Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta

Ivanuša, Mario

Doctoral thesis / Disertacija

2007

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:852744

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Ivanuša

Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta

DISERTACIJA

Zagreb, 2007.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Mario Ivanuša

Procjena rizika bolesnika s akutnim infarktom miokarda u županijskoj bolnici na temelju odrednica intrahospitalnog letaliteta

DISERTACIJA

Zagreb, 2007.

Disertacija je izrađena u Djelatnosti za interne bolesti Opće bolnice Bjelovar.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Davor Miličić

Zahvaljujem prof. dr. sc. Davoru Miličiću na savjetima i potpori prilikom prijave i pisanja disertacije. Hvala prof. dr. sc. Jadranki Božikov na savjetima tijekom prijave teme i kolegi dr. Pašku Konjevoda na savjetima tijekom statističke obrade podataka.

Hvala kolegama dr. Mislavu Klobučiću i dr. Vlasti Soukup Podravec na pomoći prilikom unošenja podataka, kao i djelatnicama Administrativnog odsjeka na pomoći prilikom pronalaženja arhiviranih povijesti bolesti.

Na poticaju znanstvenim aktivnostima tijekom proteklih 10 godina zahvaljujem dr. sc. Josipu Čičeku, prim. mr. sc. Stipi Brzoviću, prof. dr. sc. Vjeranu Nikolić-Heitzleru i prof. dr. sc. Davoru Miličiću.

Na kraju, bez podrške i strpljenja moje obitelji ovaj rad ne bi bilo moguće niti započeti, a kamoli završiti.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1. LIJEČENJE AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA 1

1.1.1. Povijest dijagnostike i liječenja akutnog infarkta miokarda 4

1.1.2. Definicije i klasifikacije akutnog infarkta miokarda 9

1.1.3. Čimbenici rizika za akutni infarkt miokarda 11

1.1.4. Nepreinačivi čimbenici rizika 16

1.1.5. Preinačivi čimbenici rizika 23

1.2. PREDVIĐANJE ISHODA LIJEČENJA 29

1.2.1. Medicinski algoritmi u kardiologiji 30

1.2.2. Klasifikacija rizika i strategije liječenja akutnog infarkta miokarda 33

1.2.3. Stupnjevanje rizika akutnog infarkta miokarda 36

1.3. MEDICINSKO ODLUČIVANJE 40

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 42

2.1. HIPOTEZA 42

2.2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 42

3. ISPITANICI I POSTUPCI 43

3.1. OKRUŽJE 43

3.2. ISPITANICI 43

3.3. DEFINICIJE 45

3.4. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA 49

4. REZULTATI 50

4.1. PROTOK ISPITANIKA KROZ ISTRAŽIVANJE 50

4.2. RASPODJELA ISPITANIKA PO KONAČNOJ DIJAGNOZI 50

4.3. KARDIOVASKULARNI ČIMBENICI RIZIKA 52

4.3.1. Raspodjela ispitanika po spolu 52

4.3.2. Životna dob ispitanika 53

4.3.3. Vrijednosti masnoća u serumu 60

4.3.4. Ostali kardiovaskularni čimbenici rizika 69

4.4. RAZINA I DINAMIKA VRIJEDNOSTI KREATIN KINAZE U SERUMU 72

4.5. KLINIČKA KLASIFIKACIJA 75

4.5.1. Klinička klasifikacija kod prijema u bolnicu 75

4.5.2. Klinička klasifikacija nakon 24 sata od prijema 77

4.5.3. Klinička klasifikacija kod otpusta 78

4.6. ZNAČAJNI POREMEĆAJI RITMA 78
4.7. PARENTERALNO PRIMJENJENI LIJEKOVI 79
4.7.1. Fibrinolitička terapija streptokinazom 79
4.7.2. Heparin 82
4.7.3. Antiaritmička terapija lidokainom i amiodaronom 83
4.7.4. Dopamin 84
4.7.5. Dobutamin 86
4.7.6. Nitrati 87
4.8. ERGOMETRIJSKO TESTIRANJE PRED OTPUST BOLESNIKA IZ BOLNICE 87
4.9. TERAPIJA PRILIKOM OTPUSTA IZ BOLNICE 91
4.10. REZULTATI UPORABE SUSTAVA STROJNOG UČENJA 93
4.10.1. Analiza relativnog rizika umiranja 99

5. RASPRAVA 103

5.1. REZULTATI TRADICIONALNE STATISTIKE 105
5.1.1. Povezanost intrahospitalnog letaliteta sa čimbenicima rizika i primjenom fibrinolitičke terapije 105
5.1.2. Povezanost intrahospitalnog letaliteta i kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema 109
5.1.3. Povezanost intrahospitalnog letaliteta sa značajnim poremetnjama ritma 110
5.1.4. Primjena lijekova tijekom hospitalizacije 112
5.1.5. Ergometrijsko testiranje niskim opterećenjem pred otpust 113
5.1.6. Preporuka za lijekove kod otpusta 114
5.2. POVEZANOST REZULTATA KLASIFIKATORA I ISHODA AKUTNE FAZE INFARKTA MIOKARDA 114
5.3. PREDNOSTI I NEDOSTACI KLASIFIKATORA RIZIKA DOBIVENOG ANALIZOM RELATIVNOG RIZIKA 116
5. 4. KLINIČKA PRIMJENA REZULTATA OVOG ISTRAŽIVANJA 117

6. ZAKLJUČCI 121

7. SAŽETAK 123

8. SUMMARY 125

9. LITERATURA 127

10. KRATKI ŽIVOTOPIS 151

11. POPIS PRILOGA 152

Popis kratica

ACC	Američki zbor za kardiologiju (prema engl. American College of Cardiology)
ACS	akutni koronarni sindrom (prema engl. Acute Coronary Syndrome)
AF	atrijska fibrilacija
AH	arterijska hipertenzija
AIM	akutni infarkt miokarda
AP	angina pektoris
AT	arterijski tlak
BBŽ	Bjelovarsko-bilogorska županija
CK	kreatin kinaza u serumu
ESC	Europsko kardiološko društvo (prema engl. European Society of Cardiology)
EUROASPIRE	studija European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events
HDL	lipoproteini velike gustoće (prema engl. high density lipoproteins)
HKD	Hrvatsko kardiološko društvo
KBS	koronarna bolest srca
KILIPP	stupanj kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema
LDL	lipoproteini male gustoće (prema engl. low density lipoproteins)
LK	lijeva klijetka
MET	metabolički ekvivalent (prema engl. metabolic equivalent)
MKB-X	Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja X. revizija
MRFIT	studija Multiple Risk Factor Intervention Trial
MZSS	Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske
NRMI-2	National Registry of Myocardial Infarction-2
NSTEMI	akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice u elektrokardiogramu (prema engl. Non ST-Elevation Myocardial Infarction)
OB BJ	Opća bolnica Bjelovar
PCI	perkutana koronarna intervencija (prema engl. Percutaneous Coronary Intervention)
pPCI	primarna perkutana koronarna intervencija

STEMI	akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice u elektrokardiogramu (prema engl. ST-elevation Myocardial Infarction)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TASPIC-CRO	studija Treatment and Secondary Prevention of Ischemic Coronary Events in Croatia
VES	ventrikulska ekstrasistolija
VF	ventrikulska fibrilacija
VT	ventrikulska tahikardija

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1. Liječenje akutnog infarkta miokarda

Unatoč modernim metodama dijagnostike, napretku u liječenju postignutom u zadnjih tridesetak godina i primjeni mjera primarne i sekundarne prevencije, srčanožilne bolesti su od tridesetih godina XX. stoljeća najveća prijetnja zdravlju i životu čovjeka. Ta skupina bolesti očituje se kao bolesti koronarne, moždane i periferne cirkulacije i predstavlja vodeći uzrok smrti diljem svijeta. Podaci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za 2005. godinu ukazuju na činjenicu da je od srčanožilnih bolesti u cijelom svijetu umrlo 17,5 milijuna ljudi, od čega 7,6 milijuna od koronarne bolesti srca (KBS), a 5,7 milijuna od cerebrovaskularnih bolesti [1]. Skupina bolesti srca i krvnih žila nije samo vodeći uzrok smrti i bolničkog liječenja u Republici Hrvatskoj, već je na drugom mjestu i po broju dana bolničkog liječenja i morbiditetu registriranom u djelatnostima primarne zdravstvene zaštite [2]. Važna karakteristika srčanožilnih bolesti je pobol radno sposobnog pučanstva uz naglašenu tendenciju povećanja broja bolesnika u mlađoj životnoj dobi te pretežito obolijevanje osoba muškog spola [3]. Oko četvrtina oboljelih umire od moždanog udara, a još 50% od akutnog infarkta miokarda (AIM). AIM je zato važan uzrok pobola, radne nesposobnosti, invalidnosti i prerane smrtnosti, ali i ogromnih troškova zdravstvene zaštite u općoj populaciji [4].

AIM predstavlja iznenadnu, složenu posljedicu interakcije nasljednih genetskih i preinačivih rizičnih čimbenika pri kojoj nastupa okluzija koronarne arterije koja ima za posljedicu odumiranje, odnosno nekrozu zahvaćenog dijela miokarda. Liječenje bolesnika s AIM zato ima izrazitu vremensku ovisnost. Cilj liječenja predstavlja postizanje brzog, potpunog i postojanog protoka krvi u koronarnoj arteriji zahvaćenoj infarktom, radi ograničenja veličine infarkta i rizika za nastanak i održavanje malignih srčanih aritmija, poboljšanja funkcije lijeve klijetke i smanjenja smrtnosti i invalidnosti.

Budući da oko 25% smrtnih ishoda tijekom prve godine nakon AIM nastaje unutar prvih 48 sati liječenja (45% do 7. dana, a 57% do 30. dana bolesti) [8], sve se više pridaje značaj ranom stupnjevanju rizika. Bolesnici koji imaju visoki rizik za iznenadnu srčanu smrt ili reinfarkt, nastoje se identificirati što ranije, po mogućnosti već kod prijema. Agresivnija medikamentna terapija, odnosno revaskularizacijsko liječenje ima najveći kvantitativni učinak, mjerljiv smanjenjem intrahospitalnog letaliteta, kad se primijeni u skupini visokorizičnih bolesnika. Druge kardiovaskularne intervencije, poput liječenja beta-blokatorima, acetilsalicilnom kiselinom, statinima ili inhibitorom enzima angiotenzin konvertaze (ACE inhibitor), imaju kvalitativan učinak jer jednako smanjuju rizik kod svih bolesnika [5-10].

Otkrivanje visokorizičnih bolesnika s AIM predstavlja klinički izazov i u kliničkim ustanovama, ali prvenstveno u okružju županijske bolnice, budući da bi takvim bolesnicima valjalo organizirati što hitniji prijem u tercijarni centar u kojem se može učiniti koronarografija i perkutana koronarna intervencija (PCI, prema engl. *Percutaneous Coronary Intervention*) s implantacijom stenta. Spomenuta metoda reperfuzijskog liječenja, koja uključuje mehaničko otvaranje okludirane koronarne arterije, koristi se u novije vrijeme u intervencijskim centrima kao alternativa dosadašnjoj farmakološkoj strategiji liječenja AIM. Prema rezultatima novijih radova invazivna strategija liječenja AIM s elevacijom ST-spojnice u elektrokardiogramu (STEMI, prema engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*) primjenom primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) pokazala se učinkovitijom ukoliko je učinjena od strane tima s primjerenim iskustvom, u centru s velikim brojem intervencija (visokovolumni centar), unutar prvih 12 sati od početka tegoba i u razdoblju od 90 do 120 minuta od prvog kontakta bolesnika sa zdravstvenom službom. Učinak spomenute metode liječenja AIM, dokazan je statistički boljim rezultatima mjerenim ranim i odloženim brojem komplikacija (manji broj reinfarkta i manji broj moždanih udara u odnosu na farmakološku strategiju), boljim

kratkoročnim i dugoročnim preživljavanjem, manjom poslijeinfarktnom invalidnošću, te bržim i punijim povratkom radne sposobnosti. Zato ova metoda liječenja ima prednosti i s medicinskog i s ekonomskog stajališta [11]. No, ne samo kod nas, već i u znatno bogatijim zemljama, još uvijek se daleko najveći postotak bolesnika sa STEMI liječi trombolitičkom terapijom u županijskim bolnicama. Procjena je da u Republici Hrvatskoj tek 25% bolesnika dobije neki oblik reperfuzijske terapije [12], u odnosu na primjer 63,9% ispitanika iz Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndrome iz 2004. g. [13].

AIM bez elevacije ST-spojnice u EKG-u (NSTEMI, prema engl. *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*) također kod bolesnika s izrazitim rizičnim pokazateljima i u optimalnim uvjetima predstavlja indikaciju za urgentnu PCI, ali u pravilu predstavlja entitet manjeg rizika u odnosu na STEMI. Nerijetko se kod tih bolesnika i u specijaliziranim ustanovama najprije provodi farmakološka stabilizacija, a potom se bolesnici podvrgavaju PCI, po mogućnosti unutar prvih 48 odnosno 72 sata. Bolesnici koji nedostatno reagiraju na medikamentnu terapiju ili su izrazito nestabilni, trebaju biti intervencijski liječeni što brže, slično kao i bolesnici s perakutnim STEMI [11,14,15].

Invazivna strategija liječenja nije dostupna najširem krugu pučanstva Hrvatske s AIM. Tijekom 2002. g. 54% bolesnika s AIM liječilo se u županijskim bolnicama koje nisu imale mogućnost intervencijskog liječenja i zbrinjavale su manje od 100 bolesnika s AIM godišnje, dakle imale su i manje iskustva. Disperzna naseljenost i lošija prometna povezanost s većim gradovima razlog su nedovoljnoj dostupnosti zdravstvene službe, prvenstveno u urgentnim stanjima. Nedovoljna prosvjećenost pučanstva u pogledu važnosti ranoga prepoznavanja simptoma nepotrebno produžuje razdoblje od početka tegoba do prvog kontakta sa zdravstvenim djelatnicima. Zato prevelik broj bolesnika s AIM, a poglavito STEMI, prekasno stiže u ustanove u kojima im se može pružiti suvremena farmakološka terapija, a kamoli moderno intervencijsko liječenje [16]. Više novijih studija [17,18] i meta-analiza

[19,20] dokazalo je da je hitan transport visokorizičnih bolesnika s AIM u visokovolumni centar intervencijske kardiologije, pod određenim uvjetima, siguran i organizacijski izvediv i prognostički povoljniji za bolesnika.

Prilikom donošenja odluke o izboru optimalne strategije liječenja, ovisno o potrebama i rizicima pojedinog bolesnika i vremenu proteklom od nastanka tegoba, liječnici se često služe bodovnim sustavima za procjenu rizika koji su nastali povezivanjem kliničkih i laboratorijskih podataka. Zbog dijagnostičkih i/ili terapijskih ograničenja, primjerice *one-size* fibrinolitičke terapije ili nemogućnosti liječenja invazivnom strategijom [21], rezultati do sada objavljenih algoritama za procjenu rizika [22-24] nisu u potpunosti primjenjivi u okružju županijske bolnice. Realni problemi dosadašnjih studija su manja prisutnost skupina visoko rizičnih bolesnika, kao što su dijabetičari [25], stariji [26] i žene [27,28], nego što je to u stvarnoj kliničkoj praksi. Iz rezultata studija EUROASPIRE I i II [29,30], INTERHEART [31] i TASPIC-CRO [32] može se zaključiti da je zastupljenost pojedinih kardiovaskularnih čimbenika rizika u europskim državama različita pa bi, zbog svega navedenoga, algoritam za stupnjevanje rizika bolesnika s AIM trebao potjecati od populacije bolesnika na području gdje se primjenjuje [9,33-35].

1.1.1. Povijest dijagnostike i liječenja akutnog infarkta miokarda

Prema definiciji SZO iz 1957. g. [36] KBS označava čitav niz akutnih ili kroničnih bolesti kod kojih, uslijed promjena koronarne cirkulacije, zbog nerazmjera između opskrbe i potrebe miokarda za kisikom, dolazi do oštećenja miokarda.

KBS se pojavljuje u sljedećim kliničkim oblicima:

- sindromi koji se očituju koronarnom tipom bolova: AIM, stabilna i nestabilna angina pektoris, Prinzmetalova angina pektoris;

- nijema ishemija miokarda: ishemijske promjene prisutne su samo na elektrokardiogramu;
- zatajivanje funkcije srca kao pumpe: ishemijska disfunkcija LK;
- ventrikulske aritmije, smetnje atrioventrikularnog i intraventrikularnog provođenja;
- iznenadna srčana smrt.

Iako se drži da je KBS moderna bolest, prvi podaci o kliničkoj slici angine pektoris (prema grčkom *angein* = suziti, stezati, i od latinskog *pectus* = prsa, grudi) potječu još iz vremena od više stotina godina prije naše ere.

Hipokrat (460. – 377. g. prije nove ere) je opisao kliničku sliku infarkta i iznenadnu srčanu smrt. Erazistrat je oko 300. g. prije naše ere opisao simptome angine pektoris (AP). Seneka, koji je živio početkom nove ere, u svojim pismima opisuje bolest od koje trpi i „koja se javlja iznenada poput oluje s tjeskobom i bolima u prsima, i to bolima koje razdiru dušu".

Iako je Galen poznavao kliničku sliku i spise klasičnih autora, kroz čitavi srednji vijek nije se spoznalo ništa novoga o KBS [37,38]. Leonardo da Vinci i Vesal su autori prvih opisa koronarnih arterija. Izvješća da Vincija opisuju tijek koronarnih arterija ostavljajući mnoga pitanja otvorenima; poput usađenosti koronarnih arterija u masnom tkivu. Vesal je držao da se zbog istog razloga koronarne arterije ne mogu prikazati. Godine 1559. Columbus opisuje fibrozu miokarda. 1628. godina predstavlja u pravom smislu godinu rođenja kardiologije. Harvey u djelu „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus" opisuje zatvoren krug cirkulacije. Nadopunu tog saznanja, čini Malpighi 1661. g. opisom kapilara, upotrijebivši pri tom mikroskop. 1674. g. Bartholin pripisuje srčanu smrt opstrukciji koronarnih krvnih žila. Tek 60-ak godina kasnije – 1735. g. uslijedili su Balloniusovi opisi u kojima on prvi stenokardiju (prema grčkom *stenos* = uzak, i *kardia* = srce) povezuje s bolesnim srcem. Morgagni je 1707. g. obavio obdukciju bolesnika koji je umro nakon napada stenokardije, no svoje kliničko-

patološko opažanje koje, između ostaloga, opisuje i sindrom AP, unio je u poznato djelo „De sedibus et causis morborum“ objavljeno u Veneciji 1761. g. Gotovo istovremeno Hoffmann opisuje da je porijeklo KBS u smanjenom protoku krvi kroz koronarne arterije.

Heberden u svome predavanju „Some account of a disorder of the breast“ održanom u Londonu 1768. g. opisao je „smetnju u prsima, označenu jakim i osobitim simptomima“ i prvi je upotrijebio termin AP. Taj skup simptoma detaljno je opisao 1772. g. Tegobe nisu shvaćene kao posljedica srčane bolesti, a primijetio je povoljno djelovanje alkohola i opijata na stenokardične tegobe. U proučavanju sindroma AP u XVIII. i XIX. stoljeću veliki doprinos su dali mnogi autori. Fothergill 1776. g. otkriva konačno odnos između promjena koronarnih krvnih žila i AP. Izumitelj direktne auskultacije stetoskopom Laennec, čiji je predmet interesa bila također i AP, vjerovao je da je tijek te bolesti bezopasan. Parry je prvi 1799. g. hipotetički držao koronarne arterije odgovornim čimbenikom u patogenezi stenokardije. Jenner je 1801. g. opisao tipične obdukcijske nalaze kod bolesnika s AP, a Burns 1809. g. naslućuje da koronarna opstrukcija uzrokuje anginoznu bol. Halmsten je 1861. g. prvi otkrio koronarnu trombozu kao uzrok srčanog infarkta, a Hammer je 1878. g. prvi in vivo dijagnosticirao koronarnu trombozu, koja je bila potvrđena na obdukciji.

Osler je, poput Morgagnija, vjerovao da se kod AP radi o sindromu, a ne o bolesti. Pamtimo ga po opisima tijeka i obliteracije koronarnih arterija, embolusa i tromba. U njegovom udžbeniku „Textbook of Medicine“ objavljenom 1892. g. samo su dvije stranice bile posvećene AIM kojeg opisuje riječima: „...ako iznenada nastane potpuna obliteracija jedne od koronarnih arterija, obično je fatalna“. Njegova poznata rečenica koja govori o iznenadnoj srčanoj smrti je „počinje tamo gdje druge bolesti završavaju – smrću“ [37,39-43]. Brunton 1867. g. otkriva brzo djelovanje nitrata, a 10-ak godina kasnije nitroglicerin se uvodi u terapiju.

Važan doprinos opisom mehanizma kliničke slike AIM, pripada američkom kardiologu Herricku koji je prvi uveo taj termin i promijenio shvaćanje o prognozi bolesti. 1912. g. objavio je članak „Kliničke značajke određenih opstrukcija koronarnih arterija“ čiji zaključak ukazuje na činjenicu da blago, postupno, suženje koronarnih arterija omogućuje prilagođavanje koronarne cirkulacije novom stanju, dok teška opstrukcija koronarne arterije može prouzročiti smrt. Herrick 1918. g. dopunjuje svoju teoriju iznoseći ju širom Europe i potvrđujući konkretnim elektrokardiografskim zapisima. Time ukazuje na činjenicu da je prisutnost srčanog udara spojiva sa životom [39-44].

Prvu kateterizaciju srca, zapravo samoeksperiment, učinio je Forssmann 1929. g.. Cilj eksperimenta nije bila dijagnostika KBS, već primjena lijekova što bliže desnom atriju [39-43]. Kako ta ideja nije bila prihvaćena, novi interes za kateterizaciju srca nastupio je tek 1941. g. kada su Cournand i Richards ponovili postupak Forssmanna, odnosno smjestili kateter u desnu aurikulu putem jugularne vene, za što su 1956. g. dobili Nobelovu nagradu [42-46]. Najranije izvješće o primjeni kateterizacije srca u dijagnostičke svrhe objavljeno je 1945. g. od Brannona i suradnika [47]. Od 1958. g. slijedi brzi razvoj koronarne angiografije primjenom kontrasta što je zasluga Sonesa i suradnika, pa isti postupak već 1959. g. ulazi u svakodnevnicu klinike u Clevelandu, SAD. Dotter 1964. g. prvi put otvara okludiranu krvnu žilu – perifernu arteriju, a 1967. g. Judkins pojednostavljuje postupak angiografije tako što ju provodi kroz femoralnu, umjesto brahijalne arterije. Grüntzig 1977. g. uspješno dilatira tešku stenozu ramus interventricularis anterior u 38-godišnjeg bolesnika s AP što označuje početak modernog doba intervencijske kardiologije [39-40].

Godine 1964. ruski kardiokirurg Kolesov je učinio prvo aortokoronarno premoštenje s mamarijskom anastomozom primjenom standardne tehnike šivanja. Iduće tri godine kardiokirurške zahvate bilo je moguće učiniti samo na St. Petersburg Medical Institute, gdje je radio njegov tim [48,49]. Favaloro i suradnici iz klinike u Clevelandu u svibnju 1967. g.

učinili su operaciju aortokoronarnog premoštenja s graftom vene safene, a prvu veliku seriju revaskulariziranih pacijenata objavili su godinu dana kasnije [50]. Od 1968. g. Bailey, Hirose i Green počinju umjesto venskog grafta rutinski koristiti mamarijsku anastomozu [45]. Radovima Howella i McDonalda iz 1930. g. te Solandta, Nassima i Besta iz 1939. g. zahvaljujemo antikoagulantnu terapiju, a 1958. g. opisana je prva upotreba trombolitičke terapije streptokinazom kod bolesnika s AIM [44]. Trombolitičko liječenje streptokinazom je najvažnije pojedinačno otkriće za smanjenje smrtnosti od AIM. Iako je primjena toga lijeka u Njemačkoj i tadašnjem Sovjetskom Savezu bila uobičajen postupak sedamdesetih godina XX. stoljeća, takav način liječenja AIM u zemljama engleskog govornog područja nije bio prihvaćen. Tijekom 70-ih i 80-ih godina objavljene su 22 studije o primjeni fibrinolitičke terapije, no njihovi rezultati nisu bili dovoljno uvjerljivi sve do meta-analize Yusufa i suradnika sredinom 80-tih godina [51] koja je dokazala smanjenje smrtnosti primjenom toga lijeka. Situacija se bitno promijenila objavom rezultata GISSI [52] i ISIS-2 [53] studija. Velike kliničke studije, tijekom kasnih 80-tih i 90-tih godina XX. stoljeća, utvrdile su sigurnosni profil nekoliko generacija trombolitika i dobrobit vezanu uz smanjenje smrtnosti bolesnika sa STEMI, što je imalo za posljedicu proširenje primjene tog načina liječenja [44,54,55]. Pored toga, studije GISSI i ISIS donijele su još jednu novu spoznaju iz područja kardiovaskularne farmakologije. Od vremena spomenutih studija istraživanja učinaka novih kardioloških lijekova ili terapijskih postupaka počinju se provoditi na velikom broju ispitanika kako bi se mogla dobiti statistička značajnost novog lijeka ili postupka u odnosu na dotadašnji. Tako je primjerice ISIS-2 studija s uključenih 17178 ispitanika pored streptokinaze dokazala i učinkovitost acetilsalicilne kiseline (ASK) u AIM. Studije koje su uslijedile nakon toga dokazale su povoljan učinak ACE inhibitora kod bolesnika s AIM. Učinak beta-blokatora u sekundarnoj prevenciji nakon AIM istraživan je već u šezdesetim godinama prošloga stoljeća, no ta skupina lijekova počinje

se rutinski primjenjivati tek nakon meta-analize Yusufa objavljene 1985. g. [51,56,57].

1.1.2. Definicije i klasifikacije akutnog infarkta miokarda

AIM se tradicionalno definira prema standardu Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature iz 1979. g. [58] ukoliko bolesnik ima barem dva od tri slijedeća pokazatelja:

- klinički sindrom;
- elektrokardiografske promjene;
- enzimatski dokaz nekroze miokarda.

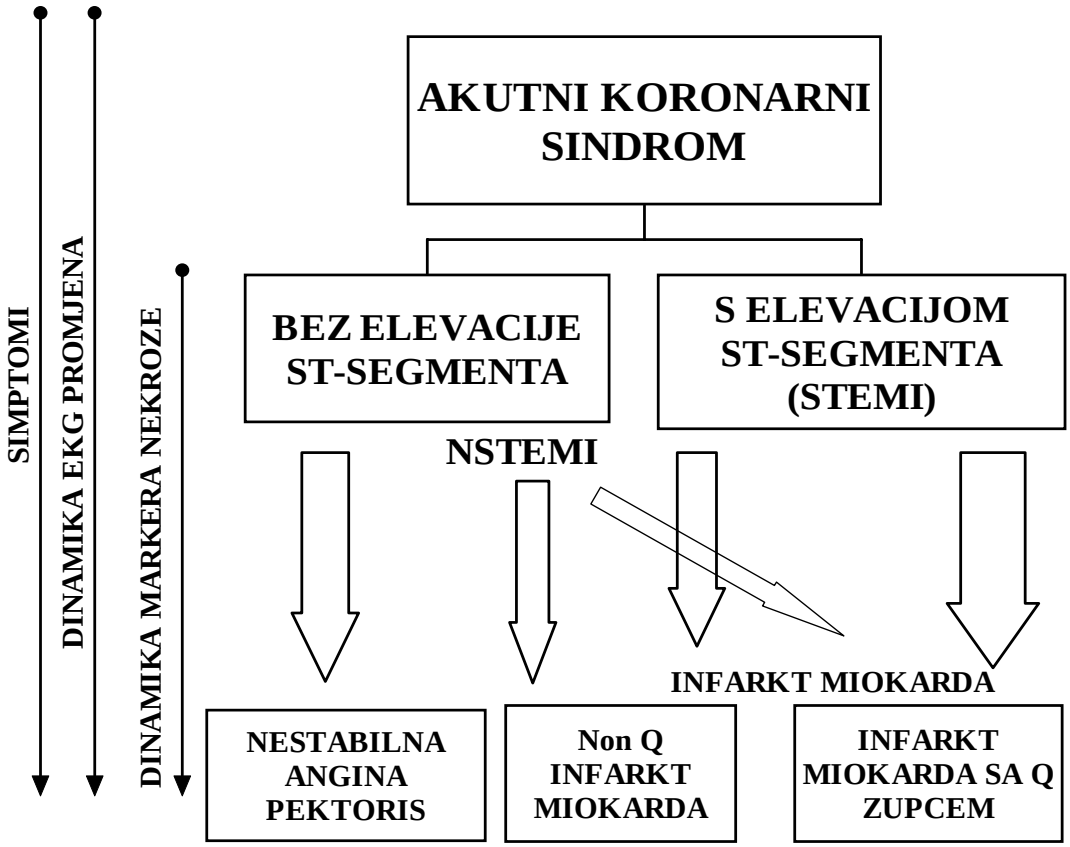
Klinički sindrom karakteriziraju jaki i dugotrajni bolovi u prekordiju. U manje tipičnim slučajevima bolovi mogu biti manjeg intenziteta, odsutni su ili pak dominiraju drugi simptomi. Promjene u elektrokardiogramu u tipičnim slučajevima uključuju nastanak abnormalnih, trajno prisutnih Q ili QS-zubaca, a u manje tipičnim slučajevima obuhvaćaju simetričnu inverziju T-valova, nastanak patološkog Q-zupca u jednom odvodu ili smetnje provođenja. Enzimatski dokaz nekroze miokarda uključuje serijske promjene ili tipičan porast i kasniji pad enzima u serumu.

Unutar dijagnoze AIM prema zajedničkoj definiciji Europskog kardiološkog društva (ESC, prema engl. *European Society of Cardiology*) i Američkog zbora za kardiologiju (ACC, prema engl. *American College of Cardiology*) iz 2000. g. [59], prikazanoj na slici 1, suvremeni pristup nalaže kliničku podjelu ovisno o ranim elektrokardiografskim obilježjima, pa tako razlikujemo akutni koronarni sindrom (ACS, prema engl. *Acute Coronary Syndrome*):

- bez elevacije ST-spojnice – nestabilna angina pektoris i NSTEMI;
- s elevacijom ST-spojnice – STEMI;
- s blokom grane ili uz ritam elektrostimulatora – neodređeni infarkt miokarda.

ACS s elevacijom ST-spojnice u zapisu elektrokardiograma karakterizira novonastala elevacija ST-spojnice u dva ili više uzastopna odvoda i to za ≥2 mm u odvodima V1, V2 ili V3, ili za ≥1 mm u ostalim odvodima. ACS bez elevacije ST-spojnice karakterizira depresija ST-spojnice i/ili abnormalnosti T-vala, a EKG može biti i normalan uz uvjet tipične kliničke slike. ACS s blokom lijeve grane (novim ili ranijim) ili uz ritam elektrostimulatora treba u praksi shvatiti kao STEMI, iako je najčešće nepouzdana procjena elevacije ST-spojnice i Q-zubaca.

Rane EKG promjene nisu dostatne za konačnu dijagnozu AIM, već je potreban dokaz dinamike laboratorijskih pokazatelja nekroze u akutnoj fazi.



Slika 1. Shema dijagnostike akutnog koronarnog sindroma (prilagođeno prema literaturnom navodu 59).

Za definitivnu dijagnozu, odnosno klasifikaciju AIM, koriste se kriteriji SZO iz 1992. g. [60] opisani u X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-X):

- akutni transmuralni infarkt prednje stijenke miokarda – uključuje transmuralni infarkt prednje stijenke, anteroapikalni, anterolateralni i anteroseptalni;
- akutni transmuralni infarkt donje stijenke miokarda – uključuje transmuralni infarkt dijafragmalni, donji, inferolateralni i inferoposteriorni;
- akutni transmuralni infarkt miokarda ostalih lokalizacija – uključuje transmuralni infarkt apikolateralni, bazalnolateralni, visokolateralni, lateralne stijenke, stražnji, posterobazalni, posterolateralni, posteroseptalni i septalni;
- akutni transmuralni infarkt miokarda nespecificirane lokalizacije – uključuje transmuralni infarkt miokarda bez pobliže oznake;
- akutni subendokardijalni infarkt miokarda – uključuje netransmuralni infarkt miokarda bez pobliže oznake;
- akutni infarkt miokarda, nespecificirani – uključuje infarkt miokarda bez pobliže oznake.

1.1.3. Čimbenici rizika za akutni infarkt miokarda

Pojam čimbenik rizika (prema engl. *risk factor*) najčešće se koristi u svrhu izražavanja učestalosti ishoda koji je posljedica izloženosti nekom čimbeniku. Budući da postoji svega nekoliko stanja kod kojih se uvijek prilikom izloženosti dešava određeni ishod, smatra se da rizični čimbenik označava izloženost koja je na neki način statistički povezana s ishodom [61-63] pa je danas tom terminu pripisano nekoliko značenja:

- pokazatelj rizika (prema engl. *risk marker*) - neko svojstvo ili izloženost koje je povezano s većom vjerojatnošću neke bolesti, ali nije nužno uzročni faktor;

- odlučni čimbenik (prema engl. *determinant*) - neko svojstvo ili izloženost koje povećava vjerojatnost pojave bolesti ili nekog ishoda;
- modifikator rizika (prema engl. *modifiable risk factor*) - determinanta koja se intervencijom može modificirati i na taj način smanjiti vjerojatnost pojave bolesti.

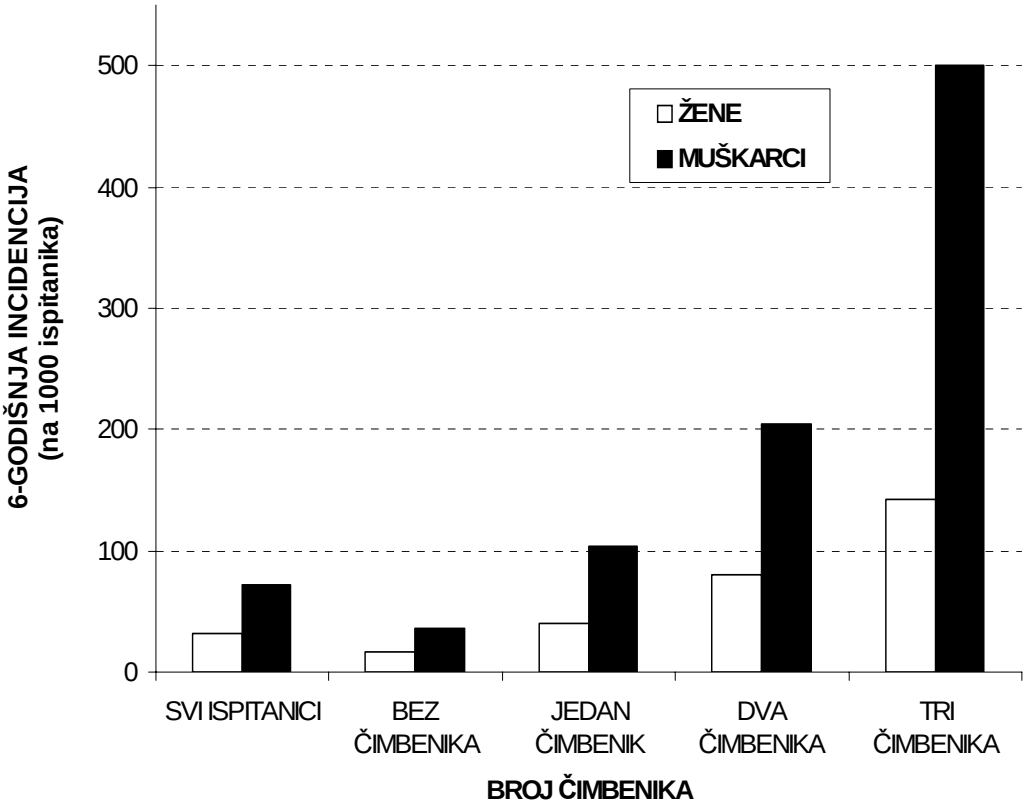
Za kroničnu, nezaraznu bolest, kao što je KBS, rizičnim čimbenikom se smatraju oni atributi za koje je, primjenom statističkih metoda, poglavito multivariatne analize, dokazano da su mnogo češći u grupi osoba s KBS, nego u kontrolnoj grupi i obrnuto. Pojedini čimbenici rizika za KBS su dvojne varijable i mogu biti prisutni ili odsutni, kao npr. muški spol ili pozitivna obiteljska anamneza. Većinu čimbenika ipak čine kontinuirane varijable u kojima porast iznad određene razine snažnije ili jače utječe na porast rizika, primjerice što je veći broj pušenja cigareta dnevno, to je veći rizik nastanka srčanožilnih bolesti.

Početna primjena koncepta rizičnih čimbenika zabilježena je krajem XIX. i početkom XX. stoljeća kada Osler prepoznaje dob, muški spol, povišene vrijednosti arterijskog tlaka i dijabetes kao čimbenike rizika za srčanožilne bolesti. Anitschkoffove eksperimentalne studije naglasile su ulogu serumskog kolesterola i ishrane u nastanku procesa ateroskleroze [64]. Već početkom XX. stoljeća osiguravajuće kuće primjećuju činjenicu da pojedinci s povišenim arterijskim tlakom imaju viši rizik za preranu smrtnost. Posljedica tog zapažanja, kao i spoznaje da dodatni rizik čini i pretilost, bilo je uvođenje većih premija osiguranja za pojedince s ovim rizicima. Tako su, u ovom kontekstu, spomenuti rizični čimbenici korišteni kao prediktori bolesti i smrtnosti [65].

Oko 1920. g. Mackenzie prvi započinje dugoročno prospektivno istraživanje bolesti srca u cijeloj populaciji grada St. Andrews u Škotskoj. Obzirom na njegov brzi odlazak u mirovinu, studija nije završena, a postalo je jasno da takav tip studije moraju voditi državne i lokalne zdravstvene institucije. Tek nakon 20-ak godina, točnije 1947. g. započele su pripreme za studiju u Framinghamu – gradu od 28.000 stanovnika udaljenom 30-ak km od Bostona. Prospektivna

Framinghamska studija u kojoj je u periodu od 1948. do 1951. g. uključeno 5.209 zdravih stanovnika u dobi između 30 i 62 godina primarno je fokusirana na arteriosklerotsku i hipertenzivnu kardiovaskularnu bolest. Radna hipoteza studije je bila da skupina bolesti srca i krvnih žila nema jedan uzročni čimbenik, kao u slučaju zaraznih bolesti, već je uzrokovana djelovanjem više uzročnika koji postupno djeluju unutar jedinke. Nakon praćenja od svega 4 godine i 34 slučajeva AIM istraživači Framinghamske studije izdvojili su povišenu vrijednost ukupnog kolesterola, arterijsku hipertenziju (AH), pretilost i abnormalnosti u EKG-u kao najvažnije čimbenike za razvoj KBS (slika 2). Kannel od 1961. g. počinje upotrebljavati termin „rizični čimbenik“ [66-70].

Intenzivna kliničko-epidemiološka ispitivanja koja su uslijedila nakon toga, omogućila su otkrivanje pojedinih čimbenika i markera koji su značajno povezani s nastankom KBS (tablica 1).



Slika 2. Povezanost rizika od koronarne bolesti srca s povišenim arterijskim tlakom (>160/95 mm Hg ili korištenje antihipertenziva), povišenim ukupnim kolesterolom (>6,74 mmol/L) i hipertrofijom lijeve klijetke tijekom 6-godišnjeg praćenja Framinghamske kohorte (prilagođeno prema literaturnom navodu 69).

