Usporedba bodovnih sustava za procjenu rizika neželjenih kardiovaskularnih ishoda nakon akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST spojnice

Kristić, Ivica

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:602934

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivica Kristić, dr. med.

USPOREDBA BODOVNIH SUSTAVA ZA PROCJENU RIZIKA NEŽELJENIH KARDIOVASKULARNIH ISHODA NAKON AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA BEZ ELEVACIJE ST SPOJNICE

Doktorska disertacija

Akademska godina:

2020./2021.

Mentor:

prof. dr. sc. Mislav Vrsalović, dr. med.

Split, srpanj 2021.

Naziv institucije gdje je rad izrađen: *Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split*

Voditelj rada: *Ivica Kristić, dr. med.*

Mentor rada: *prof. dr. sc. Mislav Vrsalović, dr. med.*

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prof. Mislavu Vrsaloviću na ideji i pomoći u realizaciji provedenog istraživanja. Zahvaljujem dr Andriji Matetiću na metodološkim savjetima, statističkoj obradi podataka i grafičkom oblikovanju slika i teksta. Zahvaljujem dipl.ing. Vesni Čapkun na statičkoj obradi podataka. Zahvaljujem prof. Ozrenu Polašeku na metodološkim savjetima. Zahvaljujem dr Nikoli Crnčeviću na pomoći u prikupljanju podataka. Zahvaljujem Ivani Kristić na lektoriranju teksta. Zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima na motivaciji i pomoći u izradi doktorskog rada.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Definicija i dijagnoza ... 1
1.2. Patofiziologija ... 2
1.3. Čimbenici rizika ... 5
1.4. Epidemiologija ... 6
1.5. Liječenje ... 8
1.6. Prognoza ... 11
1.7. Procjena rizika ... 13
1.7.1. Bodovni sustavi ... 15
2. CILJEVI I HIPOTEZE ... 24
3. ISPITANICI I METODE ... 25
3.1. Organizacija i opis istraživanja ... 25
3.2. Ispitanici ... 25
3.3. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja ... 26
3.4. Invazivna kardiološka obrada ... 27
3.5. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza ... 27
3.6. Procjena rizika ... 27
3.7. Statistički postupci ... 28
4. REZULTATI ... 30
5. RASPRAVA ... 53
6. ZAKLJUČCI ... 60
7. POPIS CITIRANE LITERATURE ... 61
8. SAŽETAK ... 72
9. SUMMARY ... 73
10. ŽIVOTOPIS ... 74

POPIS OZNAKA I KRATICA

AKS – akutni koronarni sindrom (engl. *acute coronary syndrome*)

ACEF – bodovni sustav koji uključuje dob, kreatinin i ejekcijsku frakciju lijeve klijetke (engl. *Age, Creatinine, Ejection Fraction risk score*)

AUC – površina ispod krivulje (engl. *Area Under the Curve*)

CABG – kardiokirurška revaskularizacija miokarda (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*)

CK MB – kreatin kinaza MB frakcija (engl. *creatin kinase muscle-brain*)

EKG – elektrokardiogram

EuroSCORE – bodovni sustav za procjenu kardiokirurškog rizika (engl. *The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*)

GRACE – bodovni sustav koji uključuje dob, srčanu frekvenciju, sistolički krvni tlak, kreatinin, Killip stupanj, devijaciju ST spojnice, porast srčanih markera i događaj kardiorespiracijskog aresta (engl. *Global Registry for Acute Coronary Events risk score*)

hsTn I – visoko-osjetljivi troponin I (engl. *high-sensitivity troponin I*)

hsTn T – visoko-osjetljivi troponin T (engl. *high-sensitivity troponin T*)

LDL kolesterol – kolesterol niske gustoće (engl. *low densitiy lipoprotein* – LDL)

MACE – skupni neželjeni kardiovaskularni ishod (engl. *Major Adverse Cardiovascular Event*)

MI – infarkt miokarda (engl. *Myocardial Infarction*)

NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome*)

NSTEMI – infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice (engl. *non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction*)

NT-proBNP – N terminalni natriuretski peptid (engl. *N terminal natriuretic brain peptide*)

PCI – perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)

ROC – krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

STEMI – infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice (engl. *ST-segment Elevation Myocardial Infarction*)

SYNTAX – bodovni sustav koji uključuje razne angiografske varijable (engl. *The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery risk score*)

UA – nestabilna angina (engl. *Unstable Angina*)

URL – gornja referentna vrijednost (engl. *Upper Reference Limit*)

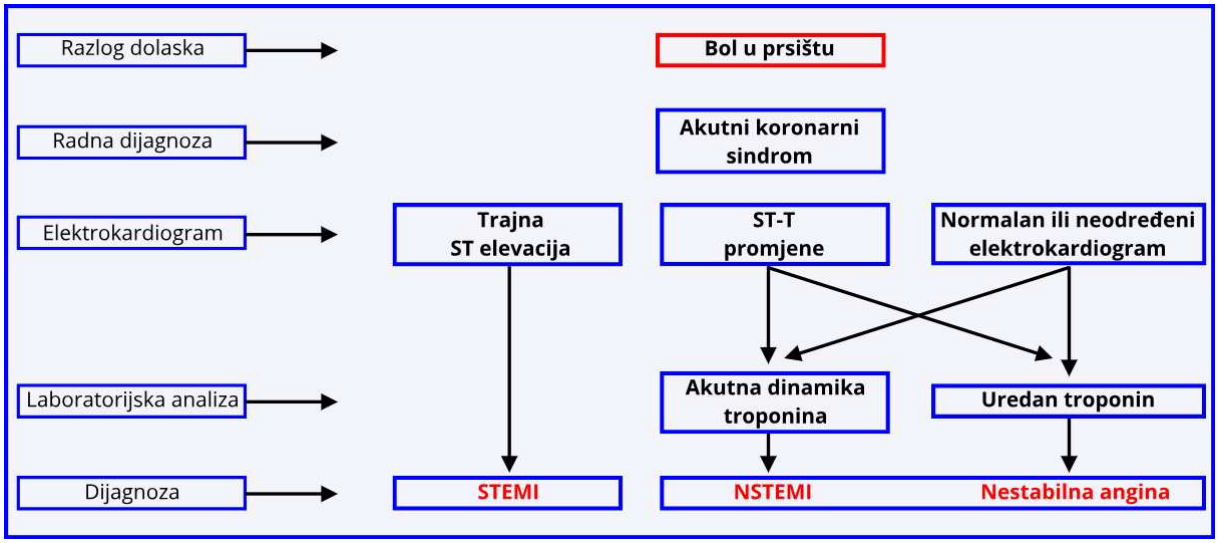
1. UVOD

1.1. Definicija i dijagnoza

Kardiovaskularne bolesti desetljećima su jedan od vodećih uzroka pobola i smrtnosti. Akutni koronarni sindrom (engl. *acute coronary syndrome* – AKS) je najčešća akutna prezentacija kardiovaskularnih bolesti, a sastoji se od jednog ili više različitih simptoma (bol, težina, žarenje u prsima, nedostatak zraka, i sl.) koji su povezani s ishemijom miokarda odnosno neuravnoteženom potrebom i opskrbom miokarda kisikom (engl. *supply-demand imbalance*). Navedeni sindrom uključuje dva vezana klinička entiteta, infarkt miokarda s elevacijom ST spojnice (engl. *ST-elevation myocardial infarction* – STEMI) i akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice (engl. *non-ST-elevation acute coronary syndrome* – NSTE-AKS), a potonji se dijeli na infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice (engl. *non-ST-elevation myocardial infarction* – NSTEMI) i nestabilnu anginu (engl. *unstable angina* – UA).

Osim kliničke slike, ključan čimbenik u postavljanju dijagnoze AKS-a je elektrokardiogram (engl. *electrocardiogram* – EKG) koji bi trebao biti snimljen unutar 10 minuta od prvog kontakta s liječnikom. U prilog dijagnoze STEMI-ja upućuje protrahirana prsna bol uz elevaciju ST spojnice u dva susjedna EKG odvoda ili novonastali blok lijeve grane. S druge strane, dijagnoza NSTE-AKS-a podrazumijeva odsutnost elevacije ST spojnice, a EKG može biti uredan ili uz denivelaciju ST spojnice, inverziju T valova ili prolaznu elevaciju ST spojnice. NSTE-AKS dijeli se na NSTEMI ili UA ovisno o prisutnosti nekroze miokarda koja se utvrđuje značajnom dinamikom pokazatelja nekroze miokarda, tj. srčanih biomarkera.

Dok je dijagnostičko-terapijski algoritam za STEMI već godinama nepromijenjen zbog jasne potrebe za žurnom revaskularizacijom, preporuke za postavljanje dijagnoze NSTE-AKS-a podložne su promjenama u nekoliko zadnjih smjernica stručnih društava (1). Naime, uvođenje visoko-osjetljivog troponina (engl. *high-sensitivity troponin* – hsTn) u svakodnevnu kliničku praksu omogućilo je brže utvrđivanje nekroze miokarda pa trenutno važeće smjernice za NSTE-AKS iz 2020. godine preporučuju korištenje brzog algoritma dijagnoze unutar jednog sata dok su starije smjernice savjetovale serijsko praćenje srčanog troponina u 3-satnim intervalima (2, 3). Korist novog dijagnostičkog algoritma je brže postavljanje dijagnoze NSTEMI-ja uz lakše prepoznavanje bolesnika kojima je potreban agresivniji terapijski pristup, prvenstveno invazivna kardiološka obrada (Slika 1).



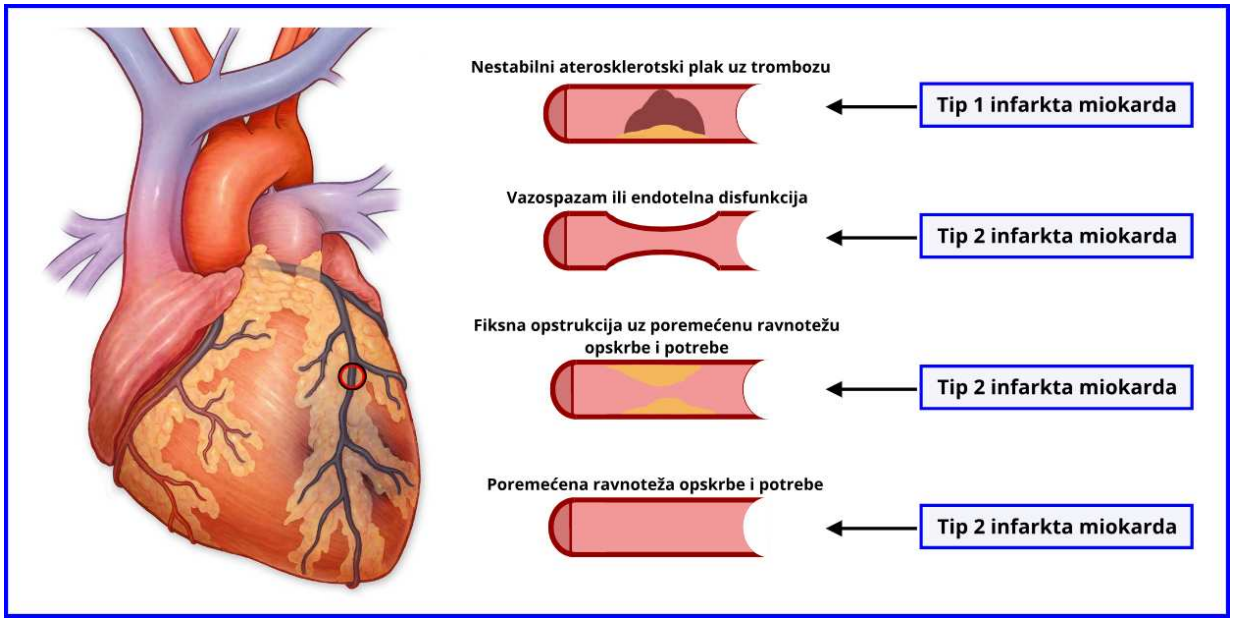
Slika 1. Algoritam postavljanja dijagnoze akutnog koronarnog sindroma (autorska slika)

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, i sur. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32(23):2999-3054.*

1.2. Patofiziologija

Patofiziološki mehanizam nastanka AKS-a uključuje akutnu djelomičnu ili potpunu okluziju koronarne arterije uz posljedičnu neravnotežu između potrebe i opskrbe miokarda kisikom, a veličina zahvaćenog područja ovisi o stupnju i lokalizaciji lezije. Ovisno o patofiziološkom mehanizmu nastanka, bolesnici se mogu prezentirati s kliničkom slikom UA, NSTEMI ili STEMI. Najčešći uzrok okluzije koronarne arterije je ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka koja izlaže trombogene tvari te aktivira trombocite i koagulacijsku kaskadu s posljedičnim formiranjem krvnog tromba. Važna činjenica je da se većina akutnih zbivanja događa na aterosklerotskim plakovima koji stvaraju suženja manja od 40% nativnog lumena arterije. Prema tome, iako veličina suženja može korelirati sa simptomima, sami stupanj suženja ne može predvidjeti akutna trombotska zbivanja bez uvida u druga obilježja lezije poput sastava aterosklerotskog plaka i lokalnog humoralnog miljea. Nadalje, u zadnje vrijeme se kao uzrok okluzije koronarne arterije sve češće opisuje spontana koronarna disekcija (engl. *spontaneous coronary artery dissection* – SCAD) koja većinom nastaje u „zdravoj“ koronarnoj arteriji, bez aterosklerotskih plakova i to uglavnom u mlađih žena. Novonastali tromb uzrokuje smetnje protoka kroz koronarnu arteriju te posljedično ishemiju koja može, ali i ne mora, uzrokovati ozljedu i nekrozu kardiomiocita, odnosno miokarda. Nekroza se širi od endokarda

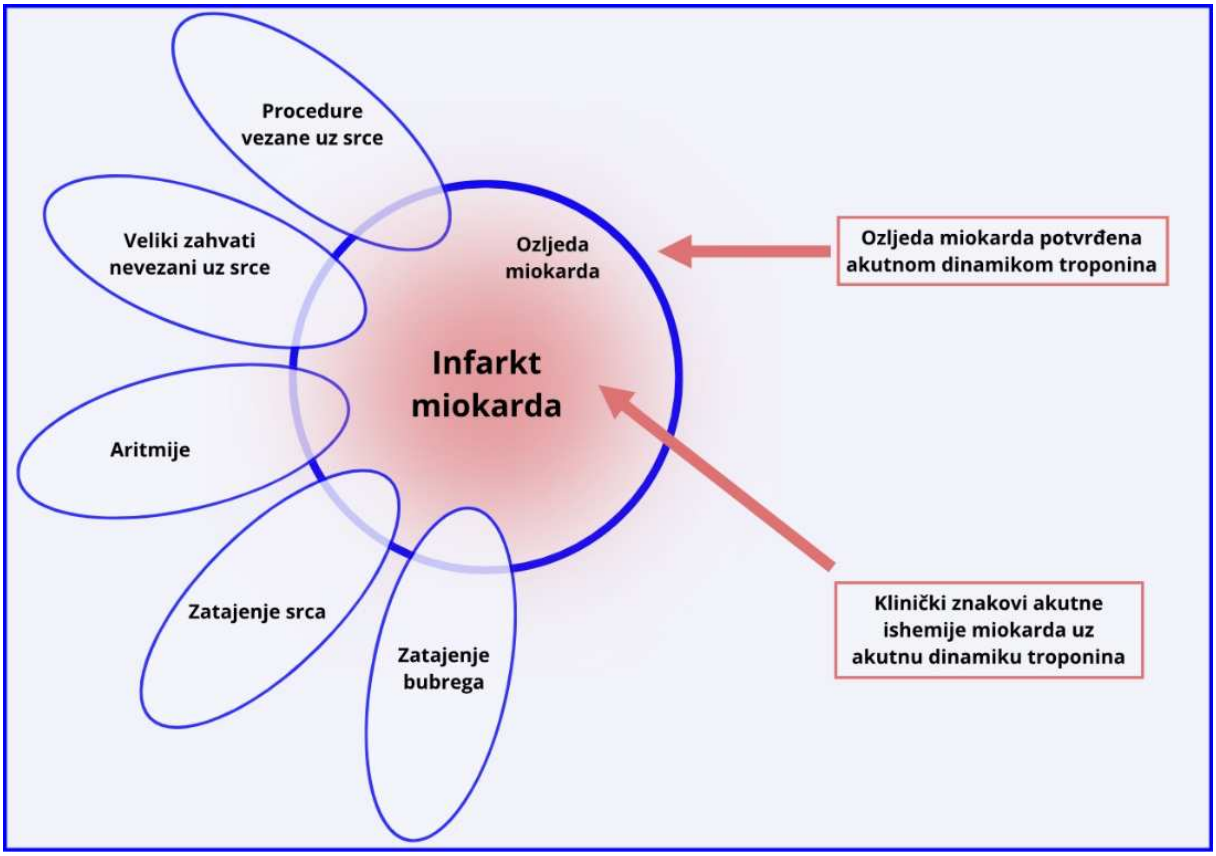
prema epikardu transmuralnim putem pa se infarkt miokarda dugo vremena dijelio na subendokardijalni i transmuralni infarkt miokarda što odgovara današnjoj podjeli na NSTEMI i STEMI. Ozljeda miokarda utvrđuje se akutnim porastom srčanih biomarkera u krvi iznad 99-te percentile gornje granice (engl. *upper reference limit* – URL*)* koji se u krvi može utvrditi već jedan sat nakon okluzije koronarne arterije. Srčani troponin I (engl. *cardiac troponin I* – cTnI) i T (engl. *cardiac troponin T* – cTnT) dijelovi su kontraktilnog sustava kardiomiocita i gotovo isključivo se nalaze u miokardu (4, 5). Koliko je poznato porast vrijednosti cTnI ne događa se kod ozljede niti jednog drugog tkiva osim miokarda, ali se porast cTnT ponekad može pojaviti kod ozljede skeletnih mišića (6). U prošlosti su korišteni drugi biomarkeri poput kreatin kinaze MB frakcije (engl. *creatin kinase muscle-brain* – CK MB), dok se u današnje vrijeme gotovo isključivo koristi hsTn. Porast troponina ipak ne upućuje na specifični patofiziološki mehanizam nastanka ozljede miokarda. Poznato je da porast troponina mogu uzrokovati i druga neishemijska srčana zbivanja poput miokarditisa, ventrikulskih tahiaritmija, zatajenja srca i *Takotsubo* sindroma, ili druga nesrčana zbivanja poput bubrežnog zatajenja, hipotenzije, hipoksemije i anemije. Porast troponina u krvi treba pažljivo tumačiti, uvažavajući kliničku sliku, jer sama ozljeda miokarda ne podrazumijeva uvijek AKS. S druge strane dijagnoza AKS može se postaviti i bez elemenata ozljede miokarda, u slučaju UA. Ako u sklopu AKS-a postoji porast troponina, riječ je o infarktu miokarda – STEMI ili NSTEMI (Slika 2).



