфункцијом код пацијената са DM, а удружена је и са ендотелном дисфункцијом, инфламацијом, инсулинском резистенцијом, као и атерогеним липидним профилем, па се сматра предиктором нежељених кардиоваскуларних догађаја, како код пацијената са DM, тако и код пацијената без DM, али и у општој популацији (108,109). Албуминурија се најчешће јавља већ у акутној фази ИМ и предиктор је лоше интрахоспиталне, али и прогнозе након 3 године (110-112). Најчешће се доводи у везу са хипертензијом, DM и претходном васкуларном болешћу. Цистатин С је један од новијих маркера бубрежне функције, који се сматра супериорнијим у односу на креатинин, с обзиром на то да је мале молекулске тежине, слободно се филтрира у гломерулима и потпуно ресорбује и катаболише, али не и секретује од стране тубуларних ћелија (113-115), међутим, још увек је недовољно коришћен у пракси.

### 1.8.5. Мултимаркер приступ

Мултимаркер приступ се односи на истовремену употребу више параметара који рефлектују различите патофизиолошке механизме у NSTEMI-ACS, укључујући биомаркере, попут маркера миокардне некрозе, инфламације, неурохуморалне активности, бубрежне функције и сл., али и клиничке и ЕКГ параметре и имагинг методе, све у циљу правовременог постављања дијагнозе, одговарајуће процене ризика и опредељивања за оптималну терапијску стратегију пацијената са NSTEMI-ACS (39). Препоручује се одређивања Tn на пријему, а  $ClCr$  и BNP након неколико дана, док је за сада hsCRP једини међу маркерима инфламације који се примењује у рутинској пракси.



## Коронарна ангиографија

Коронарна ангиографија се сматра "златним стандардом" међу дијагностичким методама у смислу испитивања коронарне анатомије и утврђивања озбиљности болести. Метода је избора приликом опредељивања за оптималну реваскуларизациону терапијску стратегију (PCI или CABG), поред општег стања пацијента и присутних коморбидитета. Препоручено је да се ангиографија ради након интракоронарне администрације вазодилататора (нитрата), како би се превенирала вазоконстрикција и предупредио вазоспазам, а код хемодинамски нестабилних пацијената (едем плућа, хипотензија, малигни поремећаји срчаног ритма) од користи је и пласирање интраортне балон пумпе. Под посебним ризиком су пацијенти са вишесудовном болешћу и оклузијом главног стабла леве коронарне артерије, нарочито у случају присутног кардиогеног шока, ангине рефрактерне на конзервативни третман, озбиљне конгестивне срчане инсуфицијенције и ИМ десне коморе. Код пацијената са NSTEMI препоручена је ангиографија са инхибиторима GpIIb/IIIa рецептора. Посебно је успешна код пацијената са TIMI скором мањим од 3. За процену степена стенозе најчешће је довољна ангиографија, међутим, од користи може бити у интраваскуларни ултразвук. Одговорну лезију је најчешће могуће открити на основу резултата коронарографије у комбинацији са ЕКГ и ултразвучним налазом, док на интракоронарну тромбозу указују ексцентричност, неправилне ивице, улцерација и дефект пуњења. Алтернатива је MSCT са сензитивношћу 73-100% и специфичношћу 91-97% (116,117).

## 1.10. СКОРОВИ РИЗИКА

Пацијенти са NSTEMI-ACS чине хетерогену групу пацијената по питању како краткорочне, тако и дугорочне прогнозе и рана стратификација ризика је од посебног значаја за одабир оптималне терапијске стратегије. За рану стратификацију ризика пацијената са NSTEMI-ACS данас су доступни бројни скорови ризика, засновани на клиничким, лабораторијским и ЕКГ параметрима (118,119). Међутим, то у пракси често није случај, иако је показано да клиничка стратификација ризика на пацијенте са ниским, средњим и високим ризиком најчешће не корелира са ризиком одређеним коришћењем актуелних TIMI, GRACE и PURSUIT (Platelet glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin) скорова ризика (120). Показано је да се чак трећина пацијената не упућује на катетеризацију из разлога недовољно високог ризика на основу клиничке процене, иако њих 60% на основу TIMI скорa припада категорији средњег и високог ризика (121). Од посебног значаја за стратификацију ризика је налаз следећег:

- Клиничка нестабилност
- Јак бол у грудима у трајању дужем од 48 h пре пријема
- Пролонгиран ангинозни бол
- Клинички манифестна срчана инсуфицијенција
- Хипотензија
- Вентрикуларна тахикардија
- ЕКГ знаци исхемије
- Позитивни биомаркери некрозе кардиомиоцита
- TIMI skor rizika већи од 3 или GRACE skor rizika за смртни исход > 4%

Гонзалвес и сар. су упоредили прогностичку вредност три најчешће коришћена скорa ризика, TIMI, PURSUIT и GRACE, код 460 пацијената са NSTEMI-ACS у односу на реинфаркт или смртни исход унутар 1 године. Резултати овог истраживања су указали на високу предиктивну вредност сва три скорa у

идентификацији пацијената који ће имати највећу корист од ране реваскуларизације миокарда, а посебно GRACE скорa (122-126). Сва три скорa се односе на процену краткорочне прогнозе, тј. на интрахоспитални период за GRACE, период од 14 дана за TIMI и период за 30 дана за PURSUIT скор. Међутим, како се највећи број нежељених догађаја деси тек након 30 дана, а значај ране инвазивне стратегије успешно може да сагледа тек у дужем периоду, GRACE скор се показао најефикаснијим, јер је валидан предиктор ризика и за период од 6 месеци (127), годину дана, како је показало истраживање Гонсалвеса и сар. (123), па и дуже.

### 1.11. ИНТРАХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ

- **Поремећаји срчаног ритма:** чести су у акутном ИМ. Потребно је пажљиво опсервирати и интервенисати у случају појаве аритмија унутар 48 h, а у том смислу регулисати поремећаје метаболизма електролита, хипоксемију и ацидозу.

- **Срчана инсуфицијенција:** значајна је компликација акутне фазе ИМ, не само због тога што је водећи узрок интрахоспиталног морталитета ових пацијената, већ и због тога што је удружена са лошом краткорочном и дугорочном прогнозом. Од значаја за одређивање тежине срчане инсуфицијенције у акутном ИМ, стратификацију ризика и одређивање прогнозе је Killip класификација. Кардиогени шок је дефинисан систолним крвним притиском мањим од 90 mmHg код присутног органског оштећења, а удружен је са високом стопом морталитета ових пацијената, па захтева енергичну примену вазопресора, ургентну PCI, као и интраортну балон пумпу.

- **Механичке и друге компликације:** митрална регургитација, руптура вентрикуларног септума или слободног зида, вентрикуларна анеуризма, постинфарктна исхемија (често последица неадекватне реперфузије) и екстензија ИМ, тромбоемболије, перикардитис, Дреслеров синдром, синдром раме-рука.

## 1.12. ОСНОВНИ ТЕРАПИЈСКИ ПРИНЦИПИ

- Почетна терапија пацијената са NSTEMI, без обзира на процењену категорију ризика, укључује стабилизацију пацијента, обезбољавање и анти тромботску терапију, како би се смањило даље оштећење миокарда и превенирала исхемија;
- Почетна терапија укључује употребу морфина или фентанила за контролу бола, кисеоник, нитроглицерин, аспирин (од 162 до 325 mg) и клопидогрел (од 300-600 mg).
- Хипотензивним пацијентима не треба давати нитрате, као ни у случају сумње на ИМ десне коморе, већи перикардни излив, озбиљну аортну стенозу или недавну примену инхибитора фосфодиестеразе-5 (силденафил);
- Високоризичним пацијентима са NSTEMI је потребно дати аспирин, клопидогрел, стандардни или нискомолекуларни хепарин, инхибиторе GrIIb/IIIa рецептора и бета блокатор, а циљ је и што хитнија реваскуларизација;
- Пацијентима са NSTEMI и средњим ризиком треба проценити ризик и на основу тога се одредити за терапијску стратегију;
- Нискоризичним пацијентима са NSTEMI потребно је пратити динамику биомаркера и клиничку стабилност, па дати стандардну медикаментну терапију;
- На основу резултата истраживања Мехте и сар., које је укључило 3031 пацијента са ACS, рана инвазивна интервенција (унутар 24 h) није у значајној мери утицала на интрахоспиталне компликације, осим код високоризичних пацијената (GRACE скор >140), али је била удружена са касним (унутар 6 месеци) компликацијама;
- Рана инвазивна стратегија је код пацијената са NSTEMI индикувана у случају клиничке, електрокардиограмске, хемодинамске нестабилности у периоду опсервације и повећаног ризика од интрахоспиталних компликација, а у одсуству озбиљних коморбидитета или контраиндикација.

- Посебно је значајна код високоризичних пацијената са NSTEMI, тј. пацијената са кардиогеним шоком, опсежним ИМ, хипотензијом, ИМ десне коморе и понављаним ангинозним болом, у циљу превенције даљег оштећења миокарда и смртог исхода, при чему је препоручена и примена инхибитора GpIIb/IIIa рецептора.
- Пацијенти са NSTEMI који су кандидати за инвазивну обраду и GpIIb/IIIa инхибиторе су пацијенти са: рекурентним болом у миру, ST-сегмент динамиком већом од 0,1 mV, повећањем вредности Tn и/или СК-МВ, хемодинамском нестабилношћу, тешким поремећајима ритма (вентрикуларна тахикардија, вентрикуларна фибрилација), раном постинфарктном нестабилном ангином пекторис и DM.

### 1.12.1. Коронарна реваскуларизација

Сврха коронарне реваскуларизације код NSTEMI-ACS пацијената је у отклањању ангинозног бола и постојеће исхемије, као и превенција прогресије ИМ и напрасне смрти. Упућивање на коронарну реваскуларизацију и одређивање за оптимални терапијски приступ (PCI или CABG) зависе од резултата коронарографије, општег стања пацијента и присутних коморбидитета. Препоручено је да се ангиографија ради након интракоронарне администрације вазодилататора (нитрата), како би се превенирала вазоконстрикција и предупредио вазоспазам, а код хемодинамски нестабилних пацијената (едем плућа, хипотензија, малигни поремећаји срчаног ритма) од користи је пласирање интрааортне балон пумпе. На основу резултата TIMI-3B и FRISC студија (128,129), око 30-38 % пацијената са NSTEMI-ACS има једносудовну, а 44-59 % вишесудовну болест, док је учесталост стенозе главног стабла 4-8 %. За процену степена стенозе најчешће је довољна ангиографија, међутим, од користи може бити у интраваскуларни ултразвук. Одговорну лезију је најчешће могуће открити на основу резултата коронарографије у комбинацији са ЕКГ налазом и резултатима ехокардиографије, док на интракоронарну тромбозу указују ексцентричност, неправилне ивице, улцерација и дефект пуњења.

Коронарну ангиографију је потребно планирати што раније (ургентна инвазивна стратегија) код пацијената са перзистентним ангинозним болом, хемодинамском нестабилношћу, ЕКГ динамиком (ST-депресија  $\geq 2\text{mm}$  и/или дубоки, негативни Т-таласи), малигним поремећајима срчаног ритма, што чини 2-15 % NSTEMI-ACS пацијената (130). Код средњеризичних пацијената (са ST-депресијом до 0,5 mm, повишеним вредностима Tn, DM, смањеном бубрежном функцијом, тј.  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ,  $\text{EF} < 40\%$ , раном постинфарктном ангином пекторис, PCI унутар 6 месеци, ранијом CABG, средњим ризиком према скоровима ризика, а без претходно поменутих, животно угрожавајућих, стања) препоручује се рана (унутар 72h) коронарографија са реваскуларизацијом ако је могуће, или стабилизација конзервативно, па планирана инвазивна обрада. Код нискоризичних пацијената се неинвазивно процењује коронарне резерва пред отпуст и на основу тога планира даља стратегија (131). Мета-анализа седам рандомизираних студија је указала на већи значај рутинске у односу на елективну инвазивну стратегију у погледу реинфаркта и смртог исхода, као и значајно мање епизоде ангинозног бола и рехоспитализација у периоду од 17 месеци (132). Мета-анализа 6 студија је указала на значајан допринос ране инвазивне у односу на конзервативну стратегију (133). Мета-анализа 7 студија је показала значајно смањење стопе ризика свих узрока морталитета пацијената третираних раном инвазивном стратегијом у односу на конзервативни третман након 2 године праћења (134), што су потврдиле RITA-3 након 5 година и FRISC-2 студија након 2 и 5 година праћења (135). За разлику од тога, ICTUS студија није показала значајне разлике између NSTEMI-ACS пацијената третираних раном и елективном инвазивном процедуром у погледу великих нежељених догађаја након 1 и 3 године (136). Дискрепанца у резултатима може да се објасни селекцијом укључених пацијената, различитим дијагностичким вредностима маркера миокардне некрозе у различитим студијама.

Осим у случају јасних индикација за рану инвазивну стратегију (клиничка, ритмичка, хемодинамска, ЕКГ нестабилност), још увек не постоји консензус у погледу оптималног времена за инвазивну обраду. ISAR-COOL студија је укључила 410 пацијената (65% са ST-депресијом, 67% са повишеним cTnT) и показала да одлагање инвазивне процедуре није побољшало исход пацијената (13),

већ значајно мање ИМ и напрасне смрти након 30 дана код ране PCI (2,4 h) у односу на одложеноу (86 h). Међутим, ICTUS студија је показала ИМ код 56% код пацијената са PCI унутар 48 h, а 76% код ургентне PCI, што је потврђено у FRISC-2 студији, GRACE и CRUSADE регистрима (137-139). Не постоје јасне препоруке о томе, али преовладава мишљење да је NSTEMI-ACS пацијенте потребно упутити на катетеризацију унутар 72 h од пријема.

### 1.12.2. Компликације терапије

#### Крварење

Крварење је најчешћа неискхемијска компликација терапије пацијената са NSTEMI-ACS. Озбиљност крварења се процењује на основу клиничког аспекта (локализација и утицај на хемодинамику), вредности хемоглобина и/или потребе за трансфузијом. Најчешће се описује као озбиљно, животно угрожавајуће, велико и мало. Најчешће класификације су: TIMI [велико (интракранијална хеморагија или клинички манифестно крварење са падом Hb  $\geq$  5 g/dl), мало (клинички манифестно крварење са падом Hb за 3-5 g/dl) и минимално (клинички манифестно крварење са падом Hb < 3 g/dl)] и GUSTO [озбиљно, тј. животно угрожавајуће (интракранијална хеморагија или клинички манифестно крварење, које хемодинамски угрожава пацијента и захтева трансфузију), средње (крварење које не угрожава хемодинамски пацијента, али захтева трансфузију) и умерено (крварење које не задовољава критеријуме претходних категорија)]. Велика крварења су присутна код 2-8 % пацијената са NSTEMI-ACS, а зависе од терапијске стратегије, употребе антиагрегационе и антикоагулантне терапије, инвазивних процедура, ... (140). На основу GRACE регистра, велика крварења су присутна код 3,9 % пацијената са STEMI, 4,7 % пацијената са NSTEMI-ACS, а код 2,3 % пацијената са нестабилном ангином пекторис (141). Водећим предикторима крварења код ових пацијената, према GRACE регистру, сматрају се старије животно доба, женски пол, ранија крварења, PCI, HBI и употреба GpIIb/IIIa инхибитора (141). Велика крварења су удружена са повишеним интрахоспиталним морталитетом (141), а на основу мета-анализе неколико већих студија и регистара, велика крварења су удружена са 4-

струким повећањем смртог исхода, 5-струким повећањем ризика за реинфаркт и 3-струким повећањем ризика за шлог унутар 30 дана, без обзира на терапијску стратегију. С обзиром на значај, превенција крварења код NSTEMI-ACS пацијената је подједнако важна превенцији нових исхемијских догађаја. Превенција крварења се односи на одабир одговарајуће терапијске стратегије у односу на старосну доб, пол, бубрежну функцију. Код мањих крварења се не препоручује прекидање антриагрегационе терапије, за разлику од великих крварења, осим кад је крварење могуће купирати одговарајућим мерама хемостазе. Трансфузија крви се препоручује код  $Hb < 80 \text{ g/l}$ , а  $Hct < 25 \%$ .

### Тромбоцитопенија

Значајна тромбоцитопенија (смањење броја тромбоцита испод  $100\,000 \mu\text{l}^{-1}$  или  $> 50 \%$ ) на терену употребе GpIIb/IIIa и/или UFH/LMWH захтева хитну обуставу ових лекова. Озбиљна тромбоцитопенија (смањење броја тромбоцита испод  $10\,000 \mu\text{l}^{-1}$ ) изазвана инхибиторима GpIIb/IIIa захтева трансфузију тромбоцита са/без суплементације фибриногена свеже смрзнутом плазмом или криопреципитатом у случају активног крварења. Обавезна је обустава хепарина у случају доказане хепарином индуковане тромбоцитопеније, а у случају тромбозе, антикоагулација се обезбеђује директним инхибиторима тромбина. Хепарином индукована тромбоцитопенија се превенира фондапаринуксом или бивалуридином, као и краткотрајном употребом хепарина.

### МАСЕ

Појам МАСЕ (“major adverse cardiac events”) је најчешће коришћен збирни назив за процедуралне, краткорочне и дугорочне кардиоваскуларне компликације, почевши од 1990. год., када се односио само на интрахоспиталне компликације након PCI. Ни данас не постоји униформна дефиниција овог појма (142), али се најчешће њиме означавају смртни исход, IM, CABG или PCI.



## **2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА**

Циљ истраживања је испитивање ефеката PCI, која је примењена као мера лечења пацијената са NSTEMI, на:

- интрахоспиталне компликације
- интрахоспитално преживљавање
- постхоспиталне компликације након годину дана и након пет година
- једногодишње и преживљавање након пет година

Ефекат PCI је анализиран у односу на :

- субјективно стање пацијената
- објективни налаз
- електрокардиограмски налаз
- ехокардиографски налаз
- маркере инфламације
- маркере бубрежне функције
- маркере постинфарктне срчане инсуфицијенције

## **РАДНА ХИПОТЕЗА**

Учесталост интрахоспиталних и постхоспиталних компликација, као и преживљавање пацијената са NSTEMI, лечених PCI, биће значајно нижи у односу на пацијенте са NSTEMI, који су лечени само медикаментно.

### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

#### 3.1. ИСПИТАНИЦИ

Проспективним истраживањем је обухваћено 185 пацијената са акутним ИМ, хоспитализованих у Коронарној јединици Клинике за КВБ Клиничког центра у Нишу. Експерименталну групу је чинило 74 пацијената са NSTEMI, лечених медикаментно и PCI (**А група**, 52 мушкарца и 22 жене, старосне доби  $59,69 \pm 9,35$  година, индекса масе тела (BMI)  $27,48 \pm 3,99 \text{ kg/m}^2$ ), чији су резултати упоређени са резултатима двеју контролних група, које је чинило 53 пацијента са STEMI, лечених медикаментно и PCI (**В група**, 33 мушкарца и 20 жена, старосне доби  $58,38 \pm 12,12$  година, BMI  $26,82 \pm 3,46 \text{ kg/m}^2$ ) и 58 пацијената са NSTEMI, лечених само медикаментно (**С група**, 18 мушкараца и 40 жена, старосне доби  $75,06 \pm 6,93$  година, BMI  $26,46 \pm 3,00 \text{ kg/m}^2$ ). Контролни преглед испитаника, укључених у истраживање, у циљу испитивања постхоспиталних компликација, обављен је путем телефонског разговора годину дана и пет година након хоспитализације на Клиници под дијагнозом акутног ИМ.

**Табела 1.** Профил испитаника укључених у истраживање у односу на старосну доб, пол и BMI.

	<b>А (n=74)</b>	<b>В (n=53)</b>	<b>С (n=58)</b>
<b>старост</b> (године)	$59,69 \pm 9,35^a$	$58,38 \pm 12,12^a$	$75,15 \pm 6,95$
<b>мушкарци : жене</b> (%)	52:22 (70,27:29,73) <sup>a</sup>	33:20 (62,26:37,74) <sup>a</sup>	18:40 (31,03:68,97)
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	$27,48 \pm 3,99$	$26,82 \pm 3,46$	$26,46 \pm 3,00$

Коришћене статистичке методе: ANOVA и  $\chi^2$ -тест.

BMI, индекс масе тела;

<sup>a</sup> p<0,001 према С

#### Укључујући и искључујући критеријуми

##### Критеријуми укључивања у студију испитаника експерименталне групе А

- Клиничким и електрокардиограмским прегледом постављена и лабораторијским анализама потврђена дијагноза NSTEMI;
- Лечење NSTEMI медикаментно и PCI;
- Добровољни пристанак испитаника да буде укључен у истраживање.

##### Критеријуми неукључивања у студију испитаника експерименталне групе А

- Анамнестички подаци о злоупотреби алкохолних пића и наркотика;
- Одбијање испитаника да се укључи у истраживање.