Tablica 1. Čimbenici rizika i biomarkeri za razvoj kardiovaskularnih bolesti (prilagođeno prema literaturnom navodu 65).

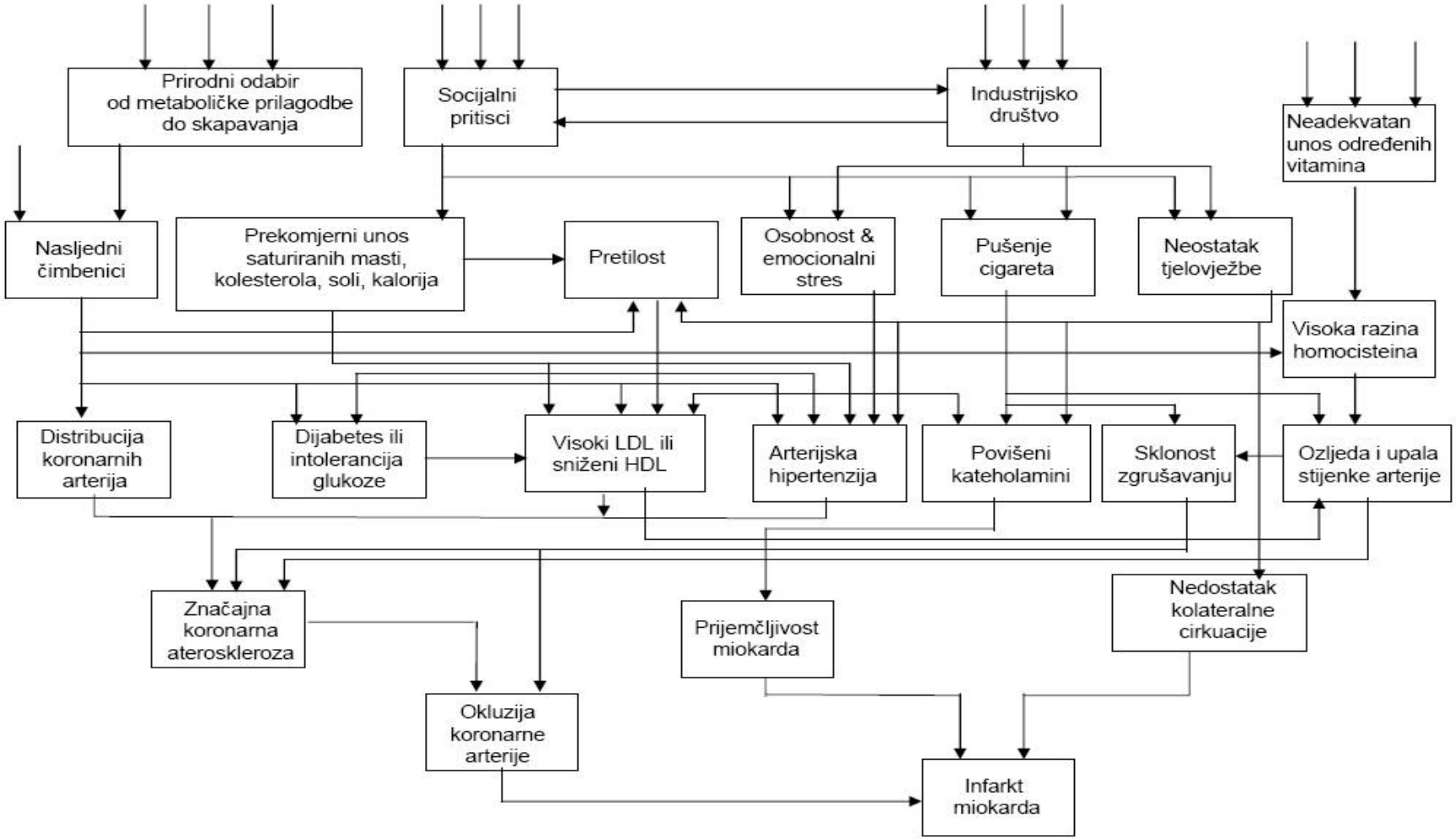
ČIMBENIK RIZIKA/BIOMARKER	PRIMJERI
Tradicionalni rizični čimbenici	Pušenje, arterijska hipertenzija, intolerancija glukoze, dijabetes, hiperlipidemija (ukupni kolesterol, LDL, HDL, trigliceridi), nedostatna tjelesna aktivnost, muški spol, starija dob
Tjelesne osobine i znaci	Pretilost, indeks tjelesne mase, pedobrahijalni indeks, palmarni/tuberoeruptivni ksantomi, arcus corneae
Noviji plazmatski biomarkeri	
Netradicionalni lipidni markeri	Lipoprotein(a), apolipoproteinA, apolipoproteinB, veličina čestica, gustoća čestica
Upalni markeri	Visoko osjetljivi C-reaktivni protein, serum amiloid A, interleukin-6, interleukin-18, tumor nekrotizirajući čimbenik, stanične adhezijske molekule, CD40 ligand, mijeloperoksidaza
Markeri hemostaze i tromboze	Homocistein, tkivni plazminogen aktivator /inhibitor plazminogen aktivatora-1, trombinom aktivirajući inhibitor fibrinolize, fibrinogen, D-dimer
Markeri oksidacije	Oksidirani LDL, glutation
Biomarkeri temeljeni na slikovnim metodama	
Neinvazivni	Mjerenje debljine intime i medije, kalcifikacije koronarnih arterija, magnetska angiografija
Invazivni	Koronarografija, intravaskularni ultrazvuk
Genetski biomarkeri	
Proteomski biomarkeri	

Veliki dio, do sada, poznatih čimbenika rizika za KBS vezan je uz navike današnjega čovjeka i preinačiv je, kao primjerice pušenje cigareta ili izloženost duhanskom dimu, debljina ili pretilost, nedostatna tjelesna aktivnost, šećerna bolest, hiperlipidemija, AH. Dob, spol i obiteljsko nasljeđe su nepreinačivi čimbenici rizika. Razvitak KBS osobito je ubrzan kod istodobnog prisustva nekoliko čimbenika rizika, pri čemu dva ili više čimbenika umnožavaju, a ne zbrajaju svoje učinke [62,70,71]. Ovo najbolje prikazuje mreža uzroka AIM [70] koja je prikazana na slici 3.

Čimbenike rizika u svrhu predikcije budućeg događaja možemo podijeliti i prema prediktivnoj vrijednosti, provedivosti u praksi te cijeni korištenja. Tako je na primjer životna dob koristan prediktor KBS, jer je izrazito povezana s kardiovaskularnim rizikom, a može se jednostavno koristiti u praksi i nije povezana s dodatnim troškovima. Kada se želi identificirati čimbenik rizika kao potencijalan cilj za intervenciju, onda je potrebito izabrati čimbenik na kojeg se može djelovati, primjerice pušenje.

1.1.4. Nepreinačivi čimbenici rizika

Dob i spol. Od 1984. g. u statističkim podacima iz SAD prati se različita učestalost kliničkih manifestacija KBS, kao i stopa pobola i smrtnosti između muškaraca i žena. Podaci iz Framinghamskog i drugih istraživanja ukazali su na značajne razlike u pristupu dijagnostici i liječenju KBS između muškaraca i žena. Tako primjerice, žene imaju u prosjeku 10 godina kasniji nastup KBS, a AP je najčešća manifestacija KBS u žena, nakon čega slijede AIM i iznenadna srčana smrt. Nasuprot tome, kod muškaraca je najčešća pojavnost KBS u obliku AIM koji nastupa znatno ranije nego u žena, a zatim slijede AP i iznenadna srčana smrt, koja u muškaraca nije tako rijetka kao u žena [72,73].



Slika 3. Mreža čimbenika akutnog infarkta miokarda (prilagođeno prema literaturnom navodu 71).

Rezultati studije iz Škotske, koja je analizirala izvanbolničke i bolničke ishode 201.114 bolesnika s prvim infarktom miokarda [74], utvrdili su da muškarci mlađe i srednje životne dobi češće umiru prije dolaska u bolnicu, jer već imaju značajne promjene na koronarnim krvnih žilama i lošiju sistoličku funkcije lijeve klijetke (LK), iako nemaju simptoma KBS. Zato, već kod bolničkog prijema, više muškaraca ima bolju prognozu bolesti od žena. Suprotno tome, kad žene dobiju AIM, češće prežive izvanbolničku fazu bolesti, čak i ukoliko su doživjele srčani zastoj, ali više umiru u bolnici, jer je njihova prognoza, u odnosu na muškarce, lošija zbog starije dobi i veće učestalosti pratećih bolesti [74,75].

AIM u žena obično nastaje u prisustvu višestrukih čimbenika rizika [76]. Prema rezultatima sustavne analize Khota i suradnika [77] učestalost rizičnih čimbenika u cjelini je veća kod žena nego kod muškaraca. Tako žene češće imaju dijabetes i AH, a pušenje cigareta jedini je čimbenik rizika koji ima nižu zastupljenost u žena.

Pored razlike u životnoj dobi, rizičnim čimbenicima i učestalosti prve manifestacije KBS, niti intenzitet tegoba u času nastanka AIM nije jednak u oba spola. Dok je bol kod muškaraca s AIM intenzivnog karaktera i ukazuje na opasno stanje po život, kod žena je obično blaža klinička slika AIM. Bolovi su manjeg intenziteta i česte su nespecifične tegobe (nedostatak zraka, umor, preznojavanje, bolovi u leđima, bolovi u epigastriju, povraćanje, kašalj i sl.). Spomenuto je razlog da bolesnice s AIM potraže liječničku pomoć kasnije nego muškarci, što predstavlja jedan od uzroka rjeđe primjene reperfuzijske terapije u perakutnoj fazi STEMI [78].

Rezultati studija ukazuju i na jasne razlike u pristupu liječenja KBS ovisno o spolu. Prije 20 godina bili smo svjedoci studija koje su ove razlike tumačile pristranošću liječnika koji su agresivnije liječili muškarce. Primjerice, Tobin i suradnici 1987. g. ukazali na činjenicu da se svega 4% žena s patološkim nalazom scintigrafije miokarda u

opterećenju, u odnosu na 40% u muškaraca, upućuje na koronarografiju i kardiokirurške operacije [72,79].

Na kraju, analiza Fabijanića i sur. s 3382 bolesnika s prvim AIM liječenih u Kliničkoj bolnici Split [80], utvrdila je razliku između mehanizma smrtnog ishoda tijekom akutne faze u muškaraca i žena. Tako žene češće umiru zbog mehaničkih komplikacija AIM (refraktorni edem pluća, kardiogeni šok, elektromehanička disocijacija), a muškarci češće dožive ishod zbog aritmičke smrti (ventrikulska tahikardija ili ventrikulska fibrilacija).

Proces starenja na srčanožilnom sustavu u oba spola očituje se višestruko: dilatacijom velikih krvnih žila, zadebljanjem stijenke krvnih žila, gubitkom elasticiteta krvnih žila, povećanjem tlačnog opterećenja srca, zadebljanjem zida LK, smanjenjem broja miocita i povećanjem količine kolagena u miokardu, smanjenjem ranog dijastoličkog tlaka punjenja LK, povećanjem doprinosa atrija pri punjenju klijetki uz povećanje veličine atrija, smanjenom prilagodbom srca na različit stupanj opterećenja, poremećajima u staničnoj homeostazi kalcija i dr [81]. Jedan od tipičnih primjera povezanosti starenja sa spomenutim promjenama u srcu i krvnim žilama predstavlja AIM u osoba starije životne dobi, populacije koja je u cijelom svijetu u stalnom porastu. Promjene povezane sa starenjem utječu na pojavnost i kliničku sliku AIM, budući da osobe starije životne dobi, zbog atipičnih simptoma, često kasno traže pomoć liječnika. Stoga se i terapija, poglavito reperfuzijska u slučaju STEMI, započinje kasnije nego što je to kod mlađih bolesnika [82]. Bolesnici stariji od 70 godina čine trećinu do polovinu bolnički liječenih pacijenata s AIM, a 80% smrtnih ishoda zbog AIM registrira se kod pacijenata starijih od 65 godina. Iako se radi o značajnom broju bolesnika s neproporcionalno visokom bolničkom smrtnošću, rezultati liječenja mnogobrojnih studija, još iz doba fibrinolitičke terapije, nisu primjenjivi na praksu, jer nedostaje dovoljno podataka. Skupina bolesnika starija od 74 godina, prema rezultatima sustavne analize trombolitičke terapije iz 1996. g., zastupljena je s

<10%. Stariji bolesnici imaju višu učestalost komplikacija (preboljelog infarkta miokarda, srčanog zatajivanja, kardiogenog šoka, atrioventrikularnog bloka te atrijske fibrilacije ili undulacije), češću prisutnost višežilne KBS i sniženu sistoličku funkciju LK, kao i češće komplikacije trombolitičke terapije, što sve čini razlogom visoki mortalitet te skupine bolesnika. Primjerice, smrtnost u prvih 35 dana u bolesnika liječenih tromboliticima u analizi Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group, znatno je ovisila o dobi pa je iznosila 3,4% (za dob <55 godina), 7,2% (55-64 godine), 13,5% (65-74 godine) i 24,3% za bolesnike u dobi ≥75 godina [83].

Kako su nastajali novi dokazi, u zadnjih 10 godina, postalo je jasno da je ishod žena nakon liječenja AIM lošiji u odnosu na muškarce [84] najviše zbog:

- različite učestalosti manifestacija KBS između muškaraca i žena;
- starije životne dobi žena u trenutku bolesti;
- različite učestalosti čimbenika rizika u odnosu na muškarce – viša učestalost dijabetesa i AH, manja učestalost pušenja;
- češćeg nastupa atipične kliničke slike, kasnijeg traženja liječničke pomoći i stoga rjeđe primjene reperfuzijske terapije u perakutnoj fazi STEMI jer je isto liječenje djelotvorno samo u prvih 12 sati od nastupa tegoba.

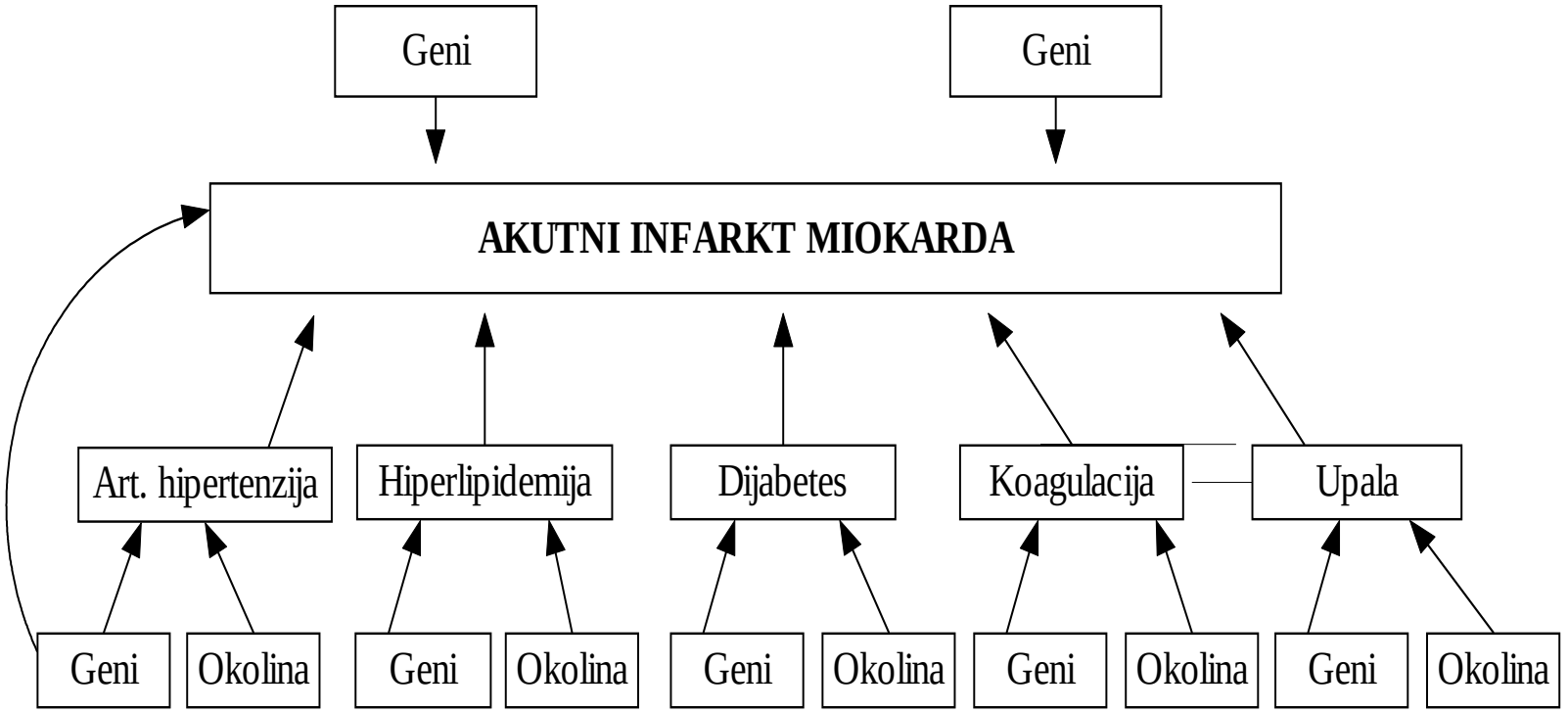
Pozitivna obiteljska anamneza i nasljeđe. KBS je bolest koja se javlja češće u pojedinim obiteljima. Otprilike do trećine svih bolesnika s AIM ima pozitivne anamnestičke podatke za koronarne ili druge aterosklerotske bolesti prvenstveno kod srodnika prvog reda (tj. za muške prije 55 godine, a za ženske prije 65 godine života). Nije jednostavna procjena koliko je pozitivna obiteljska anamneza uistinu neovisan čimbenik, a koliko je ovisan o pojavi drugih čimbenika rizika (hiperlipidemije, AH i dijabetesa) ili običaja i navika u obitelji (pušenje, smanjena fizička aktivnost, pretjerano konzumiranje hrane i pretilost) [85,86]. Tradicionalno se smatra da je pozitivna obiteljska anamneza posljedica štetne genske ekspozicije, neovisno o drugim čimbenicima

rizika. U nekim slučajevima, poput obiteljske hiperkolesterolemije, poznati su i način nasljeđivanja i specifični biokemijski nedostatci. Danas postoje i mišljenja da pozitivna obiteljska anamneza jednostavno predstavlja stečenu izloženost većoj učestalosti konvencionalnih rizičnih čimbenika ostalih okolinskih čimbenika kao što je prehrana. Takvo mišljenje potvrđuju ne samo studije o migracijama japanske populacije, gdje je utvrđeno da su migracija i preuzimanje životnih navika lokalne populacije dovele do porasta smrtnosti od KBS u genetski sličnoj populaciji [77,87], već i studija INTERHEART [31].

Informacije o morfologiji promjena koronarne cirkulacije mogu donijeti dodatne informacije za predikciju bolesti u obiteljima s preranom pojavom AIM. Poznato je da se bolest debla lijeve koronarne arterije, proksimalne stenoze koronarnih arterija, kao i ostijalne i proksimalne koronarne stenoze češće javljaju u obiteljima s višestrukom pojavnošću AIM [86,88].

Na kraju, ali ne i najmanje važno, treba istaći da se o AIM se mora razmišljati kao poligenskoj bolesti uzrokovanoj interakcijom vaskularnih čimbenika, čimbenika okoline i genetskih čimbenika kao što je to prikazano na slici 4.

Saznanje da se KBS javlja češće kod jednojajčanih blizanaca od kojih je prvi blizanac umro od preuranjene manifestacije KBS, upućuje na činjenicu da su i geni jedan od uzroka bolesti. Iako su u dosadašnjim istraživanjima otkrivene neke sastavnice genetskog mozaika KBS [89], nova studija parova [90] s uključenim 1461 ispitanikom nije utvrdila povezanost genotipa kod bolesnika s ACS i odgovarajuće kontrolne skupine. Predmet istraživanja bilo je 85 varijanti na 70 gena koji su prema publiciranim rezultatima bili značajno povezani s ACS.



Slika 4. Shematski prikaz etiologije akutnog infarkta miokarda uzrokovanog vaskularnim rizičnim čimbenicima, čimbenicima okoline i genetskim čimbenicima (prilagođeno prema literaturnom navodu 86).

1.1.5. Preinačivi čimbenici rizika

U posljednjih 50 godina otkriveni su mnogi preinačivi čimbenici rizika. Opsežna epidemiološka istraživanja definirala su pušenje cigareta, hiperlipidemiju, AH i šećernu bolest kao neovisne čimbenike rizika koji zadovoljavaju prihvaćene javnozdravstvene kriterije uzročnosti KBS. Studije su dokazale da se liječenjem i kontrolom baš ovih, tradicionalnih čimbenika rizika smanjuje rizik od budućih kardijalnih događaja, prvenstveno iznenadne srčane smrti, ali i sveukupne smrtnosti.

Iako se još od otprilike 1975. g. smatralo da oko 50% bolesnika s KBS nema niti jedan od tradicionalnih čimbenika rizika, ti čimbenici znatno su učestaliji nego što se vjeruje [77,91]. U populaciji od 122.458 bolesnika s KBS svega 15-20% bolesnika nije imalo ni jedan tradicionalni čimbenik rizika. Ovakva pojava bila je neovisna o spolu, zemljopisnom položaju i obliku KBS, stupnju razvijenosti zemljopisnog područja, pripadnosti etničkoj skupini ili socijalnoj klasi [31,77,91].

Studija INTERHEART [31], istražila je značaj rizičnih čimbenika kod 15.152 bolesnika s prvim AIM uspoređujući ih s 14.820 ispitanika koji nemaju srčanožilne bolesti, ali su iste dobi, spola i dolaze iz istog mjesta. Najvažniji rizični čimbenici su pušenje cigareta i abnormalnost masnoća u krvi (omjer apolipoprotein B/apolipoprotein A-1) koji čine dvije trećine ukupnog rizika za AIM. Značajni rizični čimbenici su još i AH, dijabetes, abdominalna pretilost, stres, nedostatak dnevnog unosa voća i povrća te nedostatak redovite tjelovježbe. Svakodnevna konzumacija malih količina alkohola pokazala je umjereno zaštitno djelovanje. Rezultati studije utvrdili su da 9 spomenutih čimbenika rizika mogu zajedno predvidjeti više od 90% rizika za AIM.

Pušenje. Rezultati dosadašnjih studija pokazuju da pušenje cigareta ima ključnu ulogu u preranoj pojavi KBS [31,77]. Procjenjeni relativni rizici ili omjeri šansi kreću se od 1,5 do 3 ili više [3,92]. Pušenje djeluje na proces aterogeneze na više razina: kemijski oštećuje endotel, izaziva

aglutinaciju trombocita i nastanak mikrotromba te snižava koncentraciju lipoproteina velike gustoće [93]. Studije početkom 80-tih godina XX. stoljeća su dokazale da obične i filter cigarete imaju identičan učinak na rizik od KBS, a cigarete sa smanjenom količinom katrana ili nikotina ne smanjuju rizik u odnosu na standardne cigarete [73]. Rizik od koronarne ateroskleroze razmjeran je broju popušenih cigareta dnevno [31,93]. Premda je pušenje cigareta opasno u svakoj dobi, obzirom na početan malen rizik, izrazito je naglašen porast relativnog rizika od koronarnih događaja u mladih bolesnika, poglavito ako je započeto prije dobi od 15 godina. Štoviše, pušenje cigareta u bolesnika oba spola djeluje sinergistički s ostalim čimbenicima, uglavnom povećavajući početni rizik koji se odnosi na svaki pojedini čimbenik rizika.

Kliničke studije utvrdile su da među bolesnicima s KBS prestanak pušenja snižava rizik od daljnjih srčanih zbivanja i posljedične smrti čak i do 50%. Prema rezultatima sustavnog pregleda utvrđeno je da je prestanak pušenja povezan sa značajnim 36% sniženjem relativnog rizika od sveukupne smrtnosti među bolesnicima s KBS [92]. Ovaj pozitivan učinak nije ovisio o dobi, spolu ili mjestu prebivanja. Prestanak pušenja značajno smanjuje rizik od smrti bilo kojeg uzroka u bolesnika s KBS i može se mjeriti s drugim sekundarnim preventivnim postupcima. Prestankom pušenja u bolesnika s KBS rizik tijekom iduće 2-3 godine padne na nivo nepušača koji imaju KBS, a kod asimptomatskih bolesnika potrebno je 8 do 10 godina da se dosegne nivo rizika nepušača [85].

Hiperlipidemija. Klinička, patološka, epidemiološka i eksperimentalna istraživanja pokazala su da je razina masnoća u krvi, osobito kolesterola, izravno povezana s prevalencijom KBS-a [3]. Najvažnije i najbolje proučene frakcije ukupnog kolesterola su lipoproteini velike gustoće (HDL, prema engl. *high density lipoproteins*) i lipoproteini male gustoće (LDL, prema engl. *low density lipoproteins*). Primjerice, u studiji MRFIT [94] kod muškaraca srednje dobi dokazano je da više razine

ukupnog kolesterola dovode do povišenog rizika kardiovaskularne smrtnosti. Smatra se da postoji linearna povezanost porasta ukupnog kolesterola za 1% i povećanog rizika za KBS za 2%. Ukupni kolesterol od 6,47 mmol/L dovodi do dvostrukog povećanja rizika u odnosu na razinu 5,15 mmol/L, a primjerice razina 7,77 mmol/L dovodi do trostrukog povećanja rizika od KBS [95]. Kako se većina kolesterola u krvi prenosi u obliku LDL-a, postoji značajna povezanost između ukupnoga kolesterola i razine LDL-a s rizikom nastanka KBS.

HDL je važna frakcija kolesterola u plazmi i odrednica rizika za KBS i AIM, čak i kad je vrijednost ukupnog kolesterola normalna. Istraživači Framinghamske studije utvrdili su da za svako smanjenje HDL kolesterola od 0,02 mmol/L dovodi do 3-4% porasta pobola od KBS.

Razina triglicerida također je važan prediktor rizika, naročito kod žena i dijabetičara [96]. Prema rezultatima studije Hopkinsa i suradnika razina triglicerida je povezana s rizikom KBS neovisno o vrijednostima ukupnog kolesterola, HDL-a i drugih čimbenika rizika. Rizik KBS povećava se postupno već od vrijednosti triglicerida >2,26 mmol/L [97].

Prema preporukama ESC iz 2003. g. [85] vrijednost razine ukupnog kolesterola u serumu mora biti manja od 5 mmol/L, a LDL-a ispod 3 mmol/L. Još su niže preporučene ciljne vrijednosti ukoliko bolesnik ima klinički očitu srčanožilnu bolest ili dijabetes: ukupni kolesterol <4,5 mmol/L, a LDL <2,5 mmol/L. Vrijednosti HDL-a za muškarce <1,0 mmol/L i žene <1,2 mmol/L, kao i razina triglicerida >1,7 mmol/L predstavljaju povišen rizik i vodič su za odluku o izboru liječenja.

Važan utjecaj na razinu masnoća u krvi imaju dob (vrijednost ukupnog kolesterola raste s dobi), spol (žene imaju više razine vrijednosti HDL-a), nasljeđe (primjerice obiteljska hiperkolesterolemija), ali i dijetetske mjere. Ograničenje masnoća u ishrani za 4% - 13% smanjuje ukupni kolesterol i LDL, a registrira se već za 4 tjedna dijete. Ograničenje unosa alkohola i smanjenje tjelesne težine pretilih bolesnika dovodi do značajnog smanjenja razine triglicerida. Redovita fizička aktivnost

smanjuje trigliceride i povećava HDL, a prestanak pušenja dovodi do porasta HDL-a.

Za osobe koje boluju od KBS i imaju povišen ukupni kolesterol i LDL, dijetetske mjere i fizička aktivnost ne dovode do željenog smanjenja razine lipida, već je potrebno kombinirati liječenje s lijekovima za snižavanje lipida. Već četvrt stoljeća u liječenju hiperkolesterolemije primjenjuju se inhibitori 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A reduktaze ili statini. Lovastatin je bio prvi predstavnik te skupine lijekova, a ubrzo su potom uslijedili simvastatin, pravastatin, fluvastatin, cerivastatin i rosuvastatin.

Arterijska hipertenzija i razine arterijskog tlaka. Jedan od glavnih preinačivih rizičnih čimbenika srčanožilnih bolesti je AH. Ona je važna ne samo zato jer je to zasebna bolest, već i zbog uzročne povezanosti AH s KBS i hipertenzivnom bolesti srca, moždanim udarom, zatajivanjem bubrega i drugim bolestima. Framinghamsko istraživanje utvrdilo je da osobe s povišenim vrijednostima arterijskog tlaka imaju veći rizik razvoja KBS, moždanog udara, srčanog zatajivanja, periferne arterijske bolesti i oštećenja bubrega. Sustavna analiza MacMahona i suradnika uključila je više od 400.000 ispitanika iz 9 studija i dokazala linearnu povezanost dijastoličkog te sistoličkog tlaka s KBS. Porast dijastoličkog tlaka za 7 mm Hg povezan je s 27% porastom rizika za KBS [98]. Rezultati studije MRFIT provedene na 353.340 ispitanika koji su praćeni 12 godina potvrdili su da je sistolički tlak jači prediktor smrtnosti od dijastoličkog tlaka [94]. Na osnovi raspoloživih dokaza iz studija i temeljem smjernica, [99] preporučene vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka su ispod 140/90 mm Hg, a kod dijabetičara i kroničnih bubrežnih bolesnika ispod 130/80 mm Hg.

Arterijski tlak (AT) kod bolesnika zaprimljenih radi AIM kreće se u širokom rasponu od hipertenzije do hipotenzije, a tijekom rane faze liječenja može biti stabilan ili oscilirati. Spektar vrijednosti AT u bolesnika s AIM [100] tako može biti slijedeći:

- Povišene vrijednosti AT mogu biti samo manifestacija kliničkog sindroma AIM u bolesnika bez anamnestičkih podataka o AH i bez porasta vrijednosti AT u praćenju nakon perakutne faze. Ovakav tip promjena susreće se obično kod bolesnika s infarktom prednje stijenke koji kao rezultat autonomnog hiperadrenergičkog stanja imaju prolazno povišene vrijednosti AT, tahikardiju i preznojavanje;
- Povišene vrijednosti AT registriraju se kod bolesnika s AIM s poznatom ili upravo dijagnosticiranom AH. Vrijednosti AT ostaju povišene i nakon perakutne faze;
- Vrijednosti AT ostaju uredne cijelo vrijeme liječenja;
- Snižene vrijednosti AT uz popratnu tahikardiju i hipoperfuziju perifernih organa registriraju se kod bolesnika s kliničkom slikom kardiogenog šoka. Neki od bolesnika prije razvoja hipotenzije imaju normalne vrijednosti AT pri prijemu;
- Snižene vrijednosti AT kod bolesnika s AIM donje stijenke i pridruženim infarktom desne klijetke. U tih su bolesnika samo prolazno snižene vrijednosti AT i one nestaju ili se čak mogu spriječiti ukoliko se bolesniku primjeni dovoljan volumen tekućine.

Nekontrolirana AH u bolesnika s AIM predstavlja urgentno stanje koje zahtijeva adekvatnu procjenu, evaluaciju, liječenje i nadziranje obje bolesti. Obzirom na spomenuto, cilj liječenja kod većine pacijenata nije brza normalizacija vrijednosti AT. Pri liječenju oba stanja nije bitan samo izbor lijeka, već i vrijeme kada je moguće ostvariti dobrobit reperfuzijske terapije. Primjerice, primjena trombolitičke terapije kod bolesnika s teškim stupnjem AH može povećati rizik od moždanog krvarenja, a suprotno od toga liječenje AH neovisno o AIM sigurno će dovesti do srčanog zatajivanja, poremećaja ritma ili valvularne disfunkcije. Optimalno je stoga povišene vrijednosti AT sniziti na ≤160/110 mm Hg prije primjene trombolitičke terapije ili primijeniti invazivnu strategiju liječenja. Od parenteralnih preparata preporučuje se primjena intravenoznog nitrata, a od peroralnih antihipertenziva beta-blokatori i ACE inhibitori [101].

Šećerna bolest. Epidemiološke studije pokazale su da je hiperglikemija povezana s povišenim rizikom od KBS, kao i od drugih aterosklerotskih bolesti. To se odnosi kako na dijabetes, tako i na poremećenu toleranciju glukoze. Rizik KBS je kod bolesnika s dijabetesom dvostruko veći u muškaraca mlađe dobi, a čak trostruko veći kod žena mlađe dobi.

Haffner i suradnici [102] dokazala su da je rizik infarkta miokarda jednak u dijabetičara i u bolesnika bez dijabetesa koji su već preboljeli prvi srčani infarkt. Rezultati novije, škotske studije iz 2002. g. [103], praćenja muškaraca tijekom 18,8 godina uključenih u MRFIT studiju [94] temeljeni na većem broju dijabetičara, pokazali su da je rizik kod dijabetičkih bolesnika bez prethodnoga infarkta miokarda, premda bitno viši nego u nedijabetičara bez prethodnog infarkta miokarda, ipak niži nego u bolesnika s prethodnim infarktom miokarda i bez dijabetesa [85,104].

Kod bolesnika s dijabetesom više čimbenika djeluje aterogeno Najvažniji su hiperglikemija, inzulinska rezistencija s popratnom hiperinzulinemijom i posljedičnim porastom AT. Hiperglikemija koči umnažanje endotelnih stanica što posljedično umanjuje sposobnost obnove endotela krvnih žila, a može i ubrzati oksidaciju LDL čestica. Hiperinzulinemija stimulira migraciju glatkih mišićnih stanica i monocita iz medije u intimu krvne žile, njihovo umnažanje na mjestu ozljede endotela i povećava aktivnosti LDL-receptora, što je jedan od ključnih procesa u razvoju aterosklerotskog plaka.

Više studija dokazalo je da su aterosklerotske promjene u koronarnim arterijama dijabetičara teže, difuzno rasprostranjene, često na malim krvnim žilama i obično nepogodne za postupak PCI. Dijabetičari s KBS, u odnosu na bolesnike bez dijabetesa, češće imaju dvožilnu ili trožilnu bolest koronarnih krvnih žila [105]. Četvrtina bolesnika s AIM ima i dijabetes. Značajna osobitost tih bolesnika je postojanje atipičnih simptoma bolesti i razvoj srčanog zatajivanja, kao česte komplikacije AIM. Dijabetičari s AIM imaju dvostruko veću smrtnost u odnosu na

bolesnike bez dijabetesa. Iako je u zadnjih desetak godina primjenom novih strategija liječenja kratkoročna smrtnost smanjena kod bolesnika neovisno o prisutstvu dijabetesa, dugoročni mortalitet dijabetičara i dalje je značajno viši u odnosu na bolesnike bez dijabetesa [106]. Akutnu fazu bolesti često prati pogoršanje metaboličke kontrole pa se zato u toj fazi provodi stroga kontrola glikemije pomoću infuzija glukoze i inzulina, nakon čega se primjenjuju višekratne doze inzulina, što dugoročno može poboljšati preživljenje [107].

Zadnjih godina velika pažnja se posvećuje i bolesnicima koji imaju akutnu hiperglikemiju, a zaprimljeni su radi AIM, jer je opaženo da takvi bolesnici, bez obzira na činjenicu radi li se o dijabetičarima ili ne, imaju veću smrtnost. Akutna hiperglikemija ne inducira samo elektrofiziološke promjene koje pogoduju razvoju aritmija, već je povezana s oštećenjem funkcije LK i povećanjem zone infarciranog miokarda zbog veće učestalosti „no-reflow“ fenomena [108].

1.2. Predviđanje ishoda liječenja

Zbog nedovoljne točnosti u predviđanju ishoda i težine bolesti predikcija AIM ne zasniva se više samo na znanju i iskustvu. Iskusni kliničar već je i prije doba medicine utemeljene na znanstvenim činjenicama je mogao razlikovati bolesnike s vrlo dobrom i vrlo lošom prognozom. Problem je ostajala skupina bolesnika koja nije svrstana u dvije spomenute skupine, kod koje bi mogućnost pogrješke uslijed netočne klasifikacije mogla biti značajna.

Razlike u rizicima pojedinih bolesnika, sinergistička djelovanja više čimbenika rizika, razlike u načinu liječenja u pojedinim ustanovama i slučajno dvoumljenje, samo su neke od varijabli koje složeno utječu na prognozu AIM. Dostupnost velikih količina informacija iz tiskovnih i elektroničkih časopisa, baza podataka, uz statističke metode i nove mogućnosti obrade i prikaza podataka omogućuje kontinuirani proces nadopune znanja koje uz pomoć računala postaje trenutno dostupno.

Strojno učenje svojim metodama, tehnikama i alatima omogućuje formaliziranje procesa odlučivanja s ciljem rješavanja problema. Identifikacijom predskazivača ishoda bolesti omogućena je klasifikacija bolesnika u više kategorija rizika, čime se može predvidjeti optimalna strategija zbrinjavanja svakog bolesnika i time poboljšati vrsnoća medicinske skrbi. Utjecaj pojedinačnog slučaja umanjuje se svim navedenim, raste utjecaj zajedničkog skupa sličnih slučajeva, a to rezultira većim stupnjem točnosti od pojedinačne prosudbe. Zbog svega navedenoga, kritički pristupi u klasifikaciji rizika pojedinog bolesnika, primijenjenoj strategiji liječenja i ishodu bolesti, temeljeni na pažljivom pregledu kliničkih studija i smjernica timova stručnjaka, mogu pridonijeti poboljšanju zbrinjavanja [109,110].

1.2.1. Medicinski algoritmi u kardiologiji

U zadnjih 50-ak godina često se koristi izobilje informacija sažeto u medicinski algoritam. Većina algoritama može se u kliničkoj medicini primjenjivati samostalno ili kao sastavni dio smjernica za dijagnostiku i liječenje, a može biti u tiskanoj ili elektroničkoj formi.

Neki od svakodnevno korištenih algoritama u kliničkoj kardiologiji su:

- Dijagnostički kriteriji i smjernice za liječenje STEMI i NSTEMI;
- Kodovi bolesti prema kriterijima MKB-X;
- Izračun površine i volumena srčanih šupljina tijekom ehokardiografskog pregleda;
- Procjena kliničkog i nalaza elektrokardiograma prilikom testiranja opterećenjem;
- Bodovni sustavi za stratifikaciju preoperativnog rizika kod kardiokirurških zahvata;
- Stupnjevanje rizika i prognoze nakon AIM.

U modernoj kardiologiji koriste se gotovo svi od 16 postojećih oblika medicinskih algoritama (tablica 2), od jednostavnih izračuna do

kompliciranih formula koje procjenjuju rizik i dobrobit medicinske skrbi [111,112].

Tablica 2. Vrste medicinskih algoritama (prilagođeno prema literaturnom navodu 111).

Pregledne tablice i nomogrami
Usporedbe sa standardima normalne populacije
Konverzija podataka
Podrška odlučivanju i trijaži
Stabla odluke i dijagrami toka
Dijagnostički kriteriji
Dnevnici i zapisi simptoma
Opisi funkcionalnih stanja
Stupnjevanje i razmjeravanje
Vjerojatnost i statistička analiza
Prognostički izračuni
Ankete
Procjene rizika
Jednostavna klasifikacija
Jednostavne formule
Indikacije i kontraindikacije za primjenu terapije

Unatrag 20 godina svjedoci smo razvoja, validacije i usavršavanja modela za predikciju rizika [113] koji pokazuju korisnost primjene naročito u dijagnostici i liječenju kritičnih stanja, posebice AIM.