Slika 2. Različiti oblici infarkta miokarda (autorska slika)

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Circulation. 2018;138(20):e618-e651.*

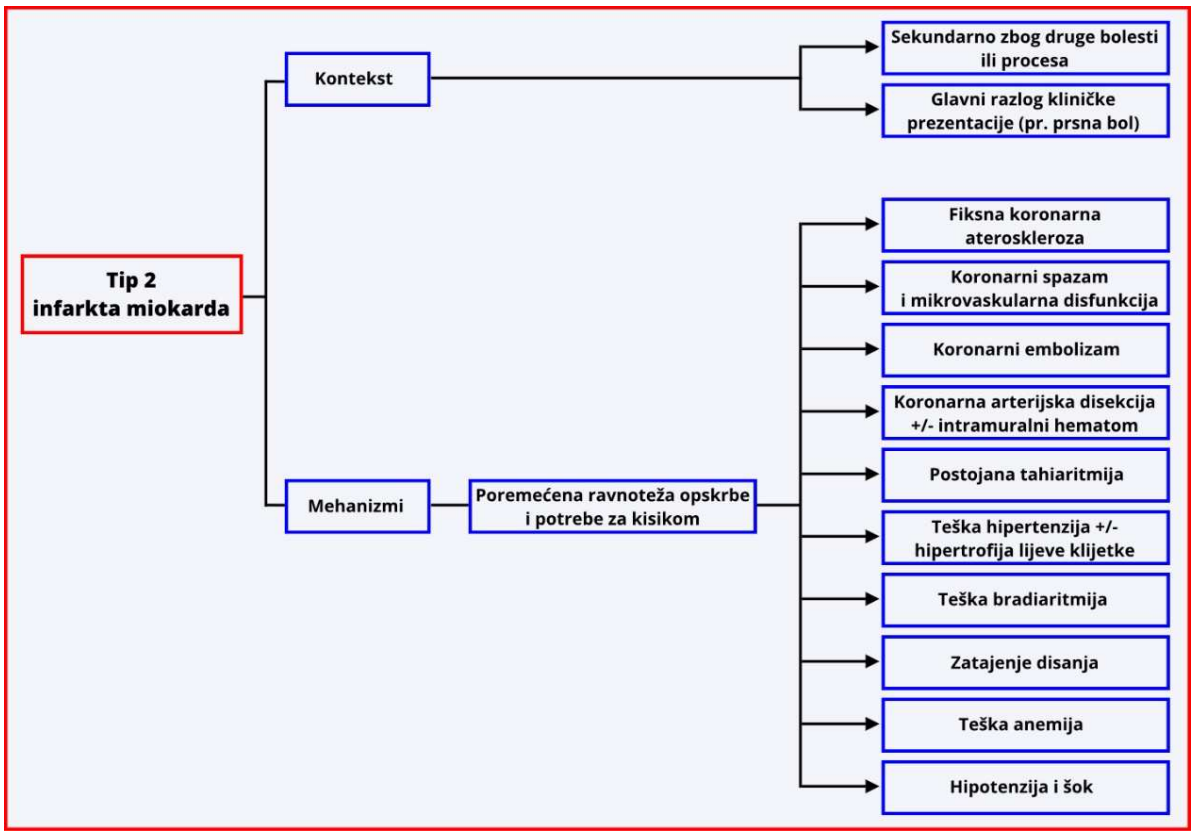
Prema dogovornoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda, tip 1 infarkt miokarda posljedica je rupture ili erozije aterosklerotskog plaka. U slučaju da u podlozi neravnoteže između potrebe i opskrbe kisikom nije destabilizacija aterosklerotskog plaka, a postoji porast troponina, riječ je o tipu 2 infarkta miokarda (Slika 3).



Slika 3. Različiti uzroci infarkta miokarda (autorska slika)

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Circulation. 2018;138(20):e618-e651.*

U tipu 2 infarktu miokarda koronarne arterije mogu biti uredne ili sa značajnim, ali stabilnim aterosklerotskim plakovima, a ishemija je dominantno posljedica već navedenih nesrčanih zbivanja (Slika 4).



Slika 4. Mehanizmi nastanka tip 2 infarkta miokarda (autorska slika)

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Circulation. 2018;138(20):e618-e651.*

1.3. Čimbenici rizika

Najvažniji čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti, a tako i za koronarnu bolest, odnosno akutni koronarni sindrom, prepoznati su još u poznatom Framinghamskom istraživanju (7). U međuvremenu su provedena mnoga istraživanja o povezanosti različitih čimbenika rizika i koronarne bolesti. Čimbenici rizika mogu se podijeliti na promjenjive kao što su arterijska hipertenzija, hiperkolesterolemija, šećerna bolest, pušenje, pretilost, fizička neaktivnost, nezdrave prehrambene navike i stres, te nepromjenjive poput dobi, spola, obiteljske anamneze i rasno-etničke pripadnosti. Njihova međusobna interakcija povećava izglede za koronarnu bolest i neželjene ishode. Koronarna bolest češća je u muškaraca i starijih osoba. Pored starije životne dobi pušenje je najbitniji pojedinačni čimbenik rizika za koronarnu bolest srca. Pušenje udvostručuje rizik od smrtnosti i obolijevanja od ishemijske bolesti srca. Jasna je povezanost trajanja pušenja i broja cigareta sa rizikom od infarkta miokarda i nagle srčane smrti (8, 9). Hipertenzija je izravno povezana sa svim oblicima kardiovaskularnih bolesti uključujući koronarnu bolest, moždani udar, srčano zatajenje i iznenadnu srčanu smrt (10). Svaki porast sistoličkog krvnog tlaka za 20 mmHg i dijastoličkog za 10 mmHg udvostručuje

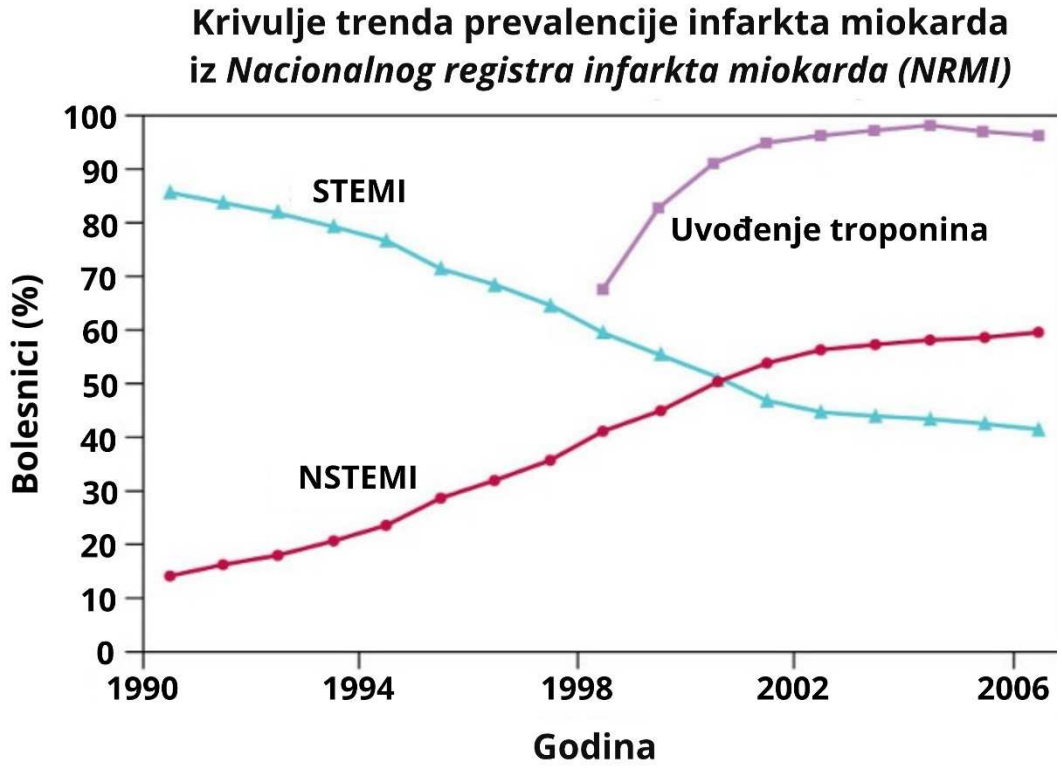
rizik kardiovaskularnih bolesti. Povišene serumske razine *kolesterola*, a posebno kolesterola niske gustoće (engl. *low densitiy lipoprotein* – LDL) u osnovi su patogeneze aterosklerotskog plaka te dosljedno predviđaju rizik budućih kardiovaskularnih događaja. Istraživanja čiji je predmet bila prevencija neželjenih kardiovaskularnih ishoda jasno su pokazala da smanjenje serumskih vrijednosti LDL-kolesterola u dobi od 40 godina smanjuje rizik za koronarnu bolest za 50%, a u dobi od 60 godina za 20% (11). Šećerna bolest povećava rizik razvoja aterosklerotske bolesti dva do tri puta, dok je čak 75% smrti u dijabetičara posljedica koronarne bolesti (12). Osobe koje provode sjedilački način života imaju značajno veću pojavnost i smrtnost od koronarne bolesti (13). Štoviše, utvrđena je jasna povezanost smanjenja neželjenih ishoda sa učestalošću i trajanjem fizičke aktivnosti. Pretilost je izravno povezana sa koronarnom bolesti, ali i sa svim drugim čimbenicima rizika (14).

Utjecaj spola kao nepromjenjivog obilježja na razvoj i ishod kardiovaskularnih bolesti bio je predmet brojnih istraživanja, a razlike između spolova u ishodima NSTE-AKS bolesnika predstavljaju zanimljivu temu koja je potakla nekoliko istraživanja posljednjih godina. Prvotna istraživanja pokazala su lošije kratkoročne i dugoročne ishode u bolesnika ženskog spola s AKS-om, ali noviji podatci upućuju da je navedeno posljedica kasnijeg postavljanja dijagnoze, većeg opterećenja komorbiditetima, starije životne dobi i posljedično manje adherencije na preporučeno medikamentozno i intervencijsko liječenje. Ipak, heterogenost NSTE-AKS populacije, kao i izrazita raznolikost u postojećim znanstvenim istraživanjima otežava postavljanje jasnih zaključaka na ovu temu.

1.4. Epidemiologija

Incidencija AKS-a razlikuje se u različitim zemljopisnim područjima zbog brojnih čimbenika uključujući etničke razlike, klimatske uvjete i socioekonomske parametre, a najviše ovisi o zastupljenosti prethodno navedenih čimbenika rizika (15). Dok su podatci o pojavnosti i ishodima STEMI-ja točniji zbog dobro organiziranih registara koji prate kvalitetu pružanja skrbi, podatci o bolesnicima s NSTE-AKS-om su manje vjerodostojni zbog činjenice da se radi o heterogenoj populaciji koja uključuje NSTEMI i UA, a čije praćenje je neujednačeno uključujući nepotpune podatke o kvaliteti skrbi i ishodima. Tako je u razvijenim zemljama prevalencija STEMI-ja u stagnaciji ili padu, dok je prevalencija NSTEMI-ja u porastu i to najviše zbog starenja populacije (16, 17). Početkom ovog stoljeća STEMI i NSTEMI bili su podjednako zastupljeni, ali podatci iz zadnjeg desetljeća upućuju da NSTEMI zadnjih godina predstavlja oko dvije trećine AKS-a (18). Značajan čimbenik u navedenim epidemiološkim

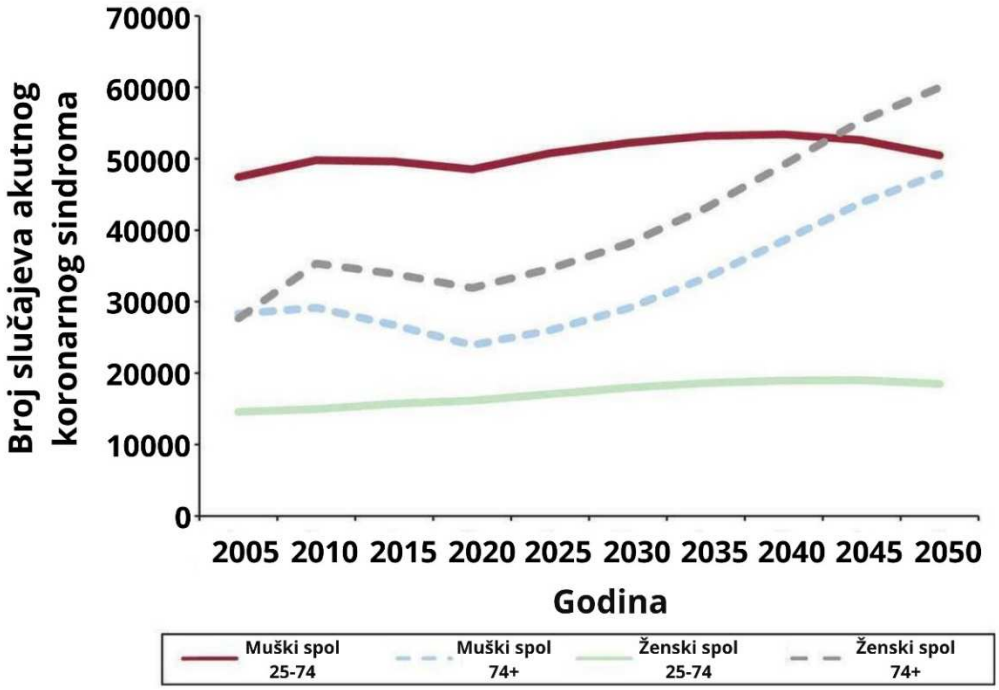
trendovima bilo je uvođenje troponina, a osobito hsTn-a u dijagnostički algoritam AKS-a što je za posljedicu imalo značajan porast udjela NSTEMI-ja u AKS-u (19) (Slika 5).



Slika 5. Trendovi prevalencije infarkta miokarda u 16-godišnjem razdoblju u odnosu na kliničku primjenu troponina

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, i sur. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J. 2008;156(6):1026-34.*

STEMI je češći u mlađih ljudi i muškaraca, dok su NSTEMI bolesnici stariji i imaju više komorbiditeta (20). Prema podatcima iz novijih europskih registara medijan dobi NSTEMI bolesnika je od 70 do 75 godina (15). Procjene su da se u budućnosti prevalencija AKS-a u mlađoj populaciji neće mijenjati, ali će rasti u populaciji starijoj od 75 godina i to najvećim dijelom zbog porasta incidencije NSTE-AKS-a (16, 21) (Slika 6).

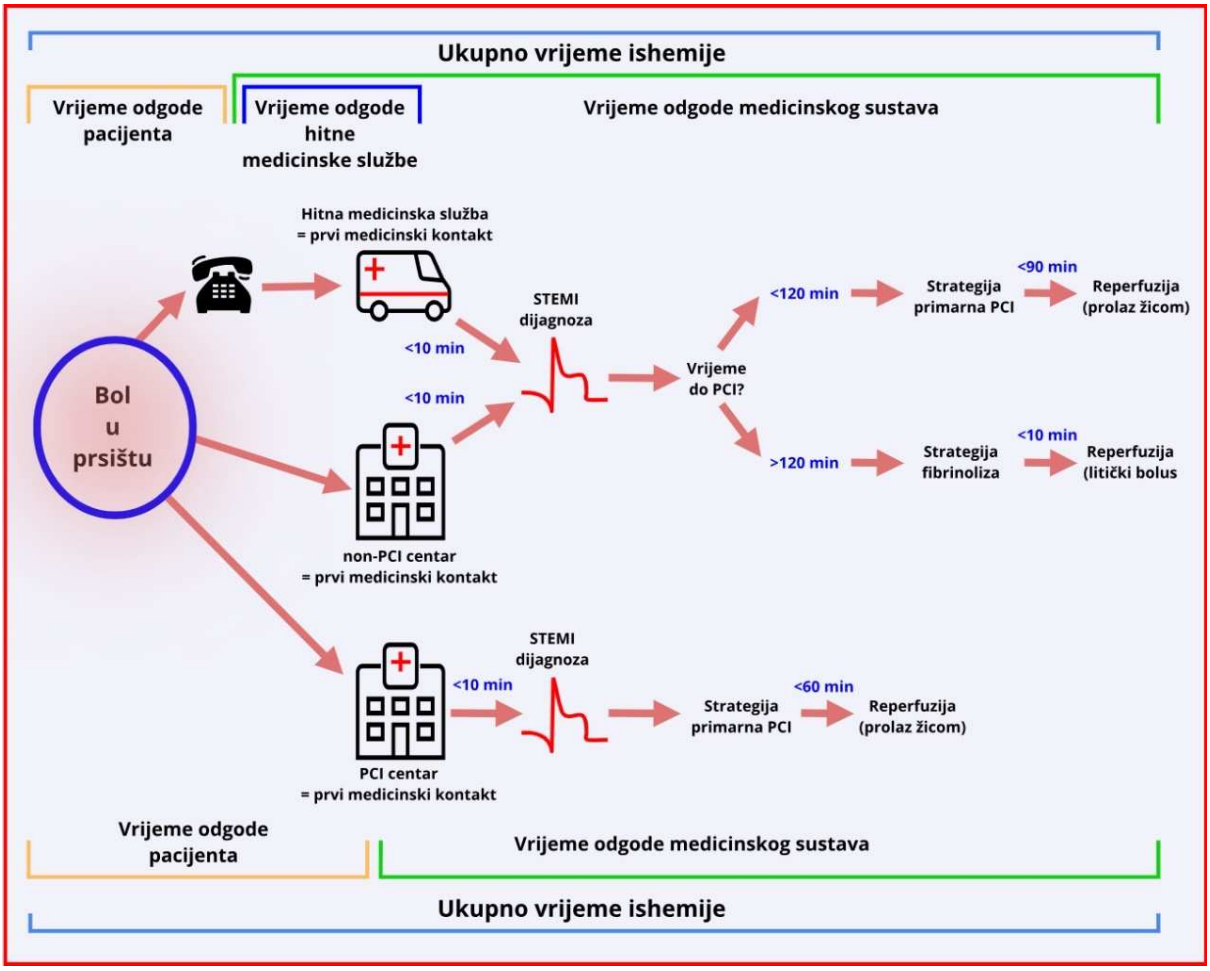


Slika 6. Projekcije prevalencije akutnog koronarnog sindroma prema dobnim skupinama

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(6):472-81.*

1.5. Liječenje

Osnovni cilj liječenja STEMI bolesnika je uspostava protoka u okludiranoj koronarnoj arteriji. Zlatni standard u liječenju STEMI-ja je primarna perkutana koronarna intervencija (engl. *percutaneous coronary intervention* – PCI) kojom se uspostavlja brza i učinkovita reperfuzija okludirane koronarne arterije mehaničkom manipulacijom i postavljanjem potpornice na mjestu okluzije. Posljedica je brži oporavak bolesnika, a u sredinama gdje je mreža primarne PCI dobro organizirana i značajan pad bolničke smrtnosti. Prema važećim preporukama primarnu PCI bi trebalo učiniti unutar 120 minuta od postavljanja dijagnoze STEMI-ja. Ukoliko to nije moguće, trebalo bi primijeniti farmakološku fibrinolizu, a zatim bolesniku uraditi dijagnostičku koronarnu angiografiju (1). Sukladno navedenome liječenje farmakološkom fibrinolizom je rezervirano samo za ustanove u kojima nije dostupna invazivna kardiološka dijagnostika, a ne mogu u zadanom vremenu transportirati bolesnika u ustanovu u kojoj je dostupna. U navedenom je bitno čim prije uspostaviti protok u koronarnoj arteriji pa se kvaliteta liječenja ocjenjuje pridržavanjem zadanih vremenskih okvira što je najbolje opisano izrazom “vrijeme je mišić” (Slika 7).