##### Критеријуми укључивања у студију испитаника контролне групе В

- Клиничким и електрокардиограмским прегледом постављена и лабораторијским анализама потврђена дијагноза STEMI;
- Лечење STEMI медикаментно и PCI;
- Добровољни пристанак испитаника да буде укључен у истраживање.

##### Критеријуми неукључивања у студију испитаника контролне групе В

- Анамнестички подаци о злоупотреби алкохолних пића и наркотика;
- Одбијање испитаника да се укључи у истраживање.

##### Критеријуми укључивања у студију испитаника контролне групе С

- Клиничким и електрокардиограмским прегледом постављена и лабораторијским анализама потврђена дијагноза NSTEMI;
- Лечење NSTEMI само медикаментно;
- Добровољни пристанак испитаника да буде укључен у истраживање.

##### Критеријуми неукључивања у студију испитаника контролне групе С

- Анамнестички подаци о злоупотреби алкохолних пића и наркотика;
- Одбијање испитаника да се укључи у истраживање.

## 3.2. МЕТОДОЛОГИЈА

### 3.2.1. Протокол истраживања

Свим испитаницима, хоспитализованим на Клиници због акутног ИМ и укљученим у истраживање, у току хоспитализације су урађене следеће анализе:

- 1. Узимање анамнестичких података и физички преглед** - са посебним освртом на присуство фактора ризика за КБ и присутне коморбидитете, као што су старосна доб, хипертензија, хиперлипидемија, ДМ, гојазност, пушење цигарета, лично (хипертензија, нема исхемија, ангина пекторис, ранији ИМ, доказана вишесудовна коронарна болест, претходна реваскуларизација миокарда, конгестивна срчана инсуфицијенција, шум новонастале митралне регургитације, НБИ) и породично оптерећење;
- 2. Процена ризика**, коришћењем GRACE, TIMI и PURSUIT скоринг система;
- 3. Електрокардиограмски и ехокардиографски преглед;**
- 4. Основне лабораторијске анализе** - параметри гликорегулације (гликемија на пријему, гликемија наше, HbA<sub>1c</sub>), липидни статус (укупни, HDL и LDL холестерол, триглицериди), уреа, креатинин, трансаминазе, фибриноген, крвна слика;
- 5. Одређивање маркера некрозе** – миоглобин, TnI, CK, CKMB, CKMB mass;
- 6. Одређивање маркера инфламације** – CRP, hsCRP, фибриноген, проинфламаторни цитокини (TNF- $\alpha$ , IL-6), антиинфламаторни цитокини (IL-10), MPO, TGF- $\beta$ ;
- 7. Одређивање маркера касне срчане инсуфицијенције** – BNP, MMP-9;
- 8. Одређивање маркера бубрежне функције** – GFR, ClCr, албумин-креатинин однос;
- 9. Утврђивање присуства интрахоспиталних компликација** - рекурентни бол, динамика ST сегмента и T таласа на ЕКГ-у, увећање TnI и/или CKMB, хемодинамска нестабилност, малигни поремећаји ритма, рана постинфарктна ангина пекторис, ДМ, поремећаји провођења, Килип класа, крварење,

### *3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА*

тромбоцитопенија, анемија, велики акутни коронарни догађаји (смртни исход, реинфаркт, поновљена PCI, CABG);

**10. Коронарна ангиографија (код пацијената А и В групе)** - врста, степен, локализација и остале карактеристике лезије.

Клинички преглед пацијената укључених у истраживање, процена ризика, електрокардиограмски и ехокардиографски преглед, као и коронарографско испитивање изведени су на Клиници за кардиоваскуларне болести КЦ у Нишу, а основне лабораторијске анализе, маркери некрозе, маркери инфламације, маркери постинфарктне срчане инсуфицијенције и маркери бубрежне функције су одређени у Центру за медицинску биохемију и Имунолошкој лабораторији Клиничког центра у Нишу.

Контролни преглед испитаника укључених у истраживање је обављен путем телефонског разговора годину дана и пет година након хоспитализације на Клиници под дијагнозом акутног ИМ, са циљем испитивања присуства постхоспиталних компликација, од којих су посебно анализирани смртни исход, реинфаркт миокарда, поновљена PCI, упућивање на CABG, поремећаји ритма, поремећаји провођења, крварење, анемија, тромбоцитопенија.

#### **3.2.2. Методологија**

##### **3.2.2.1. Узимање анамнестичких података**

Од свих пацијената са акутним ИМ, укљученим у истраживање, на самом пријему су детаљно узети анамнестички подаци, са посебним освртом на:

- присутне факторе ризика за КБ и присутне коморбидитете (старосна доб, хипертензија, хиперлипидемија, ДМ, гојазност, пушење цигарета);

- лично оптерећење за КБ (артеријска хипертензија, нема исхемија, ангина пекторис, ранији ИМ, доказана вишесудовна коронарна болест, претходна реваскуларизација миокарда, конгестивна срчана инсуфицијенција, шум новонастале митралне регургитације, ДМ, бубрежна инсуфицијенција);

- породично оптерећење за КБ (артеријска хипертензија, нема исхемија, ангина пекторис, ранији ИМ, вишесудовна коронарна болест, претходна реваскуларизација миокарда, конгестивна срчана инсуфицијенција, ДМ, бубрежна инсуфицијенција);

##### **3.2.2.2. Физички преглед**

Испитаници укључени у истраживање су непосредно након пријема у Коронарну јединицу Клинике за кардиоваскуларне болести КЦ у Нишу били подвргнути детаљном клиничком прегледу, који је обухватио преглед свих система и органа, са посебним освртом на функцију кардиопулмоналног система, одређивање вредности артеријског крвног притиска, фреквенције пулса, степена ухрањености, присутних коморбидитета, постојећих и претећих компликација ИМ.

### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

#### Физиолошки параметри

- **Артеријски крвни притисак:** изражен је као средња вредност 3 узастопна мерења на левој руци, у седећем положају и у мировању, а вредности су приказане у mmHg. Категоризација артеријске хипертензије према вредностима крвног притиска (КП) приказана је у Табели 2.

Табела 2. Категоризација артеријске хипертензије према вредностима КП.

КАТЕГОРИЈА	СИСТОЛНИ КП / ДИЈАСТОЛНИ КП (mmHg)
Оптимальни	< 120 / < 80
Нормални	120-129 / 80-84
Висок нормални	130-139 / 85-89
I степен хипертензије (блага)	140-159 / 90-99
II степен хипертензије (умерена)	160-179 / 100-109
III степен хипертензије (тешка)	> 180 / > 110

КП, артеријски крвни притисак;

- **Срчана фреквенција:** одређена је дигиталном методом и то палпацијом радијалне артерије. Нормалним се сматрају вредности од 60 до 90 откуцаја/min.

- **Индекс масе тела (ВМТ):** одређен је као однос телесне масе и квадрата телесне висине, а изражен у kg/m<sup>2</sup>. Категоризација степена ухрањености према вредностима ВМТ приказана је у Табели 3.

Табела 3. Категоризација ухрањености према вредности ВМТ.

ВМТ (kg/m <sup>2</sup> )	СТЕПЕН УХРАЊЕНОСТИ
< 19,9	потхрањеност
20,0 - 24,9	нормална ухрањеност
25,0 - 29,9	предгојазност
30,0 - 34,9	гојазност I степена
35,0 – 39,9	гојазност II степена
> 40,0	гојазност III степена (екстремна, патолошка)

ВМТ, индекс масе тела;

### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

#### 3.2.2.3. Процена ризика

Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) (124) i Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin (PURSUIT) (125) скорови су развијени на основу података из регистара великих студија са NSTEMI-ACS. Нешто новији, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) скор (126) је развијен на основу регистра који се односи на читав спектар пацијента са ACS. Сва три скор се односе на процену краткорочне прогнозе, тј. на интрахоспитални период за GRACE, период од 14 дана за TIMI и период за 30 дана за PURSUIT скор. Начин израчунавања скорова је приказан у Табелама 4-6.

Табела 4. PURSUIT скор ризика (0-18).

<b>године старости (по декадама)</b>	
50	18 (11)
60	19 (12)
70	11 (13)
80	12 (14)
<b>пол</b>	
мушкарци	1
жене	0
<b>CCS класа у претходних 6 недеља</b>	
без ангине или CCS I/II	0
CCS III/IV	2
знаци срчане инсуфицијенције	2
<b>ST-депресија на пријемном ЕКГ-у</b>	1

PURSUIT, Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin;

Табела 5. TIMI скор ризика (0-7).

<b>године старости <math>\geq 65</math> година</b>	1
<b><math>\geq 3</math> фактора ризика за коронарну болест</b>	1
<b>употреба ASA у последњих 7 дана</b>	1
<b>позната коронарна болест (стеноза <math>\geq 50\%</math>)</b>	1
<b><math>&gt; 1</math> епизоде ангине у миру унутар 24 h</b>	1
<b>ST-сегмент девијација</b>	1
<b>повишени маркери некрозе</b>	1

TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; ASA, acetilsalicilna kiselina;



### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

**Tabela 6.** GRACE skor rizika.

<b>године старости</b>	
<40	0
40–49	18
50–59	36
60–69	55
70–79	73
≥80	91
<b>срчана фреквенца (откуцаји/min)</b>	
<70	0 1
70–89	7
90–109	13
110–149	23
150–199	36
>200	46
<b>систолни крвни притисак (mmHg)</b>	
<80	63
80–99	58
100–119	47
120–139	37
140–159	26
160–199	11
>200	0
<b>креатинин (mg/dl)</b>	
0,0–0,39	2
0,4–0,79	5
0,8–1,19	8
1,2–1,59	11
1,6–1,99	14
2–3,99	23
> 4	31
<b>Killip класа</b>	
Class I	0
Class II	21
Class III	43
Class IV	64
<b>срчани застој на пријему 43</b>	
<b>повишени маркери некрозе 15</b>	
<b>ST-сегмент девијација 30</b>	

GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events;

### *3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА*

#### **3.2.2.4. Електрокардиограмски преглед**

Свим пацијентима са акутним ИМ укљученим у истраживање, на основу званичних препорука, регистрован је 12-канални ЕКГ у миру најкасније унутар 10 минута од доласка у Пријемну амбуланту Клинике. ЕКГ је рутински регистрован након 6 h и 24 h од пријема, у случају поновљених тегоба или недовољно информативног записа, са серијским праћењем ЕКГ динамике, како у односу на асимптоматску фазу, тако и у односу на ЕКГ од раније, посебно у случају већ постојећих ЕКГ промена на пријему. Све време боравка пацијената у Коронарној јединици Клинике за кардиоваскуларне болести спровођен је континуирани ЕКГ мониторинг. ЕКГ је регистрован и на отпусту.

#### **3.2.2.5. Ехокардиографски преглед**

Ехокардиографски прегледи испитаника укључених у истраживање су извршени на почетку и у току хоспитализације, применом дводимензионалне трансторакалне методе на апарату за ехокардиографски преглед Vivid 4, GE. Преглед је омогућио рано откривање и серијско праћење регионалних поремећаја покрета сегмената зидова комора, као и рано откривање компликација ИМ. EF је одређена методом по Симпсону.

### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

#### 3.2.2.6. Основне лабораторијске анализе

Основне биохемијске анализе су изведене на мултиканалном биохемијском анализатору (OLYMPUS AU400<sup>ce</sup>® Chemistry Immuno Analyser), уз коришћење оригиналних Olympus реагенаса.

- **гликоза:** одређена је ензиматским UV тестом са хексокиназом;
- **гликозилисани Hb (HbA1c):** одређен је имуноинхибиционим тестом, заснованим на инхибицији латекс аглутинације, коришћењем 4 реагенса (укупни Hb R<sub>1</sub>, HbA1c R<sub>1</sub> антитела, HbA1c R<sub>2</sub> аглутинатор и денатуратор Hb);
- **укупни холестерол (TC):** одређен је CHOD-PAP методом, употребом ензиматског колор теста уз коришћење холестерол естеразе;
- **HDL холестерол (HDL-C):** за одређивање је коришћена имуноинхибициона метода и то употребом ензиматског колор теста, коришћењем антихуманих HDL антитела;
- **LDL холестерол (LDL-C):** одређиван је Friedwald-овом формулом (осим ако је вредност триглицерида била већа од 3,96 mmol/l) (143-144):  
$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{триглицериди} : 2,2 - \text{HDL-C}$$
- **триглицериди (TG):** за одређивање је коришћен GPO-PAP метод, уз употребу ензиматског колор теста, тј. након ензиматске хидролизе липазом;
- **уреа:** коришћен је GLDH метод, применом кинетичког UV теста;
- **креатинин:** коришћен је кинетички колор тест;
- **трансаминазе (AST и ALT):** коришћен је кинетички UV тест, према препорукама IFCC-а.

Табела 7. Распон референтних вредности одређиваних биохемијских параметара.

ОБЕЛЕЖЈЕ	рефер. вредн.	ОБЕЛЕЖЈЕ	рефер. вредн.
гликоза (mmol/l)	3,9 - 6,1	LDL-C (mmol/l)	2,8 - 3,4
уреа (mmol/l)	2,5 - 7,5	TG (mmol/l)	0,7 - 1,7
креатинин (μmol/l)	53,0 - 115,0	HbA1c (%)	4,2 - 6,2
холестерол (mmol/l)	3,9 - 5,2	ALT (U/l)	10,0 - 42,0
HDL-C (mmol/l)	1,0 - 1,7	AST (U/l)	10,0 - 37,0

HDL-C, HDL холестерол; LDL-C, LDL холестерол; TG, триглицериди; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; ALT, аланин аминотрансфераза; AST, аспартат аминотрансфераза.

#### 3.2.2.7. Одређивање маркера некрозе

##### Tn I

Концентрација TnI у серуму је одређивана на AxSYM анализатору (Abbott), коришћењем оригиналног AxSYM Troponin I ADV имуноесеја, применом "сендвич" технике са моноклоналним антихуманим анти-cTnI-антителима, која се везују за хумани TnI (145).

##### Миоглобин

Концентрација миоглобина у серуму је одређивана имунотурбидиметријским тестом на Olympus анализатору, коришћењем оригиналног Olympus Myoglobin имуноесеја, применом "сендвич" технике са моноклоналним антихуманим анти-миоглобин-антителима, која се везују за хумани миоглобин (146).

##### СК

СК је одређена на Olympus анализатору коришћењем оригиналног Beckman Coulter кинетичког UV теста, заснованог на препорукама Међународне федерације за клиничку хемију (IFCC, International Federation for Clinical Chemistry) (147).

##### СК-МВ

Изоензим СК, СК-МВ, је одређен на Olympus анализатору, коришћењем оригиналног Beckman Coulter ензимског имуноинхибиционог теста, заснованог на препорукама IFCC (147).

##### СК-МВ mass

Концентрација СК-МВ mass у серуму је одређивана на AxSYM анализатору (Abbott), коришћењем оригиналног AxSYM СК-МВ имуноесеја, применом "сендвич" технике са моноклоналним антихуманим анти-СКМВ-антителима, која се везују за хумани СК-МВ (148).

### 3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА

Референтни опсег одређиваних маркера некрозе миокарда и јединице којима су вредности ових маркера изражене, приказане су у Табели 8.

**Табела 8.** Распон референтних вредности маркера некрозе миокарда.

ОБЕЛЕЖЈЕ	референтне вредности
TnI (ng/ml)	0,0-0,028
Миоглобин (µg/l)	19,0-92,0 (♂), tj. 12-76 (♀)
СК (U/l)	24,0-195,0
СК-МВ (U/l)	0,0-24,0
СК-МВ mass (U/l)	0,0-3,8

TnI, тропонин; СК, креатин фосфокиназа; СК-МВ, креатин фосфокиназа МВ фракција; СК-МВ mass масс, креатин фосфокиназа mass фракција; ♂, мушкарци; ♀, жене.

#### 3.2.2.8. Одређивање маркера инфламације

##### CRP и hsCRP

Вредности CRP и hsCRP су одређене имунотурбидиметријском методом на Olympus систему, уз употребу нормалне (0,2-480 mg/l) и високо осетљиве апликације (0,08-80 mg/l), а коришћењем латекс партикула обложених антихуманим CRP антителима. Нормалним вредностима CRP-а се сматрају вредности у референтном опсегу 0,0-5,0 mg/l.

##### Фибриноген

Фибриноген је одређен имунотурбидиметријском методом уз коришћење засићеног раствора Parfrontier. Нормалним вредностима фибриногена се сматрају вредности у референтном опсегу 2,0-4,0 g/l.

##### Проинфламаторни цитокини

###### TNF-α

Активност TNF-α у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног Quantikine Human TNF-α имуноесеја (Quantikine HS; R&D Systems Inc,

### *3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА*

Minneapolis, Minnesota, USA), заснованом на "сендвич" техници са поликлоналним антихуманим антителима, која се везују за рекомбинантни хумани TNF- $\alpha$  (149). Минимална детектабилна дозе за TNF- $\alpha$  је у опсегу 0,06–0,32 pg/ml (средња минимална детектабилна доза 0,12 pg/ml).

#### IL-6

Активност IL-6 у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног Quantikine Human IL-6 имуноесеја (Quantikine HS; R&D Systems Inc, Minneapolis, Minnesota, USA), заснованом на "сендвич" техници са поликлоналним антихуманим антителима, која се везују за рекомбинантни хумани IL-6 (55). Минимална детектабилна доза за IL-6 је у опсегу 0,016–0,110 pg/ml (средња минимална детектабилна доза 0,09 pg/ml).

#### **Антиинфламаторни цитокини**

#### IL-10

Активност IL-10 у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног Quantikine Human IL-10 имуноесеја (Quantikine HS; R&D Systems Inc, Minneapolis, Minnesota, USA), заснованом на "сендвич" техници са поликлоналним антихуманим антителима, која се везују за рекомбинантни хумани IL-10 (56). Минимална детектабилна доза за IL-10 је < 0,5 pg/ml.

#### MPO

Активност MPO у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног MPO ELISA имуноесеја, заснованом на "сендвич" техници са 2 поликлонална антихумана антитела, која се везују за MPO (150).

#### TGF- $\beta$ 1

Активност TGF- $\beta$ 1 у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног Quantikine Human TGF- $\beta$ 1 имуноесеја (Quantikine HS; R&D Systems

### ***3. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДОЛОГИЈА***

Inc, Minneapolis, Minnesota, USA), заснованом на "сендвич" техници са поликлоналним антихуманим антителима, која се везују за рекомбинантни хумани TGF- $\beta$ 1 (54). Минимална детектабилна доза за TGF- $\beta$ 1 је < 0,1 pg/ml.

#### **3.2.2.9. Одређивање маркера касне срчане инсуфицијенције**

##### **BNP**

Концентрација BNP у плазми одређивана је AxSYM анализатором (Abbott), коришћењем оригиналног AxSYM BNP имуноесеја заснованом на "сендвич" техници са моноклоналним антихуманим BNP антителима, која се везују за хумани BNP, а вредности BNP су изражене у pmol/l (148).

##### **MMP-9**

Активност MMP-9 у серуму је одређивана ELISA методом, коришћењем оригиналног Quantikine Human MMP-9 имуноесеја заснованом на "сендвич" техници са поликлоналним антихуманим антителима, које се везују за MMP-9 (52).

#### **3.2.2.10. Одређивање маркера бубрежне функције**

##### **GFR**

GFR је израчунавана коришћењем Cockcroft-Gault и MDRD (Modification of Diet in Renal Disease equation) формуле (93,94).

##### **Микроалбуминурија**

Микроалбуминурија је одређивана имунотурбидиметријском методом у узорку првог јутарњег урина, уз коришћење оригиналног Olympus реагенса, а вредности су изражене у односу на концентрацију креатинина у урину. Микроалбуминурија је дефинисана вредношћу албумин:креатинин односа 2,5-25 (мушкарци), тј. 3,5-25 mg/mmol (жене).

#### **3.2.2.11. Утврђивање присуства интрахоспиталних компликација**

Од посебног значаја за истраживање је било праћење интрахоспиталних компликација, међу којима су најзначајније:

- рекурентни бол
- динамика ST сегмента и Т таласа на ЕКГ-у
- увећање TnI и/или СКМВ
- хемодинамска нестабилност
- малигни поремећаји ритма и поремећаји провођења
- рана постинфарктна ангина пекторис
- DM
- Килип класа
- крварење, тромбоцитопенија, анемија
- MACE: смртни исход, реинфаркт, поновљена PCI, CABG

#### **3.2.2.12. Утврђивање присуства постхоспиталних компликација**

Од посебног значаја за истраживање било је праћење постхоспиталних компликација у периоду од годину дана и пет година након хоспитализације због ИМ, међу којима су најзначајније:

- рекурентни бол
- динамика ST сегмента и Т таласа на ЕКГ-у
- увећање TnI и/или СКМВ
- хемодинамска нестабилност
- малигни поремећаји ритма и поремећаји провођења
- рана постинфарктна ангина пекторис
- Килип класа
- крварење, тромбоцитопенија, анемија
- MACE: смртни исход, реинфаркт, поновљена PCI, CABG



#### **3.2.2.13. Коронарна ангиографија (код пацијената А и В групе)**

Ургентна инвазивна стратегија је примењена код пацијената В групе, а рана код пацијената А групе (унутар 24-48 h од хоспитализације). Пацијенти С групе су лечени само конзервативно, по званичном протоколу лечења NSTEMI. Коронарна ангиографија је изведена применом Judkins тецхнике. Примарна реваскуларизациона стратегија је укључила перкутану транслуминалну ангиопластику коронарних крвних судова са или без стентирања одговорне лезије, на основу коронарографског налаза. Пацијенти са значајном стенозом главног стабла или тросудовном коронарном болешћу су упућени на CABG.