Jedan od mogućih primjera korištenja algoritma je i dijagram determinirajućih i pospješujućih čimbenika AIM koji je prikazan na kraju ovog rada (prilog 1). Radi potrebe lakšeg prikaza smjer analize zdravstvenog problema u ovom dijagramu treba promatrati od vrha

prema dolje, a smjer intervencije od dna prema vrhu. Uzroci zdravstvenog problema, odnosno visoke smrtnosti od AIM tijekom bolničkog liječenja na području Bjelovarsko-bilogorske županije detaljno su analizirani i opisani determinirajućim čimbenicima, odnosno direktnim uzrocima problema. Pospješujući su oni čimbenici koji direktno ili indirektno utječu na stupanj determinirajućeg čimbenika. Mijenjajući status čimbenika na dnu dijagrama, direktno se utječe na pripadajuće čimbenike na vrhu i time ujedno i na zdravstveni problem. Tako jedan od gorućih problema optimalnog ishoda liječenja AIM čini i primjereno liječenje koje je nedovoljno dostupno na cijelom području države [114]. Ukoliko se bolesnicima s AIM u prvih 12 sati od nastanka tegoba omogući intervencijsko liječenje, a poglavito pPCI u slučaju bolesnika sa STEMI, zbog djelotvornosti ove strategije liječenja na ishod bolesti, može se značajno smanjiti smrtnost, odnosno utjecati na spomenuti zdravstveni problem [16,115,116].

Ovaj problem prepoznat je 2004. godine, od Hrvatskog kardiološkog društva (HKD) i Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske (MZSS) kao ključan za rješavanje ishoda bolesnika s AIM. Stoga je MZSS u suradnji s HKD, Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje i bolničkim zdravstvenim ustanovama organizirao pilot projekt suvremenog reperfuzijskog liječenja za bolesnike sa STEMI poznatiji pod imenom *Hrvatska mreža urgentne PCI* [16,117,118]. Njena implementacija započeta je sredinom 2005. g. za područje Zagreba koji je s tri intervencijska centra (Klinički bolnički centar Zagreb, Klinička bolnica Sestre milosrdnice i Klinička bolnica Dubrava) pokrivao područje sjeverozapadne Hrvatske, te Specijalne bolnice za kardiologiju i kardiokirurgiju „Magdalena“ Krapinske Toplice koja je pokrivala Krapinsko-zagorsku županiju i intervencijskog centra u Kliničkom bolničkom centru Rijeka koji je pokrivao Ličko-senjsku, Primorsko-goransku i Istarsku županiju. Tijekom 2006. g. ova mreža se postupno proširila na Kliničku bolnicu Osijek i Kliničku bolnicu Split s pripadajućim županijama [12,16].

1.2.2. Klasifikacija rizika i strategije liječenja akutnog infarkta miokarda

Već prilikom prvog pregleda bolesnika sa sumnjom na AIM, uzimanjem anamnestičkih podataka i kliničkog statusa, započinje klasifikacija rizika. Fizikalni nalaz na plućima u bolesnika s AIM u mnogome ovisi o veličini infarktom zahvaćenog područja miokarda. Nalaz na prvom učinjenom elektrokardiogramu ne samo da vodi do dijagnoze AIM i odlučuje o indikaciji za liječenje sukladno trajanju simptoma bolesti i lokalnim mogućnostima, već sadrži i kritične prognostičke informacije. Ranu evaluaciju nakon postavljene dijagnoze AIM upotpunjuje identifikacija čimbenika rizika, kao i serijski tijek elektrokardiografskih promjena i markera srčane nekroze [8,93,119,120].

Više kliničkih studija i sustavnih analiza tijekom ovog i prošlog desetljeća analiziralo je učinkovitost zbrinjavanja *farmakološkom strategijom* (liječenje trombolitičkom terapijom i drugim uobičajenim medikamentima, nakon čega slijedi koronarografija i revaskularizacija u slučaju ponovljenih spontanih ili izazvanih ishemijskih incidenata) nasuprot *invazivne* strategije liječenja AIM (koronarografija nakon koje slijedi PCI s implantacijom stenta) [17-20,116,121,122].

Farmakološka strategija ima izrazito veliku vremensku ovisnost koja značajno utječe na učinkovitost liječenja AIM. Primjerice, primjena fibrinolitičke terapije moguća je praktički u bolesnika sa STEMI, koji su pristigli u bolnicu unutar 6 sati od nastupa tegoba, ako nemaju neku od poznatih kontraindikacija za fibrinolizu. Kako je u Republici Hrvatskoj praktički dostupan samo jedan fibrinolitik i to onaj prve generacije – streptokinaza, realno je pitanje uspješnosti takve *one-size* reperfuzijske terapije koja vrlo često nije definitivno rješenje, jer iza nje slijedi intervencijsko liječenje [16,21].

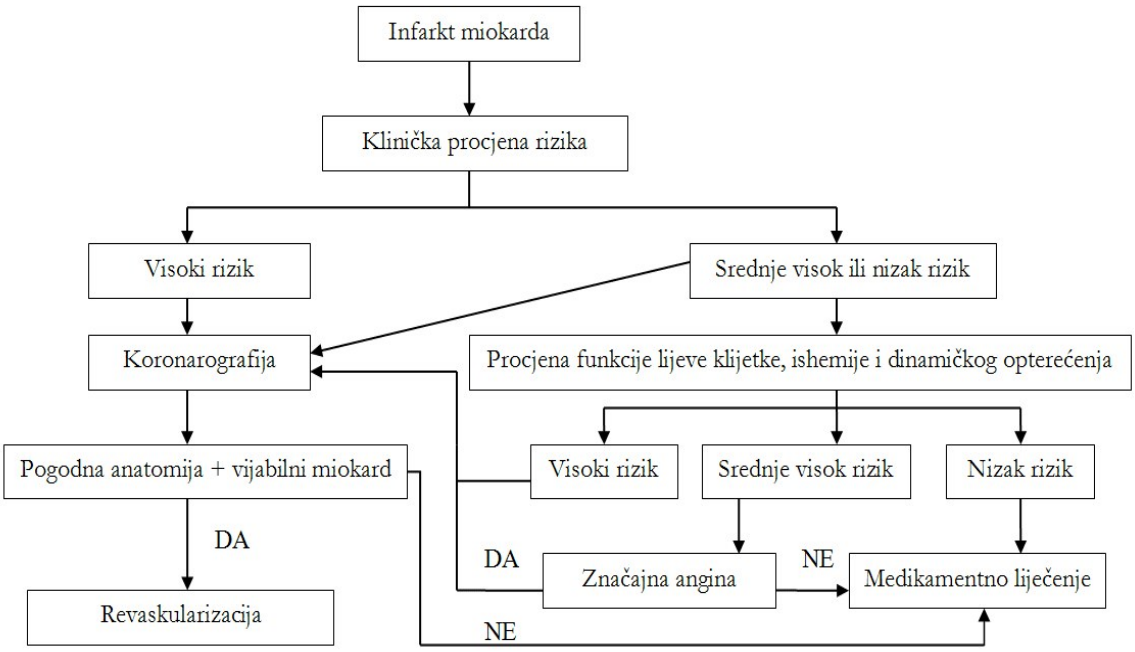
Klasifikacija rizika u ranoj fazi liječenja AIM ima cilj prepoznati bolesnike koji imaju visoki rizik za ponovni koronarni događaj i/ili iznenadnu smrt, a čiji se ishod može poboljšati pravovremenom primjenom invazivnih terapijskih metoda. Usprkos primijenjenoj

reperfuzijskoj terapiji, povezanost s visokim mortalitetom rane faze liječenja utvrđena je kod bolesnika starije životne dobi, s AIM prednje stijenke miokarda, tahikardijom, hipotenzijom i srčanim zatajivanjem. Visokorizičnu skupinu bolesnika čine i oni sa simptomima postinfarktne ishemije miokarda, ali i pojedini bolesnici nakon primjene trombolitičke terapije s uspješno postignutom rekanalizacijom s infarktom povezane koronarne arterije u kojih postoji povećana sklonost nastanku rane koronarne reokluzije.

Invazivnom strategijom liječenja, primijenjenom od iskusne ekipe stručnjaka, unutar prvih 12 sati od nastanka simptoma STEMI u za to opremljenim visokovolumnim ustanovama, djelotvornije se postiže i održava protok u infarktom zahvaćenoj koronarnoj cirkulaciji, smanjuje se učestalost reinfarkta i rizik od pojave moždanog udara u odnosu na farmakološku strategiju liječenja. Invazivna strategija liječenja primjenjiva je u većine bolesnika, pa i u onih bolesnika u kojih bi fibrinolitička terapija bila kontraindicirana. Dobrobit pPCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju je relativno smanjenje mortaliteta do 34%. Kod bolesnika koji dolaze u bolnicu između 3 i 12 sati nakon nastupa tegoba dobrobit je, prema rezultatima nedavno objavljenih randomiziranih istraživanja, veća od primjene fibrinolitičke terapije. Usprkos većim početnim materijalnim troškovima, smanjuje se ukupan broj dana liječenja i sveukupni troškovi liječenja AIM, a ranom primjenom invazivnog liječenja ima manje bolesnika s postinfarktnom ishemijom i ponovnim infarktima miokarda [11,12,16,116].

Po objavi rezultata studija PRAGUE-2 [17] i DANAMI-2 [18], kao i dvije meta-analize tijekom 2003. g. [19,20], nedvojbeno je potvrđeno da je jedna od mogućnosti za poboljšanje ishoda bolesnika sa STEMI hitan premještaj iz županijske bolnice, unutar 90-120 minuta od početka simptoma, u intervencijski kardiološki centar radi liječenja pomoću pPCI. Premještaj bolesnika pokazao se sigurnim u prvih 12 sati od nastupa tegoba, do udaljenosti i od 120 kilometara uz minimalne komplikacije tijekom transporta [11]. Obzirom da suvremena

kardiologija nema dovoljno sredstava niti u razvijenim državama, a ni organizacijskih mogućnosti svima kojima je potrebito pružiti takvu medicinsku uslugu, ključno je pitanje kako rano prepoznati i izdvojiti grupu visokorizičnih bolesnika kod kojih bi liječenje ovom terapijskom strategijom imalo najveću dobrobit.



Slika 5. Klinička procjena rizika nakon akutnog infarkta miokarda (prilagođeno prema literaturnom navodu 107).

U kasnijoj fazi oporavka (obično 2. – 5. dan liječenja) vrši se daljnja procjena rizika (slika 5) uporabom različitih neinvazivnih slikovnih tehnika i testova podnošenja napora te invazivnim tehnikama u ustanovama koje imaju tu mogućnost. Rezultati tih testiranja presudni su za procjenu proširenosti bolesti, ishoda, razvoja i liječenja akutnih i kroničnih komplikacija.

Završna klasifikacija rizika u akutnoj fazi infarkta miokarda vrši se prije samog otpusta s bolničkog liječenja i cilj joj je ponovno izdvojiti kategorije visoko rizičnih bolesnika za ponovne koronarne događaje i/ili

iznenadnu srčanu smrt kojima su potrebne intenzivnije mjere sekundarne prevencije [8,107].

1.2.3. Stupnjevanje rizika akutnog infarkta miokarda

U dijagnostici i liječenju AIM već se godinama koriste različite bodovne tablice i metode stupnjevanja kao prognostički instrumenti za kratkoročan i dugoročan ishod bolesti. Kao završni cilj svih tih algoritama nalazi se smrtnost (ukupna, kardiovaskularna, aritmogena ili nearitmogena), pojava reinfarkta, postinfarktne angine, potrebe za bolničkim liječenjem ili potrebe za revaskularizacijom. Iako postoje velike razlike između algoritama, kao primjerice retrospektivan ili prospektivan tip analize, svrstavanje u pripadajuće klase ili bodovanje pojedinih varijabli, dva su osnovna principa stupnjevanja rizika bolesnika s AIM – klinički i hemodinamski.

Prije šezdesetak godina opisana je činjenica da pojedini čimbenici u bolesnika s AIM dovode do veće bolničke smrtnosti. Bolesnici su tada svrstavani kvalitativno u skupine blagog ili teškog AIM. U skupinu teškog infarkta klasificirani su bolesnici starije životne dobi, s visokim vrijednostima brzine sedimentacije, leukocitozom uz povišenje temperature, već preboljelim infarktom miokarda, uz kliničku sliku šoka ili popuštanja LK. Isti prognostički čimbenici koriste se i u vrijeme moderne terapije u koronarnoj intenzivnoj skrbi [10].

Schnur je prvi opisao još 1953. g. kvantitativnu ocjenu stupnja težine AIM, pod nazivom Pathologic Index Rating. Varijable kod prijema bolesnika s AIM (prisutstvo kardiogenog šoka, stupanj srčanog zatajivanja, prisutstvo galopnog ritma, prisutstvo poremećaja ritma, komorbiditeta i anamnestičkih podataka o prethodnim srčanožilnim bolestima) bodovali su se i temeljem njihova zbroja bolesnici su stupnjevani prema kliničkoj slici u kategorije blagog, umjerenog, umjereno do teškog, teškog i kritično teškog AIM. Svakom od stupnjeva procijenila se kratkoročna smrtnost koja je iznosila od 8% u blagim

slučajevima do 95% u kritično teškoj kliničkoj slici. Životna dob, kao prognostički čimbenik, u ovoj klasifikaciji nije se pokazala značajnom, osim za bolesnike starije od 75 godina koji su imali dvostruko veći letalitet od svih ostalih skupina [123]. Peel i koautori 1962. g. objavljuju indeks težine AIM pomoću kojeg se može predvidjeti ishod u prvih 28 dana bolesti. Koristeći anamnestičke podatke o prethodnim srčanožilnim bolestima, demografska obilježja (dob i spol), klinička obilježja (prisutnost i stupanj srčanog zatajivanja, stupanj i težina kardiogenog šoka) i elektrokardiografske promjene (promjene QRS-kompleksa, T-valova, prisutnost bloka grane i poremetnji ritma) rezultat koronarnog prognostičkog indeksa bio je brojčano izražen od 1 do 28. Svakom rezultatu indeksa pripisana je određena stopa kratkoročne smrtnosti, tako da veći broj označava i veću učestalost smrtnog ishoda u prvih 28 dana bolesti [124]. Vrlo brzo, već 1969. g. Norris [125] objavljuje novi koronarni prognostički indeks koji koristi 6 varijabli. Indeks je primjenjiv i u današnjoj kliničkoj praksi u slučaju da se bolesnika s AIM liječi samo simptomatskom terapijom, a ne modernim liječenjem. Tako su se životna dob, EKG znaci infarkta, vrijednosti sistoličkog tlaka kod prijema, veličina srca i stupanj kongestije plućne cirkulacije na Rtg snimci srca i pluća te anamnestički podatak o prethodnim simptomima KBS počeli koristiti kao hemodinamski indeks za predskazivanje smrtnosti.

No, prije doba rutinskog liječenja AIM u koronarnim jedinicama, nije se pokazala naročito korisnom mogućnost da se već kod bolesnikove postelje analiziraju podaci i time prognozira kratkoročni ishod liječenja pojedinog bolesnika. Liječnici su se radije koristili nepreciznim podacima iz mortalitetne statistike. Tako su tada bili skloniji izrekama da će manje od polovice osoba koje su doživjele srčani zastoj napustiti bolnicu, nego činjenici da bolesnik u kliničkoj slici kardiogenog šoka zbog AIM ima očekivanu smrtnost od 80%. Situacija se promijenila uvođenjem koronarnih jedinica. Monitoriranje srčane akcije uz liječenje u specijaliziranim odjelima za bolesnike s AIM značajno je smanjilo

neželjene posljedice električke nestabilnosti miokarda manifestirane ventrikulskom fibrilacijom, jednim od tri vodeća mehanizma smrtnosti tijekom AIM. Drugi mehanizam iznenadne srčane smrti u bolesnika s AIM je ruptura neke od srčanih struktura (slobodnog zida LK, interventrikularnog septuma ili papilarnog mišića). Nastanak te komplikacije u većini slučajeva je nepredvidiv, a liječenje izbora predstavlja hitan kardiokirurški zahvat. Srčano zatajivanje s kardiogenim šokom posljednji je i najznačajniji od tri spomenuta uzroka smrti u bolesnika s AIM. U većini slučajeva srčano zatajivanje nastaje kao posljedica gubitka > 40% mase miokarda. Životna dob, spol i karakteristike infarkta u EKG zapisu čimbenici su na koje se ne može utjecati liječenjem. Srčana frekvencija i hemodinamske vrijednosti mogu se mjeriti, ali i promijeniti te stoga imaju karakterističnu prediktivnu vrijednost ovisnu o primijenjenom farmakološkom, intervencijskom i/ili kardiokirurškom liječenju [126].

U kliničkoj praksi najbolje je prihvaćena i najduže se koristi klinička klasifikacija po Killipu iz 1967. g. [127]. Ova klasifikacija bolesnika s AIM koji su liječeni u koronarnoj jedinici bazirana je na praćenju fizikalnog nalaza na plućima koji je uvelike ovisan o veličini infarkta [93,128,129]. Jednostavno stupnjevanje u četiri skupine (tablica 3) neovisno je o dobi, spolu, komorbiditetu ili lokalizaciji infarkta.

Ova najduže korištena klasifikacija bolesnika s AIM ima nedostataka. Dvije su temeljne nelogičnosti:

- Bolesnici sa znacima srčanog zastoja i oni bez znakova zastoja mogu se klasificirati u IV. stupanj ukoliko su klinički u kardiogenom šoku. Pitanje je imaju li te dvije podskupine istu prognozu;
- Stupanj II. i III. nisu jasno razgraničeni, što može imati za posljedicu nepravilnu procjenu prognoze. Važnost ove pogrješke je najprije u slučajevima kada se bolesnik s teškim stupnjem srčanog zatajivanja klasificira u blaži, II. stupanj.

Primarno invazivna hemodinamska klasifikacija bolesnika s AIM prema Forresteru jasnije je definirala razlike među kliničkim stupnjevima, pa

su razlike između prognozirane i stvarne smrtnosti bile manje. Kako je za ovu klasifikaciju neophodna kateterizacija desnog srca, rutinska primjena ove klasifikacije dugo je bila predmetom rasprava [128,129].

Tablica 3. Klinička klasifikacija bolesnika s infarktom miokarda po Killipu (prilagođeno prema literaturnim navodima 93, 126 i 127).

Klinički znaci	**Oznaka**	**Stupanj**	**Zastupljenost**	**Smrtnost**
Bez kliničkih znakova srčanog zatajivanja	Bez srčanog zatajivanja	**I.**	33%	< 10%
Hropci su čujni nad manje od polovice plućnih polja ili se čuje 3. ton nad iktusom	Srčano zatajivanje	**II.**	33-50%	≈ 30%
Hropci se čuju nad više od polovice plućnih polja, edem pluća	Teški stupanj srčanog zatajivanja	**III.**	5-10%	30 – 50%
Kardiogeni šok	Kardiogeni šok	**IV.**	≈ 10%	80 – 100%

Doba primjene modernih informatičkih tehnologija u kardiologiji dovela je do stvaranja velikog broja alata za predikciju rizika, od kvalitativnih, polukvantitativnih do kvantitativnih. Niti višestruke analize varijabli iz velikih kliničkih istraživanja, kao primjerice poznati alat The

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk score for STEMI [24], nisu rezultirale zadovoljavajućim modelom za rutinsku kliničku praksu koji bi optimalno razlikovao bolesnike s visokim od onih s niskim rizikom i jednako tako mogao optimalno procijeniti rizik neželjenog ishoda. Razlog tome vjerojatno leži u činjenici da bolesnici iz kliničkih istraživanja nemaju isti stupanj rizika kao svakodnevni bolesnici iz kliničke prakse [130,131].

1.3. Medicinsko odlučivanje

U dosadašnjim radovima opisani su prediktivni modeli za pojedine faze dijagnostičkog procesa i liječenja bolesnika s AIM koji su temeljeni na metodologiji univarijatne analize, stabla odlučivanja, segmentiranja (prema engl. clustering), Bayesovom teoremu, ROC analizi (prema engl. Receiver Operating Characteristics Curve), regresijskim metodama i umjetnim neuronskim mrežama [131-138].

Najčešće se, uz primjenu računalnih statističkih programa, koriste modeli bazirani na statističkoj tehnici regresijske analize kojima se istražuje odnos dviju ili više varijabli u linearnom ili nelinearnom odnosu. U studijama s dvojnim ishodima (da/ne, muško/žensko, živ/mrtav) tradicionalno se koristi model logističke regresije. Prema različitim se modelima logističke regresije dodaju ili oduzimaju pojedine varijable nakon čega slijedi izračun beta-koeficijenta i relativne težine svakog prediktora. Potom se može izračunati relativni rizik.

U zadnjih desetak godina, kao dodatak ili alternativa standardnim statističkim tehnikama, koriste se umjetne neuronske mreže, kompleksna nelinearna tehnika modeliranja bazirana na modelu ljudskog neurona. Sastoje se od gusto isprepletene mreže međusobno povezanih računskih elemenata, strukturiranih u slojeve (ulazni, jedan ili više skrivenih slojeva i izlazni sloj). Učenjem na primjerima, služe za predikciju izlaznih vrijednosti, dakle zavisnih varijabli, pomoću skupa ulaznih vrijednosti, nezavisnih varijabla. Linearnom kombinacijom

ulaznih vrijednosti i nelinearnim transformacijama linearnih kombinacija korištenjem aktivacijskih funkcija dobro se rješavaju teži klasifikacijski problemi kod kojih je teško ili nemoguće koristiti druge metode (npr. logističku ili Coxovu regresijsku analizu) bez dodatnog modeliranja. Zbog toga su se u zadnjem desetljeću umjetne neuronske mreže počele s velikim interesom upotrebljavati u medicini, prvenstveno u dijagnostičkim algoritmima, prognozi ishoda malignih bolesti ili preživljavanja nakon operativnih zahvata. Glavni nedostatak neuronskih mreža je relativno spor i zahtjevan proces učenja modela, odnosno optimizacije težinskih faktora nasuprot "jednostavnijih" metoda, kao i nedostatak uvida u strukturu podataka.

Za mnoge metode strojnog učenja koje se koriste u medicinskom odlučivanju nužno je dobro razlučivanje mogućih pogrješki koje mogu nastati u procesu odlučivanja. Metoda strojnog učenja - algoritam vektora potpore (SVM, prema engl. *support vector machines*) se u kontroli granica između lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata odlučivanja pokazala boljom od umjetnih neuronskih mreža. To je metoda za izvođenje funkcija iz skupa primjera za učenje koja do sada još nije korištena kod bolesnika s AIM. Za razliku od umjetnih neuronskih mreža, ova metoda učenja nije osjetljiva na «pretjerano učenje» i «lošu generalizaciju» koje su moguće prilikom korištenja neuronskih mreža u medicinskom odlučivanju [139-141].

Modaliteti predikcije bolesnika u akutnoj fazi infarkta miokarda modelima temeljenim na metodama strojnog učenja dosadašnjim istraživanjima nisu jasno definirani. Ne mogu se predvidjeti rezultati sinergističkog djelovanja poznatih čimbenika rizika i vrsnoće medicinske skrbi. Nema definicije veličine najmanje potrebne baze podataka za testiranje prediktivnog modela, a nije niti sasvim jasno koji model kada koristiti i treba li pri tome upotrebljavati kliničke ili administrativne podatke.

2. Cilj istraživanja

2.1. Hipoteza

Međudjelovanja čimbenika rizika, kliničke slike i primijenjenih lijekova tijekom bolničke faze liječenja AIM različita su u skupinama preživjelih bolesnika i kod bolesnika sa smrtnim ishodom.

2.2. Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja je stvaranje praktički uporabljivoga modela za procjenu kratkoročnog ishoda AIM, analizom međudjelovanja čimbenika rizika, kliničke slike i primijenjenih lijekova pomoću tradicionalne statistike i uporabe sustava strojnog učenja.

Temeljno je pitanje može li se utvrditi bitna razlika u rizičnom profilu dviju skupina bolesnika s AIM: onih koji su umrli tijekom bolničkog liječenja i onih koji su preživjeli.

Provedba takvoga modela u okružju županijske bolnice trebala bi poslužiti kao pomoć u klasifikaciji rizika i donošenju najbolje odluke o strategiji zbrinjavanja budućih bolesnika s AIM. Identifikacijom bolesnika visokog rizika već kod prijema i drukčijom organizacijom medicinske skrbi koja bi uključivala strategiju liječenja perkutanom koronarnom intervencijom u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, mogao bi se poboljšati ishod liječenja AIM.

3. Ispitanici i postupci

3.1. Okružje

Bjelovarsko-bilogorska županija (BBŽ) nalazi se u istočnom dijelu grupe županija središnje Hrvatske. Grad Bjelovar, središte Županije, udaljen je cestovno nepunih 90 kilometara od glavnog grada. S površinom od 2.636,67 km^2 (4,7% površine Hrvatske) i 133.084 stanovnika, BBŽ je jedna od županija srednje veličine. Stanovništvo je unutar Županije izrazito nejednako raspoređeno, a prosječna gustoća naseljenosti je gotovo dvostruko manja od prosjeka kontinentalne Hrvatske i iznosi 50,18 stanovnika po 1 km^2.

Opća bolnica Bjelovar (OB Bjelovar), osnovana je 1845. g. i jedina je bolnica za liječenje akutnih bolesti u BBŽ. Bolnica pruža sekundarnu razinu zdravstvene zaštite s 337 postelja. Djelatnost za interne bolesti OB Bjelovar osnovana je 1925. g., a raspolaže s 76 postelja. Koronarna intenzivna skrb sastavni je dio Djelatnosti za interne bolesti koji je osnovan 1974. g. i raspolaže s pet kreveta. U Kardiološkom laboratoriju, odnosno Jedinici za neinvazivnu i funkcionalnu dijagnostiku srčanožilnih bolesti, od osnutka, 1975. g., do kraja ožujka 2007. g. učinjeno je preko 38.000 kardioloških dijagnostičkih pretraga [142].

Većina bolesnika se na bolničko liječenje se upućuje nakon pregleda u hitnoj medicinskoj pomoći ili po pregledu liječnika obiteljske medicine. Manji broj bolesnika dolazi na pregled bez uputnice, direktno u hitne ambulante odjela.

3.2. Ispitanici

Da bi se razmotrili za uključenje, ispitanici su morali biti bolnički liječeni radi AIM u Djelatnosti za interne bolesti OB Bjelovar. U istraživanje su uključeni svi bolesnici s AIM liječeni u razdoblju od 1. srpnja 1996. do 31. prosinca 2000. g.

U retrospektivnom istraživanju iz povijesti bolesti prikupljeni su ciljani demografski, anamnestički, laboratorijski i klinički podaci (varijable), kao i podaci o liječenju i to:

- konačna dijagnoza AIM;
- ishod akutne faze bolničkog liječenja: preživljenje i smrtni ishod;
- obilježja bolesnika – kardiovaskularni čimbenici rizika: demografska obilježja (dob i spol), navika pušenja, klinički i laboratorijski nalazi (AH, dijabetes, vrijednosti masnoća u serumu – ukupan kolesterol, HDL, LDL i trigliceridi), anamnestički podaci o AP, preboljelom infarktu miokarda, preboljelom moždanom udaru i aterosklerotskoj bolesti u obitelji (infarkt, moždani udar, periferna vaskularna bolest roditelja i/ili braće do dobi od 65 godina);
- razina i dinamika vrijednosti kreatin kinaze u serumu (kod dolaska i maksimalne vrijednosti tijekom liječenja);
- klinička klasifikacija stupnjevana prema Killipu [127] kod prijema, nakon 24 sata od prijema i kod preživjelih bolesnika pri otpustu;
- značajni poremećaji ritma nastali u fazi reperfuzije i nakon faze reperfuzije: akutno nastala atrijska fibrilacija ili undulacija (AF), supraventrikulska tahikardija koja zahtijeva terapiju, ventrikulska tahikardija (VT) i ventrikulska fibrilacija (VF) koja zahtijeva kardioverziju i/ili intravenoznu primjenu antiaritmika i atrioventrikularni blok III. stupnja (totalni AV blok);
- parenteralna primjena lijekova: fibrinolitička terapija streptokinazom (uz procjenu učinka mjerenjem rezolucije elevirane ST-spojnice u EKG-u u milimetrima nakon 24-36 sati od primijenjenog lijeka), heparin (nefrakcionirani ili niskomolekularni), antiaritmici (lidokain i amiodaron), dopamin, dobutamin, nitrati;
- rezultati ergometrijskog testiranja: postignuto opterećenje mjereno metaboličkim ekvivalentom (MET, prema engl. *metabolic equivalent*), dodatni signifikantni znaci koronarne insuficijencije verificirani

promjenama ST-spojnice u EKG-u u milimetrima, nastanak i učestalost poremetnje ritma tijekom testiranja;

- terapija kod otpusta bolesnika: ASK, beta-blokatori, ACE inhibitori i statini.

Kako bi se izbjegla višestruka analiza podataka jednih te istih ispitanika, u razmatranje su uvršteni samo bolesnici koji su prvi put liječeni u bolnici tijekom promatranog razdoblja. Zato su ispitanici koji su zadovoljili kriterije za uključivanje postali neprikladni za istraživanje ako su u razdoblju istraživanja bili ponovno liječeni radi AIM.

Sastavljena skupina ispitanika se, ovisno o ishodu akutne faze bolničkog liječenja, podijelila u dvije skupine (preživjeli i umrli), a metodama statističke analize testirali su se hipoteza i ciljevi istraživanja.

Navedene varijable čine medicinske podatke nastale tijekom rutinskog liječenja bolesnika AIM. Podatci za potrebe istraživanja bili su prikupljeni u skladu s etičkim i bioetičkim principima, uz zaštitu tajnosti radi osiguranja privatnosti ispitanika. Istraživanje je odobreno odlukama Etičkog povjerenstva OB Bjelovar od 23. travnja 2003. g. i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od 15. svibnja 2003. g.

3.3. Definicije

Dijagnoza AIM utvrđena je prema definiciji Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature iz 1979. g. [58].

Klasifikacija AIM utvrđena je prema kriterijima MKB-X [60], koja je u Republici Hrvatskoj u rutinskoj primjeni od 1995. g.

Vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-a i triglicerida izmjerene su automatskim analizatorom tvrtke Olympus AU 640 na sljedeći način:

- fotometrija s kolesterol-oksidazom (CHOD-PAP metoda) za ukupan kolesterol;

- enzim imuno-inhibicijska metoda za HDL;
- fotometrija s glicerofosfat-oksidazom (GPO-PAP metoda) za trigliceride.

Vrijednost LDL-a određena je računski [63], temeljem vrijednosti ostalih masnoća, po formuli prema Friedwald-u: LDL = ukupni kolesterol – HDL – (trigliceridi/2,2). Hiperlipidemija je dijagnosticirana ukoliko je bolesnik već imao postavljenu dijagnozu, bio na terapiji hipolipemicima ili je imao povišene vrijednosti masnoća. Vrijednosti ukupnog kolesterola ≥5 mmol/L smatrane su povišenim ukupnim kolesterolom, a vrijednosti LDL ≥3 mmol/L smatrane su povišenim LDL. Sniženim su smatrane vrijednosti HDL <1 mmol/L za muškarce i <1,2 mmol/L za žene. Vrijednosti triglicerida ≥2 mmol/L smatrane su povišenim [85].

Pacijentima je postavljena dijagnoza kao hipertoničarima ako su u anamnezi imali pozitivan podatak o AH ili ukoliko su tri ili više mjerenja AT tijekom bolničkog liječenja bila viša od 140/90 mm Hg [99].

Među pušače su bili ubrojani pacijenti koji su pušili cigarete za vrijeme razdoblja istraživanja, kao i oni pacijenti koji su pušili mjesec dana prije prijema u bolnicu radi AIM.

Dijabetes je ustanovljen kod pacijenata koji su imali pozitivan anamnestički podatak o šećernoj bolesti ili su tijekom bolničkog liječenja zahtijevali primjenu dijabetičke ishrane, inzulina ili oralnih hipoglikemika, uz pozitivne dijagnostičke kriterije za dijabetes [143].

Kreatin kinaza u serumu (CK) je dugotrajan, ali relativno nespecifičan marker nekroze miokarda. Enzim je prvi put opisan 1934. g. i u rutinsku kliničku primjenu uveden tek 25 godina kasnije [144]. Vrijednost CK određena je pomoću automatskog analizatora Olympus AU 640 i to fotometrijom UV, IFCC metoda na temperaturi od 30° Celzijusa. Normalne vrijednosti za muškarce iznosile su 19-107 mmol/L, a za žene 18-80 mmol/L. U istraživanje su uključena početna i najviša izmjerena vrijednost tijekom bolničkog liječenja.

Težina zatajivanja srca stupnjevana je prema ljestvici po Killipu [93,126] kod dolaska, nakon prva 24 sata od prijema i prilikom otpusta preživjelih bolesnika.

Liječenje bolesnika s AIM provedeno je medikamentnom terapijom sukladnom smjernicama ESC iz 1996. g. [55]. U najvećem broju slučajeva bolesnici su u Jedinici koronarne intenzivne skrbi županijske bolnice boravili tijekom prva tri dana liječenja, zatim je slijedio boravak u Postkoronarnoj skrbi do normalizacije vrijednosti CK, a obično od 6. dana liječenja do otpusta (najčešće 12 do 14 dana) bolesnici su boravili na odjelu.

O primjeni fibrinolitičke terapije streptokinazom u bolesnika sa STEMI odlučivao je dežurni internista. Učinak fibrinolitičkog liječenja procijenjen je mjerenjem postotka devijacije ST-spojnice u milimetrima u odvodu EKG-a u kojem su prisutne najveće promjene, po metodi „single-lead STR“ (prema engl. *resolution of the single of ST-segment elevation*) koju su opisali te validirali Schroder i suradnici [145]. Rezolucija ST-spojnice bila je mjerena na EKG-u snimljenom prilikom prijema u bolnicu i onom nakon 24-36 sati od primjene streptokinaze. Kod ispitanika s infarktom prednje stijenke analizirani su samo odvodi s elevacijom ST-spojnice. Elevacija ST-spojnice definirana je kao elevacija ≥1 mm u smjeru koji prati QRS-kompleks. Kod infarkta donje stijenke u obzir se uzimala razlika između elevirane ST-spojnice u jednom odvodu (D2, D3, aVF, V5 ili V6) ili, ukoliko su promjene bile izraženije, denivelacija ST-spojnice u jednom od odvoda (V1 do V4).

O indikaciji za provedbu jednokratnog testa s niskim opterećenjem odlučivao je ordinirajući liječnik. Testiranje opterećenjem provedeno je obično dan prije otpusta bolesnika do nastupa jednog od sljedećeg:

- postignutog stupnja opterećenja 4-5 MET;
- srčane frekvencije od 120 do 130/min ili 70% od maksimalno predviđene frekvencije za dob;
- klinički ili elektrokardiografski znaci blažeg stupnja angine ili zaduhe;

- depresija ST-spojnice >2 mm u odnosu na početni EKG;
- pad arterijskog tlaka u opterećenju;
- značajni poremećaji ritma.

Postignuti stupanj opterećenja od 5 MET-a predstavlja najveći napor prilikom uobičajenih fizičkih aktivnosti nakon AIM za kojeg se očekuje snošljivost ispitanika [93]. Ishemijska depresija ST-spojnice definirana je u odnosu na početnu razinu ST-spojnice kao vodoravna ili silazna denivelacija nakon J-točke za 1 mm ili više, trajanja 80 msec tijekom tri uzastopne kontrakcije. Značajna elevacija ST-spojnice definirana je u odnosu na izoelektričku liniju PQ-spojnice kao nova ili dodatna elevacija J točke za 1 mm ili više s vodoravnim ili uzlaznim tijekom ST-spojnice nastalim tijekom testiranja, trajanja 80 msec, u dva ili više odvoda s Q-zupcima. Pad arterijskog tlaka u opterećenju definiran je kao pad sistoličkih vrijednosti tlaka za ≥10 mm Hg od vrijednosti tlaka u mirovanju ili ≥20 mm Hg od registriranih vrijednosti tlaka tijekom prethodnog stupnja opterećenja.

Učestalost ventrikulskih poremećaja ritma tijekom testa opterećenja definirana je modificiranim stupnjevanjem prema članku Jelineka, Lohrbauera i Lowna [146]:

- stupanj 0 – bez poremećaja ritma;
- stupanj A – pojedinačne ventrikulske ekstrasistole (VES) <3/min;
- stupanj B – izolirane pojedinačne VES >2/min;
- stupanj C – parovi VES, ventrikulska tahikardija;
- stupanj D – R/T fenomen.

Stupnjevi 0 i A smatrani su beznačajnom aritmijom, dok su stupnjevi B, C i D klasificirani kao značajne aritmije. Ventrikulske poremetnje ritma za vrijeme i nakon testiranja razmatrane su odvojeno od aritmija u mirovanju početkom testiranja.

3.4. Statistička obrada podataka

Podatci iz povijesti bolesti najprije su bili prikupljeni u Obrazac ispitanika liječenih od akutnog infarkta miokarda u OB Bjelovar. Zatim su u iz obrasca unesene varijable u elektronički zapis ispitanika u programu Microsoft Access. Kvantitativne varijable bile su izražene brojem, a za kvalitativne vrijednosti atributa koristile su se šifre.

Analiza podataka je obavljena uporabom analitičkih sustava STATISTICA for Windows, Weka i R [147-154].

Deskriptivna statistika podataka dobivenih prebrojavanjem obavljena je uporabom apsolutnih brojeva i relativnih frekvencija, a testiranje povezanosti vršeno je uporabom x^2-testa uz uporabu Yatesove korekcije za tablice 2×2.

Deskriptivna statistika za podatke dobivene mjerenjem vršena je uporabom metode pet točaka: minimum, prva kvartila (Q1), medijan, treća kvartila (Q3) i maksimum. Tome su još dodane dvije mjere: aritmetička sredina i standardna devijacija. Ovisno o raspodjeli dobivenih podataka korišteni su parametrijski, odnosno neparametrijski statistički testovi.

Kod analize preživljenja korištena je procjena preživljenja po Kaplan-Meieru te log-rank test. Ispitanici s vrijednostima za određeni parametar ispod ili jednak medijanu uspoređivani su s ispitanicima čije su vrijednosti tog parametra bile iznad medijana.

Konstrukcija klasifikatora koji pokušavaju predvidjeti preživljenje ili smrtan ishod ispitanika tijekom boravka u bolnici izvršena je uporabom analitičkog sustava Weka [150].

Raščlamba ispitanika u podskupine s različitim preživljenjem izvršena je uporabom party programa unutar analitičkog sustava R [154].

Svi primijenjeni statistički testovi bili su dvosmjerni. P vrijednosti manje ili jednake 0,05 smatrane su statistički značajnima.