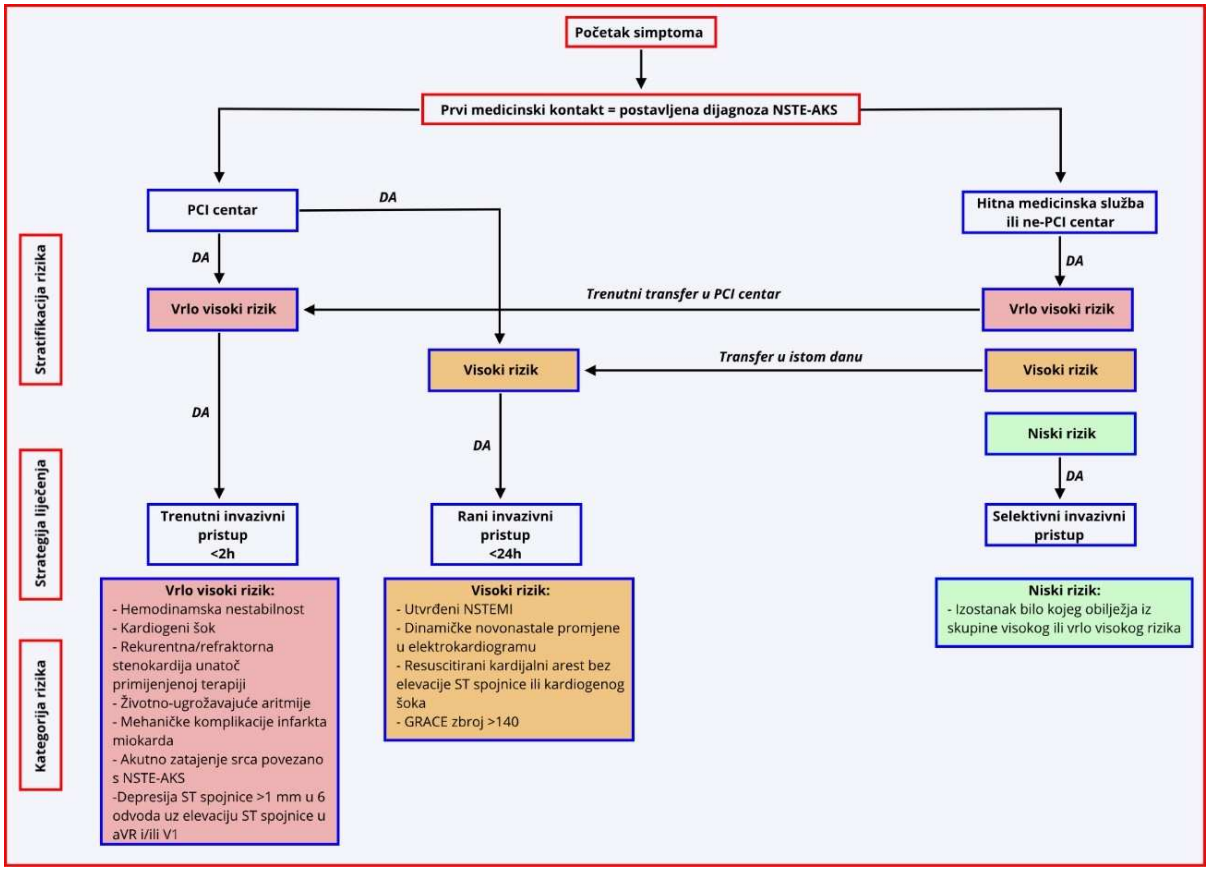


Slika 7. Vrijeme ishemije u odnosu na dijagnostičko-terapijski algoritam za STEMI bolesnike (autorska slika)

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77.*

Liječenje NSTE-AKS-a razlikuje se od liječenja STEMI bolesnika već zbog činjenice da u podlozi NSTE-AKS-a može biti nepotpuna okluzija koronarne arterije ili nekoronarni uzrok nesrazmjera potrebe i opskrbe kisikom. Stoga, u NSTE-AKS-u prvo treba procijeniti kome i kada uraditi invazivnu kardiološku dijagnostiku. Tradicionalno mišljenje je bilo da kod NSTE-AKS-a ne treba žuriti sa invazivnom kardiološkom dijagnostikom te je i danas prisutna debata između pobornika konzervativnijeg i invazivnijeg pristupa. Donedavno je u smjernicama postojala podjela na takozvanu ranu invazivnu strategiju i strategiju vođenu ishemijom (3). Procjena ugroženosti bolesnika u dijagnostici NSTE-AKS-a ima važnu ulogu. Najvažnije je razlikovati bolesnike kojima je u podlozi NSTE-AKS-a koronarna bolest sa potencijalnom potpunom okluzijom koronarne arterije, a koji će imati najviše koristi od žurne

koronarne angiografije. Na drugom kraju spektra NSTE-AKS-a treba prepoznati bolesnike kojima uzrok NSTE-AKS-a nije promjena koronarnih arterija, već je to češće nesrčani uzrok nesrazmjera potrebe i opskrbe kisikom (hipovolemija, anemija, sepsa, i dr.). Takve bolesnike iznimno se može liječiti bez invazivne kardiološke obrade. U konačnici većini bolesnika ipak treba uraditi dijagnostičku koronarnu angiografiju kako bi se razlikovali koronarni i nekoronarni uzroci NSTE-AKS-a. Najnovije smjernice savjetuju podjelu bolesnika prema kliničkim obilježjima na bolesnike s vrlo visokim, visokim i niskim rizikom te se prema tome određuje kada se upućuju na invazivnu koronarnu angiografiju (Slika 8).



Slika 8. Algoritam liječenja bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST spojnice (autorska slika)

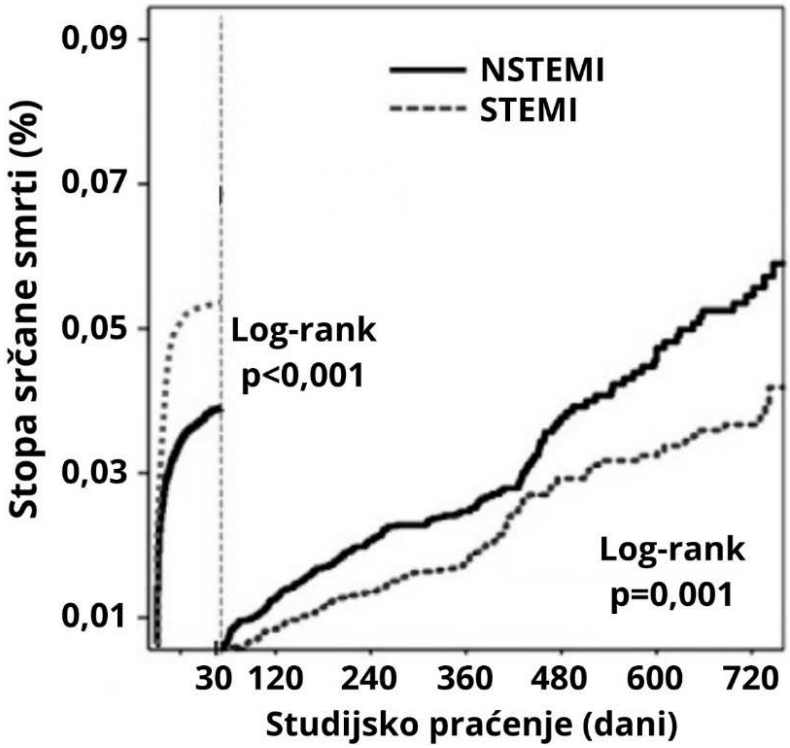
Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367.*

Ovisno o izboru strategije liječenja govorimo o žurnom invazivnom pristupu unutar 2 sata, ranom invazivnom pristupu unutar 24 sata ili selektivnom invazivnom pristupu kada se u određenog broja niskorizičnih bolesnika može uraditi neinvazivna MSCT koronarna

angiografija kojom se na današnjem stupnju tehnološkog razvoja može jasno procijeniti postojanje i proširenost koronarne bolesti. Nakon dijagnostičke koronarne angiografije najčešći terapijski izbor je PCI s postavljanjem potpornice u koronarnu arteriju, ali i u značajnom većem postotku nego kod STEMI bolesnika kardiokirurška revaskularizacija s postavljanjem koronarnih premosnica (engl. *coronary artery bypass graft* – CABG) ili iznimno konzervativno liječenje (2). Veća zastupljenost kirurške revaskularizacije u liječenju NSTE-AKS-a ne iznenađuje znajući da se uglavnom radi o starijoj populaciji s više komorbiditeta i posljedično opsežnijoj koronarnoj bolesti.

1.6. Prognoza

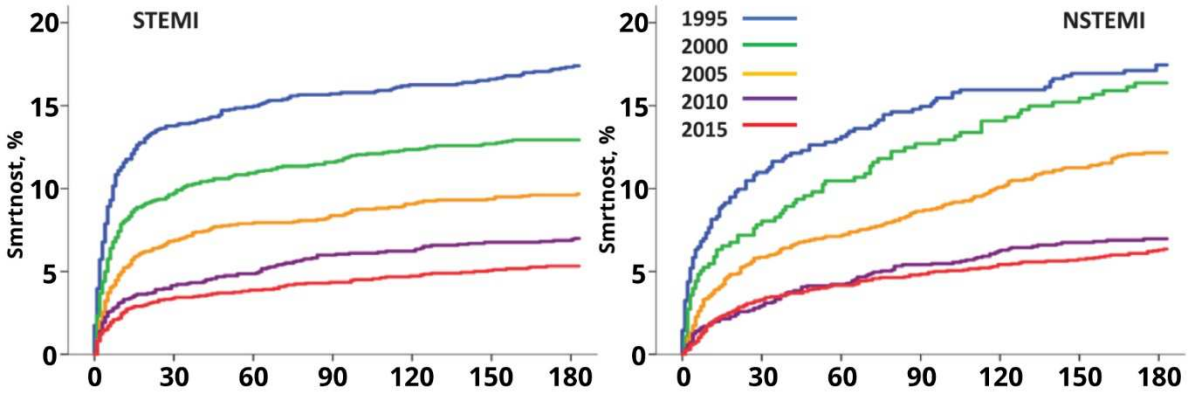
Prognoza bolesnika razlikuje se između različitih podskupina AKS-a. Dok su kratkoročni ishodi lošiji u STEMI bolesnika zbog veće stope bolničke smrtnosti (6,1% vs. 3,7%), NSTE-AKS bolesnici imaju lošiju dugoročnu prognozu (20) (Slika 9).



Slika 9. Stopa smrtnosti u bolesnika s infarktom miokarda

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, i sur. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2013;169(4):254-61.*

Zadnja dva desetljeća šestomjesečna smrtnost STEMI bolesnika je kontinuirano u padu, sa 17,2% na 5,3% zadnjih godina. S druge strane, smrtnost NSTEMI bolesnika također je u padu sa 17,2% na 6,3%, ali sa trendom stagnacije zadnje desetljeće (22) (Slika 10).



Slika 10. Stopa smrtnosti u bolesnika s infarktom miokarda

Prilagođeno prema (uz dopuštenje): *Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, i sur. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136(20):1908-19.*

Bolnička smrtnost u NSTEMI-ju je od 3,5% do 9%, dok je jednogodišnja smrtnost od 15% do 23% (15). Nadalje, podskupine NSTE-AKS-a također se razlikuju u prognozi pa NSTEMI ima lošiju dugoročnu prognozu od UA, te je primjereno zbrinjavanje ovih bolesnika predmet rasprava (23-25). Zaključno, i kratkoročni i dugoročni neželjeni ishodi u AKS-u su u padu zadnjih desetljeća. Tome su doprinijeli poboljšanje intenzivne kardiološke skrbi, bolja farmakoterapija, a nadasve uvođenje invazivne kardiološke dijagnostičke obrade (koronarna angiografija i PCI) u terapijski algoritam. Smatra se da je smrtnost od STEMI-ja dosegla optimalni minimum bolničke smrtnosti nakon što se uspostavi učinkovita mreža primarne PCI koja osigurava 24-satnu dostupnost invazivne kardiološke dijagnostike. Problem koji ostaje nakon implementacije mreže primarne PCI i gdje se očekuju daljnji pomaci u kvaliteti liječenja je smanjenje reperfuzijske ozljede i liječenje bolesnika kod kojih se infarkt komplicira razvojem kardiogenog šoka primjenom naprednih metoda intenzivnog kardiološkog liječenja poput mehaničke cirkulacijske potpore. Naravno, ne smijemo zaboraviti da na dugoročnu smrtnost osim inicijalne skrbi utječe i uspješnost suzbijanja čimbenika rizika i pravilna primjena farmakoterapije.

Smanjenje neželjenih ishoda u NSTE-AKS-u također je u padu zbog primjene invazivne kardiološke obrade, a osobito zbog sve češće primjene rane invazivne strategije liječenja. Kako

je već navedeno, pad smrtnosti NSTE-AKS bolesnika stagnira zadnje desetljeće iz nepoznatih razloga za razliku od STEMI bolesnika u kojih je trend smanjenja smrtnosti i dalje prisutan (22). Moguća su objašnjenja da nerijetko postoji strah od invazivne kardiološke obrade u heterogenoj populaciji NSTE-AKS te da se dovoljno ne prepoznaju bolesnici koji bi mogli imati najviše koristi od žurne invazivne obrade. Također je bitno da se radi o populaciji koja je sve starija sa sve više komorbiditeta, da se rade sve kompleksnije koronarne intervencije koje zahtijevaju potentnije i prolongirane antiagregacijske terapije što doprinosi većem broju krvarenja. Nedavna istraživanja i smjernice sugeriraju da bi upravo određene visokorizične podskupine bolesnika mogle imati koristi od agresivnog terapijskog pristupa u NSTE-AKS (2, 26).

Tradicionalno mišljenje je da žene imaju lošiju prognozu u NSTE-AKS ali sve više nadolazećih studija izvještava da nema razlike u prognozi između spolova (27-29). Žene i muškarci imaju različita fiziološka i psihološka obilježja uključujući neurohumoralni status, sastav masnog tkiva, anatomiju krvožilja i psihološka obilježja koja bi mogla utjecati na razlike u ishodima (30). Nadalje, AKS se ponekad teže dijagnosticira u bolesnika ženskog spola zbog nekoliko mogućih razloga poput atipične prezentacije, lošije osjetljivosti na lijekove i veće zastupljenosti ne-aterosklerotskih stanja (Takotsubo sindrom, SCAD, i dr.) (31). Važno je naglasiti da žene nisu dovoljno zastupljene u dostupnim istraživanjima u NSTE-AKS, rijetko više od 30% ispitanika. Iako je mnogo obilježja koja mogu utjecati na zbrinjavanje i ishode NSTE-AKS bolesnika, izgleda da su zapažene razlike uglavnom posljedica različitih osnovnih obilježja uključujući dob i komorbiditete. Konačno, manja upotreba invazivne dijagnostike također je bila predložena kao mogući uzrok ukupno lošijih ishoda u bolesnika ženskog spola.

Trenutno nema dovoljno podatka u literaturi o dugoročnim ishodima NSTE-AKS bolesnika podvrgnutih svim mogućim metodama liječenja nakon invazivne koronarne angiografije. Nedostatak sistematske stratifikacije rizika u ovoj heterogenoj populaciji dodatno otežava međusobnu usporedbu različitih istraživanja. Ovo je naglašeno i u zadnjim NSTE-AKS smjernicama koje podupiru daljnja istraživanja ove teme sa ciljem da se umanje razlike među spolovima i ostvari primjerena skrb (2).

1.7. Procjena rizika

Procjena rizika od neželjenih ishoda u NSTE-AKS bolesnika pomaže u odabiru najprikladnijeg liječenja te utječe na kratkoročne i dugoročne ishode. Već sami inicijalni EKG može pomoći u procjeni rizika pa je tako poznato da denivelacija ST spojnice više pridonosi lošijoj prognozi od izolirane inverzije T valova, ali bolesnik može imati i uredan EKG uz

značajnu ishemiju miokarda. Biomarkeri, a posebno hsTn, imaju dijagnostičku i prognostičku vrijednost, pa je poznato da više početne i vršne vrijednosti troponina upućuju na lošiju prognozu (32). Natriuretski peptid (NT-proBNP) kao marker srčanog zatajenja također kolerira sa lošijom prognozom (33). Ostali biomarkeri (CRP, kopeptin, i dr.) za sada se nisu pokazali korisnim u procjeni rizika. U važećim smjernicama za NSTE-AKS istaknuto je da se navedeni dodatni biomarkeri mogu koristiti za procjenu neželjenih ishoda, ali njihova rutinska primjena ipak nije preporučena (2). Poznato je da su klinička obilježja poput dobi, bubrežne insuficijencije, snižene ejekcijske frakcije, Killip klase, TIMI protoka i velikih krvarenja nezavisni prediktori lošijih ishoda, ali se ipak ističe potreba za objektivnom procjenom rizika (20).

Bodovni sustavi su razvijeni upravo zbog potrebe za objektivnom procjenom neželjenih ishoda (kratkoročnih i dugoročnih) te kako bi pomogli u odabiru ispravnog terapijskog pristupa. Iako se kliničari ponekad oslanjaju na subjektivnu procjenu bolesnika, bodovni sustavi su superiorni samoj kliničkoj procjeni, EKG-u ili biomarkerima (34). Bodovni sustavi u pravilu su razvijeni u kliničkim istraživanjima u jednoj usko definiranoj skupini bolesnika, a potom eksterno validirani u drugim skupinama bolesnika (35-38). Upravo zato što su razvijeni i potvrđeni u različitim kliničkim stanjima, od akutne do kronične koronarne bolesti, u bolesnika često liječenih jednim od različitih terapijskih pristupa (PCI, CABG ili konzervativno), te da su ishodi praćeni u različitim vremenskim intervalima nije uvijek pouzdano primijeniti svaki bodovni sustav u svim kliničkim stanjima.