#### 3.3. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА

Унос, табеларно и графичко приказивање података обављено је коришћењем MS Office Excel програма. Добијени резултати су обрађени помоћу програма за статистичку обраду SPSS (20.0 Inc, Chicago, Illinois, USA).

Вредности испитиваних параметара су најпре одређене дескриптивном анализом, а у зависности од карактеристика испитиваних обележја, вредности су приказане као аритметичка средина  $\pm$  стандардна девијација, тј. медијана са максималним и минималним вредностима или апсолутна вредност са процентом. Тестирање нормалности података је вршено Колмогоров-Смирнов тестом. Разлике просечних вредности испитиваних параметара између група одређиване су ANOVA тестом, уколико је задовољена нормална дистрибуција, а као post hoc анализа је коришћен Tukey-ев тест. Уколико није задовољена нормална дистрибуција, коришћен је Kruskal-Wallis-ов тест и у том случају је као post hoc анализа коришћен Mann-Whitney-ев U тест. За тестирање статистичке значајности разлика апсолутних фреквенција међу узорцима коришћен је  $\chi^2$ -тест, тј. Фишеров тест код мале учесталости појединих категорија. Предиктивна вредност испитиваних параметара на вероватноћу појаве смртог исхода процењена је униваријантном Коксовом регресионом анализом, а у групи са већим бројем независно променљивих, коришћена је мултиваријантна Коксова регресиона анализа. Каплан-Мајеровом анализом је процењена значајност дужине времена за појаву одређеног исхода, тј. њоме је упоређена кумулативна вероватноћа за ненаступање смртог исхода између група, а групе су након тога, на основу тог времена, упоређене Log-Rank тестом. Предиктивна вредност испитиваних параметара на вероватноћу појаве реинфаркта миокарда, поновљене PCI и CABG процењена је униваријантном и мултиваријантном логистичком регресионом анализом. Значајном је сматрана вредност  $p < 0,05$ . Резултати су приказани табеларно и графички, уз текстуални коментар.

## 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

### 4.1. СТРУКТУРА ИСПИТАНИКА НА ПРИЈЕМУ ПРЕМА ГОДИНАМА И ПОЛУ

У проспективно истраживање је укључено 185 пацијената са акутним ИМ, хоспитализованих у Коронарној јединици Клинике за КВБ Клиничког центра у Нишу.

Експерименталну групу је чинило 74 пацијената са NSTEMI, који су лечени медикаментно по протоколу за NSTEMI и PCI (**А група**). Резултати су упоређени са резултатима двеју контролних група, које је чинило 53 пацијената са STEMI, који су лечени медикаментно по протоколу за STEMI и PCI (**В група**) и 58 пацијената са NSTEMI, који су лечени само медикаментно (**С група**) (Табела 9).

Испитаници С групе су били значајно ( $p < 0,001$ ) старије животне доби и са значајно ( $p < 0,001$ ) већом учесталашћу мушкараца у односу на жене, у поређењу са испитаницима А и В групе (Табела 9).

**Табела 9.** Структура испитаника према годинама старости и полу.

	<b>А (n=74)</b>	<b>В (n=53)</b>	<b>С (n=58)</b>
<b>*старост</b> (године)	59,69 ± 9,35 <sup>а</sup>	58,38 ± 12,12 <sup>а</sup>	75,15 ± 6,95
<b>**мушкарци:жене</b> (%)	52:22 (70,27:29,73) <sup>а</sup>	33:20 (62,26:37,74) <sup>а</sup>	18:40 (31,03:68,97)

Коришћене статистичке методе: ANOVA\* и  $\chi^2$ -тест\*\*.

<sup>а</sup>  $p < 0,001$  према С

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно.

## 4.2. ПАРАМЕТРИ ОБЈЕКТИВНОГ ПРЕГЛЕДА НА ПРИЈЕМУ

На основу резултата објективног прегледа на пријему, није било значајне разлике између испитиваних група у погледу степена ухрањености, анализираних на основу вредности ВМІ, срчаног ритма, систолног и дијастолног крвног притиска, као и вредности ЕФ.

У С групи је регистрована значајно већа учесталост пацијената са атријалном фибрилацијом у односу на А и В групу ( $p < 0,5$ ).

Значајна разлика је уочена једино у погледу вредности срчане фреквенције на ЕКГ-у регистрованом на пријему између испитаника А и В групе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  у А и В групи респективно) у односу на испитанике С групе (Табела 10).

Табела 10. Параметри објективног прегледа на пријему.

	А (n=74)	В (n=53)	С (n=58)
*ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	27,48 ± 3,99	26,82 ± 3,46	26,46 ± 3,00
***ритам			
синусни ритам	71 (95,95 %)	51 (96,23 %)	48 (82,76 %)
атријална фибрилација	3 (4,05 %) <sup>c</sup>	2 (3,77 %) <sup>c</sup>	10 (17,24 %)
**SF (откуцаји/мин)	81,06 ± 28,54 <sup>a</sup>	75,79 ± 19,83 <sup>b</sup>	90,60 ± 22,34
**СТА (mmHg)	140,12 ± 26,83	137,55 ± 22,89	142,15 ± 23,94
**DТА (mmHg)	86,59 ± 16,21	84,69 ± 15,48	82,78 ± 10,77
**ЕФ (%)	52,74 ± 12,68	48,90 ± 9,83	51,03 ± 13,25

Коришћене статистичке методе: \*ANOVA, \*\*Kruskal Wallis тест и \*\*\* $\chi^2$ -тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  према С, <sup>c</sup>  $p < 0,05$  према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; ВМІ, индекс масе тела; SF, срчана фреквенца; СТА, систолни крвни притисак; DТА, дијастолни крвни притисак; ЕФ, ејекциона фракција.

### 4.3. КАРДИОВАСКУЛАРНИ ФАКТОРИ РИЗИКА НА ПРИЈЕМУ

Анализирањем профила кардиоваскуларних фактора ризика на пријему испитаника укључених у програм истраживања, установљено је да су испитаници С групе били старији у односу на испитанике В групе ( $p < 0,05$ ), што је процењено на основу старосне доби веће од 55 година старости за мушкарце, а веће од 65 година старости за жене (Табела 11).

Утврђено је и да је број оболелих од ДМ значајно ( $p < 0,05$ ) већи у С групи у односу на А и В групу.

Утврђена је и значајна разлика у погледу личног оптерећења у односу на претходно оболевање од КБ између В и С групе, укључујући претходно прележани ИМ ( $p < 0,001$ ), претходно утврђену вишесудовну КБ ( $p < 0,05$ ), претходну реваскуларизацију миокарда, тј. PCI ( $p < 0,05$ ) и CABG ( $p < 0,05$ ) (Табела 11).

У поређењу са испитаницима С групе, код испитаника А групе је нађена значајно ( $p < 0,05$ ) мања стопа претходно прележаног ИМ и срчане инсуфицијенције, међутим, значајно ( $p < 0,05$ ) већа учесталост породичног оптерећења на KVB (Табела 11).

Утврђено је да је стопа претходно прележаног ИМ код испитаника А групе значајно већа у односу на стопу претходно прележаног ИМ код испитаника В ( $p < 0,05$ ) и С групе ( $p < 0,05$ ) (Табела 11).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Табела 11. Кардиоваскуларни фактори ризика на пријему.

	A (n=74)	B (n=53)	C (n=58)
*године [> 55 (♂), тј. > 65 (♀)]	28:52 (53,85%), 9:22 (40,91%)	17:33 (51,52%), 7:20 (35%) <sup>c</sup>	13:18 (72,22%), 35:40 (87,5%)
*хипертензија	51 (68,92%)	40 (75,47%)	44 (75,86%)
*хиперлипидемија	53 (71,62%)	30 (56,60%)	39 (67,24%)
*дијабетес мелитус	21 (28,39%) <sup>c</sup>	16 (30,19%) <sup>c</sup>	29 (50%)
*↑ ВМИ	51 (68,92%)	38 (71,69%)	36 (62,07%)
<b>прекомерна ухрањеност</b>	38 (51,35%)	27 (50,94%)	28 (48,28%)
<b>гојазност</b>	13 (17,57%)	11 (20,75%)	8 (13,79%)
*пушење цигарета	44 (59,46%) <sup>b</sup>	37 (69,81%) <sup>b</sup>	15 (25,86%)
*лично оптерећење на КВ			
<b>ангина пекторис</b>	32 (43,24%)	21 (39,62%)	34 (58,62%)
<b>инфаркт миокарда</b>	19 (25,68%) <sup>a, c</sup>	5 (9,43%) <sup>b</sup>	27 (46,55%)
<b>вишесудовна КВ</b>	9 (12,16%)	3 (5,66%) <sup>c</sup>	14 (24,14%)
<b>PCI</b>	8 (10,81%)	3 (5,66%) <sup>c</sup>	10 (17,24%)
<b>СABG</b>	1 (1,35%)	0 (0%) <sup>c</sup>	4 (6,89%)
*срчана инсуфицијенција	6 (8,11%) <sup>c</sup>	8 (15,09%)	12 (20,69%)
*породично оптерећење на КВ	52 (70,27%) <sup>c</sup>	31 (58,49%)	25 (43,10%)

Коришћена статистичка метода: \* $\chi^2$ -тест.

<sup>a</sup> p<0,05 према В; <sup>b</sup> p<0,001 према С, <sup>c</sup> p<0,05 према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; ВМИ, индекс масе тела; КВ, коронарна болест; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваскуларизација.

#### 4.4. КОМОРБИДИТЕТИ НА ПРИЈЕМУ

Анализирањем коморбидитета на пријему, утврђена је значајно мања учесталост DM ( $p < 0,05$ ), HBI ( $p < 0,01$ ) и шлога ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  за А и В групу респективно) код пацијената А и В групе у односу на испитанике С групе, значајно мања учесталост малокрвности код испитаника А групе у односу на С групу ( $p < 0,05$ ), али и мања, мада не и статистички значајно мања, учесталост хроничне опструктивне болести плућа (НОВР) код пацијената А и В групе у односу на С групу (Табела 12).

Табела 12. Коморбидитети на пријему.

	А (n=74)	В (n=53)	С (n=58)
*DM	21 (28,38%) <sup>b</sup>	16 (30,19%) <sup>b</sup>	29 (50%)
*HBI	2 (2,70%) <sup>a</sup>	1 (1,89%) <sup>a</sup>	9 (15,52%)
*НОВР	2 (2,70%)	2 (3,77%)	6 (10,34%)
*хипертиреоза	2 (2,70%)	0 (0%)	1 (1,72%)
*анемија	1 (1,35%) <sup>b</sup>	1 (1,89%)	5 (8,62%)
*шлог	0 (0%) <sup>a</sup>	0 (0%) <sup>b</sup>	6 (10,34%)

Коришћена статистичка метода:  $\chi^2$ -test.

<sup>a</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; DM, дијабетес мелитус; HBI, хронична бубрежна инсуфицијенција; НОВР, хронична опструктивна болест плућа.

### 4.5. ПРОЦЕНА РИЗИКА ОД НЕЖЕЉЕНИХ ДОГАЂАЈА

Анализирањем ризика од нежељених догађаја код свих хоспитализованих пацијената на пријему, процењени ризик је значајно био већи ( $p < 0,001$ ) код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе. Ризик је процењиван на основу вредности GRACE, TIMI и PURSUIT скорова ризика, коришћењем следећих категорија: GRACE (ih-smrt), GRACE (ih-smrt/IM), GRACE (6m - smrt), GRACE (6m - smrt/IM), TIMI SCORE, TIMI RISC и PURSUIT (Табела 13).

Табела 13. Процена ризика од нежељених догађаја.

	А (n=74)	В (n=53)	С (n=58)
*GRACE (ih-smrt)	1,00 (0,20-5,00) <sup>a</sup>	0,60 (0,00-7,00) <sup>a</sup>	2 (0,60-13,00)
*GRACE (ih - smrt/IM)	9,00 (5,00-14,00) <sup>a</sup>	8,00 (0,50-15,00) <sup>a</sup>	11,00 (3,00-11,00)
*GRACE (6m - smrt)	3,00 (0,80-16,00) <sup>a</sup>	2,00 (0,40-19,00) <sup>a</sup>	8,00 (2,00-40,00)
*GRACE (6m - smrt/IM)	17,50 (6,00-34,00) <sup>a</sup>	15,00 (9,00-36,00) <sup>a</sup>	24,50 (15,00-40,00)
*TIMI SCORE	4,00 (3,00-6,00) <sup>a</sup>	4,00 (3,00-6,00) <sup>a</sup>	6,00 (3,00-6,00)
*TIMI RISK	20,00 (13,00-41,00) <sup>a</sup>	20,00 (13,00-41,00) <sup>a</sup>	41,00 (13,00-41,00)
**PURSUIT	14,49 ± 1,23 <sup>a</sup>	/	15,69 ± 1,19

Korišćene statističke metode: \*Kruskal-Wallis test, \*\*Mann-Whitney test.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  према С

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лећени само медикаментно; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction; PURSUIT, Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable agina: Receptor Suppression Using Integrilin.



#### 4.6. ОСНОВНЕ БИОХЕМИЈСКЕ АНАЛИЗЕ НА ПРИЈЕМУ

У погледу просечних вредности гликемије на пријему, гликемије наше и гликозилисаног хемоглобина, није било значајних разлика између испитиваних група. Просечна вредност уреје је била значајно нижа код испитаника А и В групе у односу на испитанике С групе ( $p < 0,001$ ), као и просечна вредност креатинина, како између А и С ( $p < 0,01$ ), тако и између В и С групе ( $p < 0,05$ ). Што се тиче липидног статуса на пријему, нису регистроване значајне разлике у погледу просечних вредности укупног холестерола, HDL-холестерола и LDL-холестерола између група, међутим, просечна вредност триглицерида је била значајно већа код испитаника А групе ( $p < 0,05$ ) у односу на С групу. Значајно више вредности хемоглобина су нађене код испитаника А и В групе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  у А и В групи респективно) у односу на С групу, као и значајно већа вредност хематокрита у А групи у односу на С групу ( $p < 0,01$ ) (Табела 14).

Табела 14. Основне биохемијске анализе на пријему.

	A (n=74)	B (n=53)	C (n=58)
*ŠUK <sub>0</sub> (mmol/l)	9,33 ± 4,75	8,71 ± 2,21	9,53 ± 4,65
*ŠUK (mmol/l)	7,25 ± 3,79	8,13 ± 3,32	7,94 ± 3,96
**HbA1c (%)	5,50 (0,95)	5,70 (0,65)	5,80 (1,45)
**urea (mmol/l)	5,70 (2,60) <sup>a</sup>	5,70 (2,85) <sup>a</sup>	7,90 (22,90)
**kreatinin (μmol/l)	88,20 (18,80) <sup>b</sup>	92,70 (89,60) <sup>c</sup>	98,30 (44,08)
*TC (mmol/l)	5,79 ± 1,53	6,09 ± 1,26	5,44 ± 1,49
**HDL-C (mmol/l)	1,17 (0,38)	1,11 (0,42)	1,26 (0,34)
*LDL-C (mmol/l)	3,71 ± 1,40	3,89 ± 0,99	3,51 ± 1,06
**TG (mmol/l)	1,78 (1,25) <sup>c</sup>	1,95 (1,40)	1,45 (1,10)
*Hb (g/l)	136,80 ± 17,41 <sup>b</sup>	137,90 ± 15,51 <sup>a</sup>	124,66 ± 19,23
*Hct (%)	41,23 ± 5,25 <sup>b</sup>	40,57 ± 7,40	37,66 ± 8,23
**er (x 10 <sup>12</sup> /l)	4,63 (0,55)	4,58 (0,75)	4,33 (0,70)

Коришћене статистичке методе: \*ANOVA, \*\*Kruskal-Wallis тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  према С; <sup>b</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>c</sup>  $p < 0,05$  према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; ŠUK<sub>0</sub>, гликемија на пријему; ŠUK, гликемија наше; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; TC, укупни холестерол; HDL-C, HDL-холестерол; LDL-C, LDL холестерол; TG, триглицериди; Hb, хемоглобин; Hct, хематокрит; er, број еритроцита.

#### 4.7. МАРКЕРИ НЕКРОЗЕ НА ПРИЈЕМУ

У погледу просечних вредности миоглобина, на пријему нису регистроване значајне разлике између испитиваних група.

Статистички значајним су процењене вредности СРК у А групи у односу на С групу ( $p < 0,05$ ), као и вредности TnI ( $p < 0,01$ ), СРК ( $p < 0,001$ ) и СК-МВ ( $p < 0,001$ ) у В групи у односу на С групу (Табела 15).

Табела 15. Маркери некрозе на пријему.

	А (n=74)	В (n=53)	С (n=58)
*mioglobin ( $\mu\text{g/l}$ )	92,45 (52,20-329,00)	92,55 (43,30-262,00)	116,10 (58,70-349,10)
*Tn I (ng/ml)	1,26 (0,04-22,78) <sup>b</sup>	7,82 (0,10-22,78) <sup>d</sup>	0,69 (0,07-22,78)
*СРК (U/l)	152,20 (3,04-3188,00) <sup>a,c</sup>	408,00 (1,20-4648,00) <sup>c</sup>	94,00 (3,30-2266,00)
*СК-МВ (U/l)	21,90 (8,00-283,30) <sup>a</sup>	84,29 (5,50-5760,0) <sup>c</sup>	16,20 (6,60-432,60)
*СК-МВ mass (U/l)	14,00 (0,60-144,20) <sup>b</sup>	110,40 (1,00-778,00)	5,30 (1,40-304,00)

Коришћена статистичка метода: \*Kruskal Wallis тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  према В; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  према В; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  према С; <sup>d</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>e</sup>  $p < 0,05$  према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; TnI, тропонин I; СРК, креатин фосфокиназа; СК-МВ, креатин фосфокиназа МВ фракција; СК-МВ mass, креатин фосфокиназа mass.

#### 4.8. МАРКЕРИ ИНФЛАМАЦИЈЕ НА ПРИЈЕМУ

Анализирањем маркера инфламације на пријему, установљено је да је број леукоцита у В групи био значајно ( $p < 0,001$ ) већи у односу на број леукоцита у А и С групи (Табела 16).

Просечна вредност IL-6 је у А групи била значајно мања у односу на В и С групу ( $p < 0,001$ ) (Табела 16).

Просечна вредност TGF- $\beta$  је у В групи била значајно ( $p < 0,001$ ) нижа у односу на А и С групу (Табела 16).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Просечна вредност TGF- $\beta$ :IL-10 односа је у В групи била значајно ( $p < 0,001$ ) нижа у односу на А и С групу (Табела 16).

Значајно ( $p < 0,05$ ) већа вредност TNF- $\alpha$ :IL-10 односа је уочена у А групи у односу на С групу (Табела 16).

**Табела 16.** Маркери инфламације на пријему.

	<b>A (n=74)</b>	<b>B (n=53)</b>	<b>C (n=58)</b>
<b>*le</b> ( $\times 10^9/l$ )	9,30 (2,40-16,60) <sup>a</sup>	11,40 (4,90-19,30) <sup>c</sup>	7,15 (1,20-131,60)
<b>*fibrinogen</b> (g/l)	5,41(2,40-11,60)	5,25 (3,00-7,50)	5,20 (3,30-9,12)
<b>*CRP</b> (mg/l)	4,65 (0,50-127,10)	5,15 (1,00-192,50)	7,90 (1,20-131,60)
<b>*hsCRP</b> (mg/l)	11,53 (0,45-206,83)	20,95 (1,00-192,07)	12,09 (0,89-115,92)
<b>*IL-10</b> (pg/ml)	5,98 (0-76,00)	10,66 (1-20,00)	5,26 (1-20,00)
<b>*IL-6</b> (pg/ml)	6,03 (1,26-92,04) <sup>a, c</sup>	8,40 (0,36-92,04)	7,94 (0,36-41,37)
<b>*TNF-<math>\alpha</math></b> (pg/ml)	6,90 (2,00-16,80)	7,15 (2,00-15,60)	9,40 (4,90-14,30)
<b>*TGF-<math>\beta</math></b> (pg/ml)	32700 (6400-61800) <sup>a</sup>	12040 (3640-34800) <sup>c</sup>	30700 (7920-60200)
<b>*IL-6 : IL-10</b>	1,21 (0,10-12,67)	3,18 (0,15-10,92)	1,18 (0,10-12,67)
<b>*TNF-<math>\alpha</math> : IL-10</b>	1,90 (1,55-3,19) <sup>e</sup>	0,71 (0,22-9,39)	0,34 (0,09-0,58)
<b>*TGF-<math>\beta</math> : IL-10</b>	9893,51 (3060,70- 33961,04) <sup>a</sup>	1047,13 (413,07- 8760,22) <sup>d</sup>	5705,41 (261,98- 103541,68)
<b>*MPO</b> (pg/ml)	0,87 (0,38-3,96)	/	0,91(0,27-3,16)

Korišćene statističke metode: \*Kruskal Wallis Test.