4. Rezultati

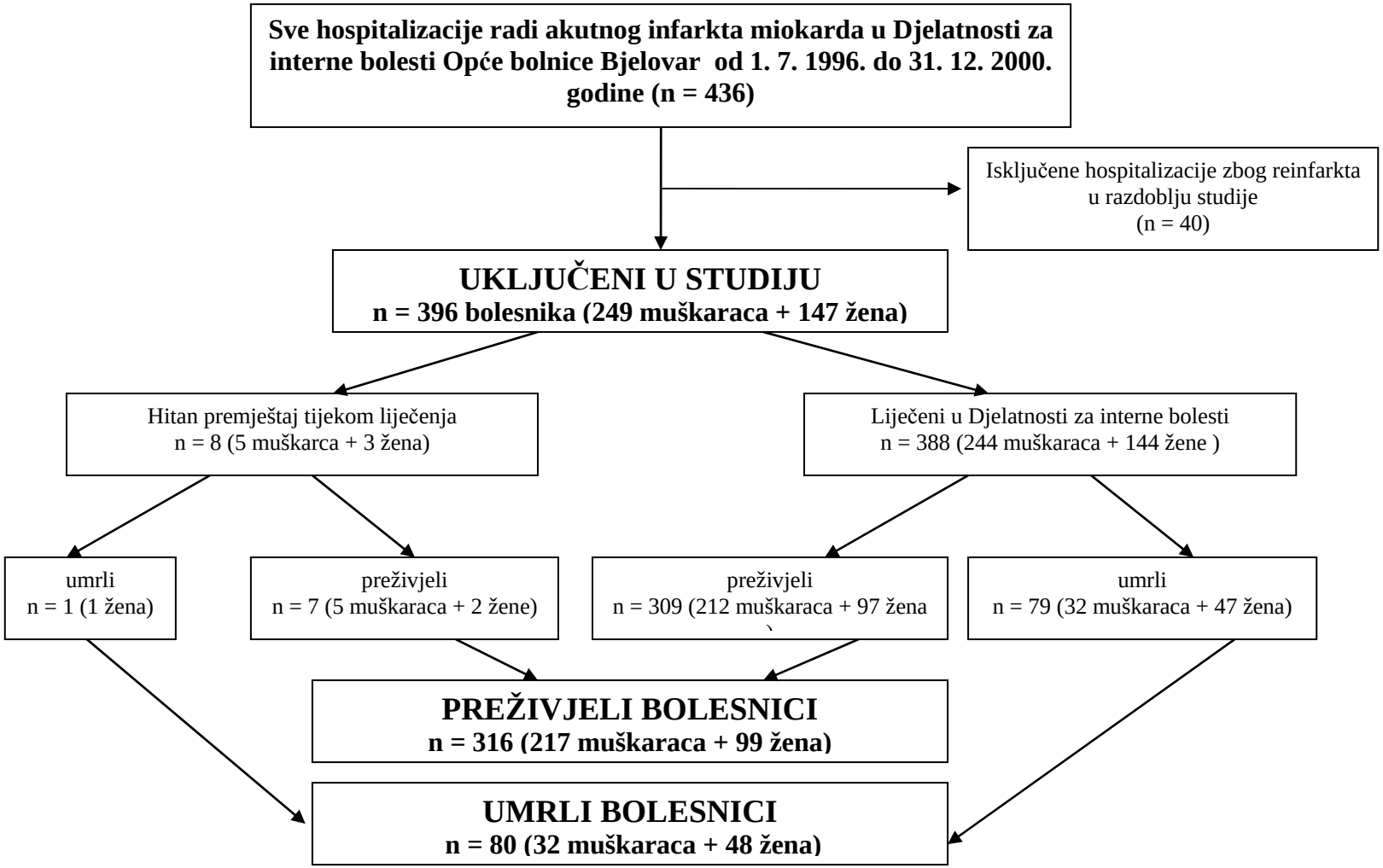
4.1. Protok ispitanika kroz istraživanje

Tijekom promatranog razdoblja ukupno je bilo hospitalizirano 436 ispitanika s AIM, pri čemu je iz istraživanja isključeno 40 ispitanika s reinfarktom, koji su u navedenom razdoblju već jednom bili bolnički liječeni zbog AIM (slika 6).

Od preostalih 396 ispitanika, hospitalizaciju je preživjelo 316 (79,8%), a umrlo je 80 ispitanika (20,2%). U prva 24 sata od prijema umrlo je 36 od 80 ispitanika (45,0%), a ostalih 44 ispitanika (55,0%) umrlo je nakon 24 sata od prijema.

4.2. Raspodjela ispitanika po konačnoj dijagnozi

Od 396 bolesnika uključenih u studiju konačna dijagnoza infarkta miokarda s Q-zupcem bila je registrirana kod 261 ispitanika (65,9%), a infarkta miokarda bez Q-zupca (non Q infarkt) kod 135 ispitanika (34,1%). Tablica 4 detaljnije opisuje raspodjelu ispitanika prema učestalosti konačne dijagnoze AIM.



Slika 6. Protok bolesnika kroz istraživanje.

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema učestalosti konačne dijagnoze infarkta miokarda.

Konačna dijagnoza infarkta miokarda	Ukupan broj	Postotak
Q donje stijenke	123	31,1%
Q prednje stijenke	121	30,6%
non Q	117	29,5%
nespecificiran	18	4,5%
Q ostale lokalizacije	17	4,3%
Svi ispitanici	396	100,0%

4.3. Kardiovaskularni čimbenici rizika

4.3.1. Raspodjela ispitanika po spolu

Od uključenih 396 ispitanika bilo je 249 muškaraca (62,9%) i 147 žena (37,1%). Tablica 5 opisuje raspodjelu ispitanika prema spolu, a tablica 6 prikazuje raspodjelu ispitanika prema spolu i preživljenju. Bolnički letalitet za muškarce iznosio je 12,9%, a za žene 32,7%.

Tablica 5. Raspodjela ispitanika po spolu.

Spol	Ukupan broj	Postotak
Žene	147	37,1%
Muškarci	249	62,9%
Ukupno	396	100,0%

Tablica 6. Raspodjela ispitanika po spolu i preživljenju.

Spol	Živi	Umrli
Žene	99 (67,3%)	48 (32,7%)
Muškarci	217 (87,1%)	32 (12,9%)
Ukupno	316 (79,8%)	80 (20,2%)

4.3.2. Životna dob ispitanika

Prosječna životna dob svih ispitanika, izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija, iznosila je 64,6 ± 11,8 godine. Kod muškaraca prosječna životna dob iznosila je 61,6 ± 11,8, a kod žena 69,7 ± 10,0 godina. Deskriptivnu statistiku metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije dobi ispitanika po spolu prikazuje tablica 7.

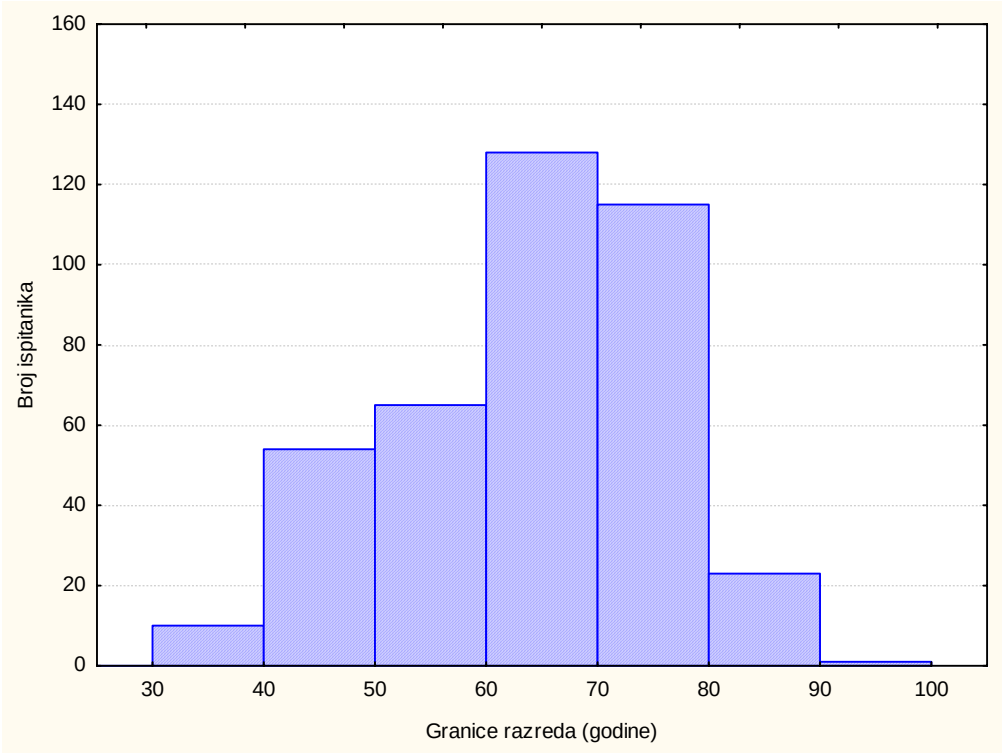
Tablica 7. Deskriptivna statistika dobi ispitanika po spolu.

Spol	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Muškarci	61,6	11,8	32	53	62	71	86
Žene	69,7	10,0	37	65	71	77	96
Svi ispitanici	64,6	11,8	32	57	67	73	96

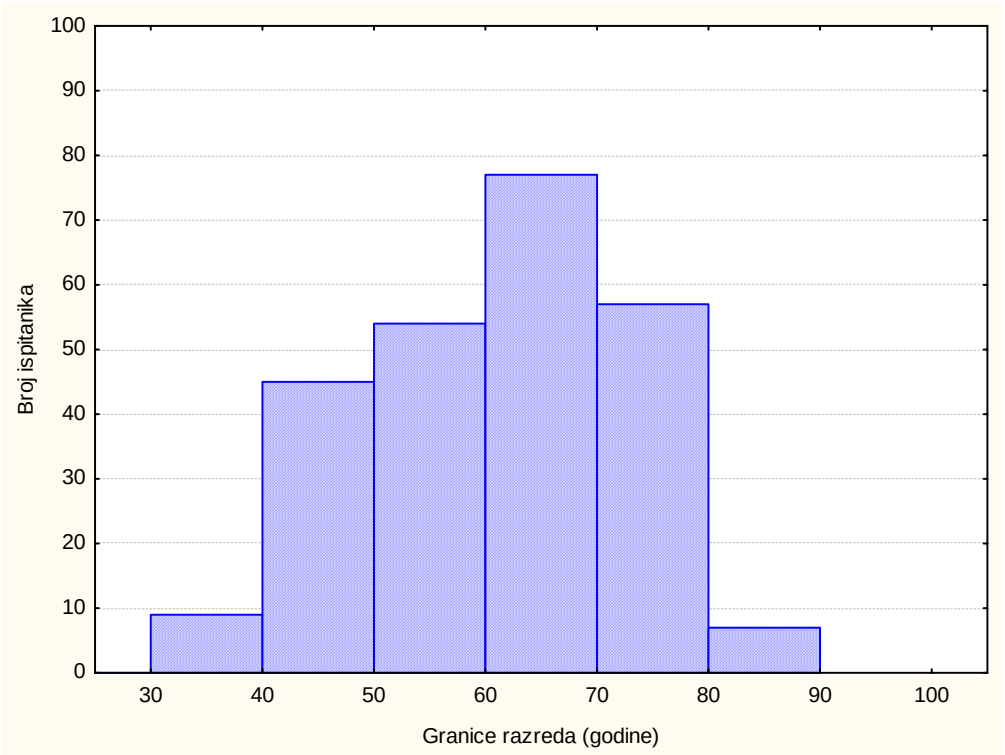
Umrli muškarci bili su u prosjeku 7 godina stariji od preživjelih, a umrle žene bile su prosječno 5 godina starije od skupine preživjelih. Prosječna dob obje skupine žena bila je veća od prosječne životne dobi muškaraca. Tablica 8 prikazuje deskriptivnu statistiku dobi ispitanika po spolu i preživljenju, a raspodjela dobi ispitanika ukupna i po spolu prikazana je na slikama 7, 8 i 9.

Tablica 8. Deskriptivna statistika dobi ispitanika po spolu i preživljenju.

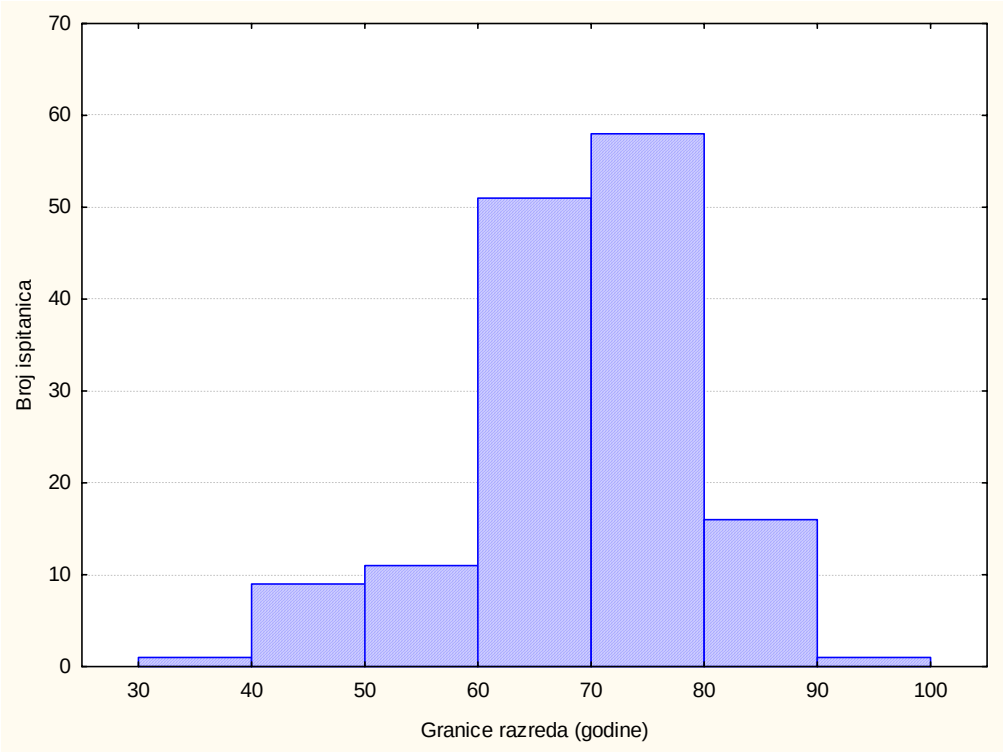
Spol i preživljenje	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Muškarci - živi	60,7	11,9	32	51	61	70	86
Muškarci - umrli	67,5	9,6	43	61	69	74	85
Žene - žive	68,0	10,3	37	63	70	75	86
Žene - umrle	73,4	8,4	54	68	73	78	96



Slika 7. Prikaz raspodjele dobi svih ispitanika uključenih u istraživanje.



Slika 8. Prikaz raspodjele dobi za muškarce uključene u istraživanje.



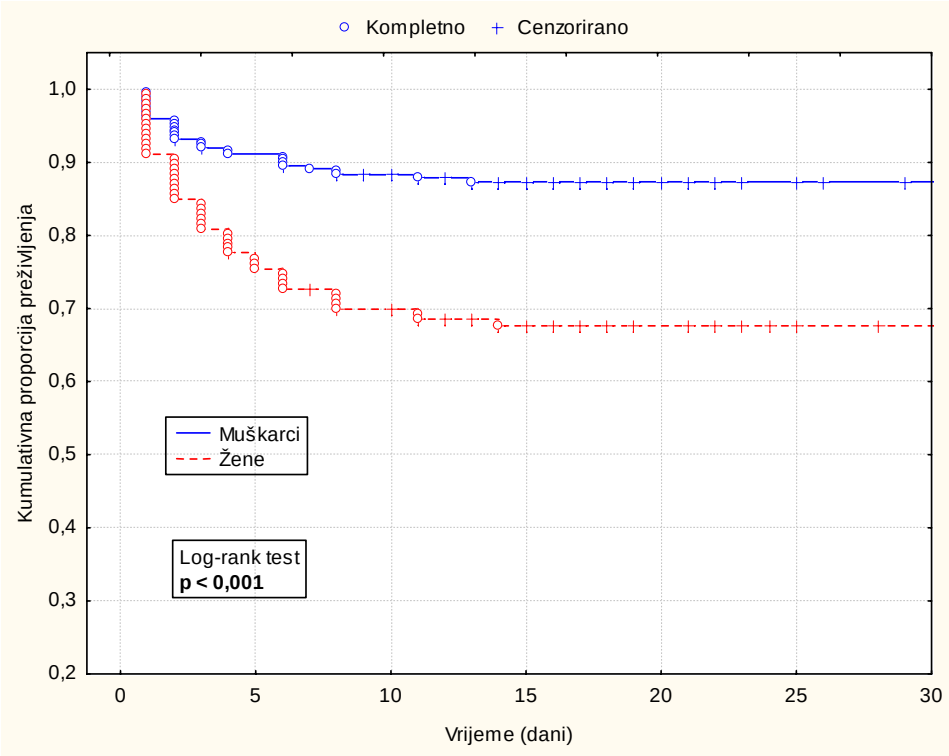
Slika 9. Prikaz raspodjele dobi za žene uključene u istraživanje.

Prosječna dob muškaraca bila je 8 godina niža nego kod žena, što predstavlja statistički značajnu razliku primjenom t-testa za nezavisne uzorke. Rezultat analize prikazan je na tablici 9. Na slici 10 uočava se statistički značajna razlika u preživljenju po spolu ispitanika koja je prikazana Kaplar-Meier postupkom i testirana log-rank testom.

Tablica 9. Usporedba dobi ispitanika s obzirom na spol.

Muškarci x ± sd	**Žene x ± sd**	**t-vrijednost**	**df**	**p**
61,6 ± 11,8*	69,7 ± 10,0	-7,0084	394	**<0,001**

* x ± sd = aritmetička sredina ± standardna devijacija

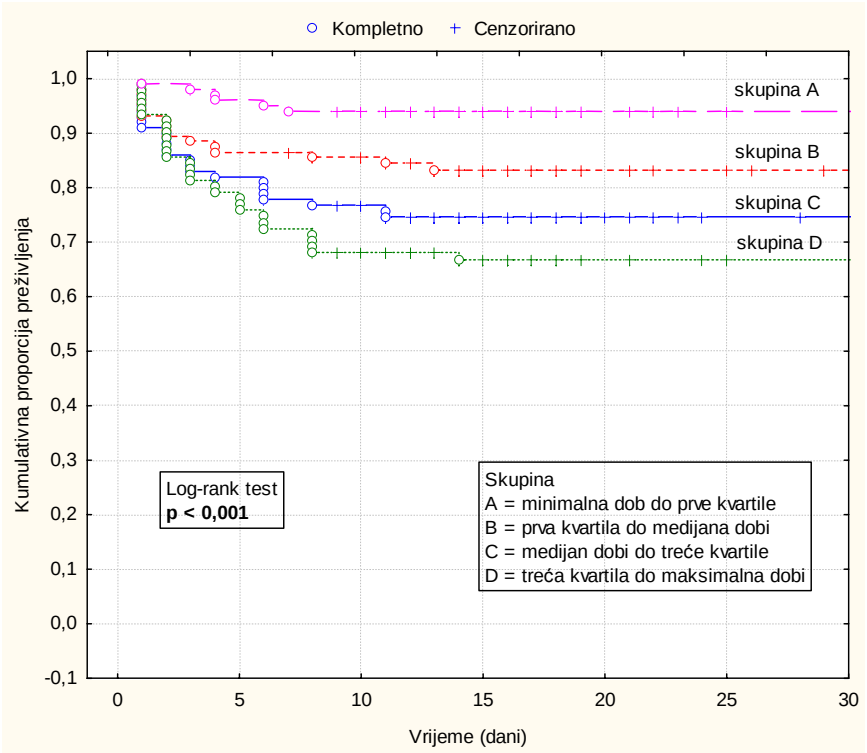


Slika 10. Preživljenje ispitanika s obzirom na spol.

Da bi dodatno istražili utjecaj dobi i spola na preživljenje, učinjene su još i analize preživljenja nakon što su svi ispitanici podijeljeni u 4 skupine prema kvartilama životne dobi:

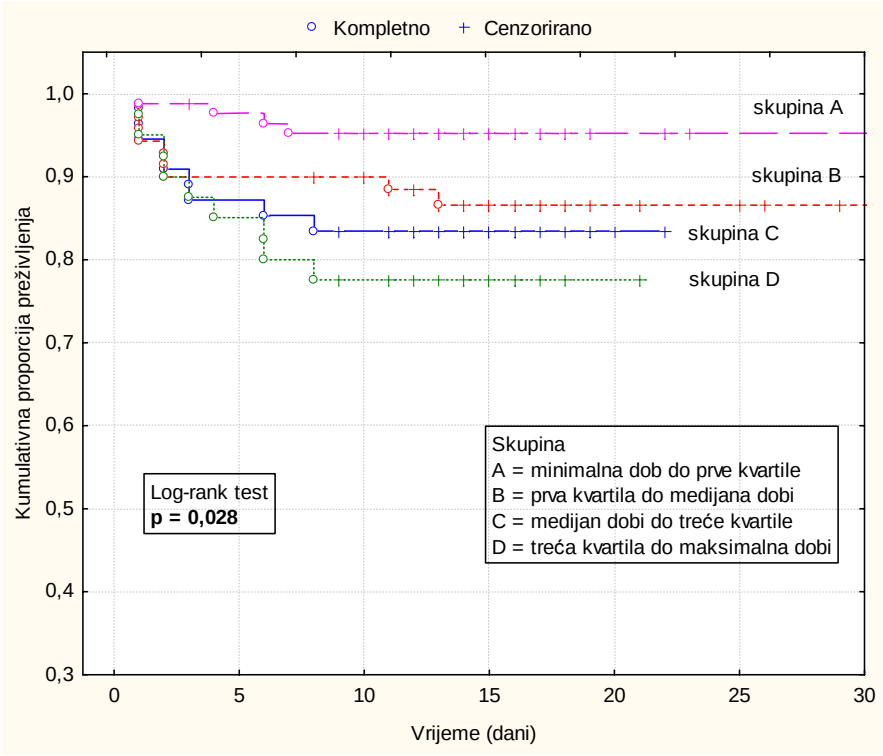
- skupina A – od minimalne dobi do prve kvartile (Q1);
- skupina B – od Q1 do medijana;
- skupina C – od medijana do treće kvartile (Q3);
- skupina D – od Q3 do maksimalne dobi.

Tako učinjena analiza preživljenja za sve ispitanike prikazana je Kaplan-Meier postupkom na slici 11. Analiza log-rank testom utvrdila je statistički značajne razlike između skupina.

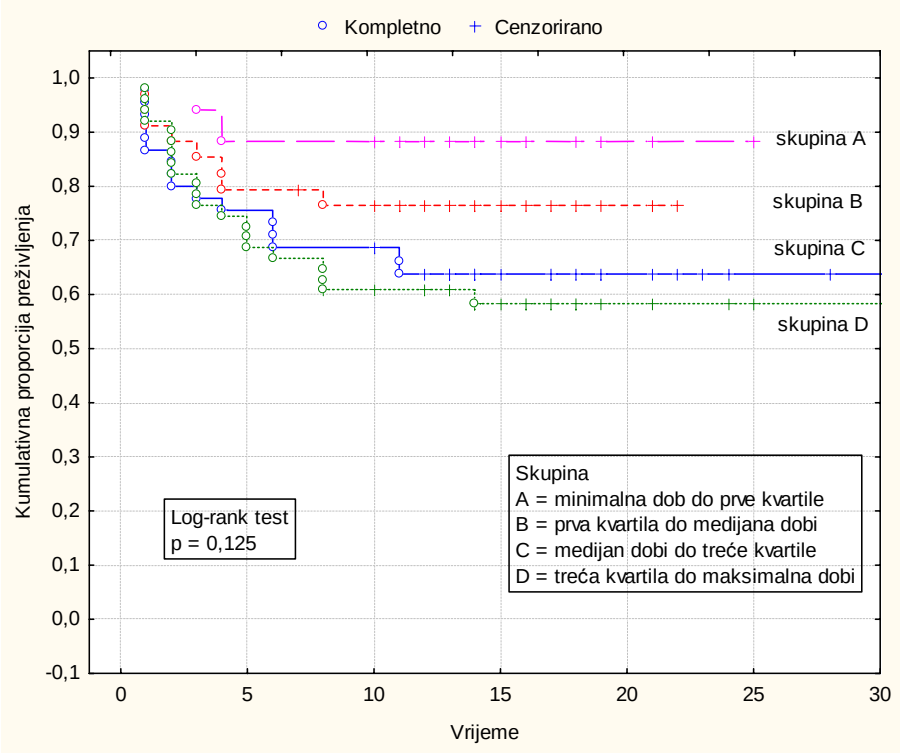


Slika 11. Preživljenje 4 skupine ispitanika podijeljenih prema kvartilama životne dobi.

Potom je učinjena i analiza skupina ispitanika po kvartilama dobi i spolu. Rezultati analize za muškarce (slika 12) ukazuju na statistički značajnu razliku između skupina, a prilikom analize u žena (slika 13) nije registrirana statistički značajna razlika testiranjem log-rank testom.



Slika 12. Preživljenje 4 skupine muškaraca podijeljenih prema kvartilama životne dobi.



Slika 13. Preživljenje 4 skupine žena podijeljenih prema kvartilama životne dobi.

Usporedbom dobi svih ispitanika u skupinama po spolu i preživljenju analizom varijance bila je utvrđena statistički značajna razlika. Rezultati su prikazani na tablici 10.

Tablica 10. Analiza varijance (ANOVA) za dob ispitanika po spolu i preživljenju.

SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
8348,506	3	2782,835	46869,61	392	119,565	23,275	**<0,001**

Rezultati usporedbe skupina bolesnika po spolu i preživljenju upotrebom HSD Turkey testa s korekcijom za nejednaku veličinu uzroka prikazani su na tablici 11. Statistički signifikantna razlika u dobi bila je registrirana usporedbom skupine preživjelih muškaraca s preživjelim ženama, te usporedbom skupine preživjelih muškaraca s umrlim ženama.

Tablica 11. Usporedba skupina ispitanika po spolu i preživljenju.

Dob	Muškarci - živi	Muškarci - umrli	Žene- žive	Žene - umrle
Muškarci - živi		0,065	**<0,001**	**<0,001**
Muškarci - umrli	0,065		0,998	0,132
Žene - žive	**<0,001**	0,998		0,070
Žene - umrle	**<0,001**	0,132	0,070	

4.3.3. Vrijednosti masnoća u serumu

Ukupan kolesterol bio je određen kod 347 ispitanika (87,6%), vrijednost HDL-a kod 279 ispitanika (70,5%), a LDL-a kod 270 ispitanika (68,2%). Vrijednosti triglicerida u serumu bile su određene kod 343 ispitanika (86,7%). U prva 24 sata od prijema vrijednosti masnoća u serumu bile su određene kod 272 od 347 ispitanika (78,4%).

Detaljan opis deskriptivne statistike vrijednosti masnoća za sve ispitanike i po spolu, izvršene metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije i prikazan je na tablicama 12, 13 i 14. Podaci za žive i umrle ispitanike opisani na isti način prikazani su na tablicama 15 i 16.

Tablica 12. Deskriptivna statistika vrijednosti masnoća u serumu za sve ispitanike.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Ukupni kolesterol	347	6,07	1,6	1,43	4,90	5,90	6,90	12,80
HDL	279	1,20	0,5	0,21	0,92	1,12	1,40	3,46
LDL	270	4,00	1,3	0,91	3,13	3,83	4,71	10,10
trigliceridi	343	1,90	1,4	0,28	1,07	1,54	2,17	12,50

Tablica 13. Deskriptivna statistika vrijednosti masnoća u serumu za muškarce.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Ukupni kolesterol	224	5,98	1,5	2,00	4,90	5,90	6,90	11,50
HDL	184	1,14	0,4	0,32	0,85	1,08	1,36	3,04
LDL	179	3,96	1,3	0,91	3,03	3,86	4,73	7,67
trigliceridi	222	1,95	1,5	0,28	1,03	1,58	2,22	12,50

Tablica 14. Deskriptivna statistika vrijednosti masnoća u serumu za žene.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Ukupni kolesterol	123	6,22	1,7	1,43	5,18	6,10	7,21	12,80
HDL	95	1,33	0,5	0,21	1,02	1,20	1,56	3,46
LDL	91	4,07	1,5	1,32	3,25	3,80	4,70	10,10
trigliceridi	121	1,81	1,2	0,46	1,11	1,49	2,07	9,83

Tablica 15. Deskriptivna statistika vrijednosti masnoća u serumu za preživjele ispitanike.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Ukupni kolesterol	301	6,09	1,5	1,43	5,10	6,00	6,90	11,50
HDL	243	1,18	0,4	0,32	0,89	1,12	1,39	3,46
LDL	234	4,03	1,2	1,40	3,21	3,86	4,71	8,43
trigliceridi	297	1,92	1,4	0,28	1,07	1,53	2,20	12,50

Tablica 16. Deskriptivna statistika vrijednosti masnoća u serumu za umrle ispitanike.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Ukupni kolesterol	46	5,89	2,1	2,00	4,30	5,55	7,30	12,80
HDL	36	1,33	0,6	0,21	0,99	1,25	1,54	2,86
LDL	36	3,76	1,9	0,91	2,67	3,39	4,72	10,10
trigliceridi	46	1,81	1,4	0,47	1,09	1,56	2,03	9,83

Vrijednosti HDL-a u serumu kod muškaraca bile su značajno niže u odnosu na žene prilikom testiranja t-testom za nezavisne uzorke (tablica 17) i uporabom Mann-Whitney U testa (tablica 18). Vrijednosti ostalih masnoća u serumu između muškaraca i žena nisu različite.

Tablica 17. Usporedba vrijednosti masnoća u serumu između muškaraca i žena.

Varijabla	N muškarci	x ± sd muškarci	N žene	x ± sd žene	t-vrijednost	df	p
Ukupni kolesterol	224	5,98 ± 1,5	123	6,22 ± 1,7	-1,336	345	0,183
HDL	**184**	**1,14 ± 0,4**	**95**	**1,33 ± 0,5**	**-3,290**	**277**	**0,001**
LDL	179	3,96 ± 1,3	91	4,07 ± 1,5	-0,631	268	0,529
trigliceridi	222	1,95 ± 1,5	121	1,81 ± 1,2	0,889	341	0,375

Tablica 18. Usporedba vrijednosti masnoća u serumu obzirom na spol ispitanika

Varijabla	N muškarci	N žene	Suma rangova muškarci	Suma rangova žene	U	Z	p
Ukupni kolesterol	224	123	37852,50	22525,50	12652,50	-1,257	0,209
HDL	**184**	**95**	**23621,50**	**15438,50**	**6601,50**	**-3,349**	**0,001**
LDL	179	91	24095,50	12489,50	7985,50	-0,262	0,793
trigliceridi	222	121	38459,50	20536,50	13155,50	0,314	0,754

Tablica 19. Usporedba vrijednosti masnoća u serumu između preživjelih i umrlih ispitanika.

Varijabla	N živi	x ± sd živi	N umrli	x ± sd umrli	t-vrijednost	df	p
Ukupni kolesterol	301	6,09 ± 1,5	46	5,89 ± 2,1	0,825	345	0,410
HDL	243	1,18 ± 0,4	36	1,33 ± 0,6	-1,758	277	0,080
LDL	234	4,03 ± 1,2	36	3,76 ± 1,9	1,147	268	0,253
trigliceridi	297	1,92 ± 1,4	46	1,81 ± 1,4	0,483	341	0,629

Između preživjelih i umrlih bolesnika nisu bile registrirane statistički značajne razlike bilo uporabom t-testa za nezavisne uzorke (tablica 19) ili Mann-Whitney U testa (tablica 20).

Tablica 20. Usporedba vrijednosti masnoća u serumu obzirom na preživljenje.

Varijabla	N živi	N umrli	Suma rangova živi	Suma rangova umrli	U	Z	p
Ukupni kolesterol	301	46	53171,50	7206,50	6125,50	1,259	0,288
HDL	243	36	33216,00	5844,00	3570,00	-1,780	0,075
LDL	234	36	32467,00	4118,00	3452,00	1,743	0,081
trigliceridi	297	46	51253,50	7742,50	6661,50	0,271	0,787

Učinjena je i analiza varijance (ANOVA) za usporedbu vrijednosti masnoća u serumu prema spolu i preživljenju (tablica 21). Statistički značajne razlike utvrđene za vrijednosti ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a, varijabli koje su potom i dodatno testirane.

Tablica 21. Analiza varijance za vrijednosti masnoća u serumu prema spolu i preživljenju.

Varijabla	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
Ukupni kolesterol	21,8	3	7,26	834	343	2,4	2,983074	**0,031**
HDL	2,6	3	0,87	57	275	0,2	4,230024	**0,006**
LDL	14,4	3	4,80	458	266	1,7	2,787285	**0,041**
trigliceridi	2,0	3	0,66	702	339	2,1	0,319530	0,811

Uporabom HSD Tukey testa s korekcijom za nejednaku veličinu uzoraka nisu utvrđene statistički značajne razlike između skupina ispitanika po spolu i preživljenju niti prema vrijednostima ukupnog kolesterola (tablica 22), HDL-a (tablica 23) i LDL-a (tablica 24).

Tablica 22. Usporedba skupina ispitanika po spolu i preživljenju prema vrijednosti ukupnog kolesterola.

Ukupni kolesterol	Muškarci - živi	Muškarci - umrli	Žene - žive	Žene - umrle
Muškarci - živi		0,218	0,915	0,894
Muškarci - umrli	0,218		0,141	0,074
Žene - žive	0,951	0,141		0,979
Žene - umrle	0,894	0,074	0,979	

Tablica 23. Usporedba skupina ispitanika po spolu i preživljenju prema vrijednosti HDL-a.

HDL	Muškarci - živi	Muškarci - umrli	Žene - žive	Žene - umrle
Muškarci - živi		1,000	0,184	0,111
Muškarci - umrli	1,000		0,808	0,308
Žene - žive	0,184	0,808		0,683
Žene - umrle	0,111	0,308	0,683	

Tablica 24. Usporedba skupina ispitanika po spolu i preživljenju prema vrijednosti LDL-a.

LDL	Muškarci - živi	Muškarci - umrli	Žene - žive	Žene - umrle
Muškarci - živi		0,176	1,000	0,976
Muškarci - umrli	0,176		0,184	0,088
Žene - žive	1,000	0,184		0,971
Žene - umrle	0,976	0,088	0,971	

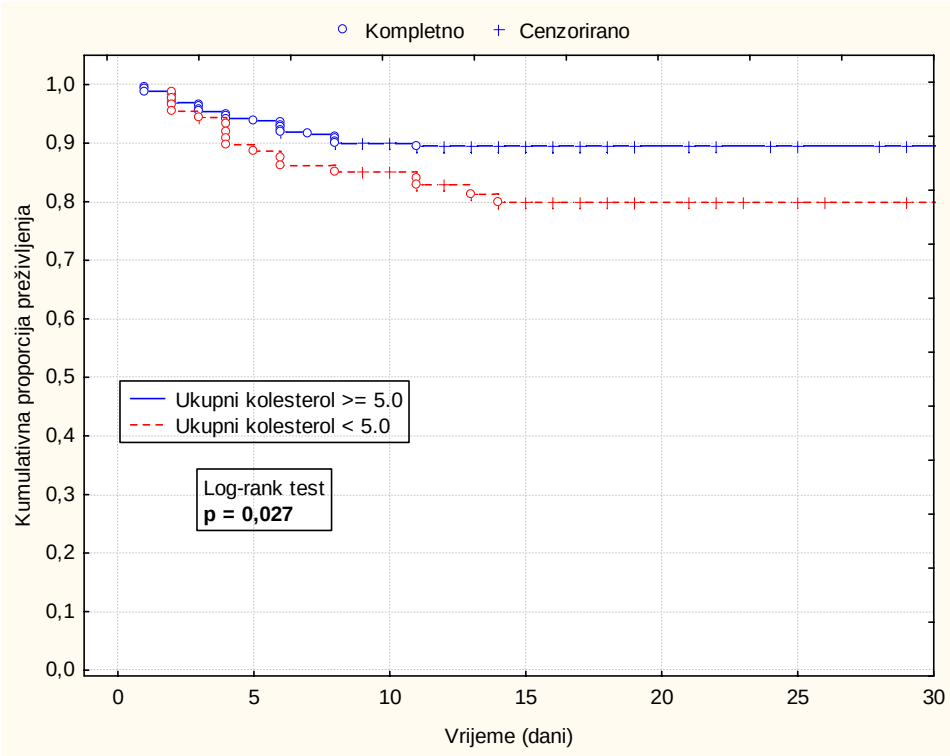
Tablica 25. Usporedba ispitanika s povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola po spolu i preživljenju.

Spol	Ishod	Ukupni kolesterol < 5 mmol/L	Ukupni kolesterol ≥ 5 mmol/L	Ukupno
Muškarci	ŽIVI	53 (25,4%)	156 (74,6%)	209 (69,4%)
	UMRLI	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (32,6%)
	Ukupno	63 (28,1%)	161 (71,9%)	224
Žene	ŽIVE	17 (18,5%)	75 (81,5%)	92 (30,6%)
	UMRLE	8 (25,8%)	23 (74,2%)	31 (67,4%)
	Ukupno	25 (20,3%)	98 (79,7%)	123
Svi		88	259	347

(x^2 = 2,16, df = 1, p = 0,142) – po spolu;
(x^2 = 4,51, df = 1, **p = 0,034**) – po preživljenju

Uporabom x^2 testa u analizi učestalosti povišenih vrijednosti ukupnog kolesterola (≥5 mmol/L) po spolu nije se utvrdila statistički signifikantna razlika.

Analizom ispitanika po preživljenju u skupinama ovisno o povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola utvrđena je statistički značajna razlika uporabom x^2 testa (tablica 25). Log-rank test pokazuje statistički signifikantnu razliku u preživljenju ispitanika s obzirom na razinu ukupnog kolesterola (slika 14).



Slika 14. Preživljenje ispitanika s obzirom na razinu ukupnog kolesterola.

Prilikom analize učestalosti sniženih vrijednosti HDL-a (< 1 mmol/L za muškarce i <1,2 mmol/L za žene) u skupinama bolesnika niti prema spolu, niti po preživljenju nije se utvrdila statistički signifikantna razlika uporabom x^2 testa (tablica 26). Log-rank test nije utvdio statistički signifikantnu razliku u preživljenju bolesnika s obzirom na razinu HDL-a (slika 15).

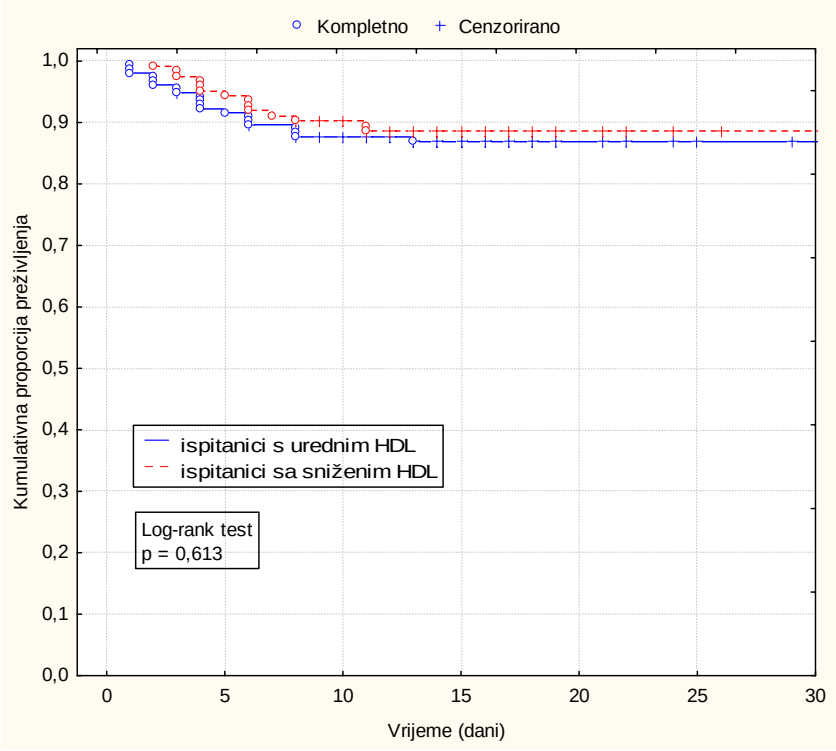
Tablica 26. Usporedba ispitanika sa sniženim vrijednostima HDL-a po spolu i preživljenju.