Prema trenutnim smjernicama stručnih društava, za kvantitativnu procjenu rizika u NSTE-AKS može se koristiti klinički bodovni sustav *Global Registry for Acute Coronary Events* (*GRACE*), dok drugi bodovni sustavi kao što su *Age, Creatinine, Ejection Fraction* (*ACEF*), *The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* (*SYNTAX*), *Clinical SYNTAX* i *SYNTAX II* koji su također bili istraživani u sličnim kliničkim okolnostima nisu preporučeni u smjernicama (2, 39-43) (Tablica 1).

Tablica 1. Pregled validacije bodovnih sustava u populaciji akutnog koronarnog sindroma i podvrgnutih perkutanoj koronarnoj intervenciji

Bodovni sustav	Godina	Populacija (broj bolesnika)	Ishod	AUC
GRACE	2003	AKS (11389)	Unutarbolnička smrtnost	0.830
ACEF	2011	AKS i kronični koronarni sindrom liječen s PCI (1208)	1-godišnji MACE	0.577
SYNTAX	2009	Bolesnici s bolesti debla ili trožilnom bolesti liječeni s PCI ili CABG (1800)	1-godišnji MACE	/
Clinical SYNTAX	2010	Bolesnici s novoutvrđenom višežilnom koronarnom bolesti liječeni s PCI (607)	5-godišnji MACE	0.690
SYNTAX II	2013	Bolesnici s bolesti debla ili trožilnom bolesti liječeni s PCI ili CABG (1800)	4-godišnja smrtnost	0.725

Legenda: ACEF – bodovni sustav koji uključuje dob, kreatinin i ejekcijsku frakciju; AKS – akutni koronarni sindrom; AUC – površina ispod krivulje; CABG – kardiokirurška revaskularizacija miokarda; GRACE – bodovni sustav koji uključuje dob, kreatinin i ejekcijsku frakciju; MACE – veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; PCI – perkutana koronarna intervencija.

1.7.1. Bodovni sustavi

GRACE je jedan od najstarijih bodovnih sustava za procjenu neželjenih ishoda. Sastoji se od 8 kliničkih varijabli uzetih prilikom hospitalizacije (dob, sistolički krvni tlak, puls, serumski kreatinin, srčani zastoj pri prijemu, povišeni srčani biomarkeri, devijacija ST spojnice, Killip klasa pri prijemu). Izračunava se pomoću ručnog nomograma ili internetskog kalkulatora verzija 1.0 i 2.0 (44). Postoji nekoliko inačica *GRACE* bodovnog sustava koje su namijenjene različitim skupinama bolesnika, a predviđaju neželjene ishode u različitim vremenskim intervalima te različito vrednuju pojedine varijable. Inicijalno je *GRACE* bio razvijen za procjenu bolničke smrtnosti gdje je pokazao visoku prediktivnu vrijednost uz površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve* – AUC) od 0,83 (24, 45). Potom je validiran u opservacijskim istraživanjima za procjenu dugoročne smrtnosti nakon 6 mjeseci, 1 i 3 godine uz AUC vrijednosti od 0,79, 0,829 i 0,782 za svaku navedenu skupinu (46). NSTE-AKS bolesnici sa vrijednosti *GRACE* bodovnog sustava iznad 140 smatraju se visoko rizičnima te je prema zadnjim smjernicama preporuka da se takvim bolesnicima koronarna angiografija učini unutar 24 sata (2). Osnovni nedostatak *GRACE* bodovnog sustava jest taj što je validiran u NSTE-AKS populaciji od prije više od jednog desetljeća kada su bolesnici rjeđe bili podvrgnuti koronarnoj angiografiji uz slabije učinkovite antiagregacijske lijekove te što precjenjuje rizik

od smrtnosti. Također treba istaknuti da nema niti jednu angiografsku varijablu. Usprkos svemu, *GRACE* bodovni sustav još uvijek dobro razdvaja niskorizične od visokorizičnih bolesnika te je preporučen u važećim smjernicama (Tablica 2).

Tablica 2. Opis bodovnog sustava *Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE)*

***Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE)* bodovni sustav**	
Varijable	**Bodovi**
Dob (godine)	<30 = 0 bodova; 30-39 = 8 bodova; 40-49 = 25 bodova; 50-59 = 41 bod; 60-69 = 58 bodova; 70-79 = 75 bodova; 80-89 = 91 bodova; ≥90 = 100 bodova.
Srčana frekvencija (/min)	<50 = 0 bod; 50-69 = 3 bodova; 70-89 = 9 bodova; 90-109 = 15 bodova; 110-149 = 24 boda; 150-199 = 38 bodova; >200 = 46 bodova.
Sistolički krvni tlak (mmHg)	<80 = 58 bodova; 80-99 = 53 bodova; 100-119 = 43 bodova; 120-139 = 34 boda; 140-159 = 24 bodova; 160-199 = 10 bodova; >200 = 0 bodova.
Serumski kreatinin (μmol/L)	<35,3 = 1 bod; 35,4-70 = 4 boda; 71-105 = 7 bodova; 106-140 = 10 bodova; 141-176 = 13 bodova; 177-353 = 21 ; >354 = 28 bodova.
Srčani arest po dolasku	Ako da = 39 bodova.
Devijacija ST spojnice u EKG-u	Ako da = 28 bodova.
Porast srčanih enzima	Ako da = 14 bodova.
Killip klasa	Klasa 1 = 0 bodova; Klasa 2 = 20 bodova; Klasa 3 = 39 bodova; Klasa 4 = 59 bodova.
Formula:	**Zbroj svih individualnih bodova**

Legenda: EKG – elektrokardiogram.

ACEF je jednostavan bodovni sustav koji se sastoji od svega tri kliničke varijable. Njegova vrijednost izračunava se dijeljenjem dobi (godine) s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (postotak) i dodavanjem broja 1 ukoliko je vrijednost serumskog kreatinina iznad 176 mmol/l (47). Naknadno je uveden i modificirani *ACEF* bodovni sustav (*ACEF CrCl*) kako bi

se realnije prikazao utjecaj bubrežne funkcije na neželjene ishode tako da je umjesto binomijalnog vrednovanja uvedeno stupnjevito vrednovanje prema vrijednosti klirensa kreatinina. U većini istraživanja ipak se koristio originalni *ACEF* bodovni sustav (48). Inicijalno je razvijen za bolesnike koji su podvrgnuti elektivnoj kirurškoj revaskularizaciji miokarda gdje je pokazao bolju prediktivnu vrijednost od široko prihvaćenog bodovnog sustava *The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (*EuroSCORE*) (47). Potom je validiran u skupini bolesnika podvrgnutih PCI (akutni i kronični koronarni sindrom) sa lošijom prediktivnom vrijednošću za jednogodišnje neželjene ishode (AUC od 0,577) u usporedbi s originalnim istraživanjem (49). Istraživanje *GLOBAL LEADERS* je u istoj populaciji pokazalo dobru prediktivnu vrijednost *ACEF* bodovnog sustava za dugoročni mortalitet (AUC od 0,75), uz bolju prediktivnu vrijednost u bolesnika koji se prezentiraju AKS-om u usporedbi s kroničnim koronarnim sindromom (50). Stahli *i sur.* su u svom radu potvrdili da je *ACEF* nezavisni prediktor kratkoročnih i dugoročnih neželjenih ishoda u AKS-u u bolesnika podvrgnutih revaskularizaciji (39). Ovaj nalaz treba s oprezom interpretirati jer je svega 4% bolesnika bilo podvrgnuto CABG-u, a bolesnici liječeni konzervativno nisu bili uključeni u istraživanje.

Dugoročna prediktivna vrijednost *ACEF* bodovnog sustava za mortalitet u AKS-u pokazala se još boljom kada su uključeni samo bolesnici koji su preživjeli prvih 30 dana (51). Palmerini *i sur.* usporedili su *ACEF* sa drugim bodovnim sustavima u NSTE-AKS populaciji podvrgnutoj PCI te su pokazali da kombinacija kliničkih i anatomskih varijabli (*Clinical SYNTAX*) ima najbolju dugoročnu prediktivnu vrijednost (35). Također su pokazali da svi bodovni sustavi bolje predviđaju rizik smrti nego li drugih, uključujući i skupnih neželjenih ishoda. Naglasili su važnost korištenja bodovnih sustava za predviđanje pojedinačnih neželjenih ishoda. Bodovni sustav *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (*TIMI*) i *GRACE* pokazali su se najlošijim bodovnim sustavima što ne iznenađuje jer nisu optimizirani za bolesnike liječene s PCI. Sukladno tome *GRACE* se pokazao boljim kada se primijenio u bolesnika liječenih svim terapijskim metodama. Kao i u istraživanju autora Stahli *i sur.* upitna je primjena ovih nalaza u NSTE-AKS bolesnika podvrgnutih CABG-u ili liječenih konzervativno jer nisu bili uključeni u ovo istraživanje. Učinkovitost *ACEF* bodovnog sustava nije iznenađujuća jer je poznato da sve tri varijable utječu na neželjene ishode nakon CABG-a i PCI (47, 52-54) (Tablica 3).

Tablica 3. Opis bodovnog sustava *Age, Creatinine and Ejection Fraction (ACEF)*

***Age, Creatinine and Ejection Fraction (ACEF)* bodovni sustav**	
Varijable	**Bodovi**
Dob (godine)	Bodovi odgovaraju numeričkoj vrijednosti.
LVEF (%)	Bodovi odgovaraju numeričkoj vrijednosti.
Serumski kreatinin (μmol/L)	Ako je >176 = 1 bod.
Formula:	$\boldsymbol{\frac{Dob}{LVEF} + 1\ (ako\ je\ kreatinin > 176\ \mu mol/L)}$

Legenda: LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke.

SYNTAX bodovni sustav sastavljen je isključivo od angiografskih varijabli, a nastao je kao posljedica veće dostupnosti i upotrebe invazivne kardiološke obrade. Razvijen je u elektivnih bolesnika sa stabilnom kliničkom slikom i kompleksnom koronarnom bolesti kako bi se na osnovu proširenosti koronarne bolesti dale preporuke za najbolju revaskularizacijsku metodu (40). Određuje se pomoću internetskog sučelja s opisom 16 koronarnih segmenata uz dodatni detaljni prikaz i pojašnjenje, što usprkos automatiziranom izračunavanju zahtijeva značajno vrijeme. Dobivene vrijednosti prenose se u vjerojatnost smrtnosti ovisno da li se bolesnik podvrgne perkutanoj ili kirurškoj revaskularizaciji.

Omogućio je podjelu ove heterogene skupine bolesnika u tercile: nisko rizični (*SYNTAX* <22), umjereno rizični (>23 i <32) i visoko rizični (>32). Jedino su bolesnici iz prve tercile imali podjednake ishode bilo da se podvrgnu PCI ili CABG, dok je CABG bio bolji izbor u bolesnika iz druge i treće tercile. Neočekivano, bolesnici u prvoj i drugoj tercili sa zahvaćenošću glavnog debla lijeve koronarne arterije imali su podjednake ishode bilo da su liječeni sa PCI ili CABG što je osnažilo ulogu PCI u liječenju bolesti debla do tada gotovo isključivo rezerviranog za CABG. Ipak kada se u nadolazećim istraživanjima pokušalo procijeniti je li PCI ili CABG bolja revaskularizacijska metoda u bolesti debla, *SYNTAX* bodovni sustav se pokazao lošim prediktorom (55-57) (Tablica 4).

Tablica 4. Opis bodovnog sustava *Synergy Between PCI With Taxus and CABG* (*SYNTAX*)

***Synergy Between PCI With Taxus and CABG (SYNTAX)* bodovni sustav**	
Varijable	**Bodovi**
Zahvaćeni koronarni segment	Težinski bodovi ovisno o zahvaćenom segmentu (ukupno 16 segmenata) i anatomskim varijantama.
Totalna okluzija	Ako da = 5 bodova.
Obilježja totalne okluzije	Tupa grba = 1 bod; Premoštenje = 1 bod; Ogranak na mjestu okluzije = 1 bod; Segment nakon okluzije se prikazuje kontrastom = 0-2 boda; Nema prikaza segmenta nakon okluzije = 3 boda.
Trifurkacijska lezija	Ako da: 1 bolesni segment = 3 boda; 2 bolesna segmenta = 4 boda; 3 bolesna segmenta = 5 bodova; 4 bolesna segmenta = 6 bodova.
Bifurkacijska lezija	Ako da: Medina 1,0,0; Medina 1,1,0; Medina 0,1,0 = 1 bod; Medina 1,0,1; Medina 1,1,1; Medina 0,0,1; Medina 0,1,1 = 2 boda.
Aorto-ostijalna lezija	Ako da = 1 bod.
Teški tortuozitet	Ako da = 2 boda.
Duljina >20 mm	Ako da = 1 bod.
Teška kalcifikacija	Ako da = 2 boda.
Tromb	Ako da = 1 bod.
Difuzna bolest malih krvnih žila	Ako da = 1 bod za svaki zahvaćeni segment.
Formula:	**Bodovni sustav je izračunat koristeći algoritam koji uključuje zahvaćeni koronarni segment i druga angiografska obilježja.**

Potom je uveden pojam rezidualnog *SYNTAX* bodovnog sustava kako bi se nakon PCI kvantificirale ostatne promjene na koronarnim arterijama te se očekivano pokazalo kako dobro korelira sa petogodišnjim mortalitetom (48, 55). Pokazao se nezavisnim prediktorom neželjenih ishoda u bolesnika sa višežilnom koronarnom bolesti (58). *SYNTAX* bodovni sustav je validiran u neselektiranoj populaciji (akutni i kronični koronarni sindrom) podvrgnutoj PCI gdje je pokazao slabiju prediktivnu vrijednost za dugoročne neželjene ishode u usporedbi sa kliničkim i kliničko-angiografskim bodovnim sustavima (49). U NSTE-AKS populaciji *SYNTAX* bodovni sustav se pokazao dobrim dugoročnim prediktorom tromboze stenta, a također i neželjenih ishoda u nerevaskulariziranih bolesnika (59, 60). Nasuprot ovim skupinama bolesnika, u

skupini podvrgnutih CABG-u nakon NSTE-AKS nije se pokazao dobrim prediktorom neželjenih ishoda, te čak nije bio bolji od jednostavnijeg *ACEF* bodovnog sustava (61).

Veliki broj varijabli za čije unošenje je potrebno iskustvo u očitavanju angiografskih nalaza traži i adekvatnu krivulju učenja u korištenju *SYNTAX* bodovnog sustava. Subjektivnost u procjeni angiografskih suženja dovodi do nepodudarnosti u procjeni angiografskog nalaza (engl. *interobserver variability*) i otežane reproducibilnosti (62). Ipak osnovno ograničenje *SYNTAX* bodovnog sustava je nedostatak kliničkih varijabli, upotreba potpornica stare generacije u originalnom istraživanju i nedostatak funkcionalne procjene značajnosti koronarnih suženja. Usprkos svim ograničenjima *SYNTAX* bodovni sustav je i dalje jedan od najčešće korištenih bodovnih sustava jer je egzaktnom podjelom na tercile pokušao stratificirati kompleksne bolesnike sa višežilnom koronarnom bolesti te dati preporuku za terapijski izbor, PCI ili CABG.

Clinical SYNTAX bodovni sustav kao prvi kombinirani kliničko-angiografski bodovni sustav nastao je iz potrebe da se nadomjeste manjkavosti *SYNTAX* bodovnog sustava. Njegova vrijednost izračunava se jednostavnim množenjem vrijednosti *ACEF* i *SYNTAX* bodovnog sustava. Pokazao se superiorniji *SYNTAX* i *ACEF* bodovnom sustavu u dugoročnom predviđanju skupnih neželjenih ishoda u neselektiranih bolesnika podvrgnutih PCI (AUC od 0,60 vs. 0,59 vs. 0,57) (42) (Tablica 5).

Tablica 5. Opis bodovnog sustava *Clinical SYNTAX*

***Clinical SYNTAX* bodovni sustav**	
Varijable	**Bodovi**
SYNTAX vrijednost	Bodovi odgovaraju numeričkoj vrijednosti.
Dob (godine)	Bodovi odgovaraju numeričkoj vrijednosti.
LVEF (%)	Bodovi odgovaraju numeričkoj vrijednosti.
eGFR (mL/min)	Za svakih 10 mL smanjenja eGFR <60 mL/min/1.73 m^2 = 1 bod.
Formula:	$\boldsymbol{SYNTAX\ x\ \left[\frac{Dob}{LVEF} + 1\ (za\ svakih\ 10\ mL\ \text{smanjenja eGFR} < 60\ mL/min/1.73\ m2\right]}$

Legenda: eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; SYNTAX – *Synergy Between PCI With Taxus and CABG* bodovni sustav.

U neselektiranoj skupini bolesnika sa zahvaćenošću debla lijeve koronarne arterije *Clinical SYNTAX* se pokazao boljim od *SYNTAX* i *ACEF* bodovnog sustava kod bolesnika liječenih sa PCI dok je *ACEF* bio učinkovitiji u bolesnika podvrgnutih CABG (63). U AKS-u se pokazao boljim od *SYNTAX* bodovnog sustava u predviđanju rizika smrti nakon 2 godine (AUC 0,74 vs. 0,62), ali kada se uspoređivao u predviđanju skupnih neželjenih ishoda nije pokazao dodatne učinke u prognozi (AUC 0,60 vs. 0,59) (64). Kao i u drugim usporedbama nejasno je zašto se dobivena snaga predviđanja razlikuje kod različitih ishoda te definiranje skupnih neželjenih ishoda ostaje predmet daljnjih istraživanja. U podskupini NSTE-AKS bolesnika liječenih s PCI *Clinical SYNTAX* pokazao se boljim u predikciji jednogodišnjih neželjenih ishoda od *GRACE*, *ACEF* i *SYNTAX* bodovnog sustava. Kao i u prethodnim usporedbama prediktivna vrijednost svih bodovnih sustava bila je bolja za smrtnost nego li za skupne neželjene ishode što naglašava potrebu procjene vjerojatnosti pojedinačnih neželjenih ishoda. Navedeni zaključci također se ne mogu podrazumijevati za bolesnike liječene CABG-om i konzervativno jer nisu bili uključeni u ovo istraživanje (35).