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  prema B; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  prema B; <sup>c</sup>  $p < 0,001$  prema C; <sup>d</sup>  $p < 0,05$  prema C; <sup>e</sup>  $p < 0,01$  prema C.

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; B, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; C, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; CRP, C reaktivni protein; hsCRP, visoko senzitivni C reaktivni protein; IL-10, interleukin 10; IL-6, interleukin 6; TNF- $\alpha$ , faktor nekroze tumora  $\alpha$ ; TGF- $\beta$ , faktor rasta tumora  $\beta$ ; MPO, mijeloperoksidaza.

#### 4.9. МАРКЕРИ КАСНЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ НА ПРИЈЕМУ

Код испитаника С групе на пријему је уочен тренд, али не и статистички значајна разлика просечних вредности BNP у односу на А и В групу. У погледу просечних вредности MMP-9 на пријему није било статистички значајних разлика, мада је уочен тренд већих вредности овог параметра у В и С групи, у односу на А групу (Табела 17).

**Табела 17.** Маркери касне срчане инсуфицијенције на пријему.

	A (n=74)	B (n=53)	C (n=58)
<b>**BNP</b> (pmol/l)	54,15 (3,56-452,20)	64,05 (7,96-437,00)	106,91 (6,29-2029,51)
<b>*MMP-9</b> (pg/ml)	105,36 ± 42,64	122,34 ± 48,44	112,20 ± 53,54

Коришћене статистичке методе: \*ANOVA и \*\*Kruskal Wallis тест.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; BNP, мождани натриуретични пептид; MMP-9, матрикс металопротеиназа 9.

#### 4.10. МАРКЕРИ БУБРЕЖНЕ ФУНКЦИЈЕ НА ПРИЈЕМУ

**Табела 18.** Маркери бубрежне функције на пријему.

	A (n=74)	B (n=53)	C (n=58)
<b>*GFR</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,13 ± 16,07 <sup>a</sup>	72,79 ± 15,84 <sup>a</sup>	52,25 ± 19,56
<b>**ACR</b> (mg/mmol)	0,86 (0,22-57,25) <sup>b</sup>	1,27 (0,16-25,61) <sup>b</sup>	5,11 (0,01-363,64)

Коришћене статистичке методе: \*ANOVA и \*\*Kruskal Wallis тест.

<sup>a</sup> p<0,001 према С; <sup>b</sup> p<0,05 према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; GFR, гломеруларна филтрација; ACR, однос албумина и креатинина.

Испитивањем просечних вредности маркера бубрежне функције на пријему, нађене су значајно (p<0,001) више вредности GFR код пацијената А и В групе у односу на С групу, док је вредност односа албумина и креатинина била значајно (p<0,05) већа у С групи, у поређењу са А и В групом (Табела 18).

## 4.11. ИНТРАХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ

У погледу испитиваних интрахоспиталних компликација, уочена је статистички значајна разлика учесталости рекурентног ангинозног бола, тј. ране ангине пекторис између испитаника А и В групе ( $p < 0,05$ ), тренд, мада не и статистички значајан, чешће појаве транзиторне ST-T динамике, увећања нивоа маркера некрозе и поремећаја провођења код испитаника В групе, као и незнатно чешћа појава хемодинамске нестабилности и поремећаја провођења код испитаника С групе (Табела 19).

Табела 19. Интрахоспиталне компликације.

	<b>A (n=74)</b>	<b>B (n=53)</b>	<b>C (n=58)</b>
<b>*рана ангина пекторис</b>	2 (2,70%) <sup>a</sup>	6 (11,32%)	4 (6,89%)
<b>*ST-T динамика</b>	4 (5,41%)	8 (15,09%)	5 (8,62%)
<b>*↑ TnI и/или СКМВ</b>	1 (1,35%)	2 (3,77%)	1 (1,72%)
<b>*хемодин. нестабилност</b>	3 (4,05%)	2 (3,77%)	3 (5,17%)
<b>*малигни PSR</b>	3 (4,05%)	1 (1,89%)	3 (5,17%)
<b>*поремећаји провођења</b>	2 (2,70%)	4 (7,55%)	2 (3,45%)
<b>*крварење</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>*тромбоцитопенија</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>*анемија</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>*MACE</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>смртни исход</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>реинфаркт</b>	1 (1,35%)	1 (1,89%)	1 (1,72%)
<b>поновљена PCI</b>	0 (0%)	1 (1,89%)	0 (0%)
<b>СABG</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Коришћена статистичка метода:  $\chi^2$ -тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  према В

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; TnI, тропонин I; СКМВ, креатин фосфокиназа; PSR, поремећаји ритма; MACE, велики нежељени коронарни догађаји; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваскуларизација.

## 4.12. ПОСТХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН ГОДИНУ ДАНА

Највећа учесталост, међу испитиваним постхоспиталним компликацијама, код испитаника све три групе, забележена је у погледу појаве рекурентног ангинозног бола. Значајно ( $p < 0,001$ ) чешће је ангинозни бол регистрован у постинфарктном периоду код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе. И у погледу хемодинамске нестабилности, укључујући понављане епизоде хипотензије и едема плућа, уочена је значајно већа учесталост код испитаника С групе у односу на А и В групу ( $p < 0,05$ ) (Табела 20).

Значајно већа учесталост МАСЕ је, такође, регистрована код испитаника С групе у односу на А ( $p < 0,01$ ) и В ( $p < 0,001$ ) групу, како у погледу смртог исхода ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,05$  у А и В групи респективно), тако и погледу реинфаркта ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  у А и В групи респективно) и САВГ ( $p < 0,05$  у односу на А групу). Значајно већа учесталост хируршке реваскуларизације миокарда је регистрована у А групи у односу на В и С групу ( $p < 0,05$ ) (Табела 20).

**Табела 20.** Постхоспиталне компликације након годину дана.

	<b>А (n=74)</b>	<b>В (n=53)</b>	<b>С (n=58)</b>
<b>*рекурентни бол</b>	34 (45,95 %) <sup>b</sup>	23 (43,39 %) <sup>b</sup>	46 (79,31 %)
<b>*хемодинамска нестабилност</b>	11 (14,86 %)	3 (5,66 %) <sup>d</sup>	13 (22,41 %)
<b>*крварење</b>	6 (8,11 %)	2 (3,77 %)	3 (5,17 %)
<b>*анемија</b>	7 (9,46 %)	3 (5,66 %)	7 (12,07 %)
<b>*МАСЕ</b>	18 (24,32 %) <sup>c</sup>	15 (28,30 %) <sup>b</sup>	29 (50 %)
<b>смртни исход</b>	0 (0 %) <sup>b</sup>	2 (3,77 %) <sup>d</sup>	10 (17,24 %)
<b>реинфаркт</b>	3 (4,05 %) <sup>b</sup>	5 (9,43 %) <sup>d</sup>	14 (24,14 %)
<b>поновљена PCI</b>	5 (6,76 %)	6 (11,32 %)	4 (6,89 %)
<b>САВГ</b>	10 (13,51 %) <sup>a, d</sup>	2 (3,77 %)	1 (1,72 %)

Коришћена статистичка метода:  $\chi^2$ -тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  према В; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  према С; <sup>c</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>d</sup>  $p < 0,05$  према С.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; МАСЕ, велики нежељени коронарни догађаји; PCI, перкутана коронарна интервенција; САВГ, хируршка реваскуларизација.

### 4.13. ПОСТХОСПИТАЛНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ НАКОН ПЕТ ГОДИНА

Након пет година праћења је највећа учесталост, међу испитиваним постхоспиталним компликацијама, забележена у погледу појаве рекурентног ангинозног бола. Ангинозни бол је након пет година значајно чешће регистрован код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  респективно). И у погледу хемодинамске нестабилности, укључујући понављане епизоде хипотензије и едема плућа, уочена је значајно већа учесталост код испитаника С групе у односу на В групу ( $p < 0,05$ ) (Табела 21).

Значајно већа учесталост МАСЕ је, такође, регистрована код испитаника С групе у односу на А ( $p < 0,05$ ) и В ( $p < 0,01$ ) групу, како у погледу смртог исхода ( $p < 0,01$  у односу на А и В групу), тако и погледу реинфаркта ( $p < 0,01$  у односу на А и В групу), поновљене PCI ( $p < 0,05$  у односу на А и В групу) и САВГ у односу на А групу ( $p < 0,01$ ). Значајно већа учесталост САВГ је регистрована у А групи у односу на В групу ( $p < 0,05$ ) (Табела 21).

Табела 21. Постохоспиталне компликације након пет година.

	А (n=74)	В (n=53)	С (n=58)
*рекурентни бол	41 (55,41 %) <sup>c</sup>	28 (52,83 %) <sup>b</sup>	47 (81,03 %)
*хемодинамска нестабилност	12 (16,22 %)	4 (7,55 %) <sup>d</sup>	14 (26,42 %)
*крварење	6 (8,11 %)	7 (13,21 %)	3 (5,17 %)
*анемија	8 (10,81 %)	7 (13,21 %)	9 (15,52 %)
*МАСЕ	52 (70,27 %) <sup>d</sup>	33 (62,26 %) <sup>c</sup>	49 (84,48 %)
смртни исход	9 (12,16 %) <sup>c</sup>	5 (9,43 %) <sup>c</sup>	19 (32,76 %)
реинфаркт	15 (20,27 %) <sup>c</sup>	15 (28,31 %) <sup>c</sup>	24 (41,38 %)
поновљена PCI	17 (22,97 %) <sup>d</sup>	11 (20,75 %) <sup>d</sup>	5 (8,62 %)
САВГ	11 (14,86 %) <sup>a, c</sup>	2 (3,77 %)	1 (1,72 %)

Коришћена статистичка метода:  $\chi^2$ -тест.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  према В; <sup>b</sup>  $p < 0,001$  према С; <sup>c</sup>  $p < 0,01$  према С; <sup>d</sup>  $p < 0,05$  према С

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; МАСЕ, велики нежељени коронарни догађаји; PCI, перкутана коронарна интервенција; САВГ, хируршка реваскуларизација.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Табела 22. Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања смртног исхода.

фактор	HR	границе 95% IP за HR		p
		доња	горња	
група А	0,543	0,253	1,163	0,116
група В	0,389	0,151	1,006	0,051
група С	3,437	1,734	6,811	0,000
женски пол	2,044	1,023	4,082	0,043
ВМI	0,978	0,888	1,078	0,659
бол	1,165	0,356	3,810	0,801
еквиваленти бола	0,999	0,352	2,836	0,998
старост	1,065	1,029	1,103	0,000
хипертензија	1,592	0,659	3,846	0,301
хиперхолестеролемија	0,565	0,289	1,107	0,096
хипертриглицеридемија	0,600	0,301	1,199	0,148
гојазност	1,087	0,667	1,773	0,738
дијабетес мелитус	1,398	0,710	2,751	0,333
пушење (године)	0,982	0,959	1,005	0,131
ангина пекторис	1,811	0,907	3,617	0,093
инфаркт миокарда	2,421	1,234	4,749	0,010
вишесудовна болест	1,997	0,904	4,412	0,087
РСI	1,461	0,565	3,774	0,434
САВG	1,131	0,155	8,271	0,903
конгестивна SI	2,018	0,913	4,460	0,083
анемија	1,335	0,408	4,366	0,633
породично оптерећење	1,175	0,581	2,374	0,654
срчана фреквенца	1,014	1,005	1,024	0,003
ŠUK	0,938	0,836	1,053	0,281
НbA1c	1,100	1,029	1,175	0,005
уреа	1,087	1,016	1,162	0,016
креатинин	1,010	1,004	1,016	0,001
укупни холестерол	0,783	0,614	0,999	0,049
триглицериди	0,839	0,597	1,178	0,311
CRP	1,002	0,991	1,012	0,784
хемоглобин	0,976	0,958	0,993	0,007
хематокрит	0,972	0,937	1,008	0,123
еритроцити	0,609	0,340	1,091	0,095
леукоцити	0,946	0,849	1,055	0,318
hs CRP	1,001	0,993	1,009	0,818
TGF	1,000	1,000	1,000	0,747
GFR	0,975	0,959	0,991	0,003

Коришћена статистичка метода: униваријантна Коксова регресиона анализа.



#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; B, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; C, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; MACE, велики нежељени коронарни догађаји; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваascularizacija; HR, hazard ratio; IP, интервал поверења; BMI, индекс масе тела; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваascularizacija миокарда; ŠUK, гликемија наште; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; CRP, C реактивни протеин; hsCRP, високосензитивни CRP; TFG, фактор раста тумора; GFR, гломеруларна филтрација.

Униваријантна Коксова регресиона анализа је као значајне факторе ризика, повезане са наступањем смртог исхода у петогодишњем периоду праћења потврдила припадност C групи испитаника, женски пол, старост, ИМ, срчану фреквенца на пријему, вредност HbA1c, ниво уреје и креатинина. Као значајни протективни фактори су потврђени укупни холестерол, хемоглобин и GFR (Табела 22).

Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са порастом ризика за наступање смртог исхода и то старост за 6,5% (2,9 до 10,3%;  $p < 0,001$ ), срчану фреквенцу за 1,4% (0,5 до 2,4%;  $p < 0,01$ ), HbA1c за 10,0% (2,9 до 17,5%;  $p < 0,01$ ), уреју за 8,7% (1,6 до 16,2%;  $p < 0,05$ ) и креатинин за 1,0% (0,4 до 1,6%;  $p = 0,001$ ) (Табела 22).

Код испитаника C групе је ризик за наступање смртог исхода био 3,437 пута већи (1,734 до 6,811 пута;  $p < 0,001$ ) него код испитаника A и B групе, код жена 2,044 пута већи (1,023 до 4,082;  $p < 0,05$ ) него код мушкараца, а код испитаника који су претходно прележали ИМ 2,421 пута већи (1,234 до 4,749 пута;  $p = 0,01$ ), него код оних који нису претходно имали ИМ (Табела 22).

Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са падом ризика за наступање смртог исхода и то за укупни холестерол за 21,7% (0,1 до 38,6%;  $p < 0,05$ ), хемоглобин за 2,4% (0,7 до 4,2%;  $p < 0,01$ ), а за GFR за 2,5% (0,9 до 4,1%;  $p < 0,01$ ) (Табела 22).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

**Табела 23.** Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања смртог исхода.

фактор	HR	границе 95% IP за HR		p
		доња	горња	
старост	1,058	1,018	1,098	0,004
SF	1,019	1,005	1,034	0,009

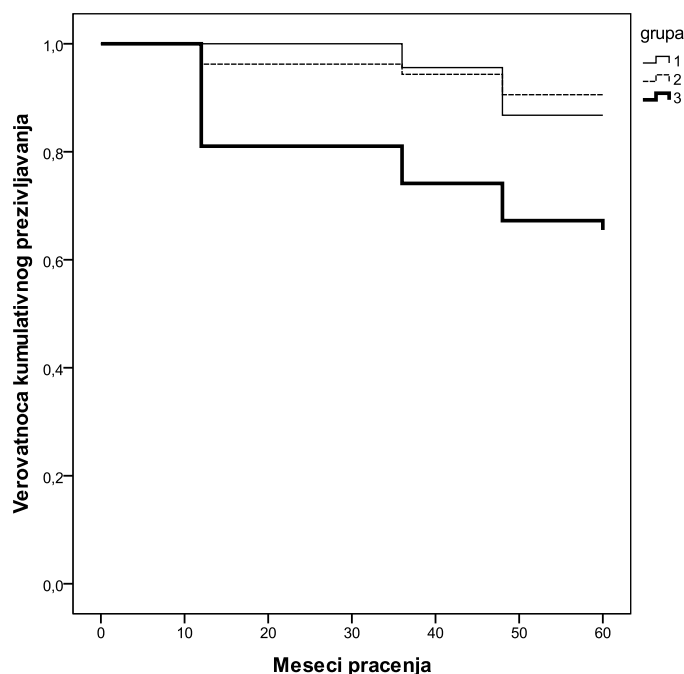
Коришћена статистичка метода: мултиваријантна Коксова регресиона анализа.

SF, срчана фреквенца на пријему; HR, hazard ratio; IP, интервал поверења.

Мултиваријантна Коксова регресиона анализа је као најзначајније факторе повезане са наступањем смртог исхода у петогодишњем периоду праћења издвојила старост и срчану фреквенцу на пријему.

Са сваком годином старости ризик за наступање смртог исхода је растао за 5,8% (1,8 до 9,8%;  $p < 0,01$ ), док је сваки пораст срчане фреквенце за једну мерну јединицу био повезан са повећањем ризика за наступање смртог исхода за 1,9% (0,5 до 3,4%;  $p < 0,01$ ) (Табела 23).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА



**Графикон 1.** Каплан-Мајерове криве за поређење кумулативне вероватноће за ненаступање смртног исхода (преживљавања) између поређених група.

Каплан-Мајерова анализа је показала да је просечно време до наступања смртног исхода у А групи износило 57,88 месеци (95% IP: 56,50 до 59,26 месеци), у В групи 57,28 (95% IP: 54,65 до 59,92 месеци), а у С групи 48,41 месеци (95% IP: 43,46 до 53,37 месеци). Log rank тест је потврдио да је просечно време преживљавања у С групи било значајно краће него у А ( $p < 0,01$ ) и В групи ( $p < 0,01$ ), док се време преживљавања између А и В групе није значајно разликовало (Графикон 1).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Табела 24. Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања реинфаркта.

фактор	OR	границе 95% IP за OR		p
		доња	горња	
А група	0,522	0,261	1,045	0,066
В група	1,001	0,498	2,015	0,997
С група	1,908	0,980	3,713	0,057
женски пол	2,111	1,102	4,041	0,024
старост	1,044	1,013	1,076	0,005
ВМI	0,958	0,873	1,052	0,396
бол	2,138	0,642	8,365	0,199
хипертензија	1,040	0,494	2,189	0,918
хиперхолестеролемија	0,790	0,410	1,522	0,481
хипертриглицеридемија	1,257	0,663	2,383	0,484
гојазност [ 0]	/	/	/	
1	1,364	0,655	2,839	0,407
2	0,728	0,260	2,035	0,545
дијабетес мелитус	1,766	0,920	3,391	0,087
пушење	0,379	0,196	0,733	0,004
пушење (број цигарета)	0,940	0,987	0,693	0,003
пушење (године)	0,982	0,961	1,004	0,105
ангина пекторис	2,586	1,334	5,014	0,005
РСI	2,073	0,805	5,339	0,131
САВG	1,564	0,254	9,638	0,630
анемија	0,442	0,094	2,090	0,303
породично оптерећење	1,378	0,706	2,691	0,347
срчана фреквенца	1,004	0,991	1,016	0,592
ŠUK	1,067	0,980	1,161	0,134
HbA1c	1,219	0,917	1,621	0,173
уреа	1,066	0,972	0,168	0,174
креатинин	1,005	0,997	1,013	0,238
укупни холестерол	0,855	0,676	1,082	0,192
триглицериди	0,828	0,615	1,114	0,212
CRP	1,004	0,993	1,015	0,440
хемоглобин	0,971	0,953	0,990	0,003
хематокрит	0,934	0,885	0,986	0,014
еритроцити	0,542	0,297	0,989	0,046
леукоцити	1,006	0,986	1,026	0,564
hsCRP	1,001	0,993	1,010	0,811
TGF-β	1,000	1,000	1,000	0,609
GFR	0,985	0,968	1,002	0,081

Коришћена статистичка метода: униваријантна логистичка регресиона анализа.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; B, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; C, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; OR, odds ratio; IP, интервал поверења; BMI, индекс масе тела; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка ревакуларизација миокарда; ŠUK, гликемија наше; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; CRP, C реактивни протеин; hsCRP, високосензитивни CRP; TFG, фактор раста тумора; GFR, гломеруларна филтрација.