Spol	Ishod	normalni HDL	sniženi HDL*	Ukupno
Muškarci	ŽIVI	99 (57,9%)	72 (42,1%)	171 (70,4%)
	UMRLI	6 (46,2%)	7 (53,9%)	13 (36,1%)
	Ukupno	105 (57,1%)	79 (42,9%)	184
Žene	ŽIVE	35 (48,6%)	37 (51,4%)	72 (29,6%)
	UMRLE	15 (65,2%)	8 (34,8%)	23 (63,9%)
	Ukupno	50 (52,6%)	45 (47,4%)	95
Svi		155	124	279

* granica normale HDL <1 mmol/L za muškarce i <1,2 mmol/L za žene

(x^2 = 0,34, df = 1, p = 0,563) – po spolu

(x^2 = 0,01, df = 1, p = 0,940) – po preživljenju



Slika 15. Preživljenje ispitanika s obzirom na razinu HDL-a.

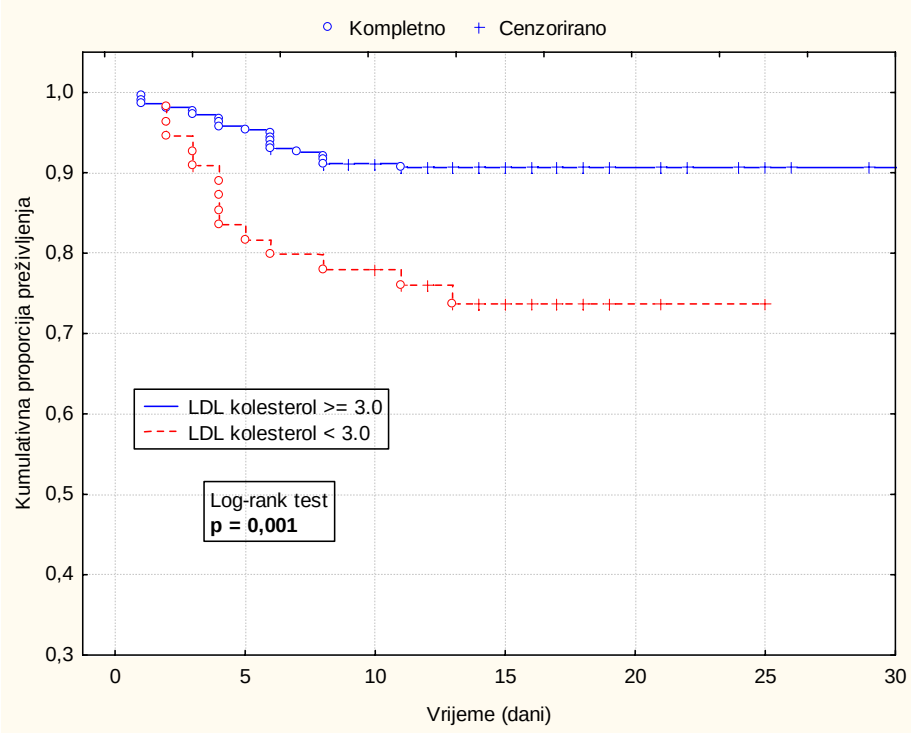
Učestalost povišenog LDL-a (≥3 mmol/L), kao i vrijednost ukupnog kolesterola, pokazala se statističkim značajnom uporabom x^2 testa samo kod analize prema preživljenju (tablica 27). Log-rank test utvrdio je statistički signifikantnu razliku u preživljenju bolesnika s obzirom na razinu HDL-a (slika 16).

Tablica 27. Usporedba ispitanika s povišenim vrijednostima LDL-a po spolu i preživljenju.

Spol	**Ishod**	**LDL < 3 mmol/L**	**LDL ≥ 3 mmol/L**	**Ukupno**
Muškarci	ŽIV	33 (19,9%)	133 (80,1%)	166 (70,9%)
	UMRLI	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13 (36,1%)
	Ukupno	41 (22,9%)	138 (77,1%)	179
Žene	ŽIVE	8 (11,8%)	60 (88,2%)	68 (29,1%)
	UMRLE	6 (26,1%)	17 (73,9%)	23 (63,9%)
	Ukupno	14 (15,4%)	77 (84,6%)	91
Ukupno svi		55	215	270

(x^2 = 1,67, df = 1, p = 0,197) – po spolu

(x^2 = 7,51, df = 1, **p = 0,006**) – po preživljenju



Slika 16. Preživljenje ispitanika s obzirom na razinu LDL-a.

4.3.4. Ostali kardiovaskularni čimbenici rizika

Učestalost AH, pušenja, dijabetesa, preboljelog infarkta miokarda, preboljelog moždanog udara, AP i pozitivne obiteljske anamneze za aterotrombotske bolesti prikazana je na tablici 28. Najčešće registrirani rizični čimbenici su AH koja je prisutna kod svakog drugog bolesnika, te dijabetes i navika pušenja koji su prisutni kod gotovo svakog četvrtog ispitanika.

Tablica 28. Učestalost čimbenika rizika u svih ispitanika.

ČIMBENIK RIZIKA	DA	NE	UKUPNO
Arterijska hipertenzija	187 (47,2%)	209 (52,8%)	396
Pušenje	87 (22,0%)	309 (78,0%)	396
Šećerna bolest	99 (25,0%)	297 (75,0%)	396
Preboljeli infarkt miokarda	20 (5,1%)	376 (94,9%)	396
Preboljeli moždani udar	27 (6,8%)	369 (93,2%)	396
Angina pektoris	65 (16,4%)	331 (83,6%)	396
Pozitivna obiteljska anamneza za aterotrombotske bolesti	25 (6,3%)	371 (93,7%)	396

Razlike između učestalosti pojedinih čimbenika rizika ovisno o spolu utvrđene su x^2 testom i prikazane na tablici 29, a ovisno o preživljenju na tablici 30. Ispitanice ženskog spola značajno češće su imale registriranu AH, dijabetes i pozitivan anamnestički podatak o preboljelom moždanom udaru, dok su muškarci češće bili pušači. U skupini preživjelih bolesnika bila je otkrivena veća učestalost AH i pušenja, a prilikom analize učestalosti ostalih čimbenika rizika nisu utvrđene statističke značajne razlike.

Utjecaj AH i pušenja na preživljenje vidljiv je na slikama 17 i 18, u kojima su Kaplan-Meier postupkom prikazane i log-rank testom testirane razlike između skupina ispitanika.

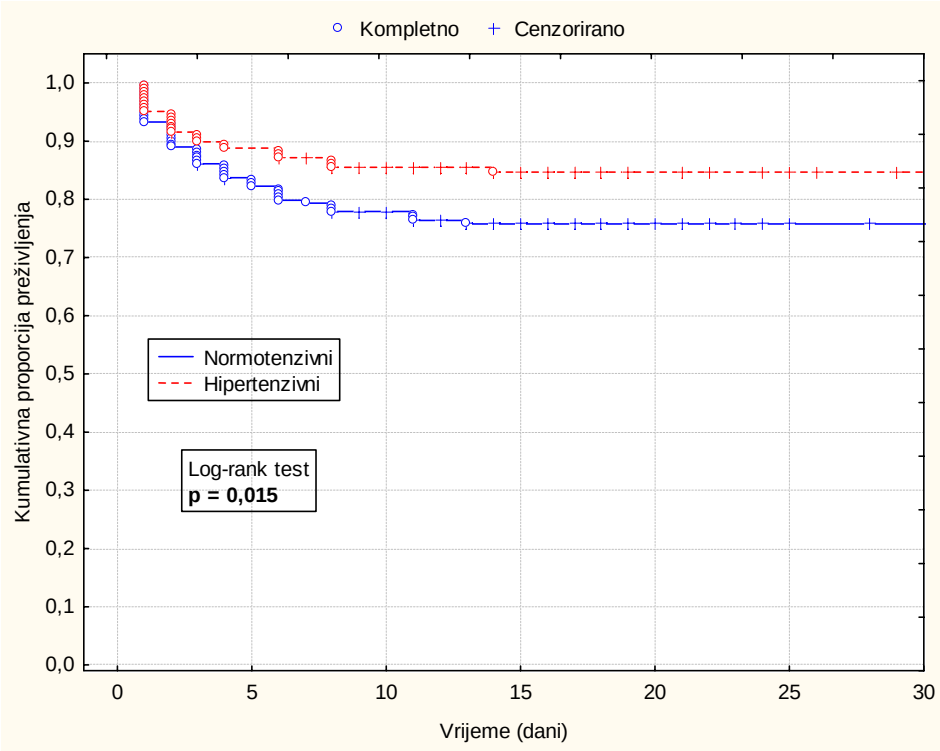
Dodatno su učinjene i analize preživljenja za skupine ispitanika ovisno o prisustvu dijabetesa i skupine ispitanika ovisno o prisustvu preboljelog moždanog udara. Kako u oba slučajeva nije bilo statistički signifikantne razlike kod testiranja log-rank, podaci nisu detaljnije prikazani.

Tablica 29. Usporedba učestalosti čimbenika rizika ovisno o spolu ispitanika.

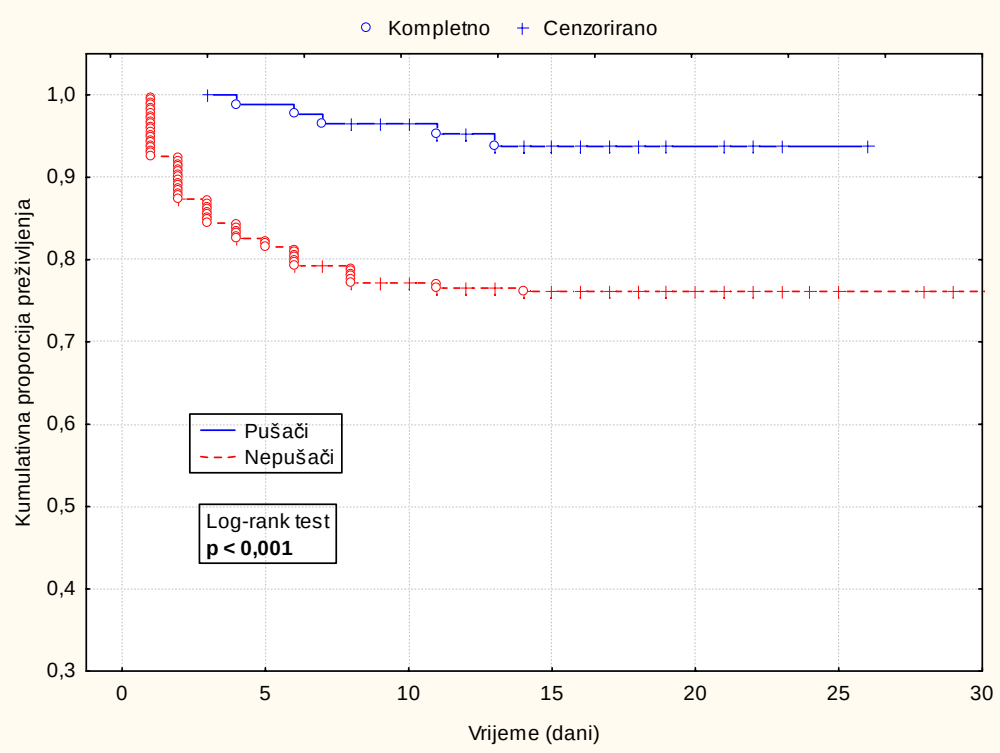
ČIMBENIK RIZIKA	DA MUŠKARCI	NE MUŠKARCI	DA ŽENE	NE ŽENE	χ^2	df	p
Arterijska hipertenzija	**106 (42,6%)**	**143 (57,4%)**	**81 (55,1%)**	**66 (44,9%)**	**5,33**	**1**	**0,021**
Pušenje	**79 (31,7%)**	**170 (68,3%)**	**8 (5,4%)**	**139 (94,6%)**	**35,73**	**1**	**<0,001**
Šećerna bolest	**50 (20,1%)**	**199 (79,9%)**	**49 (33,3%)**	**98 (66,7%)**	**7,97**	**1**	**0,005**
Preboljeli infarkt miokarda	12 (4,8%)	237 (95,2%)	8 (5,4%)	139 (94,6%)	0,00	1	0,971
Preboljeli moždani udar	**11 (4,4%)**	**238 (95,6%)**	**16 (10,9%)**	**131 (89,1%)**	**5,11**	**1**	**0,024**
Angina pektoris	38 (15,3%)	211 (84,7%)	27 (18,4%)	120 (81,6%)	0,44	1	0,506
Pozitivna obiteljska anamneza za aterotrombotske bolesti	19 (7,6%)	230 (92,4%)	6 (4,1%)	141 (95,9%)	1,41	1	0,234

Tablica 30. Usporedba učestalosti čimbenika rizika ovisno o preživljenju ispitanika.

ČIMBENIK RIZIKA	DA ŽIVI	NE ŽIVI	DA UMRLI	NE UMRLI	χ^2	df	p
Arterijska hipertenzija	**159 (50,3%)**	**157 (49,7%)**	**28 (35,0%)**	**52 (65,0%)**	**5,41**	**1**	**0,020**
Pušenje	**82 (26,0%)**	**234 (74,0%)**	**5 (6,3%)**	**75 (93,7%)**	**13,32**	**1**	**<0,001**
Šećerna bolest	74 (23,4%)	242 (76,6%)	25 (31,3%)	55 (68,7%)	1,69	1	0,193
Preboljeli infarkt miokarda	14 (4,4%)	302 (95,6%)	6 (7,5%)	74 (92,5%)	0,70	1	0,404
Preboljeli moždani udar	20 (6,3%)	296 (93,7%)	7 (8,8%)	73 (91,2%)	0,27	1	0,604
Angina pektoris	54 (17,1%)	262 (82,9%)	11 (13,8%)	69 (86,2%)	0,30	1	0,582
Pozitivna obiteljska anamneza za aterotrombotske bolesti	23 (7,3%)	293 92,7(%)	2 (2,5%)	78 (97,5%)	1,72	1	0,189



Slika 17. Preživljenje ispitanika s obzirom na prisutnost arterijske hipertenzije.



Slika 18. Preživljenje ispitanika s obzirom na prisutnost navike pušenja.

4.4. Razina i dinamika vrijednosti kreatin kinaze u serumu

Vrijednost CK u serumu kod prijema i maksimalna vrijednost tijekom hospitalizacije kod ispitanika po spolu prikazana je na tablici 31, a po preživljenju na tablici 32. Usporedbom vrijednosti CK utvrđena je statistički značajna razlika maksimalne vrijednosti tijekom hospitalizacije između muškaraca i žena primjenom t-testa za nezavisne uzorke (tablica 33) i Mann-Whitney U testa (tablica 34). Nije utvrđena statistički značajna razlika vrijednosti CK između preživjelih i umrlih ispitanika uporabom t-testa (tablica 35) i Mann-Whitney U testa (tablica 36).

Tablica 31. Deskriptivna statistika kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije po spolu.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
CK - prijem - svi	396	371,26	448,7	13,00	101,00	191,00	481,50	2655,00
CK - max - svi	381	936,27	866,7	27,00	356,00	656,00	1268,00	6760,00
CK - prijem - muškarci	249	368,30	432,9	13,00	98,00	191,00	490,00	2655,00
CK - max - muškarci	241	1048,68	967,0	27,00	386,00	722,00	1388,00	6760,00
CK - prijem - žene	147	376,29	475,7	19,00	101,00	191,00	415,00	2277,00
CK - max - žene	140	742,76	628,6	44,00	338,50	548,50	944,50	3948,00

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

Tablica 32. Deskriptivna statistika kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije po preživljenju.

Varijabla	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
CK - prijem - živi	316	369,59	444,7	13,00	98,00	195,50	482,50	2655,00
CK - max - živi	315	957,22	868,5	27,00	371,00	658,00	1289,00	6760,00
CK - prijem - umrli	80	377,85	482,1	19,00	101,00	143,00	474,50	2228,00
CK - max - umrli	66	836,27	857,7	49,00	223,00	632,50	1173,00	4735,00

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

Tablica 33. Usporedba kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije između muškaraca i žena.

Varijabla	N muškarci	x ± sd muškarci	N žene	x ± sd žene	t-vrijednost	df	p
CK - prijem	249	368,30 ± 432,9	147	376,29 ± 475,7	-0,171	394	0,864
CK - max	**241**	**1048,68 ± 967,0**	**140**	**742,76 ± 628,6**	**3,366**	**379**	**<0,001**

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

Tablica 34. Usporedba kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije s obzirom na spol ispitanika.

Varijabla	N muškarci	N žene	Suma rangova muškarci	Suma rangova žene	U	Z	p
CK - prijem	249	147	49539,00	29067,00	18189,00	0,102	0,919
CK - max	**241**	**140**	**49009,50**	**23761,50**	**13891,50**	**2,874**	**0,004**

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

Tablica 35. Usporedba kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije između preživjelih i umrlih ispitanika.

Varijabla	N živi	x ± sd živi	N umrli	x ± sd umrli	t-vrijednost	df	p
CK - prijem	316	369,59 ± 440,7	80	377,85 ± 482,1	-0,147	394	0,883
CK - max	315	957,22 ± 868,5	66	836,27 ± 857,7	1,031	379	0,303

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

Tablica 36. Usporedba kreatin kinaze kod prijema i maksimalno izmjerenih vrijednosti tijekom hospitalizacije ovisno o preživljenju.

Varijabla	N živi	N umrli	Suma rangova živi	Suma rangova umrli	U	Z	p
CK - prijem	316	80	63157,50	15448,50	12208,50	0,472	0,637
CK - max	315	66	61575,50	11195,50	8984,50	1,734	0,083

CK – prijem = vrijednost kreatin kinaze kod prijema; CK – max = maksimalno izmjerena vrijednost kreatin kinaze tijekom hospitalizacije.

4.5. Klinička klasifikacija

4.5.1. Klinička klasifikacija kod prijema u bolnicu

Prilikom dolaska u bolnicu, kao što je vidljivo iz tablice 37, najviše ispitanika bilo je kardijalno kompenzirano (I. stupanj ljestvice prema Killipu). Tri od četiri muškarca (75,0%) i svaka druga žena (52,4%) bili su kardijalno kompenzirani. Nasuprot tome, dvostruko više ženskih ispitanika pokazivalo je znakove kardijalne dekompenzacije (35,2% kod žena prema 16,9% kod muškaraca), koja odgovara II. stupnju prema Killipu, ili je bilo u kliničkoj slici kardiogenog šoka, odnosno u IV. stupnju (9,0% kod žena prema 5,2% kod muškaraca). Promjene po skupinama ispitanika ovisno o stupnju kliničke klasifikacije po Killipu i spolu statistički su signifikantne prilikom testiranja x^2 testom.
Usporedba kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema s preživljenjem prikazana je na tablici 38. Najviše umrlih (76,9%) bilo je u IV. stupnju, slijede ispitanici koji su bili u II. stupnju (38,7%), III. stupnju (12,5%) i oni koji su bili u I. stupnju po Killipu (7,6%).

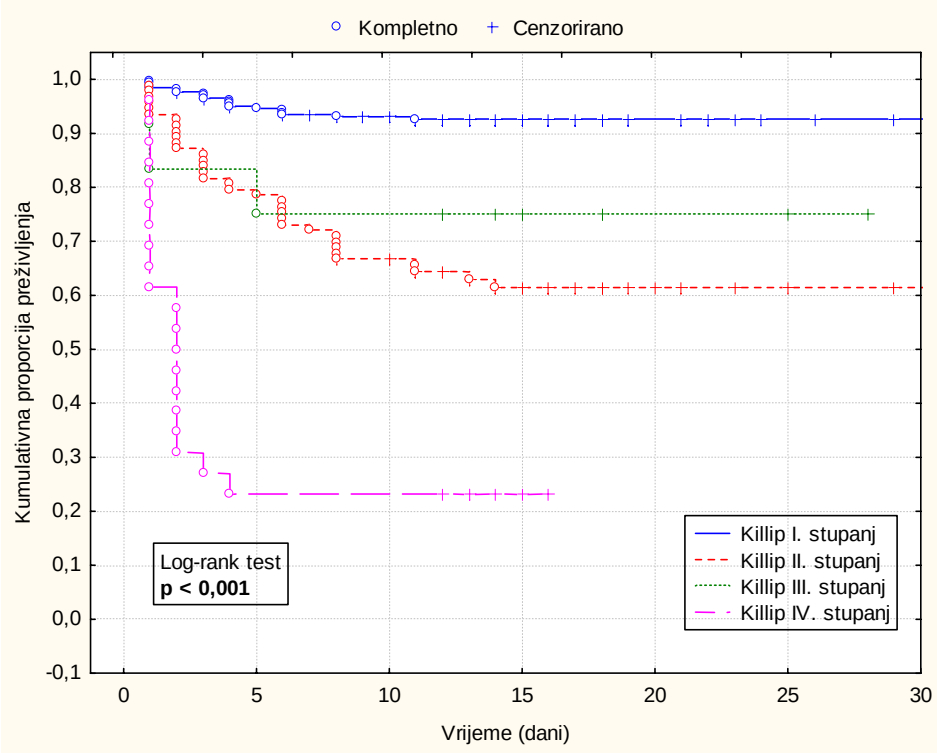
Tablica 37. Stupanj kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema u odnosu na spol.

Skupina	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV. stupanj	χ^2	df	p
muškarci	186 (75,0%)	42 (16,9%)	7 (2,8%)	13 (5,2%)	17,44	3	<0,001
žene	76 (52,4%)	51 (35,2%)	5 (3,5%)	13 (9,0%)			

Tablica 38. Stupanj kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema u odnosu na preživljenje.

Skupina	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV. stupanj	χ^2	df	p
živi	242 (92,4%)	57 (61,3%)	9 (87,5%)	6 (23.1%)	97,85	3	<0,001
umrli	20 (7,6%)	36 (38,7%)	3 (12,5%)	20 (76,9%)			

Razliku u preživljenju bolesnika ovisno o stupnju kliničke klasifikacije kod prijema prikazuje analiza Kaplan-Meier postupkom na slici 19. Log-rank test pokazuje statistički signifikantnu razliku u preživljenju bolesnika s različitim stupnjem kliničke klasifikacije.



Slika 19. Preživljenje bolesnika ovisno o stupnju kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema.

Dodatno je učinjena detaljno testiranje preživljenja uporabom log-rank testa između bolesnika u pojedinim skupinama kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema. Analiza je prikazana na tablici 39. Razlike između svih skupina bolesnika su statistički signifikantne, osim kod usporedbe bolesnika koji su kod prijema bili u II. i III. stupnju, kada statistički registrirana razlika u preživljenju uporabom log-rank testa nije signifikantna (p=0,479).

Tablica 39. Usporedba preživljenja skupina ispitanika po kliničkoj klasifikaciji prema Killipu kod prijema.

Klinička klasifikacija po Killipu	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV. stupanj
I. stupanj		**<0,001**	**0,025**	**<0,001**
II. stupanj	**<0,001**		0,479	**<0,001**
III. stupanj	**0,025**	0,479		**0,003**
IV. stupanj	**<0,001**	**<0,001**	**0,003**	

4.5.2. Klinička klasifikacija nakon 24 sata od prijema

Nakon 24 sata od prijema najviše ispitanika bilo je kardijalno kompenzirano (I. stupanj). Potom slijede ispitanici u II. i IV. stupnju, a kod najmanjeg broja ispitanika bio je registriran III. stupanj po Killipu. Podaci su detaljnije prikazani na tablici 40.

Rezultati preživljenja nakon 24 sata od prijema i kliničke klasifikacije prikazani su na tablici 41. Najviše umrlih bolesnika bilo je u kardiogenom šoku (85,7%), slijede bolesnici u III. stupnju klasifikacije (33,3%), te oni u II. stupnju (15,6%) i III. stupnju klasifikacije (4,2%).

Tablica 40. Usporedba kliničke klasifikacije prema Killipu i spolu nakon prva 24 sata od prijema.

Skupina	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV. stupanj	χ^2	df	p
muškarci	151 (65,7%)	71 (30,9%)	1 (0,4%)	7 (3,0%)	**16,61**	**3**	**<0,001**
žene	65 (52,0%)	51 (40,8%)	2 (1,6%)	7 (5,6%)			

Tablica 41. Usporedba kliničke klasifikacije prema Killipu i preživljenju nakon prva 24 sata od prijema.

Skupina	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV. stupanj	χ^2	df	p
živi	207 (95,8%)	103 (84,4%)	2 (66,7%)	2 (14,3%)	**90,23**	**3**	**<0,001**
umrli	9 (4,2%)	19 (15,6%)	1 (33,3%)	12 (85,7%)			

4.5.3. Klinička klasifikacija kod otpusta

Rezultati kliničke klasifikacije prikazani su na tablici 42 za preživjele bolesnike. Gotovo svi ispitanici (98,6% muškaraca i 100% žena) kod otpusta su bili kardijalno kompenzirani.

Tablica 42. Klinička klasifikacija prema Killipu i spolu kod otpusta.

Skupina	I. stupanj	II. stupanj	III. stupanj	IV.stupanj
muškarci	212 (98,6%)	2 (0,9%)	0	1 (0,5%)
žene	98 (100,0%)	0	0	0

4.6. Značajni poremećaji ritma

U fazi reperfuzije u preživjelih bolesnika najčešći poremećaj ritma je VT koja je registrirana u 8,5% ispitanika, slijede AF (4,1%), VF (2,5%) i totalni AV blok (2,2%). Kod umrlih bolesnika najčešći poremećaj ritma je AF (20%), slijede VT (13,8%), VF (12,5%) i totalni AV blok (3,8%). Uspoređujući učestalost poremećaja ritma uporabom x^2 testa, kao što je vidljivo na tablici 43, umrli bolesnici u odnosu na preživjele imaju 5 puta češće razvoj AF, kao i VF. Učestalost VT i totalnog AV bloka u fazi reperfuzije nije se razlikovala između preživjelih i umrlih bolesnika.

Tablica 43. Usporedba učestalosti značajnih poremećaja ritma u fazi reperfuzije.

POREMEĆAJ RITMA	DA ŽIVI	NE ŽIVI	DA UMRLI	NE UMRLI	χ^2	df	p
Akutno nastala atrijska fibrilacija ili undulacija	**13 (4,1%)**	**303 (95,9%)**	**16 (20,0%)**	**64 (80,0%)**	**21,45**	**1**	**<0,001**
Ventrikulska tahikardija	27 (8,5%)	289 (91,5%)	11 (13,8%)	69 (86,3%)	1,44	1	0,230
Ventrikulska fibrilacija	**8 (2,5%)**	**308 (97,5%)**	**10 (12,5%)**	**70 (87,5%)**	**12,41**	**1**	**<0,001**
Atrioventrikularni blok III. stupnja	7 (2,2%)	309 (97,8%)	3 (3,8%)	77 (96,3%)	0,15	1	0,702

Nakon faze reperfuzije najčeši poremećaj ritma kod preživjelih bolesnika je AF (u 4,1% ispitanika), a zatim slijede VT (3,8%) i VF (1,6%). Kao što je prikazano na tablici 44 najčešći poremećaj ritma nakon faze reperfuzije kod umrlih bolesnika je VT (u 18,2% ispitanika), a zatim slijede AF (6,8%), VF (6,8%) i totalni AV blok (2,3%). U umrlih ispitanika VT se javlja pet puta češće nego u preživjelih.

Tablica 44. Usporedba učestalosti značajnih poremećaja ritma nakon faze reperfuzije.

POREMEĆAJ RITMA	DA ŽIVI	NE ŽIVI	DA UMRLI	NE UMRLI	χ^2	df	p
Akutno nastala atrijska fibrilacija ili undulacija	13 (4,1%)	303 (95,9%)	3 (6,8%)	41 (93,2%)	0,18	1	0,671
Ventrikulska tahikardija	**12 (3,8%)**	**304 (96,2%)**	**8 (18,2%)**	**36 (81,8%)**	**12,61**	**1**	**<0,001**
Ventrikulska fibrilacija	5 (1,6%)	311 (98,4%)	3 (6,8%)	41 (93,2%)	2,76	1	0,097
Atrioventrikularni blok III. stupnja	0	316 (100,0%)	1 (2,3%)	43 (97,7%)	1,33	1	0,248

4.7. Parenteralno primjenjeni lijekovi

4.7.1. Fibrinolitička terapija streptokinazom

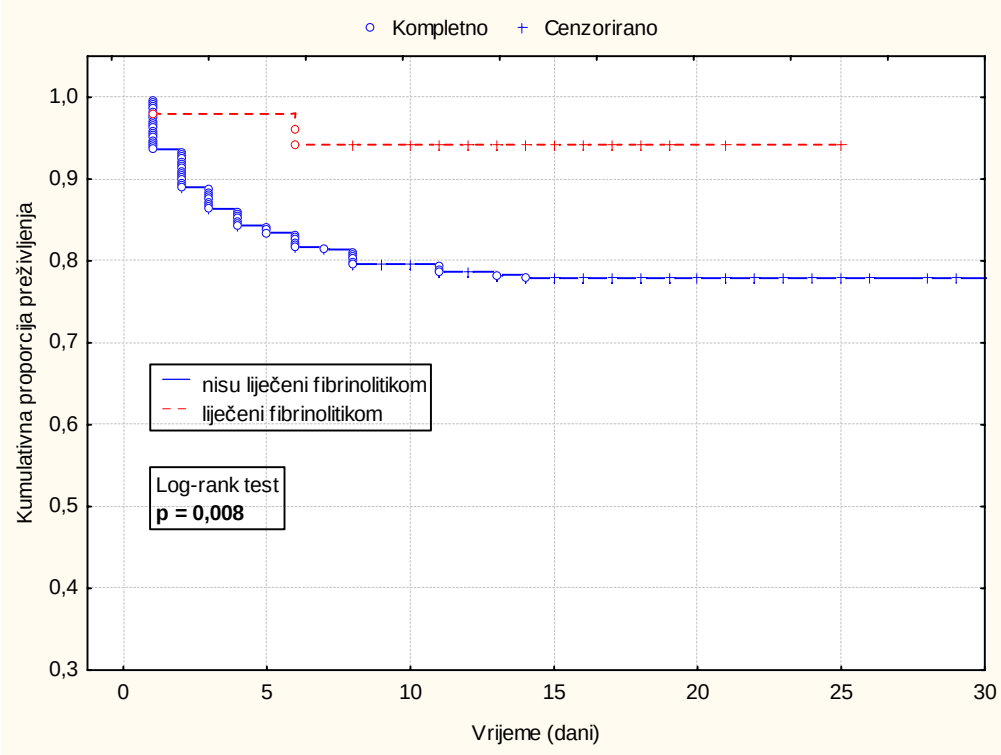
Fibrinolitička terapija streptokinazom bila je primijenjena kod ukupno 51 (12,9%) od 396 ispitanika. Uspoređujući učestalost primjene lijeka prema spolu uporabom x^2 testa (tablica 45) lijek su četiri puta češće primili muškarci. Bolesnici koji su primili streptokinazu imaju značajno bolje preživljenje od onih koji nisu liječeni tim lijekom (5,9% nasuprot 22,3%), što je prikazano uporabom x^2 testa (tablica 46) i krivuljama preživljenja. Log-rank test utvrdio je statistički značajnu razliku u preživljenju ispitanika ovisno o primjeni fibrinolitičke terapije (slika 20).

Tablica 45. Usporedba primjene fibrinolitičke terapije streptokinazom po spolu.

SPOL	streptokinaza DA	streptokinaza NE	χ^2	df	p
muškarci	45 (18,1%)	204 (81,9%)	**14,90**	**1**	**<0,001**
žene	6 (4,1%)	141 (95,9%)			

Tablica 46. Usporedba primjene fibrinolitičke terapije streptokinazom po preživljenju.

SPOL	streptokinaza DA	streptokinaza NE	χ^2	df	p
živi	48 (94,1%)	268 (77,7%)	**6,46**	**1**	**0,011**
umrli	3 (5,9%)	77 (22,3%)			

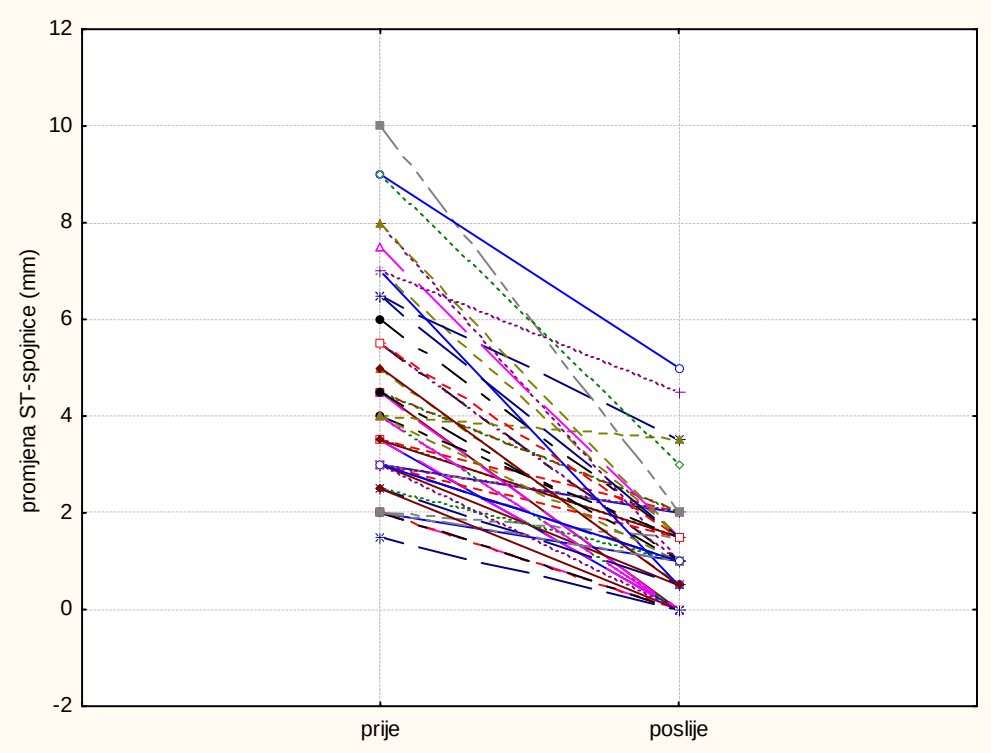


Slika 20. Preživljenje ispitanika ovisno o primjeni fibrinolitičke terapije.

Kod bolesnika koji su bili liječeni streptokinazom praćena je rezolucija elevirane ST-spojnice u milimetrima 24-36 sati nakon primijenjenog lijeka. Prije primjene fibrinolitika prosječna elevacija je bila 4,43 ± 2,1 milimetara. Nakon 24-36 sati od primjene lijeka elevacija ST-spojnice bila je u prosjeku 1,25 ± 1,1 milimetara. Postotak promjene je iznosio 70,48 ± 24,8%. Deskriptivna statistika promjene ST-spojnice prije i nakon primjene streptokinaze detaljnije je opisana na tablici 47, a grafički je prikazana na slici 21.

Tablica 47. Promjena ST-spojnice 24-36 sati poslije primjene streptokinaze.

ST-spojnica	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Prije streptokinaze	4,43	2,1	1,50	3,00	4,00	5,50	10,00
Poslije streptokinaze	1,25	1,1	0,00	0,50	1,00	1,50	5,00
Postotak promjene	70,48	24,8	12,50	50,00	75,00	93,00	100,00



Slika 21. Promjena ST-spojnice u milimetrima prije i 24-36 sati poslije primjene streptokinaze.

Opisane promjene ST-spojnice 24-36 sati nakon fibrinolitičke terapije streptokinazom čine statistički značajnu razliku, što je dokazano uporabom t-testa za zavisne uzorke (tablica 48) i sign-testa (tablica 49).

Tablica 48. Promjena ST-spojnice nakon primjene streptokinaze.

primjena streptokinaze	N	x ± sd	t-vrijednost	df	p
ST-spojnica prije	51	4,43 ± 2,1	12,55	50	<0,001
ST-spojnica poslije	51	1,25 ± 1,1			

Tablica 49. Promjena ST-spojnice u ispitanika liječenih streptokinazom.

Varijabla	N	Z	p
promjena ST-spojnice	51	7,00	<0,001

4.7.2. Heparin

Heparin je primijenjen kod 84 ispitanika što čini 21,2% svih ispitanika. Od tog broja 66 ispitanika je primilo standardni nefrakcionirani heparin, a 18 niskomolekulski. Primjena heparina po spolu i analiza uporabom x^2 testa prikazana je na tablici 50. Kod analize primjene heparina kod preživjelih i umrlih bolesnika nije utvrđena statistički značajna razlika (podatci nisu prikazani).

Tablica 50. Usporedba primjene heparina po spolu.

SPOL	standardni heparin	niskomolekulski heparin	bez heparina	χ^2	df	p
muškarci	53 (21,3%)	11 (4,4%)	185 (74,3%)	10,33	2	0,006
žene	13 (8,8%)	7 (4,8%)	127 (86,4%)			

4.7.3. Antiaritmička terapija lidokainom i amiodaronom

Lidokain je bio primijenjen kod 61 ispitanika (15,4% svih ispitanika). Lijek je gotovo dva puta češće primijenjen kod muškaraca nego kod žena, što čini statističku značajnu razliku uporabom x^2 testa. Rezultate analize po spolu prikazuje tablica 51, a po preživljenju tablica 52.

Tablica 51. Usporedba primjene lidokaina po spolu.

SPOL	lidokain DA	lidokain NE	χ^2	df	p
muškarci	47 (18,88%)	202 (81,12%)	**5,51**	**1**	**0,019**
žene	14 (9,52%)	133 (90,48%)			

Tablica 52. Usporedba primjene lidokaina po preživljenju.

PREŽIVLJENJE	lidokain DA	lidokain NE	χ^2	df	p
živi	43 (13,61%)	273 (86,39%)	3,22	1	0,073
umrli	18 (22,50%)	62 (77,50%)			

Amiodaron je primijenjen rjeđe od lidokaina, sveukupno kod 39 ispitanika (9,8% od svih uključenih). Iako je nešto češće primijenjen kod žena, razlika nije statistički značajna, što prikazuje tablica 53. Amiodaron je nešto češće primijenjen kod preživjelih bolesnika, ali razlika između skupina bolesnika nije statistički značajna (tablica 54).

Tablica 53. Usporedba primjene amiodarona po spolu.

SPOL	amiodaron DA	amiodaron NE	χ^2	df	p
muškarci	21 (8,43%)	228 (91,57%)	1,11	1	0,291
žene	18 (12,24%)	129 (87,76%)			

Tablica 54. Usporedba primjene amiodarona po preživljenju.

PREŽIVLJENJE	amiodaron DA	amiodaron NE	χ^2	df	p
živi	36 (11,39%)	280 (88,61%)	3,38	1	0,066
umrli	3 (3,75%)	77 (96,25%)			

4.7.4. Dopamin

Primjena dopamina kod prijema. Dopamin je kod prijema bio primijenjen kod 41 ispitanika (10,4%). Uporabom x^2 testa nije utvrđena statistički signifikantna razlika između primjene lijeka ovisno o spolu (tablica 55).