SYNTAX II bodovni sustav je razvijen u svrhu daljnjeg unapređenja originalnog *SYNTAX* bodovnog sustava. Izračunava odvojene vjerojatnosti za neželjeni ishod za bolesnike podvrgnute PCI ili CABG. Izračunava se pomoću internetskog sučelja unošenjem 7 kliničkih varijabli, od prije poznatih nezavisnih prediktora neželjenih ishoda, (dob, klirens kreatinina, ejekcijska frakcija lijeve klijetke, zahvaćenost debla lijeve koronarne arterije, spol, kronična opstrukcijska bolest pluća, periferna arterijska bolest) koje se posebnim statističkim modelom (*Cox proportional hazard*) kombiniraju u nomogram, te sukladno dobivenim vrijednostima izračunava vjerojatnost neželjenih ishoda za PCI ili CABG. Interno je validiran u sklopu *SYNTAX* istraživanja, a potom eksterno u sklopu DELTA registra te je pokazao da može identificirati visokorizične skupine bolesnika (43, 65). U neselektiranoj skupini bolesnika sa kompleksnom koronarnom anatomijom podvrgnutoj PCI pokazao je sposobnost stratifikacije rizika i bolju prediktivnu vrijednost za 2-godišnju smrtnost od *SYNTAX* i *Clinical SYNTAX* bodovnog sustava (AUC od 0,74, 0,69 i 0,62) ponaosob (66). *SYNTAX II* bodovni sustav istraživan je u prognozi AKS bolesnika, revaskulariziranih i nerevaskulariziranih, gdje se pokazao dobrim prediktorom jednogodišnjih neželjenih ishoda (AUC 0,70) (67). U podskupini NSTE-AKS bolesnika *SYNTAX II* bodovni sustav nije validiran. Prednost *SYNTAX II* bodovnog sustava je što daje odvojene vjerojatnosti za neželjene ishode za PCI i CABG te na taj način olakšava izbor revaskularizacije (Tablica 6).

Tablica 6. Opis bodovnog sustava *SYNTAX II*

***SYNTAX II PCI i SYNTAX II CABG* bodovni sustav**	
Varijable	**Bodovi**
SYNTAX vrijednost Dob (godine) LVEF (%) eGFR (mL/min) Bolest debla (da/ne) Spol KOPB (da/ne) Periferna arterijska bolest (da/ne)	Bodovni sustav se računa koristeći algoritam koji se temelji na angiografskim i kliničkim obilježjima.

Legenda: eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; KOPB – kronična opstrukcijska plućna bolest; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; SYNTAX – *Synergy Between PCI With Taxus and CABG* bodovni sustav.

Iako su navedeni bodovni sustavi razvijeni da bi se procijenila vjerojatnost neželjenih ishoda te poboljšala skrb bolesnika njihova upotreba nije dovoljno zaživjela u kliničkoj praksi. Mogući razlozi nedovoljnog korištenja bodovnih sustava nalaze se u njihovoj kompleksnosti što otežava svakodnevnu primjenu te naglašava potrebu za jednostavnim bodovnim sustavima sa što manje varijabli. Kako bi pojačali prediktivnu vrijednost bodovnih sustava istraživači posežu za dodatnim varijablama, ali tako upadaju u zamku pretjerivanja (engl. *overfiting*). Naime varijable se ne trebaju kombinirati više nego li je potrebno što potvrđuje činjenica da nekad jednostavniji bodovni sustavi nadmašuju kompleksnije modele (47, 68, 69). Nedovoljnoj primjeni doprinosi i činjenica da su razvijeni i potvrđeni u različitim skupinama AKS bolesnika liječenih različitim terapijskim pristupom te da pokazuju različite prediktivne vrijednosti ovisno kojoj se terapijskoj metodi bolesnici podvrgnu. Većina bodovnih sustava u novije vrijeme je testirana u bolesnika podvrgnutih PCI. Obzirom da u NSTE-AKS značajan dio bolesnika bude podvrgnut kirurškoj revaskularizaciji bitno je uzeti u obzir različitu prediktivnu vrijednost za pojedinu terapijsku metodu. Upravo zbog toga *SYNTAX* i *SYNTAX II* na prvi pogled čine se logičnim izborom jer razdvajaju prediktivnu vrijednost za CABG i PCI.

Također je bitno da je većina bodovnih sustava razvijena u neselektiranim populacijama stabilne koronarne bolesti i AKS te su u pojedinim istraživanjima rađene naknadne podanalize u podskupinama. Rijetki su odvojeno testirani u podskupinama AKS, što je bitno jer se pojedine podskupine, STEMI, NSTEMI i UA, razlikuju u terapijskom pristupu i prognozi. Nije

zanemarivo što je samo *SYNTAX* bodovni sustav testiran u skupini bolesnika liječenih konzervativno koja predstavlja značajnu podskupinu NSTE-AKS bolesnika.

Poznato je da bolesnici sa većim inicijalnim rizikom imaju veću korist od liječenja sukladno stručnim preporukama, a samim time i veću korist od inicijalne procjene rizika od neželjenih ishoda. Paradoksalno se događa da se teži bolesnici rjeđe liječe sukladno smjernicama (engl. *risk-treatment paradox*) (70-72). Razlozi za takav nesrazmjer dijelom se nalaze u heterogenosti bolesnika, podcjenjivanju ishemijskog rizika u usporedbi s rizikom krvarenja i različitoj dostupnosti invazivne kardiološke dijagnostike (73).

Rani rizik od smrti i neželjenih ishoda nakon NSTE-AKS uglavnom je vezan uz ishemijsko-trombotska zbivanja čija se pojavnost sve uspješnije smanjuje zahvaljujući potentnim lijekovima i adekvatnoj primjeni invazivne kardiološke dijagnostike. S druge strane dugoročna smrtnost nakon NSTE-AKS zadnje desetljeće stagnira te je više vezana uz progresiju ateroskleroze i starenje populacije (74-77). Navedeno naglašava potrebu za objektivnom procjenom rizika za dugoročne neželjene ishode. Usprkos svemu, nedostaju sveobuhvatna istraživanja koja uspoređuju spomenute bodovne sustave u dugoročnom praćenju NSTE-AKS bolesnika liječenih svim terapijskim pristupima.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

Primarni cilj istraživanja je:

1. Usporediti prediktivnu vrijednost bodovnih sustava za skupni neželjeni kardiovaskularni ishod nakon NSTE-AKS.

Sekundarni ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati povezanost različitih kliničkih varijabli sa neželjenim kardiovaskularnim ishodima nakon NSTE-AKS;
2. Utvrditi varijable koje značajno poboljšavaju prediktivnu vrijednost postojećih bodovnih sustava;
3. Ispitati razlike u osnovnim obilježjima NSTE-AKS bolesnika ovisno o spolu;
4. Ispitati razlike u dugoročnim ishodima NSTE-AKS bolesnika ovisno o spolu;
5. Utvrditi prediktivnu vrijednost *GRACE* bodovnog sustava ovisno o spolu.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Bodovni sustavi koji sadrže kliničke varijable imaju bolju prediktivnu vrijednost od bodovnih sustava koji sadrže samo angiografske varijable;
2. Bodovni sustavi koji sadrže i kliničke i angiografske varijable imaju bolju prediktivnu vrijednost od bodovnih sustava koji sadrže samo angiografske varijable;
3. Ispitanici ženskog spola imaju više neželjenih kardiovaskularnih ishoda nakon NSTE-AKS u usporedbi s muškim ispitanicima.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Organizacija i opis istraživanja

Provedeno je longitudinalno prospektivno kliničko istraživanje. Prema vremenskom ustroju i organizaciji ovo istraživanje pripada originalnim prospektivnim istraživanjima praćenja (engl. *follow-up*), a prema načinu prikupljanja podataka istraživanje jest opservacijsko. Nije provedena randomizacija ispitanika. Istraživanje se koristilo primarnim izvorima – prikupljanje vlastitih podataka. Prikupljanje svih podataka obavljeno je u Kliničkom bolničkom centru Split.

Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (Klasa: 2181-147-01/06) te je provedeno sukladno Helsinškoj deklaraciji i njenim dopunama. Postupci koji su korišteni u ovom istraživanju opisani su u Temeljnom obrascu za prijavu znanstvenog istraživanja na ljudima. Svi ispitanici su obaviješteni o postupcima, tijeku i svrsi istraživanja. Svi ispitanici dali su informirani pristanak prije početka samog istraživanja.

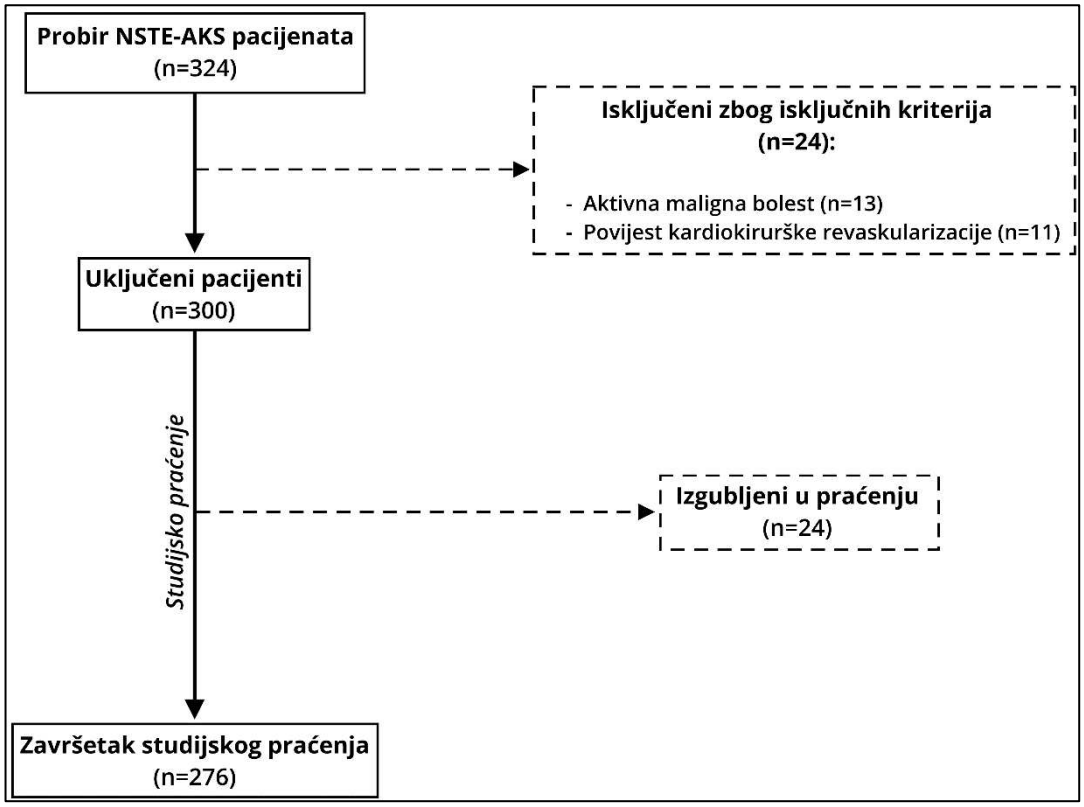
Potencijalnim ispitanicima pristupalo se prilikom inicijalne hospitalizacije. Istraživanje je provedeno u prostorijama Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split. Zatim su svi ispitanici potpisali informirani pristanak za invazivnu kardiološku obradu i liječenje. Neposredno po uključenju u istraživanje, svim ispitanicima uzeti su detaljni anamnestički podatci te je izvršen klinički pregled i antropometrijska mjerenja. Zatim je učinjena invazivna kardiološka obrada u kateterizacijskom laboratoriju Klinike za bolesti srca i krvnih žila, a nakon selektivne invazivne koronarne angiografije uslijedila je odluka o optimalnoj metodi liječenja za svakog bolesnika prema stavu kardiološkog tima i uzimajući u obzir izbor bolesnika. Daljnje liječenje nastavljeno je sukladno svim medicinskim standardima. Koordinator istraživanja bio je prof. dr. sc. Mislav Vrsalović, dr. med. s Katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je uključeno 300 bolesnika s NSTE-AKS koji su liječeni u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od rujna 2012. do svibnja 2015. godine. Za dijagnozu AKS korištene su smjernice Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology* – ESC) [10, 15]. Uključni kriteriji su bili: učinjena invazivna koronarna angiografija i bolesnici stariji od 18 godina. Iz istraživanja isključeni su ispitanici

koji su ispunili neki od sljedećih kriterija: prethodno urađena kirurška revaskularizacija miokarda i aktivna maligna bolest (utvrđena unutar 12 mjeseci od dijagnoze AKS).

Ukupan broj ispitanika u inicijalnom probiru iznosio je N=324. Ukupno su isključena 24 bolesnika iz istraživanja zbog prisustva isključnih kriterija, a zbog nedostatnog studijskog praćenja dodatno su izgubljena 24 bolesnika. Ukupan broj ispitanika uključenih u završnu statističku obradu iznosio je N=276 (Slika 11).



Slika 11. Hodogram istraživanja

3.3. Klinički pregled i antropometrijska mjerenja

Svi ispitanici podvrgnuti su detaljnom kliničkom pregledu sukladno medicinskim standardima, uključujući antropometrijska mjerenja. Indeks tjelesne mase izračunat je kao tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom tjelesne visine (m^2). Arterijski krvnih tlak mjeren je koristeći prikladnu veličinu orukvice u svih bolesnika nakon barem 10-minutnog odmora u sjedećem položaju. Vrijednosti srčanog pulsa određivane su koristeći EKG prilikom određivanja temeljnog srčanog ritma.

3.4. Invazivna kardiološka obrada

Svim bolesnicima urađena je dijagnostička selektivna koronarna angiografija, primarno transradijalnim pristupom. Nakon dijagnostičke koronarne angiografije bolesnici su liječeni s PCI, kardiokirurškom revaskularizacijom ili konzervativno, ovisno o odluci tima za revaskularizaciju i operatera uz suglasnost bolesnika. Svi ispitanici liječeni su sukladno važećim smjernicama, uključujući dvostruku antiagregacijsku terapiju (2).

3.5. Uzorkovanje krvi i laboratorijska analiza

Sve laboratorijske analize provedene su sukladno standardnim laboratorijskim metodama. Venska krv uzorkovana je korištenjem polietilenskog katetera, iz podlaktične vene. U procjeni nekroze miokarda koristio se troponin T (TnT) sa gornjiom vrijednosti normale 0,033 ng/ml. U vrijeme provođenja istraživanja hsTn još nije bio uveden u rutinsku upotrebu. Procjena razine glomerularne filtracije (eGFR) je određivana pomoću *Cockroft-Gault* formule.

3.6. Procjena rizika

Procjena rizika urađena je koristeći šest etabliranih bodovnih sustava: *GRACE* (verzija 2.0), *ACEF, SYNTAX, Clinical SYNTAX, SYNTAX II PCI, SYNTAX II CABG*. Podatci potrebni za izračun vrijednosti bodovnih sustava uzeti su iz medicinske dokumentacije, elektrokardiograma, laboratorijskih nalaza i angiografskih podataka tijekom koronarne angiografije.

Vrijednost *GRACE* bodovnog sustava izračunata je pomoću internetskog kalkulatora verzija 2.0 (44). Vrijednost *ACEF* bodovnog sustava izračunata je koristeći tri kliničke varijable na sljedeći način: dob (godine)/ejekcijska frakcija lijeve klijetke (%)+1 ako je vrijednost serumskog kreatinina >176μmol/L (47). Vrijednost *SYNTAX* bodovnog sustava izračunata je iz obilježja početnog koronarnog angiograma kako je opisano u originalnim referencama, koristeći internetski kalkulator (40). Vrijednost *Clinical SYNTAX* bodovnog sustava izračunata je množenjem vrijednosti *ACEF* i *SYNTAX* bodovnog sustava (42). Vrijednost *SYNTAX II* bodovnog sustava za PCI i CABG izračunata je koristeći internetski kalkulator, kako je prije opisano (78).

Ispitanici su podijeljeni u različite skupine prema dobivenim vrijednostima bodovnih sustava. Za *GRACE* bodovni sustav korištene su sljedeće granične vrijednosti: <88, 88,0-118,0, > 119,0. Za *ACEF* bodovni sustav korištene su tercile: <1,0, 1,0-1,24, >1,24. Za *SYNTAX* bodovni sustav korištene su skupine: ≤22, 22-32, ≥32. Za *Clinical SYNTAX* bodovni sustav korištene su tercile: <10,42, 10,42-23,9, >23,9. Za SYNTAX II za PCI bodovni sustav korištene

su tercile: <22,7, 22,7-31,6, >31,6. Za SYNTAX II za CABG bodovni sustav korištene su tercile: <20,6, 20,6-30,8, >30,8. Granične vrijednosti skupina za *GRACE* i *SYNTAX* bodovni sustav određene su prema prethodno određenim kriterijima za 6-mjesečni mortalitet i proširenost koronarne bolesti (35, 39, 40, 44, 79), dok su za ostale bodovne sustave korištene statističke tercile. Nadalje, sastavili smo i usporedili sa drugim bodovnim sustavima, vlastiti model bodovnog sustava za procjenu rizika koji se sastojao od tri varijable koje su se pokazale nezavisni prediktori neželjenih ishoda u multivarijatnoj analizi: *ACEF*, ženski spol i fibrilacija atrija.

3.7. Statistički postupci

Statistička analiza provedena je prema standardnim statističkim načelima. Obrada podataka u istraživanjima provedena je koristeći *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) program (IBM Corp, NY, USA; verzija 20). Normalnost distribucije podataka procijenjena je Kolmogorov-Smirnov testom. Kontinuirani podaci prikazani su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SD) ili kao medijan (interkvartilni raspon, IQR). Studentov T-test ili *Mann-Whitney U* test korišteni su za kontinuiranu analizu podataka prema parametrijskoj, odnosno neparametrijskoj raspodjeli. Kategorijske varijable izražene su brojevima (postotcima) i analizirane su pomoću *Hi-kvadrat* testa.

Prediktivna vrijednost bodovnih sustava za neželjene ishode testirana je upotrebom krivulje odnosa specifičnosti i osjetljivosti (engl. *receiver-operator characteristics* – ROC), uz izračunavanje površine ispod krivulje (engl. *area under the curve* – AUC). Različitost ROC krivulja bodovnih sustava u odnosu na neinformativnu ROC krivulju (AUC=0,5) ispitana je korištenjem SPSS algoritma temeljenog prema *Hanley* i *McNeil* metodi i prikazana pomoću P vrijednosti (79). Kumulativna incidencija skupnog primarnog ishoda procijenjena je primjenom *Kaplan-Meier* pristupa, a značajnost je procijenjena pomoću *Mantel-Cox log-rank* testa. Logistička *Cox* regresijska analiza izvršena je radi određivanja prediktora skupnog primarnog ishoda u univarijatnom i multivarijatnom modelu. Multivarijatni model pojedinačnih varijabli i bodovnih sustava je odvojen kako bi se izbjegla multikolinearnost. Multivarijatna analiza pojedinačnih varijabli sadržavala je sve varijable s P<0,1 pri univarijatnoj analizi, dok je multivarijatna analiza bodovnih sustava sadržavala *ACEF*, *GRACE* i *SYNTAX II PCI* bodovne sustave. Bodovni sustavi *SYNTAX*, *Clinical SYNTAX* i *SYNTAX II CABG* izuzeti su iz multivarijatne analize kako bi se izbjegla multikolinearnost. Rezultati analiza rizika prikazani su kao omjer rizika uz 95% interval pouzdanosti što odgovara promjeni svake varijable za 1 jedinicu na kontinuiranoj ljestvici, a dodatni omjer rizika koji odgovara promjeni bodovnog

sustava za 10 jedinica je predstavljen u univarijatnoj analizi za sve bodovne sustave (osim *ACEF*). Nadalje, u multivarijatnoj analizi su *GRACE* i *SYNTAX II PCI* bodovni sustavi testirani za promjenu vrijednosti od 10 jedinica. Kalibracija bodovnih sustava je procijenjena *Hosmer-Lemeshow* testom. Statistička značajnost postavljena je vrijednošću $P<0,05$.