Униваријантна логистичка регресиона анализа је као значајне факторе ризика, повезане са наступањем реинфаркта потврдила женски пол (OR=2,111;  $p=0,024$ ), старост (OR=1,044;  $p=0,005$ ) и ангину пекторис (OR=2,586;  $p=0,005$ ). Пушење (OR=0,379;  $p=0,004$ ), број попушених цигарета (OR=0,940;  $p=0,003$ ), вредности хемоглобина (OR=0,971;  $p=0,003$ ), хематокрита (OR=0,934;  $p=0,014$ ) и број еритроцита (OR=0,542;  $p=0,046$ ) су се издвојили као значајни протективни фактори. Код жена је ризик за настанак реинфаркта 2 пута већи у односу на мушкарце, са сваком годином старости ризик се увећава за 4,4%, а код болесника са ангином пекторис је 2,6 пута већи у поређењу са онима који немају ангину пекторис. Пушење смањује ризик за настанак реинфаркта за 62,1%, а са повећањем броја цигарета ризик се смањује за 6%. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је повезан са смањењем ризика за реинфаркт: за хемоглобин за 2,9%, за хематокрит за 6,6% и за број еритроцита за 45,8% (Табела 24).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

**Табела 25.** Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања реинфаркта.

фактор	HR	границе 95% IP за HR		p
		доња	горња	
пол	2,017	0,803	5,063	0,135
старост	1,034	0,984	1,086	0,191
пушење	1,308	0,289	5,925	0,728
пушење (број цигарета)	0,960	0,909	0,015	0,150
ангина пекторис	2,337	1,018	5,368	0,045
хемоглобин	0,988	0,937	1,041	0,645
хематокрит	0,969	0,901	1,041	0,386
еритроцити	1,399	0,324	6,037	0,653
A група	0,705	0,260	1,909	0,491
C група	0,384	0,109	1,352	0,136
еквиваленти бола	0,126	0,023	0,688	0,017
дијабетес мелитус	1,695	0,727	3,953	0,222
GFR	0,999	0,974	1,024	0,917

Коришћена статистичка метода: мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; C, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; OR, odds ratio; IP, интервал поверења, GFR, гломеруларна филтрација.

Директна логистичка регресија је спроведена за процену повезаности испитиваних фактора и вероватноће за наступање реинфаркта (Табела 24). У мултиваријантни модел (Табела 25) су ушле све варијабле које су се издвојиле као појединачни статистички независни фактори: пол, старост, пушење, пушење (број цигарета), ангина пекторис, хемоглобин, хематокрит, еритроцити, док су А група, С група, еквиваленти бола, DM и GFR убачени у модел за критеријум значајности  $p < 0,10$ . Цео модел са свим предикторима је био статистички значајан  $\chi^2$  ((13, N=179)=2,289,  $p=0,002$ ) што показује да модел разликује испитанике који су имали од оних који нису имали реинфаркт. Модел у целини објашњава између 19,70% (R на квадрат Кокса и Снела) и 27,7% (R на квадрат Наагелкеркеа) варијансе реинфаркта и тачно класификује 68,7% случајева. Јединствен статистички значајан допринос моделу су показали ангина пекторис (OR =2,337;  $p=0,045$ ) и еквиваленти бола (OR =0,126;  $p=0,017$ ).

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Табела 26. Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће за поновљену РСІ.

фактор	OR	границе 95% IP за OR		p
		доња	горња	
А група	1,979	0,923	4,244	0,079
В група	1,238	0,552	2,776	0,604
С група	0,313	0,114	0,860	0,024
женски пол	0,882	0,383	1,763	0,615
старост	0,993	0,961	1,025	0,648
ВМІ	1,089	0,984	1,206	0,100
бол	0,965	0,329	5,693	0,998
еквиваленти бола	0,000	0,005	6,659	0,998
хипертензија	1,023	0,424	2,467	0,960
хиперхолестеролемија	1,708	0,741	3,937	0,209
хипертриглицеридемија	1,473	0,687	3,160	0,319
гојазност [ 0]	/	/	/	
1	2,192	0,821	5,854	0,117
2	2,240	0,680	7,384	0,185
дијабетес мелитус	1,141	0,252	2,477	0,740
пушење	0,901	0,423	1,920	0,787
пушење (број цигарета)	0,997	0,974	1,021	0,827
пушење (године)	1,015	0,992	1,040	0,206
ангина пекторис	2,121	0,972	4,630	0,059
САBG	1,109	0,120	10,262	0,927
анемија	0,384	0,048	3,079	0,367
породично оптерећење	5,818	1,946	17,393	0,002
срчана фреквенца	0,970	0,949	0,992	0,008
ŠUK	1,001	0,904	1,110	0,979
HbA1c	0,963	0,771	1,203	0,739
уреа	0,893	0,768	1,038	0,139
креатинин	0,993	0,980	1,006	0,284
укупни холестерол	1,137	0,866	1,493	0,357
триглицериди	0,900	0,658	1,231	0,510
CRP	0,986	0,964	1,009	0,238
хемоглобин	1,012	0,991	1,033	0,266
хематокрит	0,970	0,922	1,020	0,231
еритроцити	1,269	0,672	2,396	0,643
леукоцити	0,964	0,906	1,025	0,243
hsCRP	0,996	0,984	1,008	0,488
TGF-β	1,000	1,000	1,000	0,672
GFR	1,008	0,988	1,029	0,447

Коришћена статистичка метода: униваријантна логистичка регресиона анализа.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; В, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; OR, odds ratio; IP, интервал поверења; BMI, индекс масе тела; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваскуларизација миокарда; ŠUK, гликемија наште; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; CRP, С реактивни протеин; hsCRP, високосензитивни CRP; TFG, фактор раста тумора; GFR, гломеруларна филтрација.

Униваријантна логистичка регресиона анализа је као значајне факторе ризика за поновљену PCI издвојила породично оптерећење (OR=5,818;  $p=0,014$ ), док С група (OR=0,313;  $p=0,024$ ) и срчану фреквенцију (OR=0,970;  $p=0,008$ ). Код пацијената који имају породично оптерећење ризик за поновљену PCI се увећава 5,818 пута. Испитаници С групе имају смањен ризик за поновљену PCI и то за 68,7%. Повећање срчане фреквенце за једну јединицу смањује ризик од поновљене PCI за 3 % (Табела 26).

**Табела 27.** Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања поновљене PCI.

фактор	OR	границе 95% IP за OR		p
		доња	горња	
<b>С група</b>	0,451	0,130	1,561	0,209
<b>породично оптерећење</b>	3,553	1,120	11,276	0,031
<b>срчана фреквенца</b>	0,972	0,950	0,995	0,017
<b>А група</b>	0,948	0,364	2,472	0,913
<b>BMI</b>	1,067	0,952	1,196	0,267
<b>ангина пекторис</b>	2,268	0,951	5,411	0,065

Коришћена статистичка метода: мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

А, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; С, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; OR, odds ratio; IP, интервал поверења; BMI, индекс масе тела.

Мултиваријантна логистичка регресија је спроведена за процену повезаности испитиваних фактора и вероватноће поновљене PCI. У модел су ушле све варијабле које су се издвојиле као појединачни статистички независни фактори: С група, породично оптерећење, срчана фреквенца, док су А група, BMI и ангина пекторис убачени у модел за критеријум значајности  $p<0,10$ . Модел у целини објашњава између 14,20% (R на квадрат Кокса и Снела) и 22,5% (R на квадрат Наагелкеркеа) варијансе поновљене PCI и тачно класификује 80,1% случајева. Јединствен статистички значајан допринос моделу су дали породично оптерећење (OR=3,553;  $p=0,031$ ) и срчана фреквенца (OR=0,972;  $p=0,017$ ) (Табела 27).



#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Табела 28. Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће за САВГ.

фактор	OR	границе 95% IP за OR		p
		доња	горња	
А група	6,947	1,863	25,911	0,004
Б група	0,373	0,080	1,726	0,207
С група	0,146	0,019	1,143	0,367
женски пол	0,435	0,131	1,444	0,174
старост	0,993	0,949	1,038	0,748
ВМI	1,094	0,951	1,257	0,208
бол	0,367	0,092	1,461	0,155
еквиваленти бола	1,208	0,252	5,798	0,813
хипертензија	0,488	0,105	2,271	0,361
хиперхолестеролемија	0,115	0,005	6,987	0,997
хипертриглицеридемија	15,224	1,946	119,070	0,009
гојазност [ 0]	/	/	/	
1	2,786	0,579	13,400	0,201
2	2,690	0,425	17,037	0,293
дијабетес мелитус	0,665	0,200	2,210	0,505
пушење	0,854	0,287	2,544	0,777
пушење (број цигарета)	0,947	0,934	1,016	0,217
пушење (године)	0,993	0,957	1,029	0,684
ангина пекторис	1,451	0,482	4,368	0,507
конгестивна SI	0,979	0,206	4,652	0,979
анемија	0,000	0,000	0,000	0,999
породично оптерећење	2,444	0,657	9,096	0,182
срчана фреквенца	0,993	0,969	1,018	0,580
ЅУК	1,029	0,898	1,179	0,679
НбА1с	1,000	0,794	1,261	0,998
уреа	0,797	0,604	1,053	0,110
креатинин	0,996	0,979	1,013	0,612
укупни холестерол	0,984	0,974	1,437	0,934
CRP	0,988	0,957	1,020	0,458
хемоглобин	1,015	0,983	1,047	0,360
хематокрит	1,046	0,949	1,154	0,362
еритроцити	2,324	0,960	5,624	0,362
леукоцити	0,992	0,945	1,041	0,735
hsCRP	1,003	0,989	1,016	0,679
TGF-β	1,000	1,000	1,000	0,523
GFR	1,007	0,979	1,036	0,627

Коришћена статистичка метода: униваријантна логистичка регресиона анализа.

#### 4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; B, пацијенти са STEMI који су инвазивно обрађени; C, пацијенти са NSTEMI који су лечени само медикаментно; OR, odds ratio; IP, интервал поверења; BMI, индекс масе тела; PCI, перкутана коронарна интервенција; CABG, хируршка реваскуларизација миокарда; ŠUK, гликемија наште; HbA1c, гликозилисани хемоглобин; CRP, C реактивни протеин; hsCRP, високосензитивни CRP; TFG, фактор раста тумора; GFR, гломеруларна филтрација.

Униваријантна логистичка регресиона анализа је као значајне факторе ризика за CABG издвојила А групу (OR=6,947; p=0,014) и хипертриглицеридемију (OR=15,224; p=0,009) (Табела 28).

Показано је да су пацијенти А групе у готово 6 пута већем ризику за CABG у односу на друге две групе, као и да хипертриглицеридемија повећава ризик за упућивање пацијената на CABG 15 пута (Табела 28).

**Табела 29.** Процена повезаности испитиваних фактора и вероватноће наступања CABG.

фактор	OR	границе 95% IP за OR		p
		доња	горња	
А група	5,158	1,343	19,811	0,017
триглицериди	11,674	1,465	93,005	0,020

Коришћена статистичка метода: мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

A, пацијенти са NSTEMI који су инвазивно обрађени; HR, hazard ratio; IP, интервал поверења;

Мултиваријантна логистичка регресија је као најзначајније факторе за CABG издвојила А групу (OR=5,158; p=0,017) и хипертриглицеридемију (OR=11,674; p=0,020) (Табела 29). Цео модел је био високо статистички значајан  $\chi^2$  (2, N=179)=20,113, p<0,001). Модел у целини објашњава између 10,6% (R на квадрат Кокса и Снела) и 25,2% (R на квадрат Наагелкеркеа) варијансе CABG и тачно класификује 91,1% случајева.

## 5. ДИСКУСИЈА

Циљ овог проспективног истраживања је био испитивање ефеката PCI, која је примењена као мера лечења пацијената са NSTEMI, на појаву интрахоспиталних и постхоспиталних компликација, као и интрахоспитално, али и преживљавање у периоду од годину дана и пет година након хоспитализације. Ефекат PCI је процењен у односу на субјективно стање пацијената, објективни налаз, електрокардиограмски и ехокардиографски налаз, а посебно је анализиран прогностички значај традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика, маркера некрозе, инфламације, бубрежне функције и постинфарктне срчане инсуфицијенције на настанак постхоспиталних компликација, с обзиром на то да је показано да мултимаркер приступ рефлектује различите патофизиолошке механизме укључене у NSTEMI-ACS, од значаја не само за правовремено постављање дијагнозе и процену ризика, већ и за одређивање за оптималну терапијску стратегију (39).

У истраживање је укључено 185 консекутивних пацијената, хоспитализованих под дијагнозом акутног ИМ, од којих су експерименталну групу чинили пацијенти са NSTEMI, који су лечени медикаментно по протоколу за NSTEMI и PCI, а резултати су упоређени с резултатима двеју контролних група, групом пацијената хоспитализованих под дијагнозом STEMI и лечених примарном PCI, као и групом пацијената са NSTEMI, лечених само медикаментима.

Контролна група пацијената са NSTEMI, која је лечена само медикаментно је била значајно старије животне доби у односу на остале две групе, а што се полне структуре тиче, у њој је било значајно више мушкараца него жена, за разлику од осталих група. С обзиром на то да су пацијенти у истраживање укључивани консекутивно, испитиване групе нису биле мечоване према старосној доби и полној структури, међутим, када су групе анализиране у односу на старосну доб већу од 55 година за мушкараце, а већу од 65 година старости за жене, што је, када је реч о кардиоваскуларним факторима ризика, усвојено као стандардни cut-off, установљено је да је разлика у старосној доби била значајна само између испитаника В и С групе, али не и између испитаника А и С групе, што је ове две

испитиване групе пацијената са NSTEMI, у погледу старосне доби, чинило компарабилним.

Резултатима ранијих истраживања је показано да су пацијенти са NSTEMI-ACS углавном старије животне доби, са бројнијим коморбидитетима, углавном DM и HBI, најчешће опсежнијим васкуларним оштећењем и чешће присутном инфламацијом (18), а то су потврдили и резултати овог истраживања.

Утврђено је да је број оболелих од DM значајно ( $p < 0,05$ ) био већи у С групи у односу на А и Б групу. Утврђена је и значајна разлика у погледу личног оптерећења у односу на претходно оболевање од КБ између В и С групе, укључујући претходно прележани ИМ ( $p < 0,001$ ), претходно утврђену вишесудовну коронарну болест ( $p < 0,05$ ), претходну реваскуларизацију миокарда, тј. PCI ( $p < 0,05$ ) и CABG ( $p < 0,05$ ).

У поређењу са испитаницима С групе, код испитаника А групе је нађена значајно ( $p < 0,05$ ) мања стопа претходно прележаног ИМ и срчане инсуфицијенције, међутим, значајно ( $p < 0,05$ ) већа учесталост породичног оптерећења на КВБ.

Утврђено је да је стопа претходно прележаног ИМ код испитаника А групе била значајно ( $p < 0,05$ ) већа у односу на стопу претходно прележаног ИМ код испитаника В групе.

Панијим истраживањима је показано да је DM удружен са 2-4 пута већим ризиком за оболевање од КБ, а КБ је одговорна за 75% смртних исхода удружених са DM (151,152). Како се код пацијената са DM углавном ради о дифузној и рапидно прогресивној форми атеросклерозе, ови пацијенти углавном захтевају реваскуларизацију (153,154) и исход, на основу резултата бројних претходних истраживања, углавном зависи од избора реваскуларизационе процедуре.

Што се овог истраживања тиче, анализирањем коморбидитета на пријему, утврђена је значајно већа учесталост DM код пацијената С групе у односу на испитанике осталих група, међутим, када је реч о пацијентима са NSTEMI, приликом укључивања у истраживање није било значајних разлика између А и С групе у погледу просечних вредности гликемије на пријему, гликемије наше и просечне вредности HbA1c.

У последњих неколико деценија се посебна пажња посвећује гликорегулацији пацијената са КБ. Показано је да повишене вредности гликемије на пријему и гликемије наше значајно повећавају ризик за смртни исход и остале интрахоспиталне компликације код пацијената са КБ који се упућују на реваскуларизацију (155), а маркером ризика од значаја је потврђен, када је реч о потенцијалним компликацијама, HbA1c (156). Према је као дијагностички критеријум за DM усвојена вредност HbA1c  $\geq 6.5\%$ , још увек не постоји консензус у вези вредности, која би могла да се сматра граничном за предикцију кардиоваскуларног ризика (157). Резултати мета-анализе су показали да је HbA1c предиктор краткорочног и дугорочног ризика за смртни исход, код пацијената са КБ, што су показали и резултати овог истраживања.

На основу резултата ранијих истраживања, DM и акутна гликемијска контрола (гликемија на пријему, гликемија наше) су независни прогностички фактори исхода након ИМ и акутна хипергликемија се најчешће објашњава транзиторним стресом, који доводи до ослобађања кортизола и катехоламина (158), па је нежељени исход удружен са стрес хипергликемијом могуће објаснити и значајним стресом, као одговор на животно угрожавајуће стање, попут ИМ. За разлику од стрес хипергликемије, ниво HbA1c је стабилан маркер, јер рефлектује гликорегулацију у дужем, нестресогеном, периоду, па је референтнији маркер предикције ризика од стрес хипергликемије (159).

Неколико је разлога којима се може објаснити дискрепанца у предиктивној улози HbA1c код пацијената са претходно дијагностикованим DM и пацијената који нису знали да болују од DM, а највећим делом су засновани на томе да су пацијенти са претходно дијагностикованом болешћу у највећем броју случајева већ лечени и знају, не само за лошу гликорегулацију, већ и за неретко неколицину других кардиоваскуларних фактора ризика, који су најчешће удружени са DM, попут хипертензије или хиперлипидемије. Повишене вредности HbA1c најчешће рефлектују у дужем периоду присутну инсулинску резистенцију, неретко удружену са дислипидемијом, хиперкоагулабилношћу и инфламацијом, што је највероватније у основи предиктивне улоге HbA1c у односу на ризик од компликација пацијента са прележаним ИМ (160). Резултати овог истраживања су, такође, указали на HbA1c,

као један од водећих предиктора ризика за настанак смртог исхода у периоду петогодишњег праћења након хоспитализације због ИМ. Показано је да је пораст вредности HbA1c за једну мерну јединицу у посматраном периоду био повезан са порастом ризика за наступање смртог исхода за 10,0%.

Што се тиче липидног статуса на пријему, нису регистроване значајне разлике у погледу просечних вредности укупног холестерола, HDL-холестерола и LDL-холестерола између група, међутим, просечна вредност триглицерида је била значајно већа код испитаника А групе у односу на С групу, што је указивало на значајно лошији метаболички профил ове групе испитаника, па је сугерисало и значајно већи ризик од, како раних, тако и постхоспиталних хоспитализација. Резултати су показали да је у периоду од пет година након хоспитализације, просечна вредност триглицерида издвојена као водећи фактор ризика од значаја за упућивање пацијента на CABG након хоспитализације због акутног ИМ. Резултати су, међутим, указали на то да је учесталост осталих интрахоспиталних и постхоспиталних компликација ипак била значајно већа у С групи, у односу на А и Б групу, што се може објаснити и терапијском стратегијом, тј. PCI која је примењена као мера лечења пацијената А и В групе, за разлику од искључиво конзервативног лечења пацијената С групе. Као фактор ризика од значаја за упућивање пацијената на CABG, издвојена је и припадност А групи, тј. групи пацијената лечених како медикаментно, тако и PCI, што би се могло објаснити присуством значајно већег броја коморбидитета и значајно већим периоперативним ризиком код пацијената лечених само медикаментно, тј. пацијената С групе.

Пацијенти са NSTEMI-ACS чине хетерогену групу пацијената по питању како краткорочне, тако и дугорочне прогнозе и рана стратификација ризика је од посебног значаја за одабир оптималне терапијске стратегије. За рану стратификацију ризика пацијената са NSTEMI-ACS данас су доступни бројни скорови ризика, засновани на клиничким, лабораторијским и ЕКГ параметрима **(118,119)**. Терапијску стратегију одређује процена ризика од нежељеног догађаја, тромбозе и крварења, што у значајној мери може утицати на иницијално постигнуте резултате и даљу прогнозу болесника. Одлука о коронарној реваскуларизацији зависи од величине и озбиљности лезије, стања пацијента и присутних коморбидитета.

Процена индивидуалног ризика је динамички процес, који укључује комбинацију неколико расположивих параметара. За процену интрахоспиталног ризика од значаја су електрокардиограмски и ехокардиографски налаз, маркери кардијалне некрозе, скоринг системи, неинвазивни тестови оптерећења, а за процену дуготрајног ризика клинички индикатори, електрокардиограмски и биохемијски маркери, имагинг методе и резултати скоринг система. Што се биохемијских маркера тиче, повећане концентрације TnI, hsCRP и BNP су удружене са значајним ризиком од поновљеног акутног исхемијског догађаја код пацијената са КБ и смртним исходом. Како TnI рефлектује миокардну некрозу, hsCRP инфламацију, а BNP оптерећење леве коморе, предложен је мултимаркер приступ стратификације ризика, који се показао корисним у оквиру OPUS-TIMI 16 студије, а потврђен у TACTICS TIMI 18 студији (6). Анализирањем ризика од нежељених догађаја, коришћењем GRACE, TIMI и PURSUIT скорова ризика, који су се ранијим истраживањима показали најефикаснијим (122-127), процењени ризик је при укључивању испитаника у ово истраживање значајно био већи ( $p < 0,001$ ) код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе, што је потврђено и у даљем току истраживања, како интрахоспитално, тако и на контролним прегледима након годину дана и након пет година од хоспитализације.