Analizom učestalosti primjene dopamina kod prijema po preživljenju uočljiva je statistički signifikantna razlika između skupina preživjelih i umrlih (tablica 56). Lijek je bio primijenjen u skupini umrlih ispitanika gotovo šest puta češće nego u preživjelih (5,4% u preživjelih prema 30,0% u umrlih; $p<0,001$).

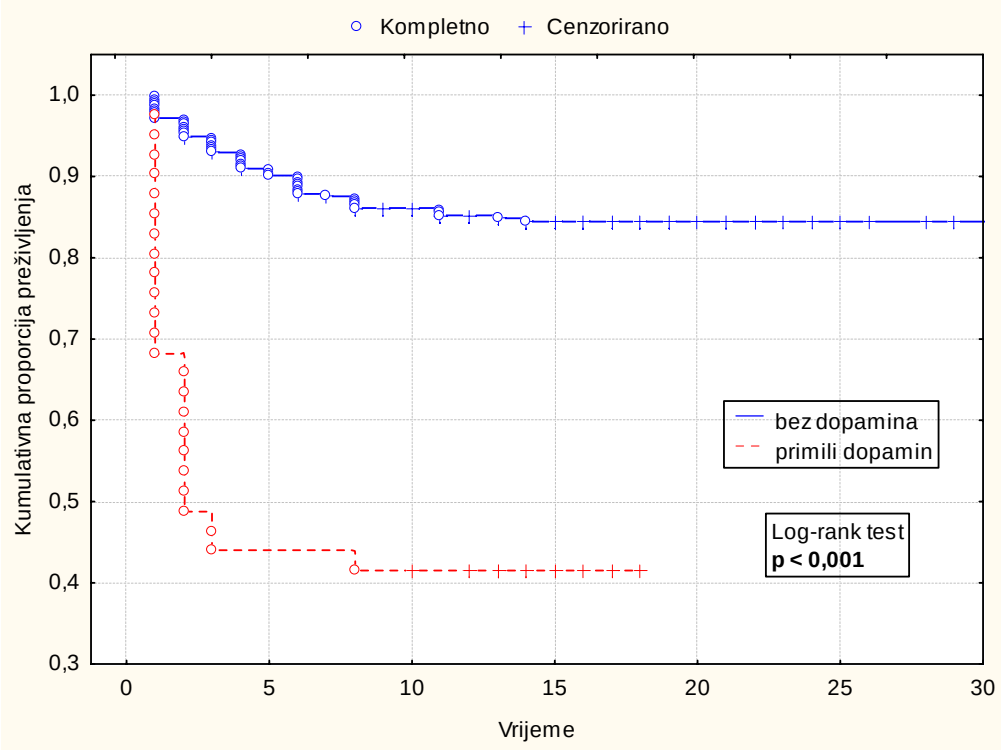
Razlika u preživljenju između bolesnika liječenih dopaminom i onih koji nisu primali dopamin prikazana je Kaplan-Meier postupkom. Log-rank test pokazuje statistički značajnu razliku u preživljenju bolesnika ovisno o primjeni dopamina (slika 22).

Tablica 55. Usporedba primjene dopamina kod prijema po spolu.

SPOL	dopamin DA	dopamin NE	χ^2	df	p
muškarci	22 (8,84%)	227 (91,16%)	1,25	1	0,263
žene	19 (12,93%)	128 (87,07%)			

Tablica 56. Usporedba primjene dopamina kod prijema po preživljenju.

PREŽIVLJENJE	dopamin DA	dopamin NE	χ^2	df	p
živi	17 (5,4%)	299 (94,6%)	**39,08**	**1**	**<0,001**
umrli	24 (30,0%)	56 (70,0%)			



Slika 22. Preživljenje ispitanika s obzirom na primjenu dopamina.

Primjena dopamina u svih ispitanika. Dopamin je tijekom bolničkog liječenja primijenjen kod ukupno 62 od 396 ispitanika (15,7%). Statistički značajna razlika u primjeni lijeka prema spolu nije registrirana (13,3% muškaraca prema 19,7% žena; x^2=2,46, p=0,116). U preživjelih bolesnika dopamin je primijenjen znatno rjeđe nego u umrlih (7,0% u preživjelih prema 50,0% u umrlih; x^2=86,31, p<0,001).

4.7.5. Dobutamin

Primjena dobutamina kod prijema. Dobutamin je kod prijema bio primijenjen kod svega 5 ispitanika (1,3% svih). Iako je bio primijenjen nešto češće kod žena, dobivena razlika uporabom x^2 testa, nije statistički značajna (tablica 57). Razlika između primjene dobutamina u skupinama preživjelih i umrlih bolesnika nije statistički značajna (0,6% kod preživjelih prema 3,8% kod umrlih; x^2=2,79, p=0,095).

Tablica 57. Usporedba primjene dobutamina kod prijema po spolu.

SPOL	dobutamin DA	dobutamin NE	χ^2	df	p
muškarci	1 (0,4%)	248 (99,6%)	2,35	1	0,126
žene	4 (2,7%)	143 (97,3%)			

Primjena dobutamina u svih ispitanika. Tijekom bolničkog liječenja dobutamin je bio primijenjen kod ukupno 13 od 396 ispitanika (3,3%). Nije registrirana statistički značajna razlika niti prema spolu (2,4% kod muškaraca prema 4,8% kod žena; x^2=0,96; p=0,328), niti prema preživljenju (kod 2,5% preživjelih prema 6,3% u umrlih; x^2=1,73; p=0,188).

4.7.6. Nitrati

Primjena nitrata kod prijema. Parenteralni preparati nitrata kod prijema primjenjeni su kod svega 4 od 396 ispitanika (1,0%). Statistički značajna razlika nije registrirana ni prema spolu (1,6% kod muškaraca prema 0% kod žena; x^2=1,05; p=0,306), a niti prema preživljenju (1,3% kod preživjelih prema 0% kod umrlih; x^2=0,15; p=0,700).

Primjena nitrata u svih ispitanika. Tijekom hospitalizacije nitrati su primjenjeni ukupno kod 8 od 396 uključenih ispitanika (2,0%). Kao i kod prijema, nije registrirana statistički značajna razlika ni prema spolu (2,8% kod muškaraca prema 0,7% kod žena; x^2=1,18; p=0,277) niti preživljenju (2,2% kod preživjelih prema 1,3% kod umrlih; x^2=0,01; p=0,918).

4.8. Ergometrijsko testiranje pred otpust bolesnika iz bolnice

Ergometrijsko testiranje niskim opterećenjem (tablica 58) učinjeno je kod 115 od 316 (36,4%) preživjelih ispitanika pred otpust iz bolnice. Testiranje je provedeno kod 90 (41,5%) muškaraca i 25 (25,3%) žena. Razlika u učestalosti ovog testiranja po spolu statistički je značajna pri testiranju x^2 testom.

Postignuto opterećenje prilikom ergometrijskom testiranja u MET-ima opisano je deskriptivnom statistikom primjenom metode pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije na tablici 59. Razlika između postignutog opterećenja za muškarce (4,12 ± 0,9 MET) i žene (4,44 ± 0,6 MET) statistički nije značajna uporabom t-testa za nezavisne uzorke (tablica 60) i Mann-Whitney U testa (tablica 61).

Tablica 58. Usporedba učestalost ergometrijskog testiranja po spolu.

PRETRAGA	DA MUŠKARCI	NE MUŠKARCI	DA ŽENE	NE ŽENE	χ^2	df	p
Ergometrijsko testiranje	90 (41,5%)	127 (58,5%)	25 (25,3%)	74 (74,8%)	**7,04**	**1**	**0,008**

Tablica 59. Deskriptivna statistika postignutog opterećenja po spolu u MET-ima.

MET	N	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum
Muškarci	90	4,12	0,9	2,30	3,50	4,30	4,50	9,80
Žene	25	4,44	0,6	3,50	4,30	4,30	4,55	5,80

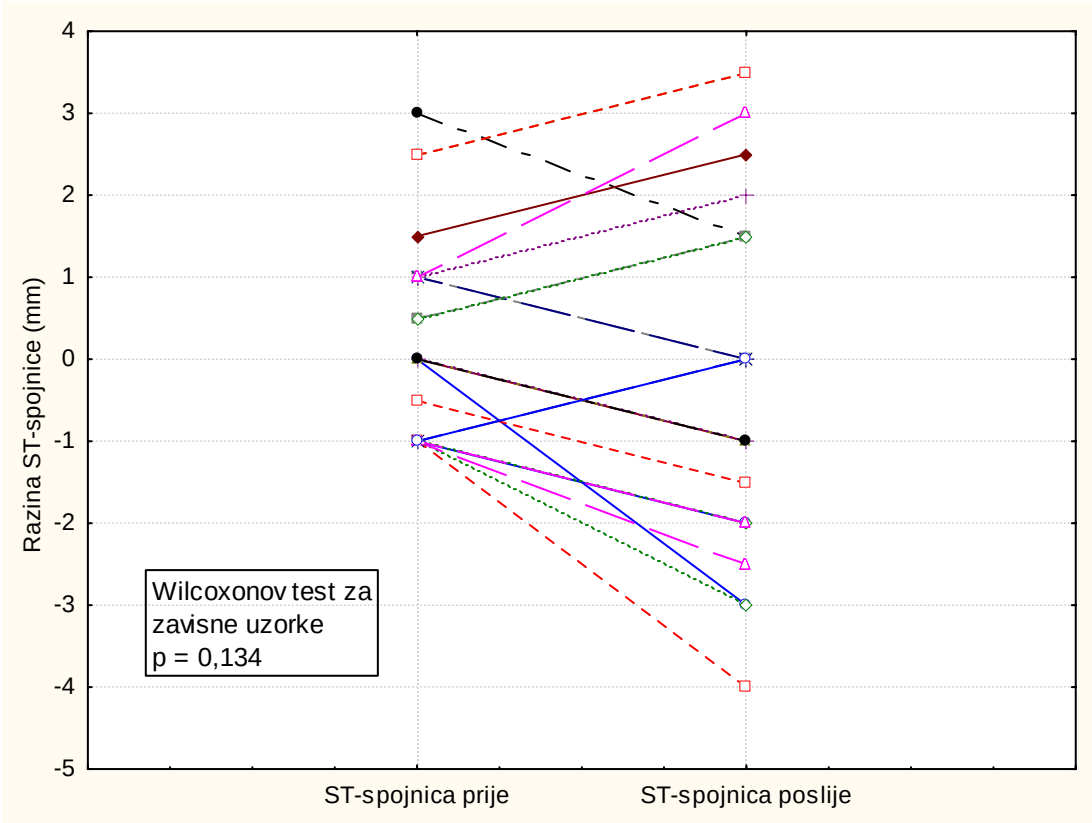
Tablica 60. Usporedba postignutog opterećenja ispitanika u MET-ima između muškaraca i žena.

Varijabla	N muškarci	x ± sd muškarci	N žene	x ± sd žene	t-vrijednost	df	p
MET	90	4,12 ± 0,9	25	4,44 ± 0,6	1,662	113	0,092

Tablica 61. Usporedba postignutog opterećenja u MET-ima ovisno o spolu ispitanika.

Varijabla	N muškarci	N žene	Suma rangova muškarci	Suma rangova žene	U	Z	p
MET	90	25	4999	1671	904,0	-1,521	0,135

Tijekom ergometrijskog testiranja dodatne signifikantne promjene ST-spojnice nisu registrirane kod 74 ispitanika muškog spola (82,2%) i 17 ispitanica (68,0%). Kod 15 ispitanika registrirana je signifikantna denivelacija ST-spojnice, koja je u prosjeku iznosila -1,40 ± 0,7 mm. Kod 9 ispitanika registrirana je elevacija ST-spojnice i to prosječno 1,11 ± 0,3 mm. Promjena ST-spojnice prije i tijekom ergometrijskog testiranja nije statistički signifikantna uporabom Wilcoxonovog testa za zavisne uzorke, što je prikazano na slici 23. Registrirane promjene ST-spojnice tijekom ergometrijskog testiranja analizom po spolu nisu statistički značajne (tablica 62).



Slika 23. Promjena ST-spojnice prilikom ergometrijskog testiranja.

Tablica 62. Usporedba promjena ST-spojnice prilikom ergometrijskog testiranja.

PROMJENA ST-SPOJNICE	DA MUŠKARCI	NE MUŠKARCI	DA ŽENE	NE ŽENE	χ^2	df	p
Bez signifikantnih promjena	74 (82,2%)	16 (17,8%)	17 (68,0%)	8 (32,0%)	1,61	1	0,204
Signifikantna denivelacija	11 (12,2%)	79 (87,8%)	4 (16,0%)	21 (84,0%)	0,03	1	0,873
Signifikantna elevacija	5 (5,6%)	85 (94,4%)	4 (16,0%)	21 (84,0%)	1,69	1	0,194

Poremećaji ritma tijekom ergometrijskog testiranja bili su registrirani kod 15 muškaraca (16,7%) i 8 žena (32%). Usporedbom pomoću x^2 testa nije registrirana statistički signifikantna razlika u učestalosti poremećaja ritma između obje skupine ispitanika (tablica 63).

Tablica 63. Usporedba učestalosti poremećaja ritma tijekom ergometrijskog testiranja.

POREMEĆAJ RITMA	DA MUŠKARCI	NE MUŠKARCI	DA ŽENE	NE ŽENE	χ^2	df	p
UKUPNO	15 (16,7%)	75 (83,3%)	8 (32,0%)	17 (68,0%)	2,00	1	0,158

Opis učestalosti ventrikulskih poremetnji ritma po spolu prikazan je na tablici 64. Najčešći poremećaj ritma u ispitanika oba spola bile su beznačajne aritmije u opterećenju.

Tablica 64. Učestalost ventrikulskih poremetnji ritma tijekom ergometrijskog testiranja po spolu.

POREMEĆAJ RITMA	MUŠKARCI	ŽENE
Bez poremećaja ritma	75 (83,3%)	17 (68,0%)
Beznačajan poremećaj ritma	13 (14,4%)	4 (16,0%)
Značajan poremećaj ritma	2 (2,2%)	4 (16,0%)
UKUPNO	90 (100,0%)	25 (100,0%)

4.9. Terapija prilikom otpusta iz bolnice

ASK kod otpusta preporučena je ukupno kod 257 od 316 preživjelih ispitanika (81,3%). Uporabom x^2 testa nije utvrđena statistički značajna razlika između preporuke za lijek između muškaraca i žena, što je prikazano na tablici 65.

Tablica 65. Usporedba primjene acetilsalicilne kiseline po spolu.

SPOL	acetilsalicilna kiselina DA	acetilsalicilna kiselina NE	χ^2	df	p
muškarci	183 (84,3%)	34 (15,7%)	3,51	1	0,061
žene	74 (74,8%)	25 (25,2%)			

Lijekovi iz skupine ACE inhibitora primijenjeni su kod ukupno 157 ispitanika (49,7%) i to kod 49,8% muškaraca i 49,5% žena. Razlika nije statistički signifikantna prilikom testiranja x^2 testom. Rezultati su prikazani na tablici 66.

Tablica 66. Usporedba primjene ACE inhibitora po spolu.

SPOL	ACE inhibitor DA	ACE inhibitor NE	χ^2	df	p
muškarci	108 (49,8%)	109 (50,2%)	0,01	1	0,939
žene	49 (49,5%)	50 (50,5%)			

Beta-blokatori su primijenjeni kod 39 ispitanika (12,3%) i to kod 12,0% muškaraca i 13,1% žena. Statini su preporučeni kod 40 ispitanika ili 12,7%, i to kod 10,6 % muškaraca i 17,2% žena. Razlika nije statistički značajna uporabom x^2 testa niti za lijekove iz skupine beta-blokatora (tablica 67) niti za statine (tablica 68).

Tablica 67. Usporedba primjene beta-blokatora po spolu.

SPOL	beta-blokator DA	beta-blokator NE	χ^2	df	p
muškarci	26 (12,0%)	191 (88,0%)	0,01	1	0,917
žene	13 (13,1%)	86 (86,9%)			

Tablica 68. Usporedba primjene statina po spolu.

SPOL	statin DA	statin NE	χ^2	df	p
muškarci	23 (10,60%)	194 (89,40%)	2,10	1	0,148
žene	17 (17,17%)	82 (82,83%)			

4.10. Rezultati uporabe sustava strojnog učenja

Uporabom sustava strojnog učenja pokušalo se konstruirati informatički model koji, na osnovu podataka kod prijema pokušava predvidjeti hoće li ispitanici preživjeti akutnu fazu bolničkog liječenja. U analizu su uključene slijedeće varijable:

- dob
- spol
- lokalizacija AIM u elektrokardiogramu
- anamnestički podaci: prisutnost AH, dijabetesa, pušenja cigareta, angine pektoris, preboljeli infarkt miokarda, preboljeli moždani udar, pozitivna obiteljska anamneza
- vrijednosti masnoća u serumu: ukupan kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi
- stupanj kliničke klasifikacije po Killipu
- parenteralna primjena lijekova: streptokinaza, heparin, dopamin, dobutamin, nitroglicerin
- razvoj VF, VT, AV, totalnog AV bloka
- liječenje VF/VT koje je zahtjevalo primjenu kardioverzije
- razvoj novonastalog moždanog udara istodobno sa AIM
- ishod bolničkog liječenja.

Izrada modela je učinjena uporabom različitih klasifikacijskih algoritama unutar analitičkog sustava Weka, napisanog u programskom jeziku Java. Korišteni su algoritmi ZeroR, J48, REPTree, RandomForest, Kstar, logistička regresija, SMO (prema engl. *Support Vector Machines using Sequential Minimal Optimization*) i višeslojni perceptron.

Uporabljeni algoritmi se prema principima svoga rada mogu podijeliti u četiri skupine:

- **Skupina I.** U ovoj se skupini nalazi ZeroR klasifikator, koji ima vrlo jednostavan princip rada, a to je da sve instance/ispitanike razvrstava u većinsku klasu. U studiju je bilo uključeno 396

ispitanika, od čega je 316 preživjelo, 80 umrlo. Budući da je većina ispitanika preživjela ZeroR automatski za sve ispitanike predviđa da će preživjeti. Svrha ovakvog pristupa je dobiti najednostavniji mogući model, u svjetlu kojeg se tumači korist pri konstrukciji kompleksnijih modela.

- **Skupina II**. U ovoj se skupini nalaze klasifikacijski algoritmi koji rezultat analize prikazuju kao klasifikacijsko stablo. To su J48, REPTree i RandomForest. Njihova je prednost što daju uvid u strukturu podataka, to jest što zorno upućuju na korištene atribute i informacijski sadržaj atributa. Česta je pogreška u biomedicinskoj literaturi što se međuodnos atributa u dobivenim klasifikacijskim stablima nekritično tumači patofiziološki, jer je to način razmišljanja blizak liječnicima. Nipošto ne treba zaboraviti da se radi o selekciji atributa i njihovom međuodnosu uporabom kompleksnih informacijskih kriterija koji mogu odražavati patofiziologiju zbivanja, ali ne uvijek.
- **Skupina III**. Iz skupine entropijskih klasifikatora korišten je samo KStar klasifikator. On često daje klasifikaciju bolju od prije navedenih klasifikatora, ali ne daje uvid u strukturu podataka.
- **Skupina IV**. U ovoj se skupini nalaze klasifikatori koji za rješavanje klasifikacijskog problema koriste funkcije: logistička regresija, SMO i višeslojni perceptron. Poput entropijskih klasifikatora, ni ovi klasifikatori ne daju uvid u strukturu podataka.

Za svaki korišteni klasifikator određeni su slijedeći parametri:

1. ukupna točnost predikcije za sve ispitanike;
2. točnost predikcije za preživjele ispitanike;
3. točnost predikcije za umrle ispitanike.

Verifikacija dobivenih modela vršena je postupkom ukrižane validacije (prema engl. *cross-validation*). Konkretno, korišten je postupak 10-fold-cross-validation. To znači da su ispitanici podijeljeni u 10 podskupina. Potom je klasifikator konstruiran na osnovu 9 podskupina, a njegova učinkovitost provjeravana na izostavljenoj podskupini. Postupak se

ponavljao ukupno 10 puta, pri čemu je svaki put za provjeravanje korištena druga skupina. Potom se rezultati spajaju u jednu cjelinu, pri čemu je rezultat realističnija procjena učinkovitosti klasifikatora.

Također, za svaki je klasifikator izračunata maksimalna specifičnost i senzitivnost koja se može dobiti njegovom uporabom, bilo kod učenja na cijelom skupu, bilo kod procesa ukrižane validacije. Dobiveni rezultati predikcije umiranja prikazani su na tablicama 69 i 70.

Klasifikatori RandomForest, KStar, logistička regresija, SMO i višeslojni perceptron modelirali su ishod živ/mrtav pomoću svih ulaznih varijabli. J48 modelirao je ishod živ/mrtav pomoću 14 varijabla (stupanj kliničke klasifikacije kod prijema po Killipu, primjena dopamina kod prijema, anamnestičke podatke za pušenje, dijabetes, hipertenziju, anginu pektoris, obiteljsku anamnezu, spol, dob, lokalizaciju AIM, prisutnost fibrilacije atrija, ventrikularne fibrilacije, razvoj novonastalog moždanog udara i vrijednost ukupnog kolesterola), a REPTree pomoću 5 varijabla (stupanj kliničke klasifikacije kod prijema po Killipu, primjena dopamina kod prijema, lokalizaciju AIM, prisutnost ventrikularne fibrilacije, razvoj novonastalog moždanog udara). ZeroR koristio je samo output živ/mrtav.

Dobivene rezultate je najbolje interpretirati koristeći vrijednosti za 10-fold-cross-validation, te uspoređujući kompleksnije modele s ZeroR klasifikatorom. Kod tog klasifikatora, držeći se prethodnih kriterija, točnost ukupne predikcije jest 79,8%. Točnost predikcije živih je 100,0%, točnost predikcije umrlih 0,0%. Kod kompleksnijih modela dobiveni su slijedeći rezultati:

1. točnost ukupne predikcije u rasponu od 75,0% do 82,8%.
2. točnost predikcije za preživjele u rasponu od 80,7% do 94,6%.
3. točnost predikcije za umrle u rasponu od 27,5% do 52,5%.

Iz navedenih podataka je uočljivo da kompleksniji klasifikatori nisu superiorni u odnosu na ZeroR, što se tiče ukupne predikcije i predikcije preživjelih. Bolji su samo u predikciji umrlih, ali samo donekle jer čak i najbolji klasifikator po ovom kriteriju, KStar, ima točnost predikcije

umrlih od samo 52,5% (95% granice pouzdanosti 41,6%-63,8%). Stoga je potrebno uvijek uzeti u obzir relativnu neučinkovitost klasifikatora u predikciji umiranja.

Zbog toga je napravljena dopunska analiza, istih varijabli, R part programom koji ne razvrstava ispitanike u žive i umrle prema kriteriju živ-mrtav, nego unutar uzorka ispitanika traži podskupine s različitim relativnim rizikom umiranja.

Tablica 69. Postotak predikcije pojedinih klasifikacijskih algoritama.

Klasifikacijski algoritam	Postotak točne predikcije kod učenja na cijelom skupu			Postotak točne predikcije kod testiranja metodom tzv. 10-fold-crossvalidation			Broj atributa
	Ukupna predikcija	Predikcija živih	Predikcija umrlih	Ukupna predikcija	Predikcija živih	Predikcija umrlih	
ZeroR	316/396 (79,8%)	316/316 (100,0%)	0/80 (0,0%)	316/396 (79,8%)	316/316 (100,0%)	0/80 (0,0%)	1
J48	359/396 (90,7%)	309/316 (97,8%)	50/80 (62,5%)	313/396 (79,0%)	283/316 (89,6%)	30/80 (37,5%)	14
REPTree	340/396 (85,9%)	306/316 (96,8%)	34/80 (42,5%)	318/396 (80,3%)	296/316 (93,7%)	22/80 (27,5%)	5
RandomForest	396/396 (100,0%)	316/316 (100,0%)	80/80 (100,0%)	328/396 (82,8%)	294/316 (93,0%)	34/80 (42,5%)	26
KStar	396/396 (100,0%)	316/316 (100,0%)	80/80 (100,0%)	297/396 (75,0%)	255/316 (80,7%)	42/80 (52,5%)	26
Logistička regresija	345/396 (87,1%)	306/316 (96,8%)	39/80 (48,8%)	333/396 (84,1%)	299/316 (94,6%)	34/80 (42,5%)	26
SMO	368/396 (92,9%)	314/316 (99,4%)	54/80 (67,5%)	321/396 (81,1%)	292/316 (92,4%)	29/80 (36,3%)	26
Višeslojni perceptron	385/396 (97,2%)	315/316 (99,7%)	70/80 (87,5%)	314/396 (79,3%)	280/316 (88,6%)	34/80 (42,5%)	26

Tablica 70. Indeksi valjanosti pojedinih klasifikacijskih algoritama.

Klasifikacijski algoritam	Indeksi valjanosti kod učenja na cijelom skupu			Indeksi valjanosti kod testiranja metodom tzv. 10-fold-crossvalidation			Broj atributa
	Ukupna točnost	Specifičnost	Senzitivnost	Ukupna točnost	Specifičnost	Senzitivnost	
ZeroR	79,8%	100,0%	0,0%	79,8%	100,0%	0,0%	1
J48	90,7% (87,5-93,2%)	97,8% (95,7-99,0%)	62,5% (51,5-72,6%)	79,0% (74,8-82,8%)	89,6% (85,8-92,6%)	37,5% (27,4-48,5%)	14
REPTree	85,9% (82,2-89,0%)	96,8% (94,4-98,4%)	42,5% (32,0-53,5%)	80,3% (76,2-84,0%)	93,7% (90,6-96,0%)	27,5% (18,6-38,0%)	5
RandomForest	100,0% (99,3-100,0%)	100,0% (99,1-100,0%)	100,0% (96,3-100,0%)	82,8% (78,9-86,3%)	93,0% (89,8-95,5%)	42,5% (32,0-53,5%)	26
KStar	100,0% (99,3-100,0%)	100,0% (99,1-100,0%)	100,0% (96,3-100,0%)	75,0% (70,6-79,1%)	80,7% (76,1-84,8%)	53,5% (41,6-63,3%)	26
Logistička regresija	87,1% (83,5-90,2%)	96,8% (94,4-98,4%)	48,8% (37,9-59,7%)	84,1% (80,2%-87,4%)	94,6% (91,7-96,7%)	42,5% (32,0-53,5%)	26
SMO	92,9% (90,1-95,2%)	99,4% (97,9-99,9%)	67,5% (56,7-77,1%)	81,1% (77,0-84,7%)	92,4% (89,1-95,0)	36,3% (26,3-47,2%)	26
Višeslojni perceptron	97,2% (95,2-98,5%)	99,7% (98,5-100,0)	87,5% (78,9-93,5%)	79,3% (75,1-83,1%)	88,6% (84,7-91,8%)	37,8% (28,2-48,1%)	26

4.10.1. Analiza relativnog rizika umiranja

Party program može se iskoristiti za procjenu relativnog rizika umiranja kod podataka za koje se klasično koristi analiza preživljenja. Prednost ovog postupka u odnosu na uobičajene metode analize preživljenja jest što daje hijerarhiju varijabli/atributa po njihovom doprinosu relativnom riziku umiranja. Pri tome treba biti oprezan, jer dobivena hijerarhija nije patofiziološke prirode, već se radi o kompleksnim informacijskim indeksima. U odnosu na klasifikacijska stabla *party* ima prednost što automatski izračunava statističku signifikantnost između dvije grane u čvoru odluke.

Party koristi dvostupanjski postupak:

1. Prvo se pronađe jedna varijabla koja najbolje dijeli podatke u dvije skupine. Podaci se razdvoje (*particioniraju*), a potom se ovaj postupak ponavlja odvojeno na svaku podskupinu, i tako dalje rekurzivno sve dok podskupine ne dosegnu minimalnu veličinu, ili kad nema daljnjeg poboljšanja modela. Upravo od rekurzivnog razdvajanja (particioniranja) podskupina i potječe ime programa, jer *rpart* je skraćenica od *rekurzivno particioniranje*.
2. Drugi stupanj procedure sastoji se od primjene tzv. postupka *cross-validation,* koji služi za umanjivanje složenosti modela.

U analizi je korištena metoda koju su predložili LeBlanc i Crowley, a koja se zove *eksponencijalno skaliranje*. Ovaj postupak sastoji se u izračunavanju logaritma funkcije preživljenja uporabom parametrijskog eksponencijalnog modela za analizu preživljenja, koji postaje ulaznim podatkom *party* programu.

Rezultat relativnog rizika umiranja uporabom *party* programa prikazan je na slici 24. Pri tome se pokušalo preživljenje tijekom boravka u bolnici modelirati uporabom podataka poznatih kod prijema u bolnicu. Izdvojene su samo dvije varijable/atributa kao dostatne za opis

ispitanika: stupanj kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema (KILIPP) i dob ispitanika.

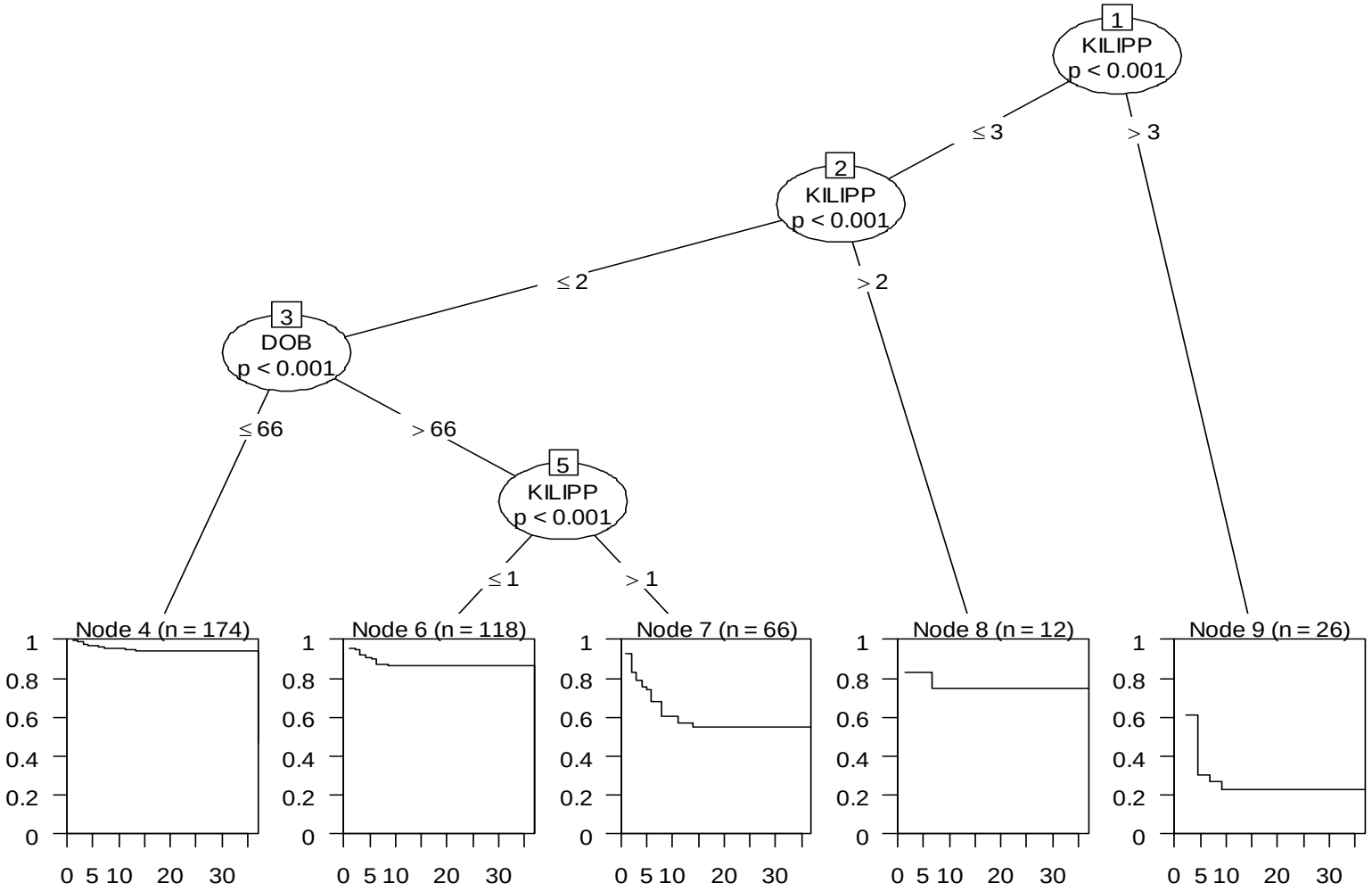
1. Prvi čvor odluke čini vrijednost KILIPP. Ukoliko je vrijednost bila IV. stupanj tad je kumulativna proporcija preživljenja bila ≈20%.
2. Kod ispitanika kod kojih je u prvom čvoru odluke vrijednost KILIPP bila niža od IV. stupnja treba ponovno gledati vrijednost KILIPP (drugi čvor odluke). Ukoliko je vrijednost bila III. stupanj tad je kumulativna proporcija preživljenja bila ≈75%.
3. Kod ispitanika kod kojih je u drugom čvoru odluke vrijednost KILIPP bila niža od III. stupnja treba gledati vrijednost varijable/atributa dob ispitanika (treći čvor odluke). Ukoliko je vrijednost bila ≤66 godina tad je kumulativna proporcija preživljenja >95%.
4. Kod ispitanika kod kojih je u trećem čvoru odluke vrijednost dobi bila >66 godina treba ponovno gledati varijablu/atribut KILIPP (četvrti čvor odluke). Ukoliko je vrijednost KILIPP bila I. stupanj tad je kumulativna proporcija preživljenja >85%. Nasuprot, ukoliko je vrijednost KILIPP-a bila II. stupanj tad je kumulativna proporcija preživljenja samo ≈55%.

Razlika između grana u svim čvorovima odluke u kumulativnoj proporciji preživljenja je statistički signifikantna na razini 0,001.

Dakle, ukupno je izdvojeno pet rizičnih podskupina:

1. KILIPP IV. s kumulativnom proporcijom preživljenja od ≈20%.
2. KILIPP III. s kumulativnom proporcijom preživljenja od ≈75%.
3. KILIPP I. i II. kod ispitanika u dobi od ≤66 godina s kumulativnom proporcijom preživljenja >95%.
4. KILIPP II. kod ispitanika u dobi >66 godina s kumulativnom proporcijom preživljenja od ≈55%.
5. KILIPP I. kod ispitanika u dobi >66 godina s kumulativnom proporcijom preživljenja od >85%.

Iz dobivenih rizičnih skupina vidljivo je da je osnovni parametar povezan s kumulativnom proporcijom preživljenja stupanj KILIPP. Međutim, dob utječe na preživljenje kod stupnjeva KILIPP I i II. za ispitanike starije od 66 godina.



Slika 24. Rezultati analize relativnog rizika umiranja.

5. Rasprava

U posljednjih 40-ak godina liječenje AIM napredovalo je od mirovanja u bolesničkoj postelji i primjene analgetika i sedativa preko monitoriranja i defibrilacije u koronarnoj intenzivnoj skrbi sve do farmakološkog i intervencijskog liječenja. Cilj modernog, reperfuzijskog liječenja AIM ponovna je uspostava protoka u koronarnoj krvnoj žili zahvaćenoj infarktom, ograničenje veličine i zone širenja infarkta te poboljšanje ishoda liječenja mjereno boljim preživljenjem, manjim brojem komplikacija i manjim stupnjem invalidnosti. Zbrinjavanje AIM stoga koristi moderne, kompjutorizirane tehnologije kojima želi utvrditi protok i/ili stupanj okluzije koronarnih arterija, analizirati perfuziju miokarda, istražiti funkciju LK i ispitati električnu nestabilnost nastalu kao posljedicu AIM.

U doba medicine utemeljene za znanstvenim činjenicama, sve je više studija [155-160] koje ponovno naglašavaju važnost klasičnog, jednostavnog, pouzdanog i troškovno učinkovitog pristupa procjeni rizika nakon AIM opisanog od Killipa i Kimbala još 1967. godine [127]. U tek organiziranoj koronarnoj intenzivnoj skrbi Killip i Kimbal opisali su ishod 250 bolesnika zaprimljenih radi AIM, primjenjujući indeks srčanog zatajivanja koji je bio utemeljen na rezultatima kliničkog pregleda. Distribucija bolesnika u njihovoj studiji utvrdila je 33% bolesnika I. stupnja, 38% II. stupnja, 10% III. stupnja i 19% bolesnika IV. stupnja, s pripadajućim udjelima smrtnosti od 6%, 17%, 38% i 81% ili u prosjeku za sve bolesnike 32%. Iako su kasnije studije utvrdile sniženu ukupnu smrtnost u bolesnika s AIM, spomenuta klasifikacija, ostala je snažan predskazatelj ishoda kratkog i dugog roka u razdoblju prije primjene reperfuzijskog liječenja [127], u doba fibrinolitičke terapije [155] i u vrijeme modernog intervencijskog liječenja [156]. Budući da ni danas u razvijenim zemljama dijagnostička koronarografija i terapijska PCI odmah kod prijema bolesnika nisu rutinski postupci za sve bolesnike s AIM [11-13], primjena ovog indeksa

može poslužiti u odluci je li farmakološko liječenje dovoljno ili će bolesnik imati veću dobrobit od ranog intervencijskog liječenja.

Bolesnici s AIM I. stupnja klasifikacije po Killipu imaju odličnu prognozu, jer zona miokarda zahvaćenog infarktom ne prelazi više od 20 do 25% ukupne mase LK. Zbog toga ne nastupa dilatacija LK, a tijekom prve godine funkcija LK se kod većine bolesnika oporavlja. Suprotno tome, bolesnici II. – IV. stupnja kliničke klasifikacije, budući da imaju veću zonu infarkta (obično zahvaćenu prednju stijenku miokarda i opsežnije segmentalne poremećaje kontraktilnosti), imaju veću smrtnost. Tako je veličina zone infarkta, u dosadašnjim studijama, najvažnija odredbenica za akutnu i dugoročnu dilataciju LK koja je povezana sa srčanim zatajivanjem i rizikom od smrtnog ishoda [157,158]. Stoga je svim bolesnicima potrebno što ranije identificirati stupanj kliničke klasifikacije da bi se adekvatnom strategijom liječenja sačuvalo što više miokarda i omogućilo bolje preživljenje [157-160].

Vrlo često izbor između dvije mogućnosti liječenja ograničavaju lokalne mogućnosti (primjerice, u županijskoj bolnici nema mogućnosti za intervencijsko liječenje), administrativne odredbe (npr. fibrinolitička terapija streptokinazom kao jedinim dostupnim lijekom) i organizacija liječenja koja je ovisna o ekonomskom stupnju razvijenosti pojedine države (primjerice organizacija rada hitne medicinske pomoći koja zbrinjava sve bolesnike u teritorijalno najbližoj bolnici ili nedovoljan broj liječničkih timova na pojedinom području) [11,16,21,118,121,142]. Iako su mnoge studije pokušavale definirati prognozu bolesnika s AIM i/ili predložiti algoritam za procjenu rizika, rezultati temeljeni na varijablama iz multivarijatne analize randomiziranih kliničkih istraživanja nisu bili učinkoviti za rutinske bolesnike. Mali broj uključenih bolesnika, manja zastupljenost dijabetičara [25], starijih bolesnika [26] i žena [27,28] nego što je to u kliničkoj praksi te različit lokalni pristup strategiji liječenja, glavni su uzroci za nedovoljnu učinkovitost dosadašnjih algoritama [35].