4. REZULTATI

Osnovna obilježja promatrane populacije s obzirom na neželjene kardiovaskularne ishode

U istraživanje je uključeno 300 bolesnika, a 276 bolesnika završilo je studijsko praćenje. Ispitanici su uglavnom bili muškarci (74,3%, N=205) uz prosječnu dob 64,3±11,4 godina. Koronarna angiografija većinom je urađena transradijalnim pristupom, dok se transfemoralni pristup koristio u 7,4% bolesnika. Medijan praćenja bio je 35 mjeseci (interkvartilni raspon 26-42 mjeseci). Od 276 bolesnika koji su završili studijsko praćenje skupni neželjeni kardiovaskularni ishod (engl. *major adverse cardiovascular event* – MACE) zabilježen je u 64 bolesnika (23,2%), uključujući 16 srčanih smrti (5,8%), 10 nefatalnih infarkta miokarda (3,6%), 4 ishemijska moždana udara (1,4%) i 34 žurne koronarne revaskularizacije (12,3%). Bolesnici koji su razvili MACE bili su značajno stariji i češće ženskog spola, imali su niže vrijednosti indeksa tjelesne mase, a nije bilo razlike u trajanju praćenja (Tablica 7).

Tablica 7. Usporedba osnovnih obilježja promatrane populacije ovisno o MACE-u

Varijable	MACE		Ukupno (n=276)	*P*
	Ne (n=212)	Da (n=64)		
Dob (godine)	63,2±10,9	68,0±11,1	64,3±11,4	0,002*
Ženski spol	47 (22,2)	24 (37,5)	71 (25,7)	0,014†
ITM (kg/m^2)	27,8 (25,8-30,9)	26,6 (24,4-29,8)	27,8 (25,4-30,7)	0,026‡
NSTE-AKS vrsta				0,733†
NSTEMI	175 (82,5)	54 (84,4)	229 (83,0)	
UA	37 (17,5)	10 (15,6)	47 (17,0)	
Killip klasa >1	20 (9,0)	8 (12,5)	28 (9,8)	0,692†
Praćenje (mjeseci)	36,1 (29,5-43,8)	32,6 (26,5-43,5)	35,1 (29,3-44,0)	0,089‡

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija, broj (postotak) ili medijan (interkvartilni raspon).
*Student T test; †Hi-kvadrat test; ‡Mann-Whitney U test.
Legenda: ITM – indeks tjelesne mase; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice; UA – nestabilna angina.

Komorbiditeti i laboratorijski parametri promatrane populacije s obzirom na neželjene kardiovaskularne ishode

Bolesnici koji su razvili MACE imali su veću prevalenciju fibrilacije atrija, a nije bilo statistički značajne razlike u drugim komorbiditetima. Nadalje, bolesnici koji su razvili MACE imali su niže vrijednosti hemoglobina, eGFR i ejekcijske frakcije lijeve klijetke (P<0.05) (Tablica 8).

Tablica 8. Usporedba komorbiditeta i laboratorijskih obilježja populaciie ovisno o MACE-u

Varijable	MACE		Ukupno (n=276)	*P*
	Ne (n=212)	Da (n=64)		
Arterijska hipertenzija	131 (61,8)	46 (71,9)	177 (64,1)	0,140†
Šećerna bolest	60 (28,3)	23 (35,9)	83 (30,1)	0,110†
Hiperkolesterolemija	106 (50,0)	32 (50,0)	138 (50,0)	0,999†
Aktivno pušenje	62 (29,2)	14 (21,9)	76 (27,5)	0,260†
Fibrilacija atrija	15 (7,1)	11 (17,2)	26 (9,4)	0,015†
Prethodna koronarna bolest	8 (3,8)	4 (6,3)	12 (4,3)	0,395†
Prethodni infarkt miokarda	19 (9,0)	11 (17,2)	30 (10,9)	0,066†
Prethodni PCI	17 (8,0)	6 (9,4)	23 (8,3)	0,731†
Periferna arterijska bolest	20 (9,5)	9 (14,1)	29 (10,5)	0,432†
KOPB	26 (12,2)	7 (10,9)	33 (12,0)	0,920†
Hemoglobin (g/L)	143,0 (134,0-153,0)	137,0 (123,3-149,0)	141,2 (133,0-152,0)	0,010‡
Glukoza (mmol/L)	7,1 (6,0-9,9)	7,4 (6,1-9,6)	7,1 (6,0-9,7)	0,672‡
CRP (mmol/L)	5,1 (2,0-10,5)	8,6 (1,5-29,3)	5,7 (1,7-12,9)	0,128‡
eGFR (ml/min)	91,8±27,1	81,9±28,3	89,5 ± 27,7	0,017*
LVEF (%)	59,0 (55,0-65,0)	55,0 (51,3-62,0)	58,0 (55,0-65,0)	0,046‡

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija, broj (postotak) ili medijan (interkvartilni raspon).
*Student T test; †Hi-kvadrat test; ‡Mann-Whitney U test.
Legenda: CRP – C-reaktivni protein; eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; KOPB – kronična opstrukcijska plućna bolest; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; PCI – perkutana koronarna intervencija.

Liječenje i angiografska obilježja promatrane populacije s obzirom na neželjene kardiovaskularne ishode

Nije bilo statistički značajne razlike u skupinama između strategija liječenja, nalaza koronarne angiografije i terapije pri otpustu (Tablica 9).

Tablica 9. Angiografska obilježja i liječenje promatrane populacije ovisno o MACE-u

Varijable	MACE		Ukupno (n=276)	*P**
	Ne (n=212)	Da (n=64)		
Liječenje				0.071
Konzervativno	43 (20,3)	20 (31,3)	63 (22,8)	
PCI	83 (39,2)	27 (42,2)	110 (39,9)	
CABG	86 (40,6)	17 (26,6)	103 (37,3)	
Koronarogram				
Bolest debla	27 (12,7)	5 (7,8)	32 (11,6)	0,281
Jednožilna bolest	82 (38,7)	23 (35,9)	105 (38,0)	0,692
Dvožilna bolest	39 (18,4)	17 (26,6)	56 (20,3)	0,155
Trožilna bolest	79 (37,3)	20 (31,3)	99 (35,9)	0,177
Terapija pri otpustu				
Beta blokatori	158 (74,5)	42 (65,6)	200 (72,5)	0,162
ACE-I/ARB	132 (62,)	44 (68,8)	176 (63,8)	0,344
ASK	199 (93,9)	60 (93,8)	259 (93,8)	0,973
P2Y12 inhibitori	182 (85,8)	50 (78,1)	232 (84,1)	0,139
Statini	196 (92,5)	56 (87,5)	252 (91,3)	0,218

Podatci su izraženi kao broj (postotak).
*Hi-kvadrat test.
Legenda: ACE-I – inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; ASK – acetilsalicilna kiselina; CABG – kardiokirurško postavljanje premosnica; PCI – perkutana koronarna intervencija; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi.

Vrijednosti bodovnih sustava promatrane populacije s obzirom na neželjene kardiovaskularne ishode

Nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima bodovnih sustava između različitih podskupina osim u vrijednostima *ACEF*, *SYNTAX II PCI* i *SYNTAX II CABG* bodovnog sustava koje su bile značajno više u bolesnika kod kojih se razvio MACE (P<0,05) (Tablica 10).

Tablica 10. Vrijednosti bodovnih sustava promatrane populacije ovisno o MACE-u

Varijable	MACE		Ukupno (n=276)	*P*
	Ne (n=212)	Da (n=64)		
Bodovni sustavi				
GRACE 2.0	99,0 (80,3-116,0)	107,5 (88,5-127,3)	100,0 (82,0-120,0)	0,072*
ACEF	1,1 (0,9-1,3)	1,3 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,3)	0,002†
SYNTAX	14,0 (8,0-23,4)	13,3 (7,0-26,0)	14,0 (8,0-24,0)	0,869†
C-SYNTAX	14,8 (8,6-26,9)	15,1 (8,4-31,0)	14,9 (8,6-27,7)	0,462†
SYNTAX II PCI	25,5 (20,4-33,7)	29,8 (24,1-38,5)	26,8 (20,8-34,8)	0,001*
SYNTAX II CABG	24,9 (17,2-32,0)	27,0 (18,7-36,4)	25,5 (18,1-33,6)	0,038*

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija ili medijan (interkvartilni raspon).
*Student T test; †Mann-Whitney U test.
Legenda: ACEF – *Age, Creatinine and Ejection Fraction* bodovni sustav; C-SYNTAX – *Clinical SYNTAX*; CABG – kardiokirurška revaskularizacija; PCI – perkutana koronarna intervencija; GRACE – *Global Registry of Acute coronary events* bodovni sustav; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; SYNTAX – *The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* bodovni sustav.

Nadalje, nije bilo značajne razlike u pojavnosti MACE između različitih skupina rizika NSTE-AKS osim između *ACEF* i *SYNTAX II PCI* skupina rizika kod kojih se MACE značajno više javljao u skupina s najvišim vrijednostima bodovnih sustava (51,6%, N=33 i 45,3%, N=29, P=0,020).

Osnovna obilježja promatrane populacije ovisno o spolu

Ispitanici ženskog spola bili su statistički značajno stariji (medijan 69,0 vs. 63,0 godina, *P*=0,008) i imali su niže vrijednosti indeksa tjelesne mase (medijan 26,3 vs. 28,2 kg/m^2, *P*<0.001) u usporedbi s ispitanicima muškog spola. Nije bilo statistički značajne razlike u duljini praćenja između ispitanika ženskog i muškog spola (medijan 30,1 vs. 33,1 mjesec, *P*=0,083) (Tablica 11).

Tablica 11. Usporedba osnovnih obilježja promatrane populacije ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P*
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Dob (godine)	69,0 (60,0-75,0)	63,0 (55,0-73,0)	0,008*
Indeks tjelesne mase (kg/m^2)	26,3 (23,9-29,4)	28,2 (26,1-30,9)	<0,001*
NSTE-AKS vrsta			0,444†
NSTEMI	61 (85,9%)	168 (82,0%)	
UA	10 (14,1%)	37 (18,0%)	
Killip klasa >1	10 (14,1%)	17 (8,3%)	0,236†
Praćenje (mjeseci)	30,1 (19,6-40,3)	33,1 (26,1-42,8)	0,083*

Podatci su izraženi kao broj (postotak) ili medijan (interkvartilni raspon).
*Mann-Whitney U test; †Hi-kvadrat test.
Legenda: MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice; UA – nestabilna angina.

Usporedba komorbiditeta promatrane populacije ovisno o spolu

Nije bilo statistički značajne razlike u komorbiditetima između ispitanika ženskog i muškog spola (Tablica 12).

Tablica 12. Usporedba komorbiditeta promatrane populacije ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P*
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Komorbiditeti			
Arterijska hipertenzija	50 (70,4%)	127 (62,0%)	0,200†
Šećerna bolest	22 (31,0%)	61 (29,8%)	0,846†
Hiperkolesterolemija	40 (56,3%)	98 (47,8%)	0,215†
Kronično zatajenje bubrega	4 (5,6%)	8 (3,9%)	0,538†
Obiteljska anamneza na kardiovaskularne bolesti	21 (29,6%)	80 (39,0%)	0,154†
Aktivno pušenje	27 (37,1%)	88 (42,9%)	0,481†
Fibrilacija atrija	8 (11,3%)	18 (8,8%)	0,536†
Prethodni infarkt miokarda	8 (11,4%)	22 (10,7%)	0,872†
Prethodni CVI	8 (11,3%)	15 (7,3%)	0,299†
Prethodni PCI	5 (7,0%)	7 (3,4%)	0,196†
KOPB	3 (4,2%)	30 (14,6%)	0,053†
Anemija	12 (16,9%)	25 (12,2%)	0,316†

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija, broj (postotak) ili medijan (interkvartilni raspon). *Mann-Whitney U test; †Hi-kvadrat test; ‡Student T test.

Legenda: CRP – C-reaktivni protein; CVI – ishemijski cerebrovaskularni inzult; eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; KOPB – kronična opstrukcijska bolest pluća; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice; UA – nestabilna angina; PCI – perkutana koronarna intervencija.

Usporedba laboratorijskih i drugih obilježja promatrane populacije ovisno o spolu

Ispitanici ženskog spola imali su statistički značajno niže vrijednosti hemoglobina (132,13±13,39 vs. 144,39±14,86 g/L, *P*<0,001) i eGFR (76,44±22,43 vs. 94,04±27,91 ml/min, *P*<0,001) u usporedbi s muškim ispitanicima. Nije bilo razlike između spolova u elektrokardiografskim obilježjima, LVEF i vrijednostima *GRACE* bodovnog sustava (Tablica 13).

Tablica 13. Usporedba laboratorijskih i drugih obilježja promatrane populacije ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P*
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Laboratorijski parametri			
Eritrociti (x10^{12}/L)	4,46±0,42	4,81±0,70	<0,001*
Hemoglobin (g/L)	132,13±13,39	144,39±14,86	<0,001*
Trombociti (x10^{9}/L)	255,13±68,14	224,03±58,73	<0,001*
Leukociti (x10^{9}/L)	9,28±2,60	9,64±2,90	0,355*
Glukoza (mmol/L)	8,29±3,03	8,96±7,11	0,440*
CRP (mmol/L)	11,25±20,37	21,89±47,40	0,151*
eGFR (ml/min)	76,44±22,43	94,04±27,91	<0,001*
LVEF (%)	60,38±10,12	57,76±10,10	0,060*
EKG promjene			0,998†
Promjene T vala	37 (52,9%)	108 (53,2%)	
ST denivelacija	21 (30,0%)	60 (29,6%)	
GRACE 2.0	103,99±28,65	99,39±26,63	0,220*

Podatci su izraženi kao srednja vrijednost±standardna devijacija i broj (postotak).
*Student T test; †Hi-kvadrat test.
Legenda: CRP – C-reaktivni protein; eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; GRACE – *Global Registry for Acute Coronary Events* bodovni sustav; LVEF – ejekcijska frakcija lijeve klijetke; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije ST spojnice; NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez elevacije ST spojnice; PCI – perkutana koronarna intervencija; UA – nestabilna angina.

Usporedba angiografskih obilježja i liječenja promatrane populacije ovisno o spolu

Nije bilo statistički značajne razlike u liječenju i angiografskim obilježjima između ispitanika ženskog i muškog spola (Tablica 14).

Tablica 14. Angiografska obilježja i liječenja ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P*
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Ulazno mjesto			0,129*
Radijalni pristup	63 (88,7%)	193 (94,1%)	
Femoralni pristup	8 (11,3%)	12 (5,9%)	
Liječenje			0,271*
Konzervativno	21 (29,6%)	42 (20,5%)	
PCI	27 (38,0%)	83 (40,5%)	
CABG	23 (32,4%)	80 (39,0%)	
Koronarna angiografija			
Bolest debla	10 (14,1%)	22 (10,7%)	0,447*
Jednožilna bolest	38 (53,6%)	83 (40,5%)	0,258*
Dvožilna bolest	16 (22,5%)	40 (19,5%)	0,585*
Trožilna bolest	17 (23,9%)	82 (40,0%)	0,177*
Ciljna arterija			0,063*
Deblo	10 (14,1%)	22 (10,7%)	
Prednja lijeva silazna grana	29 (40,8%)	87 (42,4%)	
Cirkumfleksna grana	13 (18,3%)	46 (22,4%)	
Desna koronarna arterija	19 (26,8%)	50 (24,4%)	
Bifurkacijska lezija	13 (18,3%)	25 (12,2%)	0,197*
Koronarna kalcifikacija	3 (4,2%)	18 (8,8%)	0,212*

Podatci su izraženi kao broj (postotak).
*Hi-kvadrat test.
Legenda: ACE-I – inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; CABG – kardiokirurško postavljanje premosnica; PCI – perkutana koronarna intervencija.

Usporedba terapije pri otpustu u promatranoj populaciji ovisno o spolu

Nije bilo statistički značajne razlike u terapiji pri otpustu između ispitanika ženskog i muškog spola (Tablica 15).

Tablica 15. Usporedba terapije pri otpustu u promatranoj populaciji ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P**
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Terapija pri otpustu			
Beta blokatori	57 (80,3%)	143 (69,8%)	0,087
ACE-I/ARB	46 (64,8%)	130 (63,4%)	0,836
Acetilsalicilna kiselina	66 (93,0%)	193 (94,1%)	0,720
P2Y12 inhibitori	56 (78,9%)	176 (85,9%)	0,166
Statini	63 (88,7%)	189 (92,2%)	0,372
Blokatori kalcijskih kanala	12 (16,9%)	23 (11,3%)	0,220

Podatci su izraženi kao broj (postotak).
*Hi-kvadrat test.
Legenda: ACE-I – inhibitori angiotenzin konvertaze; ARB – blokatori angiotenzinskih receptora; CABG – kardiokirurška revaskularizacija; PCI – perkutana koronarna intervencija.

Prediktori neželjenih kardiovaskularnih ishoda

U binomijalnoj logističkoj regresiji skupine bolesnika s najvišim vrijednostima *ACEF* i *SYNTAX II PCI* bodovnog sustava imale su značajno veće izglede za MACE (OR 2,76, 95%CI 1,55-4,91, P=0,001; i OR 1,96, 95%CI 1,10-3,48, P=0,022) u usporedbi s nižim tercilama, dok kod drugih bodovnih sustava nije bilo statistički značajne razlike između skupina bodovnih sustava.

Od pojedinačnih varijabli dob, BMI, eGFR, ženski spol i fibrilacija atrija bili su značajno povezani s većom učestalošću MACE-a u univarijatnoj analizi (P<0,05), ali su u multivarijatnoj Cox regresijskoj analizi jedini neovisni značajni prediktori za MACE bili dob (HR 1,03, 95%CI 1,00-1,05, P=0,023) i fibrilacija atrija (HR 2,02, 95%CI 1,04-3,89, P=0,037). Nije bilo značajne povezanosti izbora liječenja sa MACE (Tablica 16).