Биомаркери некрозе кардиомиоцита су од значаја за постављање дијагнозе NSTEMI, диференцијално дијагностичке сврхе, али и за стратификацију ризика, с обзиром на то да је неколико већих студија, укључујући TACTICS TIMI18, FRISC и OPUS TIMI (28-32), указало на њихову предиктивну вредност, што се тиче како краткорочног, тј. ризика унутар 30 дана од акутног догађаја, тако и ризика за смртни исход и реинфаркт до годину дана и касније (33-34). Мултимаркер приступ значајно повећава дијагностичку сензитивност, али што се прогностичког значаја тиче, од значаја је то да, без обзира на то што је потврђен значај, пре свих Tn, као независног предиктора ризика, он је ипак комплементаран осталим маркерима, попут ЕКГ промена, маркера инфламације, маркера бубрежне функције и сл. (35), чиме је могуће објаснити значајно чешћу појаву постхоспиталних компликација код пацијената С групе, укључених у ово истраживање, без обзира на значајно веће вредности свих маркера некрозе, који су одређени на пријему, нађене су код

испитаника А и В групе у односу на С групу. Значајно већим су процењене вредности СРК у А групи у односу на С групу ( $p < 0,05$ ), као и вредности TnI ( $p < 0,01$ ), СРК ( $p < 0,001$ ) и СК-МВ ( $p < 0,001$ ) у В групи у односу на С групу, док су вредности TnI ( $p < 0,05$ ), СРК ( $p < 0,001$ ), СК-МВ ( $p < 0,001$ ) и СК-МВ mass ( $p < 0,05$ ) биле значајно мање у А групи у односу на В групу. Од значаја, свакако, јесте и терапијска стратегија, укључујући РСИ, која је примењена код испитаника А и В групе, за разлику од испитаника С групе. Премда се, с обзиром на значајно веће вредности на пријему маркера некрозе у А и В групи у односу на С групу, за које је показано да су водећи и независни предиктори краткорочног и дугорочног ризика, очекивало да ће бити значајно више интрахоспиталних и постхоспиталних компликација у А и В групи, значајно већи број компликација је регистрован у С групи, што се може објаснити, како комплементарношћу маркера некрозе с осталим маркерима, тако и терапијском стратегијом, тј. РСИ која је примењена као мера лечења пацијената А и В групе, за разлику од искључиво конзервативног лечења пацијената С групе.

Цитокини су сигнални пептиди који стимулишу инфламаторни одговор, захваљујући високом афинитету за рецепторе на површини мембране ендотелних ћелија. Водећу улогу међу проинфламаторним цитокинима имају IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , а дејство им је под контролом цитокина попут IL-8, IL-10, IL-11, IL-12 и интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Удруженост цитокина са процесом атеросклерозе, па последично и повећаним кардиоваскуларним ризиком, је потврђена резултатима ранијих истраживања (3). До недавно се сматрало да је вредност проинфламаторних цитокина повишена, а антиинфламаторних цитокина снижена у пацијената са NSTEMI-ACS. Данашњи концепт се односи на нарушену равнотежу проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина у корист проинфламаторних, што доприноси дестабилизацији атеросклеротског плака. У акутној фази ИМ преминаје проинфламаторни одговор, унутар 6 месеци од ИМ се поново успоставља равнотежа проинфламаторних и антиинфламаторних утицаја, док су инфламаторни и имунолошки фактори укључени и у процес постинфарктног ремоделовања срца. Не само вредности цитокина у крви, већ и однос проинфламаторних (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и антиинфламаторних (IL-10) цитокина,



сматрају се валидним маркерима предикције васкуларног ризика у пацијената са NSTEMI-ACS, с обзиром на то да рефлектују не само ниво инфламације, већ и склоност ка руптури плака. Од посебног значаја за предикцију нежељених догађаја унутар 6 месеци и једне године је однос IL-1 $\beta$ :IL-10, као и однос IL-6:IL-10.

Студија, која је укључила 40 пацијената са ACS, недвосмислено је указала на разлике у инфламаторном профилу пацијената са STEMI и NSTEMI. Испитивање кинетике параметара инфламације (CD-40L, TGF- $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , његових рецептора TNF-RI и TNF-RII, hsCRP, серумски амилоид, леукоцити, феритин) код пацијената са STEMI и NSTEMI, на пријему, након 7 дана и након 30 дана, показало је код пацијената са STEMI на пријему значајно веће вредности hsCRP, леукоцита, феритина и IL-6, у обе групе су леукоцити инверзно корелирали са EF, а TnI је позитивно корелирао са hsCRP. Временом, тј. у периоду између контрола TGF- $\beta$  је у обе групе растао, а IL-6 се смањивао (**45-47**). Што се тиче резултата овог истраживања, просечна вредност IL-6 је у В (p<0,001) и С групи била већа у односу на А групу, а просечна вредност TGF- $\beta$  је у В и С групи била значајно (p<0,001) већа у односу на А групу. У погледу испитиваних односа проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина, уочено је да је просечна вредност TGF- $\beta$ :IL-10 односа у А и С групи била значајно (p<0,001) већа у односу на В групу, а забележена је и значајно (p<0,05) већа вредност TNF- $\alpha$ :IL-10 односа у А групи у односу на С групу.

Претходним истраживањима је показано да је најчешће ограничење праћења динамике маркера инфламације код пацијената са ИМ то што се сви они секретују различитом динамиком и неретко тек неколико сати касније од акутног догађаја, што је недвосмислено потврђено за IL-10 и TNF- $\alpha$  (**161**). Од значаја је и то што се разликује и динамика, којом се равнотежа између појединих проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина успоставља. Показано је, свакако, да ниво имунолошко-инфламаторних процеса директно корелира са величином инфарктног подручја и нивоом маркера миокардне некрозе, посебно за IL-6 и CRP, као што је потврђено и резултатима овог истраживања, с обзиром на то да је значајно већа просечна вредност IL-6, али и hsCRP нађена у групи пацијената са STEMI у односу на NSTEMI пацијенте. Заправо, има мишљења да ови маркери не рефлектују

просту екстензију инфарктне зоне, већ ниво имунолошко-инфламаторног оштећења захваћеног миокарда.

На основу резултата овог истраживања, оштећење миокарда, процењено на основу вредности маркера миокардне некрозе. Значајно је било веће у В групи, тј. групи пацијената са STEMI, а уочена је и значајна разлика у инфламаторном профилу између STEMI и NSTEMI пацијената. Просечне вредности проинфламаторних цитокина у групи пацијената са STEMI су, непосредно након укључивања у истраживање, биле значајно веће у односу на пацијенте са NSTEMI. Ово, између осталог, сугерише различите механизме покретања инфламације код ове две групе пацијената, али и да инфламација не мора утицати на атеросклеротску лезију директно, већ индиректно, те, као таква, не мора бити од значаја за предикцију будућих нежељених догађаја.

TGF- $\beta$  је, на основу резултата ранијих истраживања, истакнут као кључни фактор, посебно од значаја за процесе ангиогенезе и ткивну регенерацију, који делије као хемотактички фактор за моноците и леукоците, а показано је и да је удружен са пролиферацијом неointиме након РТСА, чиме се објашњава његова улога у стабилизацији атеросклеротског плака (162). Што се тиче његове антиинфламаторне функције, од значаја су и разлике у профилу његове секреције код пацијената са STEMI и NSTEMI, што су показали и резултати овог истраживања.

У току овог истраживања нису регистроване значајне разлике у погледу просечних вредности овог маркера између испитиваних група, нити је потврђена његова улога у предикцији нежељених интрахоспиталних и постхоспиталних догађаја, што је потврдило резултате неких ранијих истраживања (45).

Просечна вредност IL-6 је у В ( $p < 0,05$ ) и С групи при укључивању испитаника у истраживање била значајно већа у односу на А групу и IL-6 није издвојен као један од предиктора лошег исхода код ових пацијената, што је потврдило резултате претходних истраживања (45).

Неколико студија је недавно указало на значајну дијагностичку и прогностичку вредност MPO код пацијената са ендотелном дисфункцијом, КБ и ACS (48-50) за период од 30 дана и 6 месеци, чак и у случају негативних вредности

cTnT, тј. и у одсуству некрозе миокарда. Показано је да је независни предиктор ризика у односу на Tn, BNP и CRP код ACS пацијената (51), као и да су пацијенти у горњем квантилу под 20 пута већим ризиком у односу на пацијенте најнижег квантила. У току овог истраживања, међутим, није забележена значајна разлика у погледу просечних вредности овог маркера између испитиваних група, нити је MPO потврђен као предиктор лошег исхода ни у једној од испитиваних група.

CRP је реактант акутне фазе и сензитиван маркер инфламације, а продукују га хепатоцити унутар 48 h од појаве акутног ИМ, као одговор на повишене вредности IL-6. Вредности му остају повишене 3-4 недеље, тако да је препоручен од стране Америчког удружења за срце као један од водећих предиктора нежељених догађаја код ових пацијената (59), укључујући реинфаркт, шлог, напрасну срчану смрт и болест периферних крвних судова унутар 5-15 година. У акутној фази ИМ вредности му могу бити повећане и 10 000 пута (60-62). Сензитивнији од њега је hsCRP, који се сматра најважнијим међу маркерима инфламације, неспецифичан је, међутим, високо удружен са нежељеним догађајима код пацијената са ACS. Верује се да је сама некроза кардиомиоцита главни стимулус за покретање инфламације, која се суперпонира на постојећу хроничну инфекцију. hsCRP је предиктор лоше дугорочне прогнозе, укључујући и смртни исход, на основу резултата FRISC студије (63).

На основу резултата Фрамингамске студије, CRP је значајан предиктор будућих кардиоваскуларних догађаја, посебно код особа са средњим ризиком, и у значајној мери доприноси и рекласификацији ризика код ових особа (66). Његову независну, али TnI адитивну предиктивну вредност, потврдиле се TIMI, CAPTURE и FRISC (40,71,72) студије. Инфламација има кључну улогу у процесу атеросклерозе, не само као фактор иницијације, већ и значајан фактор његове прогресије (2).

Активност CRP значајно повећавају цитокини, посебно IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Сматра се значајним предиктором срчаног и možданог удара, болести периферне циркулације и напрасне срчане смрти, међу водећим је маркерима стратификације ризика будућег коронарног догађаја, с обзиром на то да рефлектује нестабилност атеросклеротског плака са потенцијалном руптуром, а независан је маркер раних

компликација балон ангиопластике и касне рестенозе. Просечне вредности CRP-а се нису значајно разликовале између група укључених у ово истраживање на пријему, али је уочен тренд већих вредности hsCRP-а у А и В групи у односу на С групу, мада, без статистичке значајности. На основу ранијих истраживања је показано да су концентрације CRP-а одређене неколико дана или неколико недеља од акутног коронарног догађаја, тј. након акутне фазе инфламације, референтнији предиктор компликација ACS у односу на вредност овог маркера одређене у акутној фази (65).

Леукоцитоза је неспецифични маркер инфламације, са бројем леукоцита у акутном ИМ и до 15 000/μл, пиком након 2-4 дана и враћањем на нормалне вредности након 1 недеље. Сматра се значајним фактором ризика, али и фактором лоше прогнозе код пацијената са КВ (57). Анализирањем маркера инфламације на пријему, установљено је да је број леукоцита у В групи био значајно ( $p < 0,001$ ) већи у односу на број леукоцита у А и С групи, међутим, укупан број леукоцита није издвојен као маркер од значаја за предикцију нежељених догађаја након годину дана и пет година. На основу резултата одређених студија, успешнијим предиктором исхода у ИМ се показао однос леукоцита и неутрофила од укупног броја леукоцита (163).

Од значаја за процену неурохуморалне активности срца је одређивање вредности маркера који се синтетишу у срцу, попут BNP и NT-proBNP, а високо сензитивним маркером за процену функције леве коморе се показао и MMP-9, па су вредности ова два параметра одређиване на почетку истраживања код свих испитаника. Показано је да су, код пацијената са NSTEMI-ACS, ови маркери значајни предиктори смртог исхода и реинфаркта (76,77), међутим, предиктивна вредност у смислу двогодишњег преживљавања од акутног догађаја је потврђена само за NT-proBNP одређен у субакутној фази, тј. између 2. и 4. дана од ACS. Показано је, међутим, да су повишене вредности натриуретичних пептида значајно удружене са компликацијама, како код пацијента са NSTEMI, тако и код оних са STEMI (33,80), али само код пацијената код којих су вредности натриуретичних пептида значајно повишене данима и недељама након ACS (81,82), што је у овом истраживању забележено код незнатног броја пацијената, а тиме се може објаснити и то што

## 5. ДИСКУСИЈА

натриуретични пептиди нису издвојени као предиктори компликација од значаја на контролним прегледима након годину дана и пет година од укључивања испитаника у истраживање. Од значаја је и то што је интерпретација њихових вредности у значајној мери отежана њиховим варијацијама на дневном нивоу, због чега још увек не постоји консензус о граничним вредностима за пацијенте са КБ (87). Што се овог истраживања тиче, код испитаника С групе су на пријему нађене значајно ( $p < 0,05$ ) веће просечне вредности BNP у односу на А групу, а уочен је и тренд већих вредности у односу на В групу, међутим, без статистичке значајности.

У погледу просечних вредности MMP-9 на пријему није било статистички значајних разлика, мада је уочен тренд већих вредности овог параметра у В и С групи, у односу на А групу.

Претходним истраживањима је показано да је нарушена бубрежна функција независни предиктор mortalитета у дужем периоду за пацијенте са ACS (103), да је mortalитет у дужем периоду обратно сразмеран GFR/CrG односу, а стрес хипергликемија на пријему,  $GFR < 30 \text{ ml/min/m}^2$  и CrG потврђени као независни предиктори mortalитета пацијената са IM (106-107). Удруженост бубрежне дисфункције са инфламацијом, а инфламације са КВБ, доприноси хипотези да је инфламација у основи лоше прогнозе КВБ код пацијената са бубрежном дисфункцијом (91). Показано је, такође, да је албуминурија значајан и независни предиктор 1-годишњег mortalитета након IM, што је објашњено тиме што је високо удружена са хипертензијом и бубрежном дисфункцијом код пацијената са DM, а удружена је и са ендотелном дисфункцијом, инфламацијом, инсулинском резистенцијом, као и атерогеним липидним профилем (108,109). Албуминурија се најчешће јавља већ у акутној фази IM и предиктор је лоше интрахоспиталне, али и прогнозе након 3 године (110-112). Најчешће се доводи у везу са хипертензијом, DM и претходном васкуларном болешћу, што је показано и у току овог истраживања, с обзиром на значајно већу ућесталост петходно поменутих фактора ризика код испитаника С групе, али и значајно већих вредности односа албумина и креатинина у С групи, у односу на А и В групу.

Када је реч о удружености КВБ са НВИ, од посебног је значаја то да пацијенти са хроничном болешћу бубрега чешће умиру од кардиоваскуларних

компликација, него од терминалне бубрежне слабости, па је препоручено да се пацијенти са НВІ сматрају "групом највећег ризика" у односу на остале субпопулације пацијената са КВ (88). Повећан ризик за КВ код пацијената са НВІ се, према NHANES III, али и ARIC студији, објашњава присуством великог броја фактора ризика за КВВ код ових пацијената, попут хипертензије, повишеног холестерола, DM, повишених вредности фибриногена, CRP, хомоцистеина (89).

Просечна вредност креатинина у серуму испитаника А ( $p < 0,01$ ) и В ( $p < 0,05$ ) групе, укључених у ово истраживање, је била значајно нижа у односу на вредност одређену код испитаника С групе. Међутим, како је показано да је серумски креатинин недовољно поуздан маркер бубрежне функције, зато што на његову вредност утичу старосна доб, телесна тежина, мишићна маса, раса и употреба одређених лекова (92), бубрежна функција је процењена на основу вредности GFR и ACR. Испитивањем просечних вредности маркера бубрежне функције на пријему, нађене су значајно ( $p < 0,001$ ) више вредности GFR код пацијената А и В групе у односу на С групу, док је вредност односа албумина и креатинина била значајно ( $p < 0,05$ ) већа у С групи, у поређењу са А и В групом.

Што се интрахоспиталних компликација тиче, од посебног значаја је било праћење субјективног и објективног стања пацијента, са посебним освртом на појаву раних ангинозних тегоба, али и хемодинамске нестабилности, ЕКГ динамике, динамике маркера некрозе, појаве малигних поремећаја срчаног ритма и поремећаја провођења, али и крварења, појаве анемије, тромбоцитопеније, па и компликација, збирно означених као MACE, укључујући смртни исход, реинфаркт, поновљену PCI и CABG.

На основу резултата истраживања, рана ангина пекторис је чешће забележена у В групи у односу на А групу ( $p < 0,05$ ), а уочен је и тренд, мада не и статистички значајан, чешће појаве транзиторне ST-T динамике, увећања нивоа маркера некрозе и поремећаја провођења код испитаника В групе, у односу на остале групе, као и незнатно чешћа појава хемодинамске нестабилности и поремећаја провођења код испитаника С групе. Што се тиче MACE, у све три групе је регистрована појава реинфаркта само код једног пацијента, а PCI је поновљена само код једног пацијента В групе.

## 5. ДИСКУСИЈА

Од неисхемијских компликација, посебно се водило рачуна о појави крварења, с обзиром на то да су, на основу GRACE регистра, велика крварења присутна код 3,9 % пацијената са STEMI, 4,7 % пацијената са NSTEMI-ACS, а код 2,3 % пацијената са нестабилном ангином пекторис (146) и удружена са повишеним интрахоспиталним морталитетом (146), а на основу мета-анализе неколико већих студија и регистра, велика крварења су удружена са 4-струким повећањем смртог исхода, 5-струким повећањем ризика за реинфаркт и 3-струким повећањем ризика за шлог унутар 30 дана (147), без обзира на терапијску стратегију. Међутим, интрахоспиталних компликација, попут крварења, тромбоцитопеније и анемије, у току овог истраживања није било.

На основу података званичних регистара, интрахоспитални морталитет је већи код пацијента са STEMI у поређењу са NSTEMI-ACS (7% према 5%), након 6 месеци је готово изједначен (12% према 13%), а након 4 године је двоструко већи код пацијентата са NSTEMI-ACS (1), што је објашњено тиме што су пацијенти са NSTEMI-ACS углавном старије животне доби, са бројнијим коморбидитетима (посебно DM и HBI), најчешће опсежнијим васкуларним оштећењем и чешће присутном инфламацијом (18), што је потврђено и резултатима овог истраживања већ при укључивању испитаника.

На основу података GRACE регистра, морталитет унутар 6 месеци од акутног коронарног догађаја је 13% за пацијенте са NSTEMI, а 8% за пацијенте са нестабилном ангином пекторис, док је у току истог периода, стопа цереброваскуларних инzulта (CVI) код ових пацијената 1,5-3%, а стопа рехоспитализација због новог акутног коронарног догађаја 17-20%. Када је реч о овом истраживању, у постинфарктном периоду је регистрована значајно већа учесталост MACE код испитаника С групе у односу на А ( $p < 0,01$ ) и В ( $p < 0,001$ ) групу, како у погледу смртог исхода ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  у С групи у односу на А и В групу респективно), тако и погледу реинфаркта ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  у С групи у односу на А и В групу респективно) и CABG ( $p < 0,05$  у С групи у односу на А групу). Значајно већа учесталост CABG је регистрована у А групи у односу на В групу ( $p < 0,05$ ).

## 5. ДИСКУСИЈА

Показано је да се инциденца ACS повећава са старосном доби, при чему су код старијих особа чешће атипичне манифестације болести. Што се резултата овог истраживања тиче, највећа учесталост, међу испитиваним постхоспиталним компликацијама, код испитаника све три групе, забележена је у погледу појаве рекурентног ангинозног бола, при чему су ангинозне тегобе значајно чешће ( $p < 0,05$ ) регистроване у постинфарктном периоду код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе. Од осталих тегоба од значаја, у периоду од годину дана након хоспитализације, уочена је значајно већа учесталост хемодинамске нестабилности, укључујући понављане епизоде хипотензије и едема плућа, код испитаника С групе у односу на А и В групу ( $p < 0,05$ ).

Слично контролном прегледу након годину дана од хоспитализације, и пет година након ИМ је највећа учесталост, међу испитиваним постхоспиталним компликацијама, забележена у погледу појаве рекурентног ангинозног бола, који је, такође, значајно чешће регистрован код испитаника С групе у односу на испитанике А и В групе ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  респективно). До сличних се резултата дошло и када је реч о хемодинамској нестабилности, тј. понављаним епизодама хипотензије и едема плућа, при чему је уочена значајно већа учесталост код испитаника С групе у односу на В групу ( $p < 0,05$ ), али не и у односу на А групу, за разлику од контролног прегледа након годину дана.