Pravodobna procjena dobrobiti farmakološke ili intervencijske strategije liječenja, obzirom na izrazitu vremensku ovisnost reperfuzijskog liječenja, potrebna je već kod prijema bolesnika s AIM. Idealni klasifikator rizika, pored identifikacije bolesnika visokog rizika, trebao bi također biti uporabljiv i za stratifikaciju skupine pacijenata koji su kandidati za rani otpust. Pored toga, mnogo odrednica iz pojedinih klasifikatora češće će zbuniti, nego pomoći pri procjeni rizika pojedinog bolesnika. Stoga, da bi bila prihvaćena, primjenjiva i troškovno učinkovita u praksi, rana procjena stupnja rizika treba biti temeljena na prognostičkim odrednicama kod prijema bolesnika iz rutinske kliničke prakse.

Cilj ovog retrospektivnog istraživanja bio je stvaranje uporabljivog modela za procjenu kratkoročnog ishoda AIM temeljenog na analizi međudjelovanja čimbenika rizika, kliničke slike i primijenjenih medikamenata. Značaj procjene preživljenja utvrđen je na području BBŽ – području poznatom po najvišoj dobno-standardiziranoj stopi smrtnosti od srčanožilnih bolesti u Republici Hrvatskoj [161], većoj prosječnoj životnoj dobi od nacionalnog prosjeka, visokom udjelu poljodjelskog stanovništva i manjem udjelu stanovnika sa završenom višom ili visokom školom od prosjeka Republike Hrvatske [142]. Svi bolesnici s AIM liječeni su primjenom farmakološke strategije liječenja u koronarnoj intenzivnoj skrbi jedine županijske bolnice za zbrinjavanje akutnih bolesti.

5.1. Rezultati tradicionalne statistike

5.1.1. Povezanost intrahospitalnog letaliteta sa čimbenicima rizika i primjenom fibrinolitičke terapije

Naši rezultati utvrdili su da je AIM u županijskoj bolnici bolest s visokom udjelom intrahospitalnog letaliteta. Tako je, tijekom bolničkog liječenja umrla petina oboljelih, što je u usporedbi s randomiziranim

kliničkim istraživanjima izrazito visoka smrtnost. Izneseni podatci su usporedivi s podatcima iz registara koji uključuju bolesnike iz prakse. Primjerice, ukupni intrahospitalni letalitet od 20,2% usporediv je s intrahospitalnim letalitetom od 15,4% u analizi podataka iz registara MITRA 1+2 i MIR [162], onim od 18% kod bolesnika koji nisu bili uključeni u kliničke studije u Irskoj [163], s analizom 117.718 bolesnika s prvim AIM iz Škotske koji su imali smrtnost nakon jednog mjeseca od 22,2% [164], bolesnicima liječenim u županijskim bolnicama u Rumunjskoj gdje je smrtnost od AIM dvostruko veća od prosjeka u Europi [165], podacima iz zagrebačkih bolnica za 1995. g. (smrtnost bolesnika koji su primili fibrinolitičku terapiju 5,6% prema 28,6% bolesnika koji nisu liječeni fibrinolitikom) [166] i podatcima iz Opće bolnice Varaždin za 2005. g. kada je smrtnost od AIM iznosila 18,1% [167].

Ovako visoka bolnička smrtnost previsoka je za današnje mogućnosti modernog kardiološkog liječenja AIM koje uključuje djelotvorno medikamentnu terapiju (fibrinolitička terapija, ASK, klopidogrel, beta-blokatori, ACE inhibitori, statini, niskomolekulski heparin, inhibitori Gp IIb/IIIa receptora) i intervencijsko liječenje primjenom PCI s implantacijom stenta. Jedine preporuke za liječenje bolesnika s AIM u smjernicama ESC iz 1996. godine [55], koje nisu bile predmet debate o djelotvornosti i početku primjene u akutnoj fazi infarkta miokarda bile su preporuke za liječenje fibrinolitičkom terapijom i primjenu ASK. Razlozi niskog propisivanja fibrinolitičke terapije (12,9% u OB Bjelovar), koja djelotvorno utječe na preživljenje i u naših bolesnika sa AIM, višestruki su i predstavljaju sveukupan problem [80,168]. Analiza Zagrebačkog registra akutnog infarkta miokarda za 1994. i 1995. g. utvrdila je da je u prvih 6 sati od nastanka tegoba u bolnicu bilo zaprimljeno svega 36,8% žena i 46,9% muškaraca, a fibrinolitičku terapiju primilo je svega 10,8% bolesnika [166]. Nedovoljna primjena fibrinolitičke terapije potvrđena je analizom bolesnika uključenih u National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMI-2) u SAD-u, gdje je

svega 31% od 272.651 bolesnika bilo pogodno za primjenu fibrinolitičke terapije, a isti lijek nije primijenjen kod približno četvrtine bolesnika [168]. Analiza Vincelja i suradnika [169] za razdoblje od listopada 1995. do srpnja 1996. g. utvrdila je da svega 50% bolesnika s AIM koji gravitiraju Kliničkoj bolnici Dubrava Zagreb u bolnicu dolazi vozilom hitne medicinske pomoći. Ostale pacijente u bolnicu dovoze rodbina ili prijatelji, tako da čak 77% bolesnika čeka vrlo dugo (9,7 sati) prije nego zatraži liječničku pomoć. Niska učestalost primjene fibrinolitičke terapije potvrđena je i kod bolesnika starije životne dobi te žena [168,169]. Pored kasnijeg javljanja, na ishod liječenja utječu i rano prepoznavanje simptoma i znakova AIM, identifikacija bolesnika kod kojih je fibrinolitička terapija kontraindicirana, brzo započinjanje liječenja fibrinolitikom i identifikacija bolesnika s atipičnim simptomima bolesti [11,16,21,107,169]. Iako su neke opservacijske studije utvrdile suboptimalnu kvalitetu skrbi bolesnika s AIM na ruralnom području, povezanu sa manjim iskustvom i brojem liječenih bolesnika, manjim brojem kardiologa, teškom prometnom dostupnošću i nedostatkom mogućnosti intervencijskog liječenja, dokazi novih datuma utvrdili su da su bolesnici zaprimljeni u ruralne bolnice stariji, lošijeg socijalnoekonomskog statusa i imaju više pridruženih bolesti od oni oji su zaprimljeni u urbane bolnice [170,171].

Lošiji ishod kod osoba ženskog spola posljedica je kasnijeg javljanja bolesti, češće zastupljenosti rizičnih čimbenika (dijabetesa, AH i preboljelog moždanog udara), značajno višeg stupnja kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema (≥II. stupnja ljestvice po Killipu bilo je registrirano kod 47,4% žena i 25% muškaraca) i rjeđe primjene dokazano djelotvorne fibrinolitičke terapije (kod 4,1% žena nasuprot 18,1% kod muškaraca; $p < 0,001$). Ovi rezultati u potpunosti odgovaraju 20-godišnjem liječenju bolesnica s AIM u zagrebačkim ustanovama [172] i do sada objavljenim podacima iz literature [72,76,78-79,84]. Analiza preživljenja naših bolesnika utvrdila je da su mlađi ispitanici i

muškarci imali bolji ishod od starijih, dok kod žena razlika u ishodu nije registrirana. Ovo odgovara rezultatima drugih autora [74].

Povišena vrijednost ukupnog kolesterola bila je registrirana kod 71,9% muškaraca i 79,7% žena, a povišena vrijednost LDL-a kod 77,1% muškaraca i 84,6% žena. Snižena vrijednost HDL-a registrirana je kod 42,9% muškaraca i 47,4% žena. Ispitanicima koji su imali povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, odnosno LDL-a, prilikom testiranja log-rank testom utvrđena je veća kumulativna proporcija preživljenja, nego onima sa normalnim vrijednostima ukupnog kolesterola, odnosno LDL-a. Prisutnost lipidnog paradoksa u bolesnika s AIM poznata je još od 1965. g. [173]. U dugotrajnoj, asimptomatskoj fazi bolesti povišene vrijednosti masnoća u serumu ubrzavaju aterosklerotski proces koji dovodi do suženja lumena arterija, a u fazi kad postoji klinička manifestacija bolesti na preživljenje utječu drugi čimbenici (veličina zone infarkta, električka nestabilnost, prisustvo kolateralne cirkulacije).

Pušenje je bilo jedini češći čimbenik rizika kod muškaraca (31,7% za muškarce prema 5,4% za žene; p <0,001). Pored postojanja lipidnog paradoksa, u naših bolesnika potvrđeno je i postojanje pušačkog paradoksa, budući da je u skupini preživjelih bolesnika češće registrirano pušenje cigareta. Ovaj paradoks, opisan u literaturi 1968. g. [174], u Republici Hrvatskoj dokumentiran je najviše od splitske grupe autora [175], a objašnjava se manjim udjelom bolesnika s komorbiditetom u skupini pušača. Hiperkoagulabilno stanje kod pušača odgovorno je za pojavu tromboze u ranijoj životnoj dobi, a inferiorna lokalizacija AIM, niži klinički stupanj prema Killipu, manji komorbiditet i manja učestalost višežilne bolesti čimbenici su koji utječu na bolji ishod liječenja u akutnoj fazi. Kod naših bolesnika zabilježen je i neočekivan utjecaj AH na intrahospitalni letalitet koji također nije novost i opažen je u analizi Framinghamske studije još pred 40-ak godina [174]. Boden [176] i Abrignani [177] također su neovisno o lokalizaciji AIM utvrdili veću učestalost nepovoljnog ishoda bolesti kod normotenzivnih bolesnika, nego u hipertenzivnih. Razlike se tumače

većom zonom infarkta i većom učestalošću značajnih komplikacija tijekom liječenja (poglavito VF i atrioventrikularnog bloka) koji su povezani s višim intrahospitalnim letalitetom.

5.1.2. Povezanost intrahospitalnog letaliteta i kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema

Srčano zatajivanje značajna je komplikacija kod bolesnika s AIM povezana sa lošijim ishodom bolesti. U dosadašnjim radovima učestalost srčanog zatajivanja tijekom akutne faze iznosila je od 3% do 53%. Učestalost ove komplikacije najmanja je u kliničkim studijama, a najveća u populacijskim studijama [178]. Kod prijema naših ispitanika u bolnicu u II. i III. stupnju klasifikacije po Killipu ukupno je bilo 29,2% ispitanika – jedan od pet muškarca (19,7%) i gotovo dvostruko više žena (38,7%). Smrtnost za bolesnike II. i III. stupnja iznosila je 25,6%, odnosno 3,4 puta više nego kod bolesnika I. stupnja (7,6%). Ovo je nešto više od rezultata sustavnog pregleda [178] kada su bolesnici I. stupnja imali 2,7 puta manji intrahospitalni letalitet nego bolesnici II. i III. stupnja po Killipu.

U kardiogenom šoku (IV. stupanj po Killipu) kod prijema bilo je 6,6% naših ispitanika (5,2% muškaraca i 9,0% žena), a smrtnost tog stanja iznosila je 76,9%. Do sada objavljeni podatci ukazuju da 1,8% do 20,2% bolesnika s AIM razvija kardiogeni šok. U analizi 17,8 milijuna bolesnika, uključenih od 1979. do 2003. g. u The National Hospital Discharge Survey [179], 3% bolesnika s AIM razvilo je kliničku sliku kardiogenog šoka. Udio bolničkog liječenja kompliciranog razvojem tog stanja smanjio se s 3,9% tijekom 1979. g. na 1,7% tijekom 2003. g. Rastuća primjena rane reperfuzijske terapije (porast učestalosti rane PCI u bolesnika s AIM i kardiogenim šokom s 0% do 1986. g. na 28% u 2003. g.) i ranije prepoznavanje AIM smanjila je intrahospitalni letalitet s 84,0% na 42,9%, no to je još uvijek 6 puta više od bolesnika koji nisu

imali AIM praćen kardiogenim šokom. U XXI. stoljeću, kao i prije, većina bolesnika umire prvi ili drugi dan liječenja.

Analiza preživljenja naših ispitanika potvrdila je statistički značajne razlike u preživljenju između skupina podijeljenih po kliničkoj klasifikaciji i testiranih međusobno, osim kod usporedbe skupine bolesnika II. s onima III. stupnja, kod kojih statistički značajna razlika u intrahospitalnom preživljenju nije registrirana. Prema rezultatima istraživanja Rott-a i suradnika [180] kod 3113 izraelskih bolesnika dobrobit intervencijske strategije za bolesnike I. stupnja nije bila statistički značajna, ali kod skupina bolesnika II. i III. stupnja po Killipu registrirana je značajna dobrobit liječenja primjenom PCI koja je rezultirala boljim ishodom (smrtnost tijekom 30 dana iznosila je 7,6% za bolesnike liječene intervencijski, nasuprot 15,6% za liječene farmakološkom strategijom). Ovo su potvrdili i rezultati analize 190.518 bolesnika sa STEMI uključenih u registar NRMI-2 [181] kod kojih je u II. i III stupnju klasifikacije po Killipu bilo u 19,1% bolesnika čiji je intrahospitalni letalitet bio 3 puta viši od ispitanika bez srčanog zatajivanja. Rezultati 9587 bolesnika uključenih u Euro Heart Survey ACS [182] potvrdili su da bolesnici neovisno o tipu ACS ukoliko imaju znakove srčanog zatajivanja imaju povišeni rizik za smrtan ishod.

5.1.3. Povezanost intrahospitalnog letaliteta sa značajnim poremetnjama ritma

Povezanost značajnih poremetnji ritma s ishodom AIM na kratki i dugi rok opisana je u mnogim studijama. Prisutnost VT, VF i akutno nastale AF u bolesnika s AIM dokazano je povezana sa starijom životnom dobi i srčanim zatajivanjem, a totalni AV blok također je češći kod bolesnika koji imaju znakove srčanog zatajivanja.

Kod naših bolesnika značajne poremetnje ritma prisutne su dvaput češće u fazi reperfuzije (VT, 9,5% u fazi reperfuzije, 5,6% nakon faze reperfuzije; AF, 7,3% i 4,4%; VF, 4,5% i 2,3%). Totalni AV blok nakon

faze reperfuzije bio je prisutan u samo jednog bolesnika (2,5% u fazi reperfuzije i 0,3% nakon te faze). Učestalost registriranih poremetnji ritma ne razlikuje se od učestalosti opisane u dosadašnjim studijama.

Prema podatcima iz literature VT i VF se javljaju u 1,9% do 10,2% bolesnika, većinom u prvih 48 sati. Ove aritmije češće se javljaju u osoba starije životne dobi i višem stupnju kliničke klasifikacije po Killipu. U analizi 2317 bolesnika s AIM, liječenih tijekom 20 godina u Mayo klinici, 7,5% bolesnika imalo je neki oblik ventrikulske aritmije (u 5,7% VF i 1,8% VT) koji je bio povezan sa šesterostrukim porastom smrtnosti. U 3 od 4 bolesnika (78%) ventrikulske aritmije su se javile unutar prvih 48 sati od nastanka simptoma AIM. Zato prepoznavanje bolesnika visokog rizika i prevencija ventrikulskih aritmija mogu značajno poboljšati ishod liječenja [183].

Akutno nastala AF je relativno česta komplikacija AIM, prisutna u 5% do 25% bolesnika. U studiji Goldberga i suradnika 13% bolesnika s AIM razvilo je AF tijekom bolničkog liječenja, a bolnička smrtnost bolesnika sa AF je dva puta viša od bolesnika u sinusnom ritmu (21,9% nasuprot 10,5%) [184]. Studija Asanina i suradnika [185] utvrdila je učestalost AF od 10%, a smrtnost bolesnika s AF i AMI bila je gotovo dva puta viša (18% nasuprot 10,6%). Bolesnici s AF bili su starije životne dobi, te su češće imali prisutne znakove srčanog popuštanja koje je vjerojatno povezano sa trajanjem KBS, većom zonom infarkta te češćom prisutnošću infarkta prednje stijenke. Utjecaj AF, poglavito one nakon faze reperfuzije, na dugoročan ishod bolesti registriran je u pojedinim studijama i još je uvijek predmetom rasprave [184,185].

Brojne studije utvrdile su da se totalni AV blok razvija u 3% do 20% bolesnika s AIM, češće u bolesnika s infarktom donje i/ili stražnje stijenke. Bolesnici s totalnim AV blokom imaju lošiji ishod od bolesnika bez tog poremećaja ritma, poglavito ukoliko je blok prisutan uz infarkt prednje stijenke. U analizi 9082 američkih bolesnika liječenih od 1975. do 1997. g. [186] učestalost totalnog AV bloka kod bolesnika s AIM iznosila 5%, a bolnička smrtnost iznosila 46,8% za bolesnike s totalnim

AV blokom, a za bolesnike bez njega 14,6%. Uzroci lošijeg ishoda su opsežnost zone infarkta i veća učestalost kardiogenog šoka i srčanog zatajivanja, a kod bolesnika s infarktom donje stijenke i desne klijetke sinergistički utjecaj na intrahospitalni letalitet ima i disfunkcija desne klijetke.

5.1.4. Primjena lijekova tijekom hospitalizacije

Heparin je u našoj studiji primijenjen kod svakog petog ispitanika (21,2%) i to češće kod muškaraca u odnosu na žene, a njegova primjena nije utjecala na preživljenje. Ovaj relativno malen postotak primjene lijeka u skladu je s važećim smjernicama ESC u vrijeme istraživanja [55] u kojima nije preporučena rutinska primjena heparina nakon fibrinolitičke terapije streptokinazom.

Lidokain, kao antiaritmik prvog izbora u bolesnika s AIM, koristio se u prevenciji VF i liječenju VT od 60-tih godina prošlog stoljeća. Smjernice ACC i smjernice ESC za liječenje AIM iz 1996. g. razvrstale su profilaktičku primjenu lidokaina u III. razred preporuka, zbog veće smrtnosti uzrokovane asistolijom, atrioventrikularnim ili sinuatrijskim blokom koje su utvrdile sustavne analize [55,187]. Za prolongirane epizode VT i dalje je postojala preporuka primjene toga lijeka. Za razliku od lidokaina, istraživanja sa primjenom amiodarona kod bolesnika s AIM u posljednjih 10 godina dokazala su njegovu sigurnost u izdvojenoj skupini bolesnika visokog rizika za ventrikulske aritmije i iznenadnu srčanu smrt, a studija provedena na 17.597 američkih bolesnika u multivariatnoj analizi dokazala je njegovu sigurnost kod bolesnika s AIM praćenog AF [188]. Amiodaron je primijenjen u 9,8% naših ispitanika, jednako u osoba oba spola, a njegova primjena nije utjecala na preživljenje.

Primjena dopamina kao inotropnog sredstva, prema tadašnjim ESC smjernicama [55], bila je indicirana kod bolesnika u kardiogenom šoku i u slučaju težeg stupnja kardijalnog zatajivanja praćenog hipotenzijom.

Ukoliko je dominirala plućna kongestija, preporučena je i primjena dobutamina. Dopamin je tijekom bolniičkog liječenja bio primijenjen kod ukupno 15,7% ispitanika, jednako u osoba oba spola. U skupini bolesnika koja je zbog kliničke slike zahtijevala primjenu dopamina registrirana je nekoliko puta veća učestalost smrtnog ishoda nego u bolesnika koji nisu primili dopamin (50,0% u umrlih prema 7,0% u preživjelih). Dobutamin je bio primijenjen ukupno u 13 bolesnika (3,3%), a njegova primjena, kao niti parenteralna primjena nitrata, nije utjecala na preživljenje.

5.1.5. Ergometrijsko testiranje niskim opterećenjem pred otpust

Vrijednost ergometrijskog testiranja nakon AIM utvrđena je sustavnim analizama prije razdoblja fibrinolitičkog liječenja. Njegova primjena utvrđuje odgovor ispitanika na opterećenje, identificira visoke rizike nakon AIM, omogućuje ciljanu rehabilitaciju i primjenu lijekova djelotvornih u sekundarnoj prevenciji. Testiranjem se također može procijeniti preostala radnu sposobnost i vratiti samopouzdanje bolesnicima nakon AIM [189]. Prema Smjernicama ACC za ergometrijsko testiranje iz sredine 1997. g. [190] postojale su dvije strategije testiranja bolesnika nakon AIM:

- simptomima ograničeno testiranje opterećenjem učinjeno rano (14-21 dan od AIM);
- test s niskim opterećenjem pred otpust, a kasnije (6-8 tjedana nakon AIM) simptomima ograničeno testiranje opterećenjem.

Koja od ovih strategija ima veću prediktivnu vrijednost u otkrivanju ishemijskih promjena uzrokovanih opterećenjem na kraju XX. stoljeća, bio je još uvijek predmetom rasprave [191]. Zato ne čudi podatak da je jednokratno ergometrijsko testiranje niskim opterećenjem pred otpust bolesnika liječenih u OB Bjelovar učinjeno kod 36,4% bolesnika, češće muškaraca. U većini slučajeva to testiranje je učinjeno bolesnicima koji

su bili direktno upućeni na stacionarnu fizikalnu rehabilitaciju. Ostalim bolesnicima učinjeno je testiranje opterećenjem nakon otpusta.

5.1.6. Preporuka za lijekove kod otpusta

U razdoblju istraživanja u relativno visokom postotku (81,3%) našim bolesnicima preporučena je ASK. Relativno malen broj bolesnika kod otpusta iz bolnice dobio je preporuku za ACE inhibitor (49,7%), statin (12,7%) ili beta-blokator (12,3%). Rezultati studije EUROASPIRE I [29] jasno su ukazali na globalan jaz između preporuka i prakse kod primjene djelotvornih lijekova u sekundarnoj prevenciji [192]. Objavom novih smjernica za liječenje [11,107] i prevenciju AIM [85,193,194] registrira se značajan napredak u propisivanju dokazano djelotvorne terapije u cijelom svijetu. Tako je već u studiji EUROASPIRE II [30] primijećen značajan napredak u propisivanju svih djelotvornih lijekova (ASK s 81% na 84%, statini s 18% na 58%, beta-blokatori s 54% na 66% i ACE inhibitora s 30% na 41%). U 340 bolnički liječenih pacijenata iz OB Bjelovar s nekim oblikom KBS uključenih u TASPIC-CRO studiju [32], tijekom analize za 2003. g. uočljiv je značajan napredak u odnosu na 1998. godinu. Preporuku za ASK dobilo je 83% bolesnika, beta-blokator 53%, ACE inhibitor 52%, a statin 46% [195].

5.2. Povezanost rezultata klasifikatora i ishoda akutne faze infarkta miokarda

U analitičkom sustavu Weka primjenom 8 različitih klasifikacijskih algoritama (ZeroR, J48, REPTree, RandomForest, Kstar, logistička regresija, SMO i višeslojni perceptron) pokušao se konstruirati učinkoviti klasifikator koji bi temeljem odrednica poznatih kod prijema pokušao predvidjeti hoće li ispitanik preživjeti akutnu fazu bolničkog liječenja. Točnost ukupne predikcije kretala se u rasponu od 75,0% do 82,8%, točnost predikcije za preživjele od 80,7 do 94,6%, a točnost

predikcije za umrle u rasponu od 27,5% do 52,5%. Obzirom na rezultate, može se zaključiti da stroga podjela na preživjele i umrle opisanim klasifikacijskim algoritmima nije moguća. Slične rezultate dobili su Ennis [132], Pereira [196] i Austin [197].

Zbog toga se naš pristup analizi relativnog rizika, koji predstavlja novost u analizi odrednica kod bolesnika s AIM, pokazao ispravnim i dao nam dublji uvid u čimbenike povezane s rizikom umiranja. Uporabom party programa unutar analitičkog sustava R učinjena je raščlamba ispitanika uporabom varijabli poznatih kod prijema u podskupine s različitim relativnim rizicima preživljenja. Analiza je izdvojila samo dvije varijable/atributa koje su dostatne za opis preživljenja bolesnika. Osnovni parametar povezan s kumulativnom proporcijom preživljenja je stupanj kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema, a životna dob ispitanika utječe na preživljenje ispitanika I. i II. stupnja po Killipu za ispitanike starije od 66 godina. Tako je izdvojeno 5 rizičnih podskupina naših bolesnika i to:

- 6,6% bolesnika IV. stupnja klasifikacije koji imaju kumulativnu proporciju preživljenja od ≈20%.
- 16,8% bolesnika II. stupnja klasifikacije i životnoj dobi >66 godina koji imaju kumulativnu proporciju preživljenja ≈55%.
- 3,1% bolesnika III. stupnja klasifikacije koji imaju kumulativnu proporciju preživljenja od ≈75%.
- 29,8% bolesnika I. stupnja klasifikacije i životnoj dobi >66 godina koji imaju kumulativnu proporciju preživljenja >85%.
- 36,9% bolesnika I. stupnja klasifikacije i životnoj dobi ≤66 godina i 6,9% bolesnika II. stupnja klasifikacije i životnoj dobi ≤66 godina koji imaju kumulativnu proporciju preživljenja >95%.

Rezultati naše analize utvrđuju da pojedini bolesnici I. stupnja kliničke klasifikacije imaju lošiji intrahospitalni ishod AIM od bolesnika II. stupnja. Očekivani eksponencijalni porast smrtnosti s porastom stupnja po Killipu (III. i IV. stupanj), slično rezultatima Frescoa i suradnika [198], kod naše analize nije prisutan.

Uobičajenu podjelu bolesnika u skupine niskog, srednje visokog i visokog rizika [160,199], obzirom na visoki intrahospitalni letalitet, ovako dobiveni rezultati ne dopuštaju. Obzirom da u županijskoj bolnici nema mogućnosti intervencijskog liječenja AIM, koje bi prema dosadašnjim rezultatima [17-20] i smjernicama [11,107] značajno poboljšalo ishod liječenja bolesnika srednje visokog rizika, naše bolesnike moguće je podijeliti na samo dvije skupine:

- Bolesnici niskog rizika – kod prijema su I. i II. stupnja kliničke klasifikacije i dobi ≤66 godina.
- Bolesnici visokog rizika - kod prijema su I. i II. stupnja klasifikacije i dobi >66 godina, te bolesnici III. i IV. stupnja kliničke klasifikacije neovisno o životnoj dobi.

Od ukupno uključenih ispitanika, u ovom istraživanju bilo je 43,8% bolesnika niskog rizika, a visokog rizika 56,2%.

5.3. Prednosti i nedostaci klasifikatora rizika dobivenog analizom relativnog rizika

U posljednjih 50-ak godina svjedoci smo postojanja različitih prognostičkih modela ishoda AIM, temeljenih na rezultatima liječenja bolesnika uključenih u randomizirane kliničke studije ili specifičnih skupina bolesnika unutar sindroma ACS [23,24,123-125,127]. Obzirom da bolesnici s komplikacijama ili značajnim popratnim bolestima najčešće nisu niti uključivani u randomizirane kliničke studije, ovi modeli nisu u potpunosti primjenjivi u rutinskoj kliničkoj praksi.

Ovo retrospektivno istraživanje bolesnika liječenih radi AIM provedeno je u definiranom zemljopisnom području i jednom centru koji nema mogućnost intervencijskog liječenja. Potvrđena je globalno poznata niska učestalost fibrinolitičkog liječenja uzrokovana prvenstveno kašnjenjem od strane bolesnika, kao i visokim intrahospitalnim letalitetom u neselekcioniranim, svakodnevnim bolesnicima s AIM liječenim u županijskoj bolnici.

Istraživanje pruža dodatnu potporu kontinuiranoj edukaciji populacije, lokalnih i državnih tijela koja rukovode zdravstvom, kao i zdravstvenih djelatnika o važnosti ranog prepoznavanja simptoma, postavljanja rane dijagnoze temeljem kliničke slike i (po mogućnosti predhospitalno snimljenog) 12-kanalnog EKG-a, značaja ranog stupnjevanja rizika AIM i minimaliziranja vremena čekanja na primjerenu reperfuzijsku terapiju. Rezultati klasifikatora rizika dobivenog analizom relativnog rizika uključili su sve bolesnike liječene radi AIM, neovisno o početnoj razini ST-spojnice i lokalizaciji akutnog zbivanja u EKG-u. Uporaba ovog klasifikatora vrlo je jednostavna, zahtjeva samo poznavanje dvije varijable (kliničku klasifikaciju po Killipu kod prijema i životnu dob), a za rezultat kumulativne proporcije preživljenja ne treba pomoć računala ili bilo kojeg drugog uređaja. Kako intervencijska strategija liječenja poboljšava ishod liječenja bolesnika sa STEMI u županijskim bolnicama samo u prvih 12 sati od nastanka tegoba, uz organizirano zbrinjavanje bolesnika tijekom premještaja do tercijarne ustanove unutar 90 – 120 minuta od prvog kontakta sa zdravstvenom službom [11], implementacija naših rezultata mora uzeti u obzir i ovaj preporučeni vremenski interval.

5. 4. Klinička primjena rezultata ovog istraživanja

Medicinska edukacija oduvijek je naglašavala značaj saznanja o prognozi bolesnog stanja kod svakog pojedinog pacijenta. Prema tradicionalnom načinu razmišljanja, liječnici su poznavanjem prognoze stjecali povjerenje bolesnika i zajednice. Da bi se utvrdile prognostički bitne informacije i danas se provode mnogobrojne kliničke te epidemiološke studije koje imaju cilj definirati specifična obilježja bolesti ili odgovor pacijenta na bolesno stanje. U doba medicine utemeljene na znanstvenim činjenicama, liječnici tragaju za prognostičkim odredbenicama, ne samo da bi znali protumačiti ozbiljnost stanja

pacijentu i njegovim bližnjima, nego i da bi izbjegli nepotrebne postupke i/ili lijekove koji ne garantiraju dobrobit pojedinom bolesniku.

Bolest kao što je AIM pogodna je za stupnjevanje rizika. Nastup ove bolesti neočekivan je i šokantan kod većine bolesnika. AIM nije bolest benignog tijeka kod koje je moguć oporavak svih bolesnika, no istodobno i nije bolest koja završava smrtno kod svih bolesnika. Prvi algoritmi za bolesnike s AIM koji su uključivali samo kliničke varijable dobili su izvjesnu pažnju, no jedino se klinička klasifikacija po Killipu uspjela održati do danas [200]. Kasniji pokušaji traženja algoritma, koji su uključivali nove kliničke varijable, hemodinamske ili angiografske pokazatelje, uz pomoć statističkih tehnika, bili su nešto određeniji u predviđanju prognoze, ali nisu u potpunosti razjasnili problem stupnjevanja rizika. Cilj stupnjevanja rizika nakon AIM je prepoznavanje bolesnika čiji se ishod može značajno poboljšati primjenom specifičnog liječenja. Važne sastavnice stupnjevanja bolesnika nakon AIM čine prognoza komplikacija na kratak i dugi rok, kao i procjena mogućnosti ponovne pojave bolesti. Na prognozu utječu težina poremećaja funkcije LK, prisutstvo rezidualne ishemije miokarda i stupanj električne nestabilnosti.

Nakon AIM, temeljem tijeka bolesti i prognoze, preživjeli se već više od 25 godina svrstavaju u jednu od tri kliničke skupine: bolesnici visokog rizika, srednje visokog rizika i niskog rizika [160,199]. Oko 20% zaprimljenih bolesnika s AIM, liječenih prije razdoblja fibrinolitičke terapije, bilo je u skupini visokog rizika. Ova skupina bolesnika karakterizirana je prisutnošću srčanog zatajivanja, kontinuirane ishemije miokarda i kompleksnih ventrikulskih poremećaja ritma (multiformne i/ili VES u formi R na T ili VT). U većini slučajeva bili su to bolesnici s AIM prednje stijenke te već preboljelim infarktom miokarda. Smrtnost u prvoj godini nakon AIM iznosila je u toj skupini 20-50%. Suprotno tome, bolesnici niskog rizika – njih oko 25% od svih zaprimljenih, nisu imali navedena obilježja. Smrtnost te skupine bolesnika u prvoj godini nakon AIM iznosila je svega 2% do 5%.

Preostalih 55% bolesnika s AIM pripadaju skupini srednje visokog rizika s prisutnom jednom ili više već opisanih značajki i smrtnošću tijekom prve godine od oko 10%. Kako se većina kardijalnih smrtnih ishoda i dvije trećine svih nesmrtnih kardijalnih događaja zbivaju u prvih 6 mjeseci nakon AIM, a nakon tog razdoblja učestalost ovih događaja se stabilizira, stupnjevanje rizika u vrijeme bolničkog liječenja može dovesti do značajne dobrobiti ukoliko je odabir liječenja primjeren riziku bolesnika [160].

U posljednjih 30-ak godina, otkada se rutinski primjenjuje reperfuzijska terapija u liječenju AIM, prijem u koronarnu intenzivnu skrb orijentiran je više prema provođenju reperfuzijskog liječenja, a manje prema riziku pojedinog bolesnika. Međutim, dokazano je da se u prvih 48 sati bolesti zbiva gotovo četvrtina svih smrtnih ishoda u prvoj godini nakon AIM, a više od polovice bolesnika umire unutar prvih mjesec dana. Stoga se naglašava uloga što ranijeg stupnjevanja rizika da bi se tako identificiranim bolesnicima visokog rizika već kod prijema omogućila djelotvornija reperfuzijska terapija primjenom pPCI. Žurna primjena intervencijske strategije liječenja i ostale djelotvorne terapije u koronarnoj intenzivnoj skrbi dokazano smanjuje intrahospitalni letalitet, učestalost kardiogenog šoka, reinfarkta i srčanog zatajivanja kod bolesnika sa STEMI, a kod bolesnika s NSTEMI dokazano smanjuju intrahospitalni letalitet, učestalost srčanog zatajivanja i kardiogenog šoka i razvoj novog AIM [201].

Usprkos poznavanju ovih preporuka, prepoznavanje bolesnika visokog rizika i liječenje primjerenom strategijom liječenja ostaje izazov i u razvijenim državama o kojem se piše u literaturi i tijekom 2007. godine [201-205]. Rezultati obrade bolesnika uključenih u međunarodni GRACE registar [202] utvrdili su da je učestalost PCI (ili učestalost koronarografije) obrnuto proporcionalna stupnju rizika bolesnika, neovisno o vrsti ACS. Ovo je naročito važno u slučajevima kada postoje financijska, organizacijska ili druga ograničenja, gdje jednostavno stupnjevanje rizika, neovisno o vrsti AIM, uporabom svega dva obilježja

(klinički stupanj klasifikacije po Killipu kod prijema i životna dob) može omogućiti pravilan odabir kandidata visokog rizika kojima je indicirano žurno liječenje intervencijskom strategijom. Bolesnici I. i II. stupnja klasifikacije mlađi od 66 godina predstavljaju kandidate za rani otpust obzirom na prihvatljivo niski stupanj rizika mjeren intrahospitalnim letalitetom.

Prihvatljivost ovog klasifikatora ovisit će o validaciji na novim bolesnicima s AIM i pacijenata liječenih u drugim ustanovama. Istraživanje će se nastaviti i u razdoblju provođenja intervencijskog liječenja organiziranog putem „Hrvatske mreže urgentne PCI“ [12,16,118]. Ovaj način liječenja bolesnika s AIM u prvih 12 sati od nastanka simptoma već je uspješno smanjio intrahospitalnu smrtnost u županijama sjeverozapadne Hrvatske [12]. Tako je intrahospitalna smrtnost svih 141 bolesnika s AIM liječenih u Djelatnosti za interne bolesti OB Bjelovar tijekom 2006. g. iznosila je 12,8%. Ukupan broj bolesnika s AIM tijekom 2006. g. koji su primili neki oblik perakutnog reperfuzijskog liječenja iznosi 31,2%; (Ivanuša M, neobjavljeni podatci, 2007.) što je 2,4 puta više nego u razdoblju istraživanja.

6. Zaključci

1. Tijekom bolničkog liječenja u županijskoj bolnici od AIM umrlo je ukupno 20,2% bolesnika i to 12,9% muškaraca i 32% žena.
2. Lošiji ishod kod osoba ženskog spola bio je posljedica kasnijeg javljanja bolesti (prosječna životna dob ± standardna devijacija; 69,7 ± 10,0 godina kod žena prema 61,6 ± 11,8 kod muškaraca; p <0,001), češće zastupljenosti rizičnih čimbenika (dijabetesa, AH i preboljelog moždanog udara), značajno višeg stupnja kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema (stupanj ljestvice po Killipu ≥II.; u 47,4% žena nasuprot 25% kod muškaraca) i rjeđe primjene dokazano djelotvorne fibrinolitičke terapije (kod 4,1% žena prema 18,1% muškaraca; p <0,001). Analize preživljenja utvrdile su da mlađi ispitanici i muškarci imaju bolji ishod od osoba u starijim dobnim skupinama, a kod žena razlika u ishodu bolničkog liječenja prema dobnim skupinama nije registrirana.
3. Analize preživljenja u naših bolesnika potvrdile su postojanje poznatih paradoksa hiperlipidemije (manja intrahospitalna smrtnost bolesnika s povišenim vrijednostima ukupnog kolesterola, odnosno LDL-a, u odnosu na skupine bolesnika sa normalnim vrijednostima tih masnoća), pušačkog paradoksa (bolji ishod u akutnoj fazi liječenja bio je registriran kod pušača u odnosu na nepušače) i paradoksa AH i AIM (bolesnici sa AH imaju manji intrahospitalni letalitet u odnosu na one bez AH).
4. Skupine ispitanika, podijeljene prema kliničkoj klasifikaciji po Killipu kod prijema, prilikom međusobne usporedbe log-rank testom, statistički su se značajno razlikovale u preživljenju, osim kod međusobnog testiranja bolesnika II. i III. stupnja, kada razlika nije bila statistički značajna.
5. Uporaba tradicionalne statistike i sustava strojnog učenja nije uspjela konstruirati učinkoviti klasifikator koji bi na osnovi

podataka kod prijema pokušao predvidjeti hoće li ispitanik preživjeti akutnu fazu infarkta miokarda.

6. Analiza relativnog rizika umiranja *R part* programom izdvojila je 5 rizičnih podskupina bolesnika temeljem poznavanja stupnja kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema i životne dobi:
   a. Bolesnici IV. stupnja kliničke klasifikacije imaju kumulativnu proporciju preživljenja od ≈20%;
   b. Bolesnici II. stupnja kliničke klasifikacije i životnoj dobi >66 godina imaju kumulativnu proporciju preživljenja ≈55%;
   c. Bolesnici III. stupnja kliničke klasifikacije imaju kumulativnu proporciju preživljenja od ≈75%;
   d. Bolesnici I. stupnja kliničke klasifikacije i životnoj dobi >66 godina imaju kumulativnu proporciju preživljenja >85%;
   e. Bolesnici I. i II. stupnja kliničke klasifikacije i životnoj dobi ≤66 godina imaju kumulativnu proporciju preživljenja > 95%.
7. Temeljem rizičnog profila preživjelih i umrlih bolesnika kod prijema identificirani su bolesnici visokog i niskog rizika za smrtni ishod od AIM u županijskoj bolnici. Bolesnici životne dobi ≤66 godina koji su kod prijema I. i II. stupnja kliničke klasifikacije po Killipu, imaju nizak stupanj rizika za smrtni ishod. Sve ostale kategorije u županijskoj bolnici (svi stariji bolesnici od 66 godina neovisno o stupnju kliničke klasifikacije te bolesnici III i IV. stupnja neovisno o životnoj dobi) pripadaju kategoriji visokog rizika i potrebno ih je liječiti najučinkovitijom terapijom AIM koja uključuje urgentnu koronarografiju s PCI.

7. Sažetak

Cilj istraživanja bio je stvoriti model za procjenu kratkoročnog ishoda akutnog infarkta miokarda (AIM) u županijskoj bolnici temeljen na analizi međudjelovanja čimbenika rizika, kliničke slike i primijenjenih lijekova.