Tablica 16. Prediktori MACE-a među individualnim varijablama

Varijable	**Univarijatna Cox analiza**		**Multivarijatna Cox analiza**	
	HR (95% CI)	***P***	**HR (95% CI)**	***P***
Dob	1,04 (1,01-1,06)	0,004	1,03 (1,00-1,05)	0,023
Indeks tjelesne mase	0,93 (0,87-0,99)	0,030	ns*	
eGFR	0,99 (0,98-1,00)	0,009	ns*	
Ženski spol	1,86 (1,12-3,09)	0,016	1,67 (1,00-2,79)	0,051
Fibrilacija atrija	2,24 (1,17-4,29)	0,015	2,02 (1,04-3,89)	0,037
Prethodni infarkt miokarda	1,75 (0,92-3,35)	0,091	ns*	
Konzervativno liječenje vs. revaskularizacija	1,53 (0,90-2,60)	0,114	n/a†	

*****ns označava varijable koje nisu zadržane u statističkom modelu zbog neznačajnosti (*stepwise forward* algoritam).
†n/a označava varijable koje *a priori* nisu uključene u multivarijatnu analizu zbog *P*>0.1 i/ili multikolinearnosti.
Legenda: eGFR – procijenjena stopa glomerularne filtracije; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi.

Nadalje, u multivarijatnoj analizi bodovnih sustava *ACEF*, *GRACE* i *SYNTAX II PCI* bodovnih sustava, *ACEF* se pokazao jedini značajan neovisni prediktor za MACE (HR 2,16, 95%CI 1,36-3,44, P=0,001) (Tablica 17).

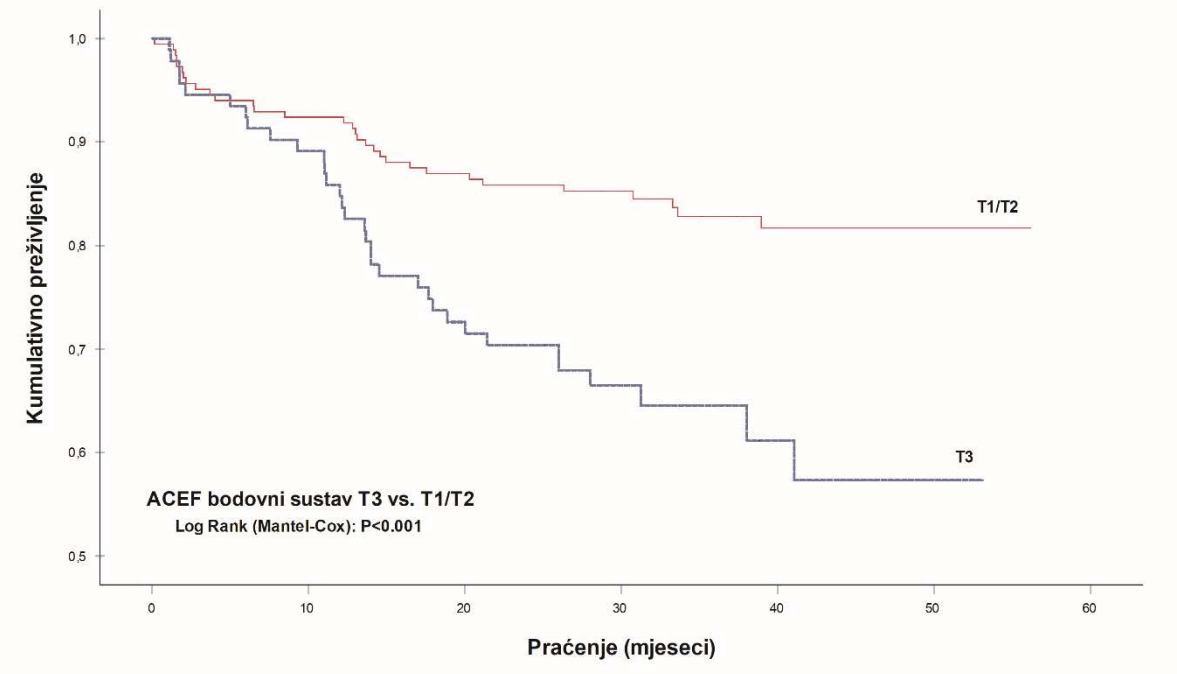
Tablica 17. Prediktori MACE-a među bodovnim sustavima

Bodovni sustavi				
Varijable	**Univarijatna Cox analiza**		**Multivarijatna Cox analiza**	
	HR (95% CI)	***P***	**HR (95% CI)**	***P***
GRACE	1,01 (1,00-1,02)* 1,09 (0,99-1,19)†	0,088 0,076	0,97 (0,86-1,10)‖	0,664
ACEF	2,16 (1,36-3,44)*	0,001	2,16 (1,36-3,44)¶	0,001
SYNTAX	1,00 (0,98-1,03)* 0,99 (0,79-1,25)†	0,880 0,948	n/a§	
Clinical SYNTAX	1,01 (1,00-1,03)* 1,14 (0,99-1,29)†	0,063 0,059	n/a§	
SYNTAX II PCI	1,04 (1,01-1,06)* 1,37 (1,11-1,79)†	0,001 0,004	1,22 (0,88-1,69)‖	0,237
SYNTAX II CABG	1,02 (1,00-1,04)* 1,22 (1,00-1,50)†	0,040 0,053	n/a§	

*****HR vrijednost označava promjenu 1 jedinice svakog bodovnog sustava.
†HR vrijednost označava promjenu 10 jedinica svakog bodovnog sustava.
‡ns označava varijable koje nisu zadržane u statističkom modelu zbog neznačajnosti (*stepwise forward* algoritam).
§n/a označava varijable koje *a priori* nisu uključene u multivarijatnu analizu zbog *P*>0.1 i/ili multikolinearnosti.
‖Međukorak multivarijatne analize (*stepwise forward* algoritam).
¶Završni korak multivarijatne analize (*stepwise forward* algoritam).
Legenda: ACEF – *Age, Creatinine and Ejection Fraction* bodovni sustav; GRACE – *Global Registry of Acute coronary events* bodovni sustav; MACE – skupni veliki neželjeni kardiovaskularni ishodi; SYNTAX – *The Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery* bodovni sustav.

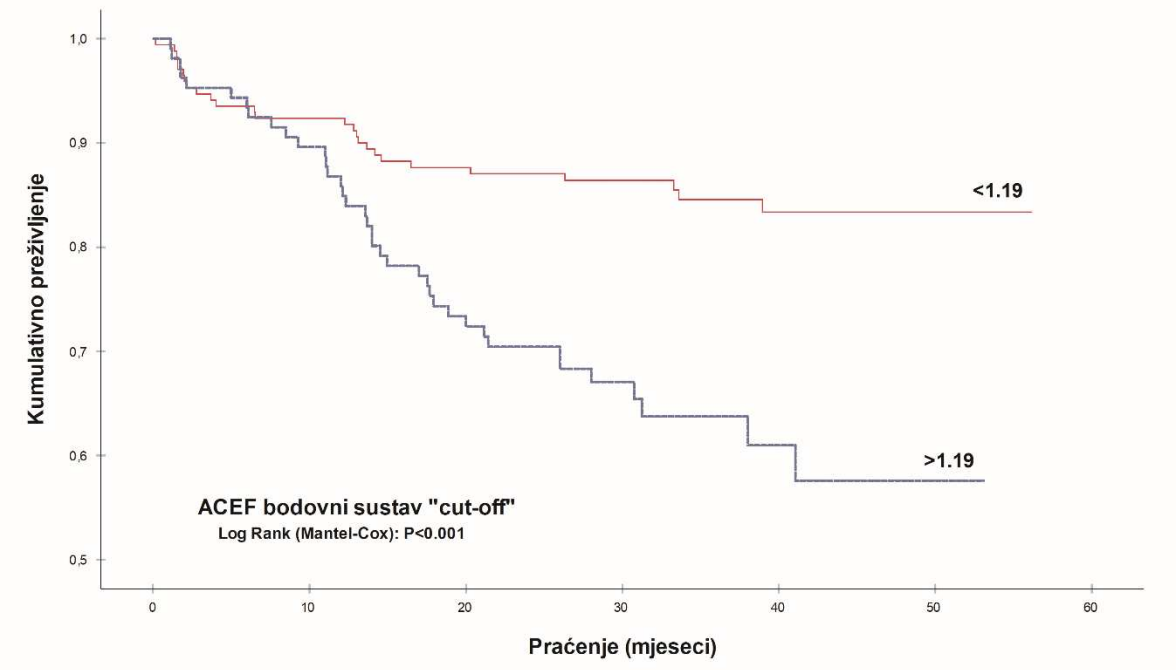
Kumulativna incidencija neželjenih kardiovaskularnih ishoda

Kumulativna incidencija MACE-a bila je veća u bolesnika u najvećoj tercili *ACEF*-a (vrijednost >1,24) uz približno 10 mjeseci raniju pojavnost MACE-a tijekom praćenja (38,2, 95%CI 34,1-42,3 vs. 48,5, 95%CI 46,0-51,0 mjeseci, P<0,001) (Slika 12).



Slika 12. Kumulativna incidencija MACE-a u različitim *ACEF* kategorijama (prema tercilama)

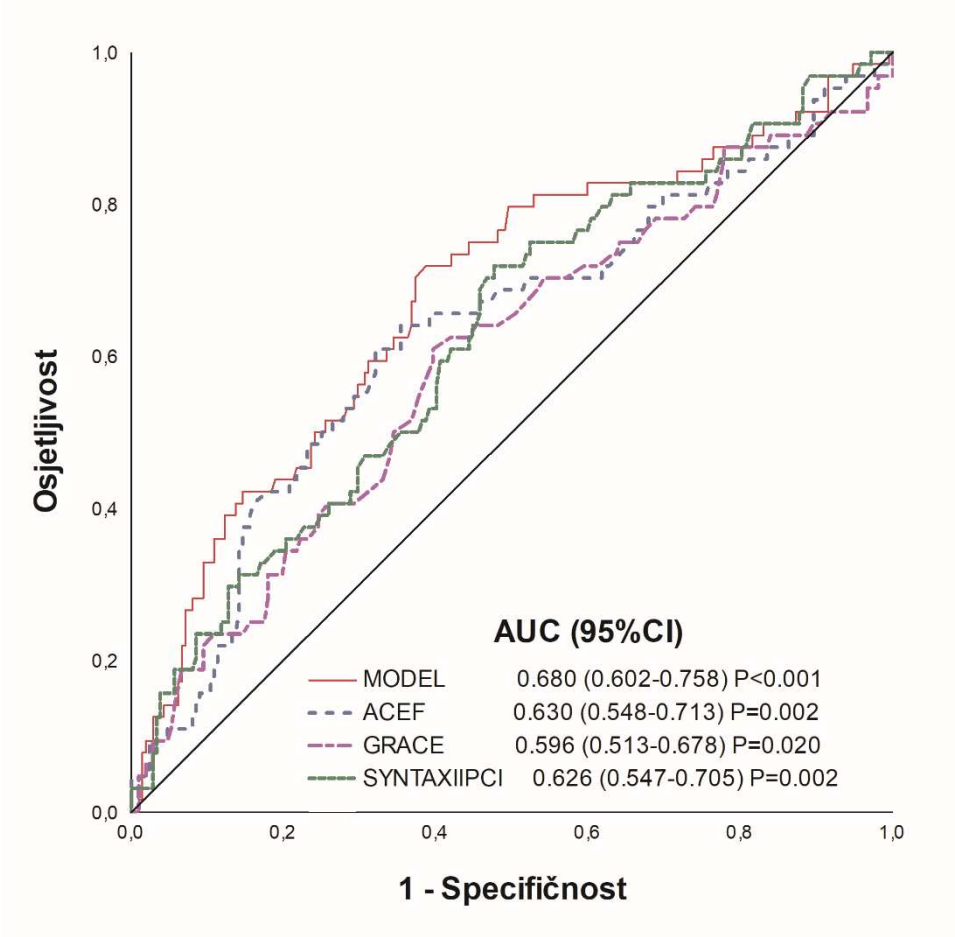
Kumulativna incidencija MACE-a bila je veća u bolesnika iznad optimalne *ACEF cut-off* vrijednosti (vrijednost >1,19) uz približno 10 mjeseci raniju pojavnost MACE-a tijekom praćenja (38,4, 95%CI 34,6-42,2 vs. 49,1, 95%CI 46,5-51,6 mjeseci, P<0,001) (Slika 13). Osjetljivost i specifičnost bile su 60,9% i 67,9%, za vrijednost *ACEF* bodovnog sustava od 1,19.



Slika 13. Kumulativna incidencija MACE-a u različitim *ACEF* kategorijama prema *cut-off* vrijednosti (Youdenov indeks)

Prediktivna vrijednost bodovnih sustava za neželjene kardiovaskularne ishode

ACEF i *SYNTAX II PCI* bodovni sustavi imali su najbolju točnost diskriminacije za predviđanje MACE-a uz AUC vrijednosti od 0,630 (P=0,002) i 0,626 (P=0,002), za svaki posebno. Ukupna učinkovitost *GRACE*, *SYNTAX*, *Clinical SYNTAX* i *SYNTAX II CABG* bila je lošija uz AUC vrijednosti od 0,596 (P=0,020), 0,507 (P=0,869), 0,530 (P=0,462) i 0,582 (P=0,058), za svaki posebno. Najbolju AUC vrijednost od 0,680 (P<0,001), koja je poboljšala cjelokupnu točnost predikcije, pokazao je model sastavljen od *ACEF* bodovnog sustava, ženskog spola i fibrilacije atrija (Slika 14).



Slika 14. Prediktivna vrijednost različitih bodovnih sustava za MACE

Detaljna analiza bodovnih sustava i novostvorenog modela za procjenu neželjenih kardiovaskularnih ishoda

Naknadna usporedba ROC krivulja otkrila je da se AUC vrijednosti sastavljenog modela statistički značajno ne razlikuju od AUC vrijednosti *ACEF* (P=0,141) i *SYNTAX II PCI* (P=0,123) bodovnih sustava, dok se AUC vrijednosti *ACEF* statistički značajno ne razlikuju od AUC vrijednosti *GRACE* (P=0,342) i *SYNTAX II PCI* (P=0,912) bodovnih sustava, ali su oba bolja u usporedbi s drugim bodovnim sustavima (P<0,05). Hosmer-Lemeshow test dokazao je adekvatnu kalibraciju za predviđanje pojavnosti MACE-a: *ACEF* (χ2 15,77, P=0,056), *SYNTAX II PCI* (χ2 5,01, P=0,757, *GRACE* (χ2 6,63, P=0,578), *SYNTAX* (χ2 5,37, P=0,615), *Clinical SYNTAX* (χ2 5,82, P=0,667), *SYNTAX II CABG* (χ2 12,98, P=0,113) i novostvoreni model (χ2 17,11, P=0,059). Štoviše, naknadna analiza izračunatih vjerojatnosti i AUC vrijednosti utvrdila je relativno veći doprinos ženskog spola u modelu u usporedbi s fibrilacijom atrija (Tablica 18).

Tablica 18. Usporedba predviđenih vjerojatnosti bodovnog sustava ACEF i drugih modela (derivirano iz binomijalne logističke regresije)

Varijable	**MACE**		**Ukupno (n=276)**
	Ne (n=212)	**Da (n=64)**	
ACEF	0,207 (0,184-0,240)	0,238 (0,194-0,266)	0,212 (0,185-0,248)
Model 1 (ACEF + ženski spol + fibrilacija atrija)	0,173 (0,148-0,270)	0,270 (0,179-0,357)	0,189 (0,150-0,294)
Model 2 (ACEF + ženski spol)	0,184 (0,158-0,269)	0,244 (0,189-0,359)	0,195 (0,160-0,290)
Model 3 (ACEF + fibrilacija atrija)	0,195 (0,174-0,230)	0,227 (0,182-0,373)	0,200 (0,176-0,241)

Podatci su izraženi kao medijan (interkvartilni raspon).
Legenda: ACEF – *Age, Creatinine and Ejection Fraction* bodovni sustav.

Relativno veći doprinos ženskog spola u novostvorenom modelu u usporedbi s fibrilacijom atrija potvrđen je analizom osjetljivosti pojedinih modela kojom je vidljiva bolja prediktivna vrijednost modela koji sadrži *ACEF* bodovni sustav i ženski spol u usporedbi s modelom koji sadrži *ACEF* bodovni sustav i fibrilaciju atrija (Tablica 19).

Tablica 19. Analiza ROC krivulja

Varijable	C-statistika (95% CI)	Osjetljivost/ specifičnost	*P*
ACEF	0,630 (0,548-0,713)	60,9/67,9	0,002
Model 1 (ACEF + ženski spol + fibrilacija atrija)	0,680 (0,602-0,758)	71,9/61,3	<0,001
Model 2 (ACEF + ženski spol)	0,666 (0,607-0,721)	67,2/65,1	<0,001
Model 3 (ACEF + fibrilacija atrija)	0,631 (0,571-0,688)	64,1/63,7	0,002

Podatci su izraženi kao medijan (interkvartilni raspon).
Legenda: ACEF – *Age, Creatinine and Ejection Fraction* bodovni sustav.

Utjecaj spola na incidenciju neželjenih kardiovaskularnih ishoda

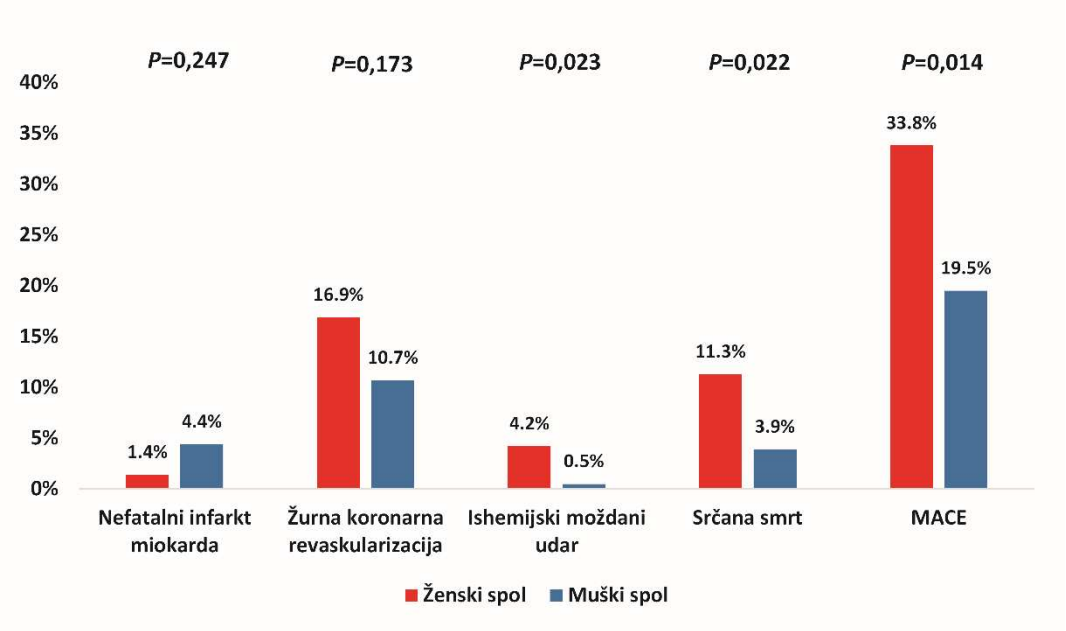
Ispitanici ženskog spola imali su značajno veću incidenciju ishemijskog moždanog udara (4,2%, N=3 vs. 0,5%, N=1, *P*=0,023) i srčane smrti (11,3%, N=8 vs. 3,9%, N=8, *P*=0,022) tijekom praćenja, dok nije bilo razlike u incidenciji nefatalnog infarkta miokarda i žurne koronarne revaskularizacije (Tablica 20).

Tablica 20. Neželjeni kardiovaskularni ishodi tijekom praćenja ovisno o spolu

Varijable	Spol		*P*
	Ženski (n=71)	Muški (n=205)	
Nefatalni infarkt miokarda	1 (1,4%)	9 (4,4%)	0,247†
Žurna koronarna revaskularizacija	12 (16,9%)	22 (10,7%)	0,173*
Ishemijski moždani udar	3 (4,2%)	1 (0,5%)	0,023†
Srčana smrt	8 (11,3%)	8 (3,9%)	0,022*
MACE	24 (33,8%)	40 (19,5%)	0,014*

Podatci su izraženi kao broj (postotak).
*Hi-kvadrat test; †Fisher test.
Legenda: MACE – skupni neželjeni kardiovaskularni ishodi.

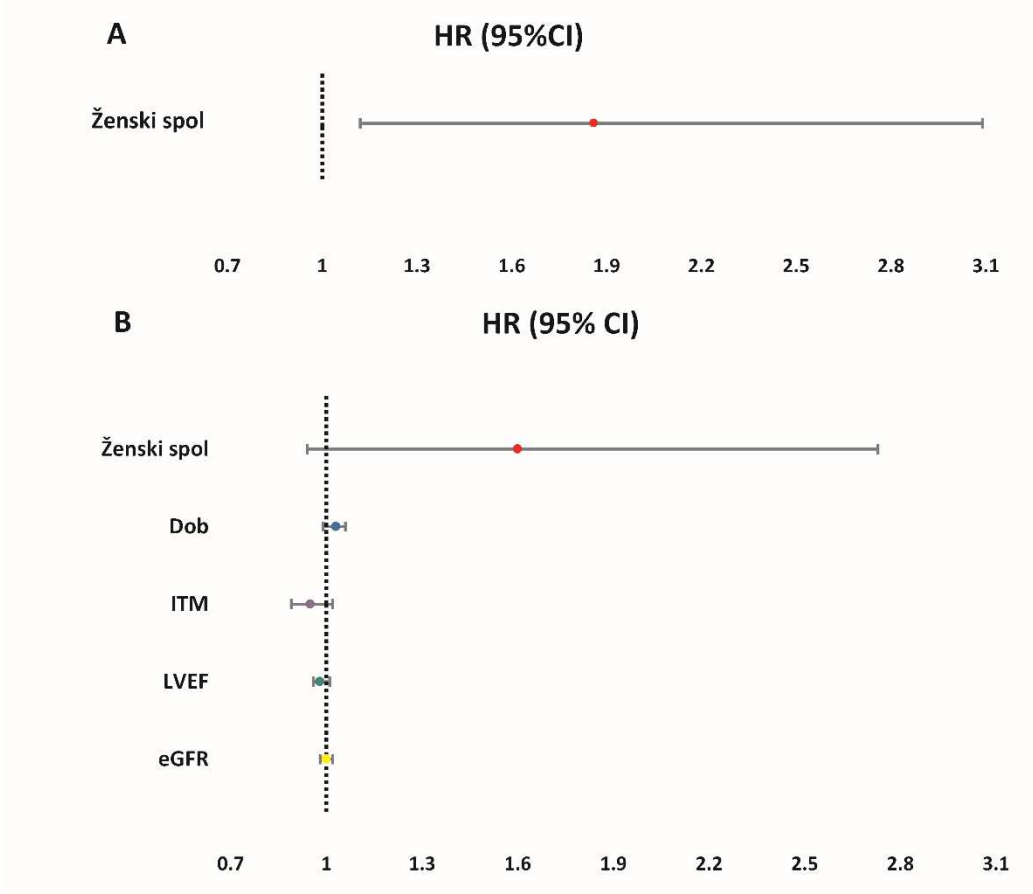
Nadalje, važno je istaknuti da je stopa MACE-a bila statistički značajno veća u ispitanika ženskog spola (33,8%, N=24 vs. 19,5%, N=40, *P*=0,014) (Slika 15).



Slika 15. Stopa neželjenih ishoda tijekom praćenja ovisno o spolu

Prediktivna vrijednost spola i drugih varijabli za razvoj neželjenih kardiovaskularnih ishoda

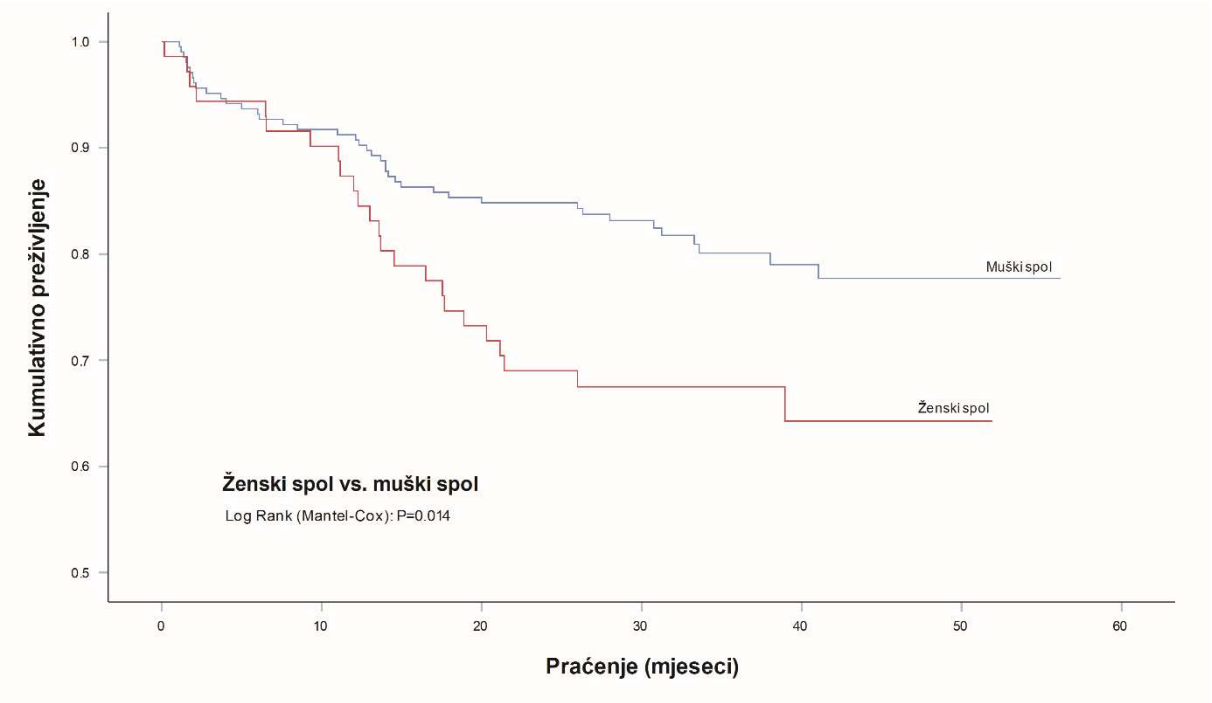
U univarijatnoj analizi ženski spol bio je značajan prediktor za razvoj MACE-a (HR 1,86, 95%CI 1,12-3,09, *P*=0,014) (Slika 16.A). Ipak, ova razlika postala je statistički neznačajna nakon multivarijatne prilagodbe za dob, LVEF, eGFR i indeks tjelesne mase (HR 1,60, 95%CI 0,94-2,73, *P*=0,083) (Slika 16.B).



Slika 16. Prediktivna vrijednost različitih varijabli za MACE: **A.** Univarijatna analiza; **B.** Multivarijatna analiza.

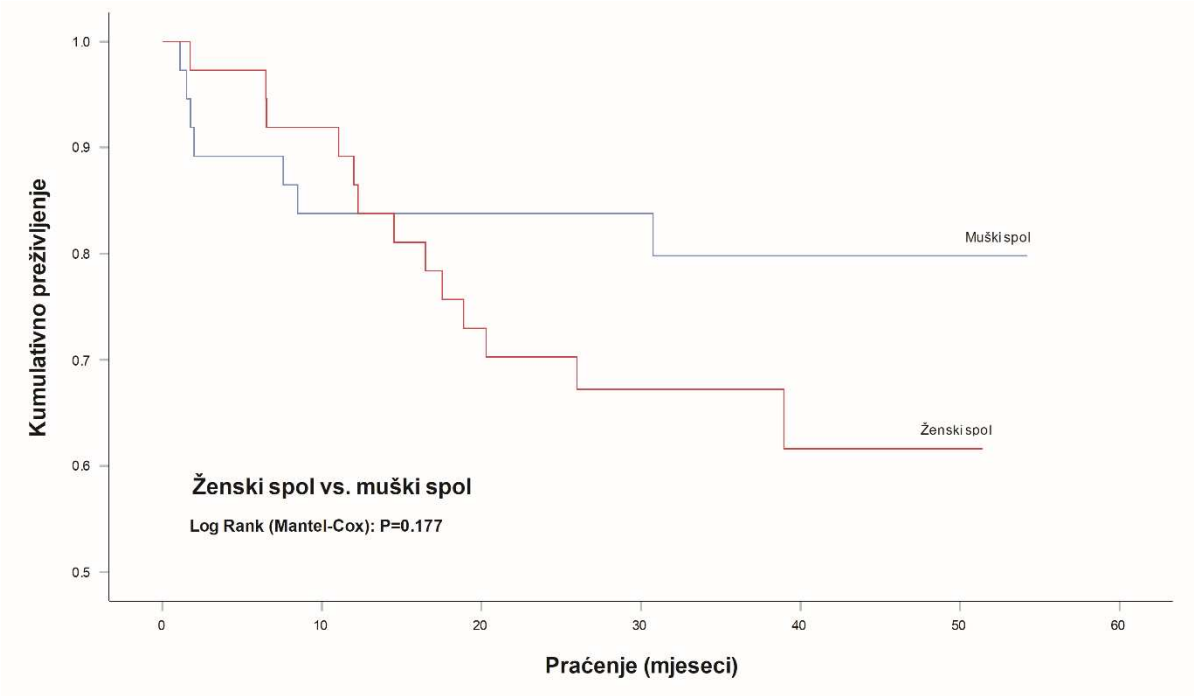
Utjecaj spola na kumulativnu incidenciju neželjenih kardiovaskularnih ishoda

Kumulativna incidencija MACE-a bila je veća u ispitanika ženskog spola uz raniju pojavnost MACE-a tijekom praćenja (38,71, 95%CI 34,31-43,10 vs. 47,33, 95%CI 44,83-49,82 mjeseci, *P*=0,014) (Slika 17).



Slika 17. Krivulja preživljenja (ishod MACE) ovisno o spolu

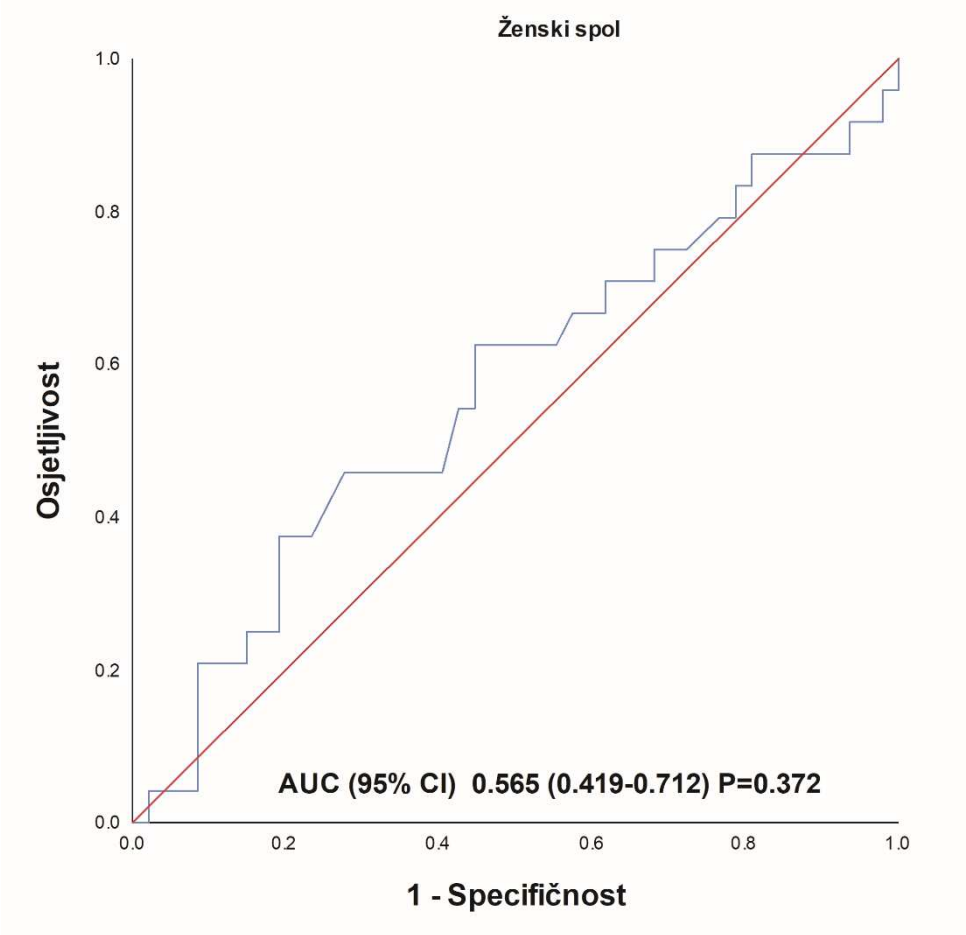
Nakon usklađivanja kohortnih spolnih skupina prema dobi, indeksu tjelesne mase i eGFR, koristeći metodu uparivanja prema sklonosti (engl. *propensity score matching*), nije utvrđena statistički značajna razlika u kumulativnoj incidenciji MACE-a između ispitanika ženskog i muškog spola (*P*=0,177) (Slika 18).



Slika 18. Krivulja preživljenja (ishod MACE) ovisno o spolu u usklađenoj kohorti prema dobi, indeksu tjelesne mase i eGFR

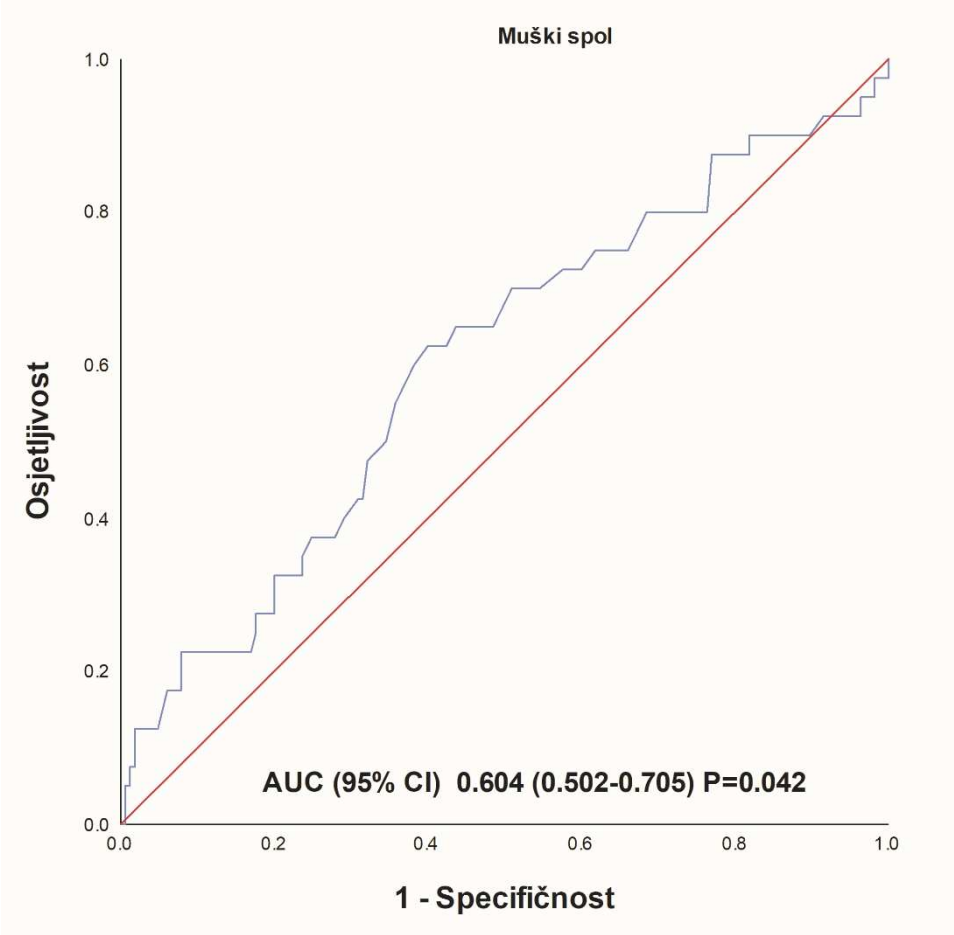
Utjecaj spola na prediktivnu vrijednost *GRACE* bodovnog sustava u procjeni neželjenih kardiovaskularnih ishoda

GRACE bodovni sustav nije pokazao statističku značajnost u predviđanju MACE-a u ispitanika ženskog spola (AUC 0,565, 95% CI 0,419-0,712, *P*=0,372) (Slika 19).



Slika 19. Prediktivna vrijednost *GRACE* bodovnog sustava za MACE u ispitanika ženskog spola

S druge strane, *GRACE* bodovni sustav pokazao je statističku značajnost u predviđanju MACE-a u ispitanika muškog spola (AUC 0,604, 95% CI 0,502-0,705, *P*=0,042) (Slika 19). Završno, *GRACE* bodovni sustav pokazao je slabiju prediktivnu vrijednost za MACE u ispitanika ženskog spola, nego li u muškoj skupini ispitanika (AUC 0,565, 95% CI 0,419-0,712, *P*=0,372 vs. AUC 0,604, 95% CI 0,502-0,705, *P*=0,042) (Slika 19 i Slika 20).



Slika 20. Prediktivna vrijednost *GRACE* bodovnog sustava za MACE u ispitanika muškog spola

5. RASPRAVA

Stratifikacija rizika u NSTE-AKS bolesnika ima ključnu ulogu u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ipak, nedostaju istraživanja koja izravno i sveobuhvatno uspoređuju dostupne najčešće korištene bodovne sustave. Štoviše, podatci iz literature o vrijednosti bodovnih sustava u dugotrajnom praćenju NSTE-AKS bolesnika