Значајно већа учесталост МАСЕ је, такође, регистрована код испитаника С групе у односу на А ( $p < 0,05$ ) и В ( $p < 0,01$ ) групу, што збирно, тако и у погледу смртног исхода ( $p < 0,01$  у односу на А и В групу), тако и погледу реинфаркта ( $p < 0,01$  у односу на А и В групу), поновљене PCI ( $p < 0,05$  у односу на А и В групу) и CABG у односу на А групу ( $p < 0,01$ ). Значајно већа учесталост CABG је регистрована у А групи у односу на В групу ( $p < 0,05$ ).

Униваријантна Коксова регресиона анализа је као значајне факторе ризика, повезане са наступањем смртног исхода у петогодишњем периоду праћења потврдила припадност С групи испитаника, женски пол, старост, претходно прележани ИМ, срчану фреквенцу на пријему, вредност HbA1c, ниво уреје и креатинина. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са порастом ризика за наступање смртног



## 5. ДИСКУСИЈА

исхода и то старост за 6,5% ( $p < 0,001$ ), срчану фреквенцу за 1,4% ( $p < 0,01$ ), HbA1c за 10,0% ( $p < 0,01$ ), уреју за 8,7% ( $p < 0,05$ ) и креатинин за 1,0% ( $p = 0,001$ ). Код испитаника С групе је ризик за наступање смртог исхода био 3,437 пута већи ( $p < 0,001$ ) него код испитаника А и В групе, код жена 2,044 пута већи ( $p < 0,05$ ) него код мушкараца, а код испитаника који су претходно прележали ИМ 2,421 пута већи ( $p = 0,01$ ), него код оних који нису претходно имали ИМ.

Мултиваријантна Коксова регресиона анализа је као најзначајније факторе повезане са наступањем смртог исхода у петогодишњем периоду праћења издвојила старост и срчану фреквенцу на пријему. Са сваком годином старости ризик за наступање смртог исхода је растао за 5,8% ( $p < 0,01$ ), док је сваки пораст срчане фреквенце за једну мерну јединицу био повезан са повећањем ризика за наступање смртог исхода за 1,9% ( $p < 0,01$ ).

Као значајни протективни фактори су потврђени укупни холестерол, хемоглобин и GFR. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са падом ризика за наступање смртог исхода и то за укупни холестерол за 21,7% ( $p < 0,05$ ), хемоглобин за 2,4% ( $p < 0,01$ ), а за GFR за 2,5% ( $p < 0,01$ ).

Каплан-Мајерова анализа је показала да је просечно време до наступања смртог исхода у А групи износило 57,88 месеци, у В групи 57,28, а у С групи 48,41 месеци. Log rank тест је потврдио да је просечно време преживљавања у С групи било значајно краће него у А ( $p < 0,01$ ) и В групи ( $p < 0,01$ ), док се време преживљавања између А и В групе није значајно разликовало ( $p = 0,556$ ).

Униваријантна Коксова регресиона анализа је као један од фактора ризика од значаја, везаних за наступање смртог исхода, али и реинфаркта у петогодишњем периоду праћења потврдила припадност женском полу. Показано је да је код жена ризик за наступање смртог исхода 2,044 пута већи ( $p < 0,05$ ) него код мушкараца, а ризик за настанак реинфаркта 2 пута већи у односу на мушкарце. FRISC II и RITA 3 студије су показале јасан општи бенефит инвазивне стратегије у односу на конзервативни третман, међутим, њихове подстудије су показале удруженост са смртним исходом инвазивне стратегије код жена. Супротно томе, TACTICS-TIMI 18 је недвосмислено указала на то да је инвазивна стратегија

значајно смањила ризик од компликација и то посебно код високоризичних жена (164). Остаје, међутим, да је реинфаркт и даље један од водећих разлога смртности код пацијената оба пола након PCI, без обзира на значајан напредак у области фармакотерапије, али и производње стентова.

Код жена је, парадоксално, уочена већа преваленца фактора ризика, озбиљније епизоде ангинозних болова, упркос сличном или чак мање израженом ангиографском налазу, као и већа преваленца конгестивне срчане слабости, упркос бољој систолној функцији на ехокардиографском прегледу пре реваскуларизације. На основу резултата овог истраживања, претходно постављена дијагноза ангине пекторис, тј. чешћа појава ангинозних болова непосредно пре хоспитализације због ИМ, се издвојила као један од водећих фактора ризика за наступање реинфаркта у постхоспиталном периоду. Показано је да је ризик за реинфаркт у периоду од пет година након хоспитализације због акутног ИМ код болесника са ангином пекторис 2,6 пута већи у поређењу са испитаницима који пре укључивања у истраживање нису боловали од ангине пекторис. Ове разлике међу половима су објашњене васкуларном и миокардном физиологијом, грађом и функцијом. Од интрахоспиталних компликација је издвојена повећана склоност ка крварењу код жена, посебно оних лечених GpIIb/IIIa инхибиторима, значајно чешћа појава повежања серумског креатинина код жена након инвазивне процедуре. Резултати великих, рандомизованих студија, су указали на значајан бенефит инвазивне процедуре само код високоризичних, али не и жена са ниским ризиком, којима се, према водичима, ипак чешће препоручује конзервативни третман. Ове резултате су потврдиле након тога још две веће мета-анализе, а од значаја је, пре свега било, праћење компликација попут смртог исхода и рехоспитализација због новог акутног догађаја. Познато је да су ужи коронарни крвни судови код жена један од разлога у основи веће инциденце васкуларних компликација и крварења, па последично и анемије, која захтева надокнаду крви, што је све удружено са значајним ризиком од компликација након PCI а због неретко ниже GFR чешће је прилагођавање доза антитромбоцитне и остале терапије и чешће појава контрастом индуковане нефропатије (165).

Резултати PAMI (Primary angioplasty in Myocardial Infarction) студије су показали 1,7-2,0 пута повећан ризик за интрахоспиталну смртност код жена са STEMI након PCI, у поређењу са женама оболелим од неопструктивне КБ. Мета-анализа 8 ACS студија је показала смањење релативног ризика од 19 до 27% за смртни исход, IM и поновљену PCI код оба пола, међутим, недвосмислено указала на 33% нижи ризик код претходно високоризичних жена, за разлику од значајног повећања ризика за MACE код нискоризичних, тј. жена са претходно негативним маркерима миокардне некрозе (166).

Униваријантна Коксова регресиона анализа је, као један од фактора ризика од значаја за наступање смртог исхода, али и реинфаркта у петогодишњем периоду, издвојила старосну доб. Показано је да се, сваком годином старости, ризик за наступање смртог исхода увећава за 6,5 % ( $p < 0,001$ ), а ризик за реинфаркт за 4,4%. Што се ранијих рандомизованих истраживања тиче, утисак је да је популација старијих особа углавном недовољно испитивана, када је реч о раној ревакуларизацији у акутном ИМ, без обзира на то што је број старијих од 80 година све већи у општој популацији. Присутан је, међутим, парадокс да се у пракси старији пацијенти недовољно често одлучују за рану коронарографију и ревакуларизацију, без обзира на јасно доказан бенефит инвазивног лечења у овој популацији пацијената. На основу података из литературе, преовладава мишљење да је иницијална прогноза старијих пацијената, тј. интрахоспитална, у акутној фази, далеко неповољнија од прогнозе млађих особа, али је задовољавајућа већ након годину дана, са ниском стопом морталитета (4%) и осталих постхоспиталних компликација, а тренд је присутан и у току даљег праћења, при чему се стопа морталитета ових пацијената изједначава након 10 година са стопом морталитета у општој популацији (167).

Подаци неколико епидемиолошких студија су недвосмислено показали независну удруженост повећане срчане фреквенце и смртности код пацијената са КББ широког спектра, па је и пријемна срчана фреквенца један од критеријума GRACE скорa, као независни фактор ризика. На основу резултата неколико проспективних истраживања, код пацијената са озбиљном КБ или срчаном

инсуфицијенцијом, срчану фреквенцу је потребно снизити испод 70/min, како би се смањио укупан кардиоваскуларни ризик.

Повећана срчана фреквенца је издвојена као фактор ризика за општу кардиоваскуларну смртност, како код пацијената са претходно дијагностикованом KVB, тако и код здраве популације са/без присутних фактора ризика (168). Резултати клиничких истраживања су потврдили да смањење срчане фреквенце може значајно смањити стопу нежељених догађаја.

Показано је да је повећана срчана фреквенца у миру код пацијената хоспитализованих због ИМ значајан предиктор смртог исхода, независно од присуства срчане инсуфицијенције, хипотензије или шока и осталих клиничких варијабли. Заправо, срчана фреквенца у миру је још у претромболитичкој ери издвојена као значајан предиктор једногодишњег лошег исхода код пацијената са ИМ (169). На основу резултата Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial-2 (SPRINT-2) студије, у коју су укључени пацијенти са ИМ, показано је да је повећање срчане фреквенце у миру само за 15 откуцаја/min, независни предиктор интрахоспиталног морталитета ових пацијената (170).

Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3 (GISSI-3) студија је указала на двоструко већи интрахоспитални морталитет код пацијената примљених због ИМ, уколико је пријемна срчана фреквенца у миру износила 81–100/min у поређењу са онима са срчаном фреквенцом мањом од 60/min (171). GUSTO-1 студија је указала на то да пријемна срчана фреквенца са још четири независне варијабле може предвидети око 90% 30-одневних смртних исхода пацијената са ИМ (172), а GISSI-Prevenzione студија је указала да срчана фреквенца на отпусту или контролном прегледу већа од 75/min је независни предиктор 4-годишњег морталитета (173). У PURSUIT студији је пријемна срчана фреквенца у миру била други по рангу најснажнији предиктор лошег исхода унутар 30 дана (174), а у GRACE студији независни предиктор интрахоспиталног, као и морталитета унутар 6 месеци (175). На основу резултата CRUSADE истраживања, показано је да је пријемна срчана фреквенца од 90 до 99/min код пацијената са NSTEMI значајно била удружена са збирним ризиком од смртог исхода, реинфаркта и шлога (76).

Сасвим тачан патофизиолошки механизам, којим би се објаснила веза између пријемне срчане фреквенце у миру и кардиоваскуларних нежељених догађаја, није још увек сасвим разјашњена, али се зна да је независна од животног стила, попут употребе алкохолних пића, старосне доби, крвног притиска, анемије, ДМ, гојазности и смањене физичке активности. Повишена срчана фреквенца може рефлектовати симпато-вагални дисбаланс, у смислу повећане симпатичке или снижене вагусне активности, што може довести до повећаног ризика за малигне поремећаје срчаног ритма и напрасну срчану смрт. Друга хипотеза је да симпато-вагални дисбаланс, преко инфламације, утиче на атеросклерозу (177). Једно од објашњења је да повећана срчана фреквенца у миру утиче на зидни стрес, што активира механорецепторе, покреће интрацелуларне механизме и у основи је атерогеног ендотелног фенотипа, који промовише атерогенезу и повећава ризик од руптуре плака (178).

Познато је да су КВБ високо удружене са НВИ, што је од посебног значаја, у смислу да пацијенти са НВИ чешће умиру од кардиоваскуларних компликација, него од терминалне НВИ, па је према Извештају Националне фондације за бубрег из 1998. год., препоручено да се пацијенти са НВИ сматрају "групом највећег ризика" у односу на КВ (88). Повећан ризик за КБ код пацијената са НВИ се, према NHANES III објашњава присуством великог броја фактора ризика за КВБ код ових пацијената, попут хипертензије, повишеног холестерола, ДМ, повишених вредности фибриногена, CRP, хомоцистеина (89), а то је касније потврдила и ARIC студија. Удруженост бубрежне дисфункције са инфламацијом, а инфламације са КВБ, доприноси хипотези да је инфламација у основи лоше прогнозе КВБ код пацијената са бубрежном дисфункцијом (91).

Показано је да је смртност пацијената са терминалном НВИ на годишњем нивоу након ИМ 59,3%, већа је учесталост рестенозе након PCI и већа смртност након CABG (95-97). Утицај НВИ на нежељене ефекте може да се објасни постпроцедуралном акутизацијом НВИ, потенцијално токсичним лековима који метаболишу преко бубрега и терапијским нихилизмом у односу на ове пацијенте (104).

## 5. ДИСКУСИЈА

Нарушена бубрежна функција је независни предиктор mortalитета у дужем периоду за пацијенте са ACS (103). Mortалитет у дужем периоду је обратно сразмеран GFR/Cr односу. Mortалитет на 1-годишњем нивоу је 1,76 пута већи код благе, 2,72 пута код умерене и 7,4 пута код тешке HBI (105).

Албуминурија је значајан и независни предиктор 1-годишњег mortalитета након ИМ. Високо је удружена са хипертензијом и бубрежном дисфункцијом код пацијената са DM, а удружена је и са ендотелном дисфункцијом, инфламацијом, инсулинском резистенцијом, као и атерогеним липидним профилем, па се сматра предиктором нежељених кардиоваскуларних догађаја, како код пацијената са DM, тако и код пацијената без DM, али и у општој популацији (108,109). Албуминурија се најчешће јавља већ у акутној фази ИМ и предиктор је лоше интрахоспиталне, али и прогнозе након 3 године (110-112). Најчешће се доводи у везу са хипертензијом, DM и претходном васкуларном болешћу.

Што се резултата овог истраживања тиче, просечна вредност креатинина у серуму испитаника А ( $p < 0,01$ ) и В ( $p < 0,05$ ) групе је била значајно нижа у односу на вредност одређену код испитаника С групе. Међутим, како је показано да је серумски креатинин недовољно поуздан маркер бубрежне функције, зато што на његову вредност утичу старосна доб, телесна тежина, мишићна маса, раса и употреба одређених лекова (92), бубрежна функција је процењена на основу вредности GFR и ACR. Испитивањем просечних вредности маркера бубрежне функције на пријему, нађене су значајно ( $p < 0,001$ ) више вредности GFR код пацијената А и В групе у односу на С групу, док је вредност односа албумина и креатинина била значајно ( $p < 0,05$ ) већа у С групи, у поређењу са А и В групом.

Униваријантна Коксова регресиона анализа је као факторе ризика од значаја повезане са наступањем смртог исхода у петогодишњем периоду праћења потврдила, између осталих, и ниво уреје и креатинина. Повећање вредности уреје за једну мерну јединицу је у посматраном периоду било повезано са порастом ризика за наступање смртог исхода за 8,7% ( $p < 0,05$ ), а повећање вредности креатинина за једну мерну јединицу за 1,0% ( $p = 0,001$ ). Као значајан протективни фактор је, међутим, поред укупног холестерола и хемоглобина, издвојена и GFR. Пораст

вредности GFR за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са падом ризика за наступање смртног исхода за 2,5% ( $p < 0,01$ ).

У току овог истраживања су значајно више вредности хемоглобина ( $p < 0,001$ ), хематокрита ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  у А и В групи респективно) и укупног броја еритроцита ( $p < 0,01$ ) нађене код испитаника А и В групе у односу на испитанике С групе. На контролном прегледу након пет година од хоспитализације показано је да је хемоглобин издвојен као један од протективних фактора, када је реч о преживљавању, али и када је реч о појави реинфаркта. Осим хемоглобина, од протективних фактора, у односу на настанак реинфаркта у петогодишњем периоду праћења, издвојени су и хематокрит и број еритроцита. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу удружен са смањењем ризика за реинфаркт: за хемоглобин за 2,9%, за хематокрит за 6,6% и за еритроците за 45,8%.

Анемија је неретко присутна код пацијената хоспитализованих због ИМ и показано је да је значајно удружена са повећаном смртношћу, већом стопом рехоспитализација и лошијим квалитетом живота. На основу података већих регистара, процењено је да јој је преваленца око 15% свих пацијената са ИМ, тј. од 43% старијих пацијената хоспитализованих због ИМ (179). На моделима животиња је показано да веће концентрације хемоглобина превенирају исхемију, на терену сигнификантне коронарне стенозе (180), док је испитивањем људи показано да је анемија независни фактор ризика за нежељене догађаје код пацијената упућених на PCI, као и оних са дијагностикованом срчаном инсуфицијенцијом (181). Неколико студија је потврдило да је низак хемоглобин независни фактор ризика за нежељене догађаје код пацијената са ACS (182).

Показано је да је гранична вредност хемоглобина, у смислу предикције смртности и срчане слабости, 14 g/dl за пацијенте са STEMI а у смислу смртног исхода, реинфаркта и исхемије, 11g/dl за пацијенте са NSTEMI. Од значаја је и то што је показано да је предиктивна моћ ниских вредности хемоглобина дозно зависна, у смислу повећања ризика за смртни исход за 20% за сваку јединицу (g/dl) смањења концентрације хемоглобина (183).

Механизми, који су у основи патофизиолошких збивања, којима се анемија доводи у везу са лошим исходом пацијената широког спектра ACS, су то што

анемија значајно смањује снабдевање миокарда кисеоником, дистално од стенозе, а повећава и захтеве миокарда за кисеоником, тако што повећава ударни волумен и срчану фреквенцију, како би се омогућило довољно снабдевање миокарда кисеоником. Указано је, међутим, да се механизми, којима анемија утиче на нежељене догађаје код пацијената са STEMI и NSTEMI, ипак, разликују.

Од значаја је и то што су се пушење и број дневно попушених цигарета у периоду пре хоспитализације због ИМ издвојили као најзначајнији протективни фактори у односу на настанак реинфаркта у петогодишњем периоду. На основу резултата овог истраживања, показано је да пушење смањује ризик за настанак реинфаркта за 62,1%, као и да се са повећањем броја дневно попушених цигарета за једну јединицу ризик смањује за 6%. Пушење цигарета се сматра једним од водећих фактора ризика атеросклеротске КВБ (184), међутим, пре више од 25 година, у претромболитичкој ери, стручној и научној јавности је представљен тзв. „парадокс пушача“, који је указао на значајно нижу стопу морталитета код пушача оболелих од ИМ, у односу на непушаче (185). Ови пацијенти, премда са значајно вишом стопом оболевања од ИМ, су млађе животне доби, са значајно мањим бројем коморбидитета, агресивније су лечени и имали су нижи укупан профил ризика (186), али су размотрене и патофизиолошке разлике између пушача и непушача, који су прележали ИМ, укључујући већу склоност ка тромбози код пушача, за коју се сматра да је у основи веће ефикасности тромболитичке и антиромбоцитне терапије код њих, у односу на непушаче (187). Пушење мање утиче на вулнерабилност плака, већ доводи до хиперкоагулабилности, тј. прокоагулантног стања које изазива ендотелну дисфункцију, повећава активацију и агрегацију тромбоцита, ниво фибриногена у циркулацији, па и стварање тромбина. На основу овога је претпостављено да је патогенеза STEMI-ја код пушача више тромбогена, а мање атерогена, што тромболитичку терапију чини ефикаснијом. Што се тиче пацијената лечених PCI, резултати су још увек неконзистентни (188).



## **6. ЗАКЉУЧЦИ**

1. Интрахоспиталне компликације се јављају чешће код пацијената који су прележали STEMI, у односу на пацијенте који су прележали NSTEMI, без обзира на модалитет лечења, тј. без обзира на то да ли су пацијенти са NSTEMI лечени PCI и/или медикаментно. Од интрахоспиталних компликација највећа је учесталост рекурентног ангинозног бола, тј. понављаних епизода ангине пекторис;

2. Постхоспиталне компликације у периоду од годину дана и пет година након хоспитализације се јављају већом учесталošћу код пацијената који су прележали NSTEMI, а лечени су само медикаментно, у односу на пацијенте који су прележали NSTEMI, а лечени су PCI и медикаментно, као и у односу на пацијенте који су прележали STEMI, а лечени су PCI и медикаментно. Највећа учесталост постхоспиталних компликација је регистрована у погледу рекурентног ангинозног бола, тј. понављаних епизода ангине пекторис, хемодинамске нестабилности, укључујући понављане епизоде хипотензије и едема плућа, као и у погледу MACE (смртог исхода, реинфаркта, поновљене PCI и CABG);

3. Већа потреба за CABG је у постинфарктном периоду, након годину дана и пет година, забележена међу пацијентима који су прележали NSTEMI, а лечени су PCI и медикаментно, у односу на пацијенте који су прележали STEMI, а лечени су PCI и медикаментно;

4. Најзначајнији фактори ризика за наступање смртог исхода у петогодишњем периоду код свих пацијената са ИМ, како оних са STEMI, тако и са NSTEMI, без обзира на модалитет лечења, су пацијенти са NSTEMI, лечени само медикаментима, женски пол, старост, претходно прележани ИМ, срчана фреквенца на пријему, вредност HbA1c, ниво уреје и креатинина. Код пацијената који су прележали NSTEMI, а лечени су само медикаментно, ризик за наступање смртог исхода је био 3,437 пута већи него код пацијената који су прележали NSTEMI и STEMI, а лечени су PCI и медикаментно, код жена је 2,044 пута већи него код

## *6. ЗАКЉУЧЦИ*

мушкараца, а код испитаника који су претходно прележали ИМ 2,421 пута већи него код оних који нису претходно имали ИМ. Сваком годином старости је у посматраном периоду ризик за смртни исход повећан за 6,5%, повећањем срчане фреквенце за једну мерну јединицу 1,4%, HbA1c за 10,0%, уреје за 8,7% и креатинина за 1,0%;

5. Најзначајнији протективни фактори у петогодишњем периоду код свих пацијената са ИМ, како оних са STEMI, тако и код пацијента са NSTEMI, без обзира на модалитет лечења, су укупни холестерол, хемоглобин и GFR. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је у посматраном периоду био повезан са падом ризика за наступање смртог исхода, за укупни холестерол за 21,7%, за хемоглобин за 2,4%, а за GFR за 2,5%;

6. Мултиваријантна Коксова регресиона анализа је као најзначајније факторе повезане са наступањем смртог исхода у петогодишњем периоду праћења издвојила старост и срчану фреквенцу на пријему. Са сваком годином старости ризик за наступање смртог исхода је растао за 5,8%, док је сваки пораст срчане фреквенце за једну мерну јединицу био повезан са повећањем ризика за наступање смртог исхода за 1,9%;

7. Просечно време до наступања смртог исхода је код пацијената који су прележали NSTEMI, а лечени су PCI и медикаментно, износило 57,88 месеци, код пацијената који су прележали STEMI, а лечени су PCI и медикаментно 57,28 месеци, а код пацијената који су прележали NSTEMI и лечени су само медикаментно 48,41 месеци. Просечно време преживљавања пацијената који су прележали NSTEMI, а лечени су само медикаментно је било значајно краће него просечно време преживљавања пацијената са NSTEMI и STEMI, лечених PCI и медикаментно, а просечно време преживљавања између пацијената са NSTEMI и STEMI, лечених PCI и медикаментно, се у току петогодишњег праћења није значајно разликовало;

8. Најзначајнији фактори ризика удружени са наступањем реинфаркта у петогодишњем периоду након ИМ су женски пол, старосна доб и ангина пекторис. Код жена је ризик за настанак реинфаркта 2 пута већи у односу на мушкарце, сваком годином старости тај ризик се увећава за 4,4%, а код болесника са ангином пекторис је 2,6 пута већи у поређењу са пацијентима који на пријему нису боловали од ангине пекторис;

9. Као најзначајнији протективни фактори у односу на настанак реинфаркта у петогодишњем периоду након хоспитализације због акутног ИМ, издвојени су пушење, број попушених цигарета дневно, хемоглобин, хематокрит и еритроцити. Показано је да пушење смањује ризик за настанак реинфаркта за 62,1%, док повећање броја попушених цигарета дневно смањује ризик 6%. Пораст вредности следећих фактора за једну мерну јединицу је повезан са смањењем ризика за реинфаркт: за хемоглобин за 2,9%, за хематокрит за 6,6% и за еритроците за 45,8%;

10. Као најзначајнији фактор ризика за поновљену PCI у петогодишњем периоду праћења након хоспитализације због акутног ИМ, издвојено је породично оптерећење за КБ. Показано је да се код пацијената који имају породично оптерећење за КБ ризик за поновљену PCI сваком јединицом увећава 5,818 пута;

11. Најзначајнији протективни фактори за поновљену PCI у периоду од пет година након акутног ИМ, издвојени су припадност групи пацијената који су прележали NSTEMI, а лечени су само медикаментно и срчана фреквенца;

12. Као најзначајнији фактори ризика удружени са CABG у периоду од пет година након хоспитализације, издвојени су хиперетриглицеридемија и пацијенти који су прележали NSTEMI, а лечени су како медикаментно и PCI. Показано је да су пацијенти који су прележали NSTEMI, а лечени су медикаментно и PCI у 6 пута већем ризику за CABG у односу на пацијенте који су прележали NSTEMI, а лечени су само медикаментно, као и пацијенте који су прележали STEMI и лечени су медикаментно и PCI. Показано је, такође, да хипертриглицеридемија повећава ризик за CABG чак 15 пута;

## **7. ЛИТЕРАТУРА**

1. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-1660.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
3. Ridker PM, Rifai N, Pfeiffer M. Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-2153.
4. Ridker PM, Rifai N, Meir J. Plasma concentration of interleukin 6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-1772.
5. Mayyone A, De Servi S, Mayyucchelli I, Bossi E, Ottini E, Veyyoli M, et al. Increased concentrations of inflammatory mediators in unstable angina: correlation with serum troponin T. *Heart* 2001;85:571-575.
6. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart Journal* 2003;24:1735-1743.
7. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004;141:186-195.
8. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, et al. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000;21:1954-9.
9. Spacek R, Widimsky P, Sraka Z, Jiresová E, Dvorák J, Polásek R, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST-segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO study. *Eur Heart J* 2002;23:230-238.
10. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. FRagmin and fast

- Revascularisation during InStability in Coronary artery disease investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
11. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-1887.
  12. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized intervention Trial of Unstable angina. Lancet* 2002;360:743-751.
  13. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1593-1599.
  14. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-1660. Scirica BM. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(14):1403-1415.
  15. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-969.
  16. GRACE investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190-199.
  17. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004-1009.

18. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205-216.
19. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769-771.
20. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102(19):2329-2334.
21. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905-915.
22. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III registry ECG ancillary study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140.
23. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIB investigators. Platelet IIB/IIIa Anagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.
24. Westerhout CM, Fu Y, Lauer MS, et al. Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:939-947.
25. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the

- MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1411–1421.
26. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lidenboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multileadST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997-2006.
27. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 h in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000;21:1464-1472.
28. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, et al. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:547–551.
29. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001;286:2405–2412.
30. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II substudy). *Am J Cardiol* 2002;89:1035–1041.
31. Morrow DA, Rifai N, Sabatine MS, et al. Evaluation of the AccuTnI cardiac troponin I assay for risk assessment in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2003;49:1396–1398.
32. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurements of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574-581.

33. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. A GUSTO-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-281.
34. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-986.
35. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102:118-122.
36. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
37. Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P. Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007;128:282–286.
38. Wu AH, Agee SJ, Lu QA, Todd J, Jaffe AS. Specificity of a high-sensitivity cardiac troponin I assay using single-molecule-counting technology. *Clin Chem* 2009;55:196–198.
39. Wu AH, Fukushima N, Puskas R, Todd J, Goix P. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem* 2006;52:2157–2159.
40. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis: CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
41. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478–485.
42. James SK, Lindbäck J, Tilly J, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in



- acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1146–1154.
43. Kontos MC, Shah R, Fritz LM, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:958–965.
  44. Bonaca MP, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Prognostic implications of low level elevation of cardiac troponin using a new highly-sensitive assay for cardiac troponin I: results from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circulation* 2007;116:II381.
  45. Di Stefano R, Di Bello V, Barsotti MC, Grigoratos C, Armani C, Dell'Omodarme M, Carpi A, Balbarini A. Inflammatory markers and cardiac function in acute coronary syndrome: Difference in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and in non-STEMI models. *Biomed Pharmacother* 2009;63(10):773-780.
  46. Karpiński L, Plaksej R, Derzhko R, Orda A, Witkowska M. Serum levels of interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty during a 6-month follow-up. *Pol Arch Med Wewn* 2009;119(3):115-120.
  47. Mälarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2008;94(6):724–729.
  48. Hazen SL. Myeloperoxidase and plaque vulnerability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1143–1146.
  49. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 2001;158:879–891.
  50. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110:1134–1139.

51. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096–1102.
52. Wilhelm SM, Collier IE, Marmer BL, Eisen AZ, Grant GA, Goldberg GI. SV40-transformed human lung fibroblasts secrete a 92-kDa type IV collagenase which is identical to that secreted by normal human macrophages. *J Biol Chem* 1989;264:17213-17221.
53. MacEwan DJ. TNF ligands and receptors--a matter of life and death. *Brit J Pharmacol* 2002;135:855-875.
54. Lawrence DA. Transforming growth factor-beta. A general review. *Eur Cytokine Netw* 1996;7(3):363-374.
55. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992;258:593-597.
56. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard MR, O'Garra A. *J Immunol* 1991;147:3815-3822.
57. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy: Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1761–1768.
58. Ndrepepa G, Braun S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. Total leucocyte count, but not C-reactive protein, predicts 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. *Clin Sci* 2009;116:651–658.
59. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare

- professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
60. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326–333.
  61. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930–1932.
  62. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487–48490.
  63. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group. FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
  64. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007;53:1800–1807.
  65. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006;114:281–288.
  66. Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, O'Donnell CJ. C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2008;1:92-97.
  67. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:37S–42S.
  68. Khreiss T, Jozsef L, Potempa LA, Filep JG. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells. *Circulation* 2004;109:2016–2022.
  69. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, C Jr. SS. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: overview. *Circulation* 2004;110:e543–e544.

70. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611–619.
71. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group. FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-1147.
72. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.
73. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–843.
74. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959–1965.
75. Solomon DH, Stone PH, Glynn RJ, et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:969–976.
76. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-1021.
77. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro-B natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no-ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-445.
78. Heeschen C, Hamm CV, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-3212.

79. Weber M, Kleine C, Keil E, Raul M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006;95:270-280.
80. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1936–1944.
81. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:533–541.
82. Scirica BM, Cannon CP, Sabatine MS, et al. Concentrations of C-reactive protein and B-type natriuretic peptide 30 days after acute coronary syndromes independently predict hospitalization for heart failure and cardiovascular death. *Clin Chem* 2009;55:265–273.
83. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1909–1916.
84. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1264–1272.
85. Khan SQ, Narayan H, NG KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, Squire IB, Davies JE, NG LL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci* 2009;117:31–39.
86. Rehman SU, Januzzi Jr. JL. Natriuretic peptides for guiding heart failure therapy. *Compr Ther* 2008;34:32–40. Rehman SU, Januzzi Jr JL. Natriuretic peptide testing in clinical medicine. *Cardiol Rev* 2008;16:240–249.

87. Oremus M, Raina PS, Santaguida P, et al. A systematic review of BNP as a predictor of prognosis in persons with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2008;41:260–265.
88. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Bertram L, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050-1065.
89. Astor BC, Muntner P, Eustace J, Klag MJ, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401–1408.
90. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;3;116(1):85-97.
91. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;140:9-17.
92. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695-700.
93. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
94. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155.
95. Kasiske BL, Ravenscraft M, Ramos EL, et al. The evaluation of living renal transplant donors: clinical practice guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2288–2313.
96. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Long-term outcome of dialysis patients in the United States with coronary revascularization procedures. *Kidney Int* 1999;56:324–332.

97. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799–805.
98. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998;32:853–906.
99. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
100. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1489–1495.
101. Rao V, Weisel RD, Buth KJ, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96(suppl II):II-38–II-43.
102. Anderson RJ, O'Brien M, MaWhinney S, et al. Renal failure predisposes patients to adverse outcome after coronary artery bypass surgery: VA Cooperative Study. *Kidney Int* 1999;55:1057–1062.
103. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes Jr DR for the GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT, and PARAGON-A Investigators. Prognostic Implications of Abnormalities in Renal Function in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002;106:974-980.
104. McCullough PA, Soman SS, Shah SS, et al. Risks associated with renal dysfunction in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:679–684.
105. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623-629.
106. Schiele F, Seronde MF, Descotes-Genon V, Blonde MC, Legalery P, Meneveau N, Ecartot F, Penfornis A, Ducloux D, Bassand JP. Impact of renal

- dysfunction and glucometabolic status on one month mortality after acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2007;9(1):34-42.
- 107.** Pitsavos C, Kurlaba G, Panagiotakos DB, Kogias Y, Mantas Y, Chrysohoou C, Stefanadis C. Association of Creatinine Clearance and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes. The GREECS Study. *Circ J* 2007;71:9-14.
- 108.** Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- 109.** Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trondelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42:466-473.
- 110.** Koulouris S, Lekatsas I, Karabinos I, et al. Microalbuminuria: a strong predictor of 3-year adverse prognosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:840-845.
- 111.** Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. Albumin excretion in diabetic patients in the setting of acute myocardial infarction: association with 3-year mortality. *Diabetologia* 2004;47:1511-158.
- 112.** Lekatsas I, Koulouris S, Triantafyllou K, et al. Prognostic significance of microalbuminuria in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006;106:218-223.
- 113.** Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto´ L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29-34.
- 114.** Gokkus, u CA, Ozden TA, Gul H, Yildiz A. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Biochem* 2004;37:94-97.
- 115.** Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66:1115-1122.



116. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2008;118:586–606.
117. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, et al. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1642–1650.
118. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1–e157.
119. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
120. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J* 2007;28:1072–1078.
121. Lee CH, Tan M, Yan AT, et al. Use of cardiac catheterization for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med* 2008;168:291–296.
122. Van Domburg RT, Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, et al. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.

123. Cohen M, Antman EM, Murphy SA, et al. Mode and timing of treatment failure (recurrent ischemic events) after hospital admission for non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2002;143:63–69.
124. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284(7):835-842.
125. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
126. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH, et al. for the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
127. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. for the GRACE investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome. Estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
128. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-1556.
129. FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
130. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, Hassan Q, Luchansky J, Langer A, Goodman SG. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J* 2006;152:270-276.

131. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, Imans VA, Visser CA, de Winter RJ. Prognostic value of pre-discharge dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:596-602.
132. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.
133. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-1914.
134. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1319-1325.
135. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2005;366:914-920.
136. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007;369:827-835.
137. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon JL, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics ? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-182.
138. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, Smith SC Jr, Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf MR, Gibler WB, Ohman

- EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:2027-2034.
- 139.** Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly BM. Acces to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005;330:441.
- 140.** Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1193-1204.
- 141.** Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-1823.
- 142.** Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The Problem With Composite End Points in Cardiovascular Studies: The Story of Major Adverse Cardiac Events and Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):701-770.
- 143.** De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24(17):1601-1610.
- 144.** Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- 145.** US Department of Health and Human Services. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. Washington, DC: US Government Printing Office, 2007.

146. Painter PC, Cope JY, Smith JL. Reference information for the clinical laboratory. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999; 1826 pp.
147. Horder M, Elser R, Gerhardt W, Mathieu M, Sampson EJ. International Federation for Clinical Chemistry. Scientific division committee on enzymes: Approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7. IFCC method for creatine kinase. Eur J Clin Chem Biochem 1991;29(7):435-456.
148. Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin Chem 1988;34:261-264.
149. Kwon B, Youn BS, Kwon BS. Functions of newly identified members of the tumor necrosis factor receptor/ligand superfamilies in lymphocytes. Curr Opin Immunol 1999;11:340-345.
150. Exner M, Minar E, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Lalouschek W, Maurer G, Biegelmayer C, Kieweg H, Wagner O, Schillinger M. Myeloperoxidase predicts progression of carotid stenosis in states of low high-density lipoprotein cholesterol. JACC 2006;47;11:2212-2218.
151. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus: American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. Diabetes Care 2002;25(suppl 1):S1-S147.
152. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995;273(5):402-407.
153. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. Circulation 2003;108:1655-1661.
154. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part I: recent advances in prevention and noninvasive management. J Am Coll Cardiol 2007;49:631-642.

155. Imran SA, Ransom TP, Buth KJ, Clayton D, Al-Shehri B, Ur E, Ali IS. Impact of admission serum glucose level on in-hospital outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Can J Cardiol* 2010;26:151–154.
156. Nishimura R, Nakagami T, Sone H, Ohashi Y, Tajima N. Relationship between hemoglobin A1c and cardiovascular disease in mild-to-moderate hypercholesterolemic Japanese individuals: subanalysis of a large-scale randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:58.
157. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, Kilgo P, Cooper WA, Morris CD, Guyton RA, Thourani VH. Elevated preoperative hemoglobin A1c level is associated with reduced long-term survival after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1431–1437.
158. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681–1687.
159. Cicek G, Uyarel H, Ergelen M, Ayhan E, Abanonu GB, Eren M, Gibson CM. Hemoglobin A1c as a prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2011;22:131–137.
160. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99:6B–14B.
161. Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, et al. Cytokines in patients with ischaemic heart disease or myocardial infarction. *Kardiol Pol* 2003; 59: 110-114.
162. Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor-beta1 in intimal thickening after vascular injury, *Cardiovasc Res* 2007;74:223–234.
163. Núñez J, Núñez E, Bod'ı V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, Santas E, Merlos P, Rumiz E, Darmofal H, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747–752.

164. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A meta-analysis. *JAMA* 2008;300(1):71-80.
165. Jacobs AK. Coronary Intervention in 2009: Are Women No Different Than Men? *Circ Cardiovasc Interv* 2009;2;69-78.
166. Shaw LJ, Bugiardini R, Noel Bairey Merz C. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge. *J Am Coll* 2009; 54(17): 1561-1575.
167. Mansencall N, Pillière R, N'Guetta R, Beauchet A, Lacombe P, et al. Characteristics and prognosis of coronary revascularization procedure in patients age 80 and older presenting with acute myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2010; 16(1): CR15-20.
168. Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: Findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) *Eur Heart J* 2008;29:1327–1334.
169. Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J., Jr. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:547–553.
170. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. J Clin Epidemiol* 1995;48:1197–1205.
171. Zuanetti G, Hernández-Bernal F, Rossi A, Comerio G, Paolucci G, Maggioni AP. Relevance of heart rate as a prognostic factor in myocardial infarction: The GISSI experience. *Eur Heart* 1999;1(Suppl H):H52–H57.
172. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. *GUSTO-I Investigators. Circulation* 1995;91:1659–1668.

- 173.** Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085–2103.
- 174.** Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
- 175.** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ* 2006;333:1079–1080.
- 176.** Bangalore S, Messerli FH, Ou FS, et al. The association of admission heart rate and in-hospital cardiovascular events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from 135 164 patients in the CRUSADE quality improvement initiative. *Eur Heart J* 2010;31:552–560.
- 177.** Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Hansen JF. C-reactive protein, heart rate variability and prognosis in community subjects with no apparent heart disease. *J Intern Med* 2006;260:377–387.
- 178.** Lang CC, Gupta S, Kalra P, Keavney B, Menown I, Morley C, Padmanabhan S. Elevated heart rate and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: Clinical evidence and pathophysiological mechanisms. *Atherosclerosis* 2010;212:1–8.
- 179.** Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230–1236.
- 180.** Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993;265:H340–H349.



181. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223–225.
182. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:541–546.
183. Arant CB, Wessel TR, Olson MB, Bairey Merz CN, Sopko G, Rogers WJ, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Johnson BD, Handberg E, Mankad S, Pepine CJ. Hemoglobin level is an independent predictor for adverse cardiovascular outcomes in women undergoing evaluation for chest pain: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2009–2014.
184. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731–1737.
185. Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. *Am Heart J* 1985;110:535–541.
186. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med* 2011; 9: 97.
187. Ferreiro JL, Bhatt DL, Ueno M, Bauer D, Angiolillo DJ. Impact of smoking on long-term outcomes in patients with atherosclerotic vascular disease treated with aspirin or clopidogrel: insights from the CAPRIE trial (Clopidogrel Vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:769–777.
188. Shah AM, Pfeffer MA, Hartley LH, Moyé LA, Gersh BJ, Rutherford JD, Lamas GA, Rouleau JL, Braunwald E, Solomon SD. Risk of all-cause mortality, recurrent myocardial infarction, and heart failure hospitalization associated with smoking status following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2010;106:911–916.

## **8. БИОГРАФИЈА**

Мр сц. мед. Гордана Лазаревић је рођена 9.1.1976. године у Нишу. У Нишу је завршила Основну школу и Гимназију, просечном оценом 5,00. Медицински факултет Универзитета у Нишу завршила је 2002. године просечном оценом 9,70.

Магистарску тезу, под називом "Ефекат физичке активности на гликорегулацију, инсулинску резистенцију и кардиоваскуларни ризик у болесника са дијабетес мелитусом типа 2", одбранила је 2.3.2006. године.

У периоду од 1.4.2003. до 2.3.2006. године била је истраживач на пројекту Министарства науке и заштите животне средине Републике Србије под називом "Инсулинска резистенција у инсулин - независном дијабетесу - дијагностички и терапијски значај РС-1 и неких других молекула", а тренутно је истраживач на пројекту Министарства науке и заштите животне средине Републике Србије под називом "Истраживање узрока, механизма настанка, превенције и лечења ендемске нефропатије и тумора уротелијума".

Аутор је и коаутор у више радова у домаћим и часописима међународног значаја.

На Клиници за кардиоваскуларне болести Клиничког Центра у Нишу ради од 1.11.2006. године. Члан је Удружења кардиолога Србије.

Специјалиста је интерне медицине од 2014. год.

## ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

“ ЕФЕКАТ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ПРОГНОЗУ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ “

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Јордана Д. Лазаревић  
(Име, средње слово и презиме)

ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов дисертације:

“ ЕФЕКАТ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ПРОГНОЗУ БОЛЕСНИКА СА  
АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ “

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам  
предао/ла за уношење у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, истоветан  
штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Јордана Д. Лазаревић  
(Име, средње слово и презиме)

## ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

“ ЕФЕКАТ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ НА ПРОГНОЗУ БОЛЕСНИКА СА АКУТНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА БЕЗ СТ ЕЛЕВАЦИЈЕ “

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Јордана Д. Назаревић  
(Име, средње слово и презиме)