Retrospektivno smo analizirali podatke svih bolnički liječenih pacijenata s AIM u razdoblju od 1. 7. 1996. do 31. 12. 2000. godine. Dijagnoza AIM temeljila se na kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije. Uporabom tradicionalnih statističkih metoda i sustava strojnog učenja pokušalo se konstruirati informatički model koji, na osnovu podataka kod prijema, pokušava predvidjeti hoće li ispitanici preživjeti akutnu fazu bolničkog liječenja. Statistička analiza učinjena je uporabom analitičkih sustava STATISTICA, Weka i R.

Od 396 uključenih bolesnika (62,9% muškaraca i 37,1% žena) ukupno je umrlo njih 80, odnosno 20,2% (12,9% muškaraca i 32,0% žena). Lošiji ishod žena s AIM posljedica je kasnijeg javljanja bolesti (69,7 ± 10,0 godina prema 61,6 ± 11,8 kod muškaraca), češće zastupljenosti čimbenika rizika (dijabetesa, arterijske hipertenzije i preboljelog moždanog udara), teže kliničke slike (kod prijema 47,4% žena ≥II. stupnja kliničke klasifikacije po Killipu prema 25% kod muškaraca) i rjeđe primjene fibrinolitičke terapije (kod 4,1% žena prema 18,1% kod muškaraca). Rezultati relativnog rizika umiranja uporabom *party* programa izdvojili su stupanj kliničke klasifikacije po Killipu kod prijema i životnu dob, kao odrednice intrahospitalnog letaliteta. Bolesnici koji su kod prijema bili I. i II. stupnja klasifikacije po Killipu i dobi ≤66 godina imali su kumulativnu proporciju preživljenja >95%. Ta skupina bolesnika pripada kategoriji niskog rizika i predstavlja kandidate za rani otpust iz bolnice. Kategoriji visokog rizika pripadaju svi bolesnici koji su stariji od 66 godina, kao i bolesnici neovisno o dobi III. i IV. stupnja kliničke klasifikacije. Ovu skupinu bolesnika, obzirom

na visok intrahospitalan letalitet, treba liječiti djelotvornijom terapijom od farmakološkog liječenja dostupnog u okružju županijske bolnice.

Odrednice intrahospitalnog letaliteta od AIM u županijskoj bolnici, prema rezultatima ovog istraživanja, predstavljaju stupanj kliničke klasifikacije prema Killipu kod prijema i dob. Temeljem ove dvije varijable moguće je izdvojiti skupinu bolesnika, koja bi, radi smanjenja visokog rizika od smrtnog ishoda, trebala biti liječena perkutanom koronarnom intervencijom s implantacijom stenta u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi.

8. Summary

RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN A COUNTY HOSPITAL BASED ON PROGNOSTIC FACTORS OF HOSPITAL MORTALITY

The goal of this study was to create a model that would evaluate the short-term outcome of acute myocardial infarction (AMI) in a county hospital, based on the analysis of interaction between the risk factors, clinical status and treatment during hospitalization.

Case histories of all in-hospital patients with AMI in the period from July 1, 1996 until December 31, 2000 were retrospectively analyzed. AMI was diagnosed according the World Health Organization criteria. Standard statistical and machine learning methods were used to create a computerized model, that will, on the basis of data at the time of admittance, predict whether the patient would survive acute stage of hospital treatment. The statistical analysis was performed using analytic systems STATISTICA, Weka and R.

Out of 396 patients (62.9% men and 37.1% women) a total of 80 of them died (20.2%; 12.9% men and 32.0% women). The worse outcome of women with AIM was due to later manifestation of the disease (69.7 ± 10.0 years of age vs. 61.6 ± 11.8 for men), higher frequency of the risk factors (diabetes, arterial hypertension and previous stroke), more serious clinical status (at the time of admittance 47.4% of women ≥II in Killip class vs. 25.0% of men) and less frequent use of fibrinolytic therapy (4.1% of women compared to 18.1% men). The relative death risk findings using the *party* program have identified the Killip classification at the time of admittance and the age as prognostic factors of hospital mortality. Patients who were in the I and II class according to Killip and age of ≤66 years had a cumulative survival of >95%. This group of patients represented a low risk category and were the candidates to be early discharge from hospital. All the patients who

were older than 66 years and were in the III and IV class according to Killip, regardless of age, represented the high-risk category. This group of patients, due to high hospital mortality rate, should be treated using the more efficient therapy instead of the usual pharmacological treatment.

This study shows that the criteria of the hospital mortality rate in a county hospital involve the clinical classification according to Killip and the age. These two prognostic factors are sufficient to recognize the group of patients that should be treated using the percutaneous coronary intervention with implantation of stent in a tertiary medical institution in order to decrease their higher risk of death.

9. Literatura

1. World Health Organisation [homepage on the Internet]. Preventing chronic diseases: a vital investment: WHO global report. Available from: URL: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en. Accessed: March 19, 2007.
2. Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Ćorić T. Kardiovaskularne bolesti na prijelazu tisućljeća. Medix 2006;12(65-66):62-6.
3. Babuš V i suradnici. Epidemiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
4. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997;18:1231-48.
5. Young JJ, Kereiakes DJ. Pharmacologic reperfusion strategies for the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. Rev Cardiovasc Med 2003;4:216-27.
6. Biorck G, Erhardt LR, Lindberg G. Prediction of survival in patients with acute myocardial infarction: a clinical study on 100 consecutive patients. Acta Med Scand 1979;206:165-8.
7. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis 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. JAMA 2001;286:2405-12.
8. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1997;126:561-82.
9. Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD, Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. J Clin Epidemiol 2002;55:654-64.

10. Alpert JS. The scarred heart. Arch Intern Med 2002;162:2411-2.
11. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, el al for The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2005;26:804-47.
12. Nikolić-Heitzler V, Babić Z, Bulj M, Pavlov M, u ime Radne skupine za akutni koronarni sindrom HKD-a. Implementacija reperfuzijske terapije u akutnom infarktu miokarda. Priopćenje za javnost Europskog kardiološkog društva za 2006 godinu. Kardio list 2007;2:12-3.
13. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Fillipatos G, et al on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285–93.
14. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non–ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department. Circulation 2005;111:2699-710.
15. Stone GW. Non-ST-elevation acute coronary syndromes. Lancet 2007;369:801-2.
16. Nikolić-Heitzler V, Miličić D, Babić Z, Bergovec M, Ivanuša M, Tršinski D. Kako izjednačiti šansu hrvatskih građana za optimalnim liječenjem infarkta miokarda? Medix 2006;12 (62/63):128-30.
17. Widimsky P, Budesynsky, Vorac D. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute

myocardial infarction: final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. Eur Heart J 2003;24:94-104.

18. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003;349:733-42.
19. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003;361:13-20.
20. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circulation 2003;108:1809-14.
21. Ivanuša M, Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolytic therapy: what size to fit all? • Response. Circulation 2003;108:E170.
22. Forrester J, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (first of two parts). N Engl J Med 1976; 295:1356–62.
23. Califf RM, Pieper KS, Lee KL, van de Werf F, Simes RJ, Armstrong PW, et al. Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries trial. Circulation 2000;101:2231-8.
24. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation. An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation 2000;102:2031-7.

25. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1997;30:171-9.
26. McMechan SR, Adgey AAJ. Age related outcome in acute myocardial infarction: elderly people benefit from thrombolysis and should be included in trials. BMJ 1998;317:1334–5.
27. Wenger NK. You've come a long way, baby. Cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. Circulation 2004;109:558-60.
28. Bailey KR. Reporting of sex-specific results: a statistician's perspective. Mayo Clin Proc 2007;82:158.
29. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease, principal results. Eur Heart J 1997;18:1569–82.
30. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II. Eur Heart J 2001;22:554–72.
31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937-52.
32. Reiner Ž, Mihatov Š, Miličić D, Bergovec M, Planinc D, on behalf of the TASPIC-CRO Study Group Investigators. Treatment and secondary prevention of ischemic coronary events in Croatia (TASPIC-CRO study). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:646-54.
33. Krumholz HM, Chen J, Chen YT, Wang Y, Radford MJ. Predicting one-year mortality among elderly survivors of hospitalization for an acute myocardial infarction: results from

the Cooperative Cardiovascular Project. J Am Coll Cardiol 2001;38:453-9.

34. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Franzosi MG, 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;22:2085-103.
35. Chang WC, Midodzi WK, Westerhout CM, Boersma E, Cooper J, Barnathan ES, et al for the GUSTO-IV ACS Investigators. Are international differences in the outcomes of acute coronary syndromes apparent or real? A multilevel analysis. J Epidemiol Community Health 2005;59:427-33.
36. World Health Organization Expert Committee. Hypertension and coronary heart disease: classification and criteria for epidemiological studies. Technical Report Series No. 168. Geneva: World Health Organization; 1959.
37. Ivančić R. Terminologija i oblici angine pektoris. U: Sivački R, urednik. Angina pektoris. Ljubljana: Medicinski centar Virovitica i Lek, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov; 1973. str. 15-25.
38. Plasaj M, Rukavina Z, Steiner S. Koronarna bolest srca. U: Bartolović Danimir, urednik. Odabrana poglavlja iz kardiologije za liječnike opće medicine. Zadar: Udruženje liječnika opće medicine Jugoslavije i Lek, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov; 1971. str. 53-91.
39. Lichtlen PR. History of coronary heart disease. Z Kardiol 2002;91 Suppl 4:IV/56-IV/59.
40. Acierno LJ, Worrell LT. James Bryan Herrick. Clin Cardiol 2000;23:230-2.
41. Beller GA. Coronary heart disease in the first 30 years of the 21st century: challenges and opportunities. Circulation 2001;103:2428-35.

42. Morus (Richard Lewinsohn). Povijest srca. Zagreb: Naprijed; 1963.
43. Opie LH. Angina pectoris; the evolution of concepts. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2004;9 Suppl I:S3-S9.
44. Julian DG. Ischemic heart disease: from a sudden death in Chicago to fibrinolysis and angioplasty. Dialogues Cardiovasc Med 2006;11:108-15.
45. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. Tex Heart Inst J 2002;29:164-71.
46. Nobel Foundation [homepage on the Internet]. Werner Forssmann – Nobel Lecture. Available from: URL: http://nobelprize.org/cgi-bin/print?from=/nobel_prizes/medicine/laureates/1956/forssmann-lecture.html. Accessed: March 19, 2007.
47. King SB 3rd. The development of interventional cardiology. J Am Coll Cardiol 1998;31 Suppl B:64B-88B.
48. Olearchyk AS, Olearchyk RM. Reminiscences of Vasilii I. Kolesov. Ann Thorac Surg 1999;67:273-6.
49. Konstantinov IE. Vasilii I. Kolesov. A surgeon to remember. Tex Heart Inst J 2004;31:349-58.
50. Favaloro RG. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 1998;31 Suppl B:1B-63B.
51. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
52. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet 1986;1(8478):397-402.
53. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International

Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet 1988;2(8607):349-60.

54. Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, Agnelli G, Cairns JA, Kennedy JW. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. Chest 2001;119(1 Suppl):253S-277S.
55. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. Eur Heart J 1996;17:43-63.
56. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. β blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318:1730-7.
57. Rinfret S, Abrahamowicz M, Tu J, Humphries K, Eusenberg MJ, Richard H, et al. A population-based analysis of the class effect of β-blockers after myocardial infarction. Am Heart J 2007;153:224-30.
58. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Circulation 1979;59:607-9.
59. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2000;21:1502-13.
60. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema – deseta revizija, svezak 1. Zagreb: Medicinska naklada; 1994.
61. Burt BA. Definitions of risk. J Dent Educ 2001;65:1007-8.

62. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factor. Am J Psychiatry 2001;158:848-56.
63. Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR. Cardiovascular epidemiology and prevention. J Epidemiol Community Health 2004;58:116-9.
64. Nieto FJ. Cardiovascular disease and risk factor epidemiology: a look back at the epidemic of the 20th century. Am J Public Health 1999;89:292-4.
65. Stampfer MJ, Ridker PM, Dzau VJ. Risk factor criteria. Circulation 2004;109 Suppl IV:IV-3-IV-5.
66. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health 1951;41:279-86.
67. Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Stokes J, Kagan A, Gordon T. Some factors associated with the development of coronary heart disease. Six years' follow-up experience in the Framingham Study. Am J Public Health 1959;49:1349-56.
68. Kannel WB, Dawber T R, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six-year follow-up experience. Ann Intern Med 1961;55:33-49.
69. Messerli FH, Mittler BS. Framingham at 50. Lancet 1998;352:1006.
70. Reiner Ž. Čimbenici rizika za infarkt srca i moždani udar. Koprivnica: Belupo; 2002.
71. Friedman GD. Primer of Epidemiology. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2004, p. 4.
72. Mark DB. Sex bias in cardiovascular care: should women be treated more like men? JAMA 2000;283:659-61.
73. Wilson PWF. Prediction of coronary heart disease events. Part 1: The role of traditional risk factors. Cardiology Rounds

2004;8(1). Available from: URL: http://www.cardiologyrounds.org/crus/cardious_0104.pdf. Accessed: March 19, 2007.

74. MacIntyre K, Stewart S, Capawell S, Chalmers JWT, Pell JP, Boyd J, et al. Gender and survival: a population based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:729-35.
75. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. Circulation 2003;107:2096-101.
76. Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JWPF, Reitsma JB, et al. Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. Am J Cardiol 2006;98:993-9.
77. Khot UN, Khot MB, Bajzer CZ, Sapp SK, Ohman M, Brener SJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003;290:898-904.
78. Nau DP, Ellis JJ, Kline-Rogers EM, Mallya U, Eagle KA, Erickson SR. Gender and perceived severity of cardiac disease: Evidence that women are “tougher”. Am J Med 2005;118:1256-61.
79. Murrugat J, Sala J, Aboal J. Epidemiology of cardiovascular disease in women. Rev Esp Cardiol 2006;59:264-74.
80. Fabijanić D, Čulić V, Božić I, Mirić D, Stipić SS, Radić M, Vučinović Z. Gender differences in in-hospital mortality and mechanisms of death after the first acute myocardial infarction. Ann Saudi Med 2006;26:455-60.
81. Mortasawi A, Arnrich B, Rosendahl U, Freriches I, Albert A, Walter J. Is age an independent determinant of mortality in cardiac surgery as suggested by the EuroSCORE? BMC Surgery 2002;2:8.

82. Levy BI. Artery changes with aging: degeneration or adaptation? Dialogues Cardiovasc Med 2001;6:104-11.
83. McMechan SR, Adgey AAJ. Age related outcome in acute myocardial infarction. BMJ 1998;317:1334-5.
84. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction. Bias or biology? Circulation 2007;115:823-6.
85. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brontos C, Cifkova R, Dallongeville J, et al for the Third Join Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
86. Mayer B Erdmann J, Schunkert H. Genetics and heritability of coronary artery disease and myocardial infarction. Clin Res Cardiol 2007;96:1-7.
87. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directons for research on risk factors. Circulation 1998;97:1095-102.
88. Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, et al. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. Circulation 2005;111:855-62.
89. Topol EJ. The genetics of heart attack. Heart 2006;92:855-61.
90. Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP, Spertus JA. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. JAMA 2007;297:1551-61.
91. Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the „only-50%“ myth. Arch Intern Med 2001;161:2657-60.

92. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA 2003;290:86-97.
93. Čustović F, Goldner V, Čikeš I i sur. Klinička kardiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 1995.
94. Neaton JD, Wentworth. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Arch Intern Med 1992;152:56-64.
95. LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. Circulation 1990;81:1721-33.
96. Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. J Clin Invest 1973;52:1533-43.
97. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA. Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2005;45:1003-12.
98. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
99. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of

Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.

100. Madias JE. The impact of systemic BP on coronary blood flow and infarct size during reperfusion therapy for acute myocardial infarction: refinements beyond the "plumbing". Chest 2004;125:1179-81.
101. Lip GY, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension. Eur Heart J 2000;21:1125-34.
102. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
103. Evans JMM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. BMJ 2002;324:939-43.
104. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. Diabetes Care 2006;29:391-7.
105. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, Cohen-Bernstein CL, Grosswald R, Liberman HA, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-89.
106. Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, et al. Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. Eur Heart J 2007;28:540-5.

107. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al for the Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:28-66.
108. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. Eur Heart J 2005;26:328-31.
109. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WC, for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. JAMA 2000;284:79-84.
110. Jadad AR, Enkin MW. Computers: transcending our limits? BMJ 2007;334:s8.
111. Sriram MG, Rodriguez JR, Johnson KA, Kantor G, Svirbely JR, Smith JW. Implementing medical algorithms for use in cardiology.
Available from: URL:
http://www.medalreg.com/www/ftp/cardiology-2003.pdf.
Accessed: February 28, 2007.
112. Mujičić E, Ivanuša M, Omerbašić E, Štraus S, Perva O, Granov N. Application of Euroscore in „Heart Center Sarajevo“. Bosn J Basic Med Sci 2007;7(1):52-4.
113. Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Boersma E, Habbema JDF. Applicability of clinical prediction models in acute myocardial infarction: A comparison of traditional and empirical Bayes adjustment methods. Am Heart J 2005;150:920.e11-920.e17.
114. Cafuk B. Razgovor s prof. dr. Davorom Miličićem, predsjednikom Hrvatskog kardiološkog društva. Nejednaka dostupnost primjerenom liječenju gorući je problem hrvatske kardiologije. Liječničke Novine 2004;4(30):46-8.

115. Ivanuša M, Miličić D, Nikolić-Heitzler V, Bergovec M, Babić Z, Tršinski D. Liječenje akutnog infarkta miokarda u Republici Hrvatskoj – sadašnje stanje i kako ga unaprijediti. Medix 2005;11(58):115-8.
116. Ivanuša M. Reducing mortality in myocardial infarction: goal should be interhospital transfer for primary angioplasty. BMJ 2005;330:1271.
117. Nikolić-Heitzler V, Babić Z, Ivanuša M, Miličić D. Croatian Primary Percutaneous Coronary Intervention Network. How to equalize the prospects of all patients suffering from acute myocardial infarction? Cardiol 2005;14(3):K/C100.
118. Ivanuša M. Cardiac catheterization laboratory and transfer for percutaneous coronary intervention: available to all? Am J Cardiol 2006;97:591.
119. Braunwald E, Zipes DF, Libby P. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2001.
120. Fuster V, Alexander RW, O'Rorke R, Ronerts R, King S, Wellens H. Hurst's The Heart. 10th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2000.
121. Cannon CP, Bain DS. Expanding the reach of primary percutaneous coronary intervention for the treatment of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;39:1720-2.
122. Armstrong PW, Collen D, Antman E. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: the future is here and now. Circulation 2003;107:2533-7.
123. Schnur S. Mortality and other studies questioning the evidence for and value of routine anticoagulant therapy in acute myocardial infarction. Circulation 1953;7:855-68.
124. Peel AAF, Semple T, Wang I, Lancaster WM, Dall JLG. A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. Br Heart J 1962;24:745–60.

125. Norris RM, Brandt PW, Caughey DE, Lee AJ, Scott PJ. A new coronary prognostic index. Lancet 1969;1(7589):274-8.
126. Verdouw PD, Hagemeijer F, Dorp WG, Vrom AV, Hugenholtz PG. Short-term survival after acute myocardial infarction predicted by hemodynamic parameters. Circulation 1975;52:413-9.
127. Killip T, Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20:457–65.
128. Madias JE. Killip and Forrester classifications: should they be abandoned, kept, reevaluated, or modified? Chest 2000;117:1223-6.
129. Siniorakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, Hatziandreou P, Plataris G, Alexandris A, et al. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction. Chest 2000;117:1286-90.
130. Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, et al for the Canadian Acute Coronary Syndromes registry investigators. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2004;148:1020-7.
131. Steg PG, Lopez-Sendon J, Lopez de Sa E, Goodman SG, Gore JM, Anderson FA Jr, et al for the GRACE Investigators. External validity of clinical trials in acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2007;167:68-73.
132. Ennis M, Hinton G, Naylor D, Revow M, Tibshirani R. A comparison of statistical learning methods on the GUSTO database. Statist Med 1998;17:2501-8.
133. Kurki TS. Prediction of outcome in cardiac surgery. Mt Sinai J Med 2002;69:68-72.
134. Pilote LF, Miller DP, Califf RM, Rao JS, Weaver WD, Topol EJ. Determinants of the use of coronary angiography and

revascularization after thrombolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1996;335:1198-205.

135. Holst H, Ohlsson M, Peterson C, Edenbrandt L. Intelligent computer reporting 'lack of experience': a confidence measure for decision support systems. Clin Physiol 1998;18:139-47.
136. Wang SJ, Ohno-Machado L, Fraser HSF, Kennedy RL. Using patient-reportable clinical history factors to predict myocardial infarction. Comput Biol Med 2001;31:1-13.
137. Vineis P, Rainoldi A. Neural networks and logistic regression: analysis of a case-control study on myocardial infarction. J Clin Epidemiol 1997;50:1309-10.
138. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Emerg Med 2002;39:366-73.
139. Veropoulos K, Campbell ICG, Cristianini N. Controlling the sensitivity of support vector machines. In: Dean T, editor. Proceedings of the Sixteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence; 1999 July 31-Aug 6; Stockholm, Sweden. San Francisco: Morgan Kaufmann; 1999. p. 55–60.
140. Ding CH, Dubchak I. Multi-class protein fold recognition using support vector machines and neural networks. Bioinformatics 2001;17:349-58.
141. Joachims T. Making large-Scale SVM Learning Practical. In: Schölkopf B, Burges C, Smola A, editors. Advances in Kernel Methods - Support Vector Learning. Cambridge (MA, USA): MIT-Press; 1999. p. 41-56.
142. Ivanuša M. Zbrinjavanje kardiovaskularnih bolesnika. Iskustva iz Bjelovara. Liječničke Novine 2007;7(57):20-2.
143. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1985;8:562-7.

144. Dreyfuss JC, Schapira G, Resnais J, Scebat L. [Serum creatine kinase in the diagnosis of myocardial infarct.] Rev Fr Etud Clin Biol 1960;5:386-7.
145. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2004;110:e506-10.
146. Jelinek MV, Lohrbauer L, Lown B. Antiarrhythmic drug therapy for sporadic ventricular ectopic arrhythmias. Circulation 1974;49:659-66.
147. StatSoft, Inc. STATISTICA [computer program]. Version 7. Tulsa (OK, USA): StatSoft; 2004.
148. Witten IH, Frank E. Data Mining. Practical Machine learning Tools and Techniques. Amsterdam: Morgan Kaufmann; 2005.
149. Roiger RJ, Geatz MW. Data Mining: A Tutorial-Based Primer. Boston: Addison Wesley; 2003.
150. WEKA machine learning package [computer program]. Version 3.4. Waikato (New Zealand): The University of Waikato; 2006.
151. Van Belle G, Lloyd DF, Heagerty PJ, Lumley T. Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences. Electronic Edition: Wiley; 2004.
152. LeBlanc M, Crowlwy J. Relative risk trees for censored survival data. Biometrics 1992;48:411-25.
153. Ihaka R, Gentleman R. R: A language for data analysis and graphics. J Compu Graph Statistics 1996;5:299-314.
154. R-Project: The R Project for Statistical Computing [computer program]. Version 2.4.0. Vienna (Austria): R Foundation for Statistical Computing; 2006.
155. Rott D, Behar S, Gottlieb S, Boyko V, Hod H, for the Israeli Thrombolytic Survey Group and the Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial (SPRINT) Study Group. Usefulness of the Killip classification for early risk stratification of patients with acute myocardial infarction in the 1990s

compared with those treated in the 1980s. Am J Cardiol 1997;80:859-64.

156. De Luca G, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Ottervanger JP, Zijlstra F, Suryapranata H. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. Circulation 2004;109:958-61.
157. Werns SW, Bates ER. The enduring value of Killip classification. Am Heart J 1999;137:213-5.
158. Neskovic AN, Otasevic P, Bojic M, Popovic AD. Association of Killip class on admission and left ventricular dilatation after myocardial infarction: a closer look into an old clinical classification. Am Heart J 1999;137:361-7.
159. Nicolau JC, Serrano CV Jr, Garzon SA, Ramires JA. Prognosis of acute myocardial infarction in the thrombolytic era: medical evaluation is still valuable. Eur J Heart Fail 2001;3:569-76.
160. Michaels AD, Goldschlager N. Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. Prog Cardiovasc Dis 2000;42:273-309.
161. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V, Erceg M, Tomić B. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2004.
162. Gottwik M, Zahn R, Schiele R, Schneider S, Gitt AK, Fraunberger L, et al for the Myocardial Infarction Registry (MIR)-Study Groups. Differences in treatment and outcome of patients with acute myocardial infarction admitted to hospitals with compared to without departments of cardiology; results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1+2) Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR). Eur Heart J 2001;22:1794-801.

163. Mahon NG, O'Rorke, Codd MB, McCann HA, McGarry K, Sugrue DD. Hospital mortality of acute myocardial infarction in the thrombolytic era. Heart 1999;81:478-82.
164. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, Evans CJ, McMurray JJ. Trends in case-fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. Eur Heart J 2000;21:1833-40.
165. Pop C, Pop L, Dicu D. Epidemiology of acute myocardial infarction in Romanian county hospitals: a population-based study in the Baia Mare district. Rom J Intern Med 2004;42:607-23.
166. Heim I, Jonke V, Jembrek-Gostović M, Bzdilik T. Epidemiološki podaci o primjeni fibrinolitičke terapije u bolesnika s akutnim infarktom miokarda. U: Knjiga sažetaka. 3. kongres Hrvatskoga kardiološkoga društva s međunarodnim sudjelovanjem. Zagreb: Hrvatsko kardiološko društvo; 1998. str. 42.
167. Šutalo K. AKS – sjeverozapadna Hrvatska 2005./2006. [CD-ROM]. Koprivnica: Podružnica Hrvatskog kardiološkog društva za sjeverozapadnu Hrvatsku; 2006.
168. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T, Rogers WJ, Canto JG, Zhang Y et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. Circulation 1998;97:1150-6.
169. Vincelj J, Bergovec M, Putarek K, Sokol I. Pre-hospital factors influencing the time to administration of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction in Zagreb region. J Clin Bas Cardiol 1998;1:30-3.
170. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Community hospital versus tertiary hospital comparison in the treatment and outcome of patients with acute coronary syndrome: a New Zealand experience. N Z Med J 2006;119(1238). Available from: URL:

http://www.nzma.org.nz/journal/119-1238/2078/. Accessed: March 31, 2007.

171. James PA, Li P, Ward MM. Myocardial infarction mortality in rural and urban hospitals; rethinking measures of quality of care. Ann Fam Med 2007;5:105-11.
172. Heim I, Jembrek-Gostović M. Myocardial infarction in women – gender differences. Acta Clin Croat 2001;40 Suppl:109-10.
173. Little JA, Shanoff HM, Roe RD, Csima A, Yano R. Studies of male survivors of myocardial infarction: IV. Serum lipids and five-year survival. Circulation 1965;31:854-62.
174. Weinblatt E, Shapiro S, Frank CW, Sager RV. Prognosis of men after first myocardial infarction: mortality and first recurrence in relation to selected parameters. Am J Public Health Nations Health 1968;58:1329-47.
175. Mirić D, Čulić V, Giunio L, Božić I, Fabijanić D, Glavaš D. Epidemiološke osobitosti bolesnika s infarktom miokarda na splitskome području tijekom domovinskog rata. Liječ Vjesn 2002;124:243-6.
176. Boden WE. The post-myocardial infarction patient with hypertension. Long-term outcome. Postgrad Med 1992;92:173-5.
177. Abrignani MG, Dominquez LJ, Biondo G, Di Girolamo A, Novo G, Barbagallo M, et al. In-hospital complications of acute myocardial infarction in hypertensive subjects. Am J Hypertens 2005;18:165-70.
178. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GY, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. Am J Med 2002;113:324-30.
179. Fang J, Mensah GA, Alderman MH, Croft JB. Trends in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, 1979-2003, United States. Am Heart J 2006;152:1035-41.

180. Rott D, Behar S, Leor J, Hod H, Boyko V, Mandelzweig L, et al for the Working Group on Intensive Cardia Care, Israel Heart Society. Effect on survival of acute myocardial infarction in Killip classes II or III patients undergoing invasive coronary procedures. Am J Cardiol 2001;88:618-23.
181. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicatin acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2002;40:1389-94.
182. Haim M, Battler A, Behar S, Fioretti PM, Boyko V, Simoons ML, et al. Acute coronary syndromes complicated by symptomatic and asymptomatic heart failure: does current treatment comply with guidelines? Am Heart J 2004;147:859-64.
183. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA. Ventricular arrhytmias after acute myocardial infarction: A 20-year community study. Am Heart J 2006;151:806-12.
184. Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: A community-wide perspective. Am Heart J 2002;143:529-37.
185. Asanin M, Perunicic J, Mrdovic I, Matic M, Vujisic-Tesic B, Arandjelovic A. Prognostic significance of new atrial fibrillation and its relation to heart failure following acute myocardial infarction. Eur J Heart Fail 2005;7:671-6.
186. Spencer FA, Jabbour S, Lessard D, Yarzebski J, Ravid S, Zalekas V, et al. Two-decade-long trends (1975-1997) in the incidence, hospitalization, and long-term death rates associated with complete heart block complicating acute myocardial infarction: A community-wide perspective. Am Heart J 2003;145:500-7.

187. Wyman MG, Wyman RM, Cannom DS, Criley JM. Prevention of primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction with prophylactic lidocaine. Am J Cardiol 2004;94:545-51.
188. Kilborn MJ, Rathore SS, Gersh BJ, Oetgen WJ, Solomon AJ. Amiodarone and mortality among elderly patients with acute myocardial infarction with atrial fibrillation. Am Heart J 2002;144:1095-101.
189. Ashley EA, Froelicher V. The post myocardial infarction exercise test: still worthly after all of these years. Eur Heart J 2001;22:273-6.
190. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for exercise testing: executive summary. Circulation 1997;96:345-54.
191. Jensen-Urstad K, Samad BA, Bouvier F, Hulting J, Hojer J, Ruiz H, et al. Prognostic value of symptom limited versus low level exercise stress test before discharge in patients with myocardial infarction treated with thrombolytics. Heart 1999;82:199-203.
192. Cohen JD. ABCs of secondary prevention of CHD: easier said than done. Lancet 2001;357:972-3.
193. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001;104:1577-9.
194. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998;19:1434-503.

195. Ivanuša M. Secondary prevention of coronary heart disease in county hospital. Atheroscler Suppl 2006;7(3):Mo-P5:327.
196. Pereira JCR, de Barros LC. Derivative ratio as a measure of effect: Sex over age of occurence of myocardial infarction in Brasil. Eur J Epidemiol 2006;21:263-6.
197. Austin PC. A comparison of regression trees, logistic regression, generalized additive models, and multivariate adaptive regression splines for predicting AMI mortality. Stat Med 2006 Dec 21; [Epub ahead of print]
198. Fresco C, Carinci F, Maggioni AP, Ciampi A, Nicolucci A, Santoro E, et al. Very early assessment of risk for in-hospital death among 11,483 patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 1999;138:1058-64.
199. Davis HT, DeCamilla J, Bayer LW, Moss AJ. Survivorship patterns in the posthospital phase of myocardial infarction. Circulation 1979;60:1252-8.
200. Alpert JS. Prognosis in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1998;19:979-80.
201. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al for the GRACE investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA 2007;297;1892-90.
202. Fox KAA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, et al on behalf of the GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Globaly Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2007;93:177-82.
203. Barbagelata A, Perna ER, Clemmensen P, Uretsky BF, Canella JP, Califf RM, et al. Time to reperfusion in acute myocardial infarction. It is time to reduce it! J Electrocardiol 2007;40:257-264.e6.

204. Yan AT, Yan RT, Tan M, Casanova A, Labinaz M, Sridhar K, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. Eur Heart J 2007;28:1072-8.
205. Manfrini O, Bugiardini R. Barriers to clinical risk scores adoption. Eur Heart J 2007;28:1045-6.

10. Kratki životopis

Mario Ivanuša, dr. med., specijalist interne medicine, rođen je u Bjelovaru 1967. godine. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1990. g.. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1997. g., a Poslijediplomski studij Medicinske znanosti na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu završio je 2003. g. Uža specijalizacija iz kardiologije odobrena mu je 2006. g.

U Općoj bolnici Bjelovar zaposlen je od 1991. g.. Od 1997. g. radi kao liječnik specijalist u Djelatnosti za interne bolesti gdje od 2002. g. vodi Kardiološki laboratorij. Od 2004. g. član je Povjerenstva za kontrolu kvalitete Opće bolnice Bjelovar, a od 2007. g. član Županijskog tima za implementaciju Plana za zdravlje na području Bjelovarsko-bilogorske županije.

Član je HLZ-a, Hrvatskog kardiološkog društva, Hrvatskog društva za hipertenziju i Hrvatskog društva za medicinsku informatiku. Od 1998. godine član je Europskog kardiološkog društva koje mu 2003. dodjeljuje titulu europskog kardiologa, a 2004. titulu Fellow of the European Society of Cardiology. Godine 2005. Europsko udruženje za ehokardiografiju dodijelilo mu je Europsku akreditaciju iz transtorakalne ehokardiografije odraslih. Od 2006. g. uređuje Kardio list i portal Hrvatskog kardiološkog društva.

Sudjelovao je u nekoliko kliničkih studija i projekata. Održao je 73 usmene prezentacije na više od 200 sastanaka, simpozija, kongresa i tečajeva. Koautor je više od 120 publikacija od kojih je 6 indeksirano u CC i 5 u SCI.

11. Popis priloga

Prilog 1. Dijagram determinatora i pospješujućih čimbenika intrahospitalnog letaliteta od akutnog infarkta miokarda na području Bjelovarsko-bilogorske županije.

U razdoblju od 1996. do 2000. godine u Djelatnosti za interne bolesti Opće bolnice Bjelovar 20,2% bolesnika s akutnim infarktom miokarda umire tijekom bolničkog liječenja

Velika stopa pobola

Preinačivi čimbenici rizika

- Pušenje cigarete
  - Unos prekomjerne količine alkohola
    - Stav roditelja i okoline
      - Nedostatak samopouzdanja
      - Pritisak vršnjaka
      - Spol
      - Narodnost
      - Nedovoljno znanje o štetnosti
      - Dostupnost
      - Oglašavanje
        - Savjetovališta
        - Edukacija u školi
        - Aktivnost u medijima
        - Alternativni programi za okupaciju slobodnog vremena
        - Legislativa
- Nedovoljna tjelesna aktivnost
  - Nepravilna prehrana
    - Pretilost
      - Sjedilački način života
        - Nedostatak volje za kretanjem
        - Nedovoljna svijest o važnosti kretanja
        - Nedostatak sportskih sadržaja
        - Stav okoline
        - Obrazovanje
        - Financijski status
          - Javnozdravstvene akcije
          - Mršavljenje
          - Pješačko-biciklističke staze
          - Odlazak na posao pješice
          - Sportski klubovi
          - Šetnje za stariju populaciju
- Stres
  - Ekonomske okolnosti (nezaposlenost, gubitak posla, radna nesigurnost, nedostatna primanja, stambene okolnosti)
  - Barijere (građevinske, administrativne, osiguranje zdravstvene zaštite)
  - Strah od smrti, izoliranost
  - Odnos u obitelji
  - Opterećenost radnim aktivnostima (nastava, posao)
  - Prirodno okruženje (zagađen okoliš)
    - Promjene socijalnog okruženja
      - Mreža društvene potpore
      - Uvjeti za promjenu životnog stila
      - Unapređenje zaštite okoliša
- Hiperlipidemija
  - Arterijska hipertenzija
  - Preboljeli infarkt miokarda
  - Preboljeli moždani udar
  - Dijabetes
    - Provođenje mjera primarne i sekundarne prevencije koronarne bolesti srca

Nepreinačivi čimbenici rizika

- Dob i spol
  - Pozitivna obiteljska anamneza i nasljeđe
    - Strategija zdravlja
      - Uloga javnozdravstvenih institucija

Pravodobna dijagnoza

- Prepoznavanje čimbenika rizika
  - Djelovanje na čimbenike rizika
  - Podmukli tijek bolesti
    - Bolesnik
      - Zdravstveni djelatnici
        - Edukacija
- Neadekvatno liječenje arterijske hipertenzije i dijabetesa
- Dugo čekanje na preglede i dijagnostičke kardiološke postupke
  - Bolesnik
    - Zdravstveni djelatnici
    - Oprema
      - Dovoljan broj educiranih zdravstvenih djelatnika
      - Redovito obnavljanje kardioloških uređaja
- Nepridržavanje uputa o liječenju i dijetetskim mjerama
  - Nebriga o zdravlju
    - Neznanje o rizicima
    - Slabo materijalno stanje
    - Preduvjeti za promjenu životnog stila
      - Preventivni pregledi
      - Pravilna prehrana
      - Pravilno uzimanje lijekova
      - Bavljenje tjelesnom aktivnošću
      - Promjene u gospodarstvu
      - Društvena potpora
- Prepoznavanje simptoma akutnog koronarnog sindroma i adekvatno zbrinjavanje u hitnoj medicinskoj pomoći i primarnoj zdravstvenoj zaštiti
  - Podmukli tijek bolesti
    - Zdravstveni djelatnici
    - Oprema
      - Edukacija
      - Dostupnost hitne medicinske pomoći
      - Manje opterećenje
      - Nedostatak opreme (EKG, defibrilator)
      - Precizna dijagnoza (troponin, MB-CK)
      - Pravodobno snimljen 12-kanalni EKG
      - Smjernice i postupnici za liječenje
  - Bolesnici
    - Pravodoban zahtjev za liječničku pomoć
    - Laička prva medicinska pomoć i reanimacija
    - Korištenje sanitetskog vozila umjesto osobnog automobila

Primarno liječenje i rehabilitacija

- Prekasno započinjanje liječenja u bolnici
  - Oprema
    - Dovoljan broj kreveta
    - Dostupnost dijagnostičkih pretraga tijekom 24 sata kroz 7 dana tjedno
    - Dovoljan broj monitora, defibrilatora, perfuzora, infuzomata i pratećeg materijala
  - Zdravstveni djelatnici
    - Komunikacija
    - Dovoljan broj osoblja
    - Adekvatna trijaža i pravilna dijagnoza — uloganje u edukaciju, osposobljenost
    - Uklanjanje predrasuda
    - Smjernice i postupnici za dijagnostiku i liječenje
    - Konzultacija i drugo mišljenje (telemedicinska konzultacija)
  - Bolesnici
    - Edukacija vizokorizičnih skupina bolesnika
    - Pravodobna registracija 12-kanalnog EKG
    - Pravodoban početak liječenja
    - Zbrinjavanje perakutnih komplikacija
- Nejednaka dostupnost suvremenog liječenja
  - Farmakološko liječenje
    - Izbor suvremenog liječenja
  - Intervencijsko liječenje
    - **Dostupnost primarne perkutane koronarne intervencije**
  - Kardiološko liječenje
    - Dostupnost kardiologa
- Rehabilitacija
  - Nedostatak tima
    - Nepravodobna (ambulantna ili bolnička) rehabilitacija
    - Neadekvatna potpora obitelji
      - Pravodobna pomoć obolelima u socijalizaciji i uključivanju u radnu sredinu
      - Emocionalna potpora

SMJER INTERVENCIJE

Prilog 1.

Dijagram determinatora i pospješujućih čimbenika intrahospitalnog letaliteta od akutnog infarkta miokarda na području Bjelovarsko-bilogorske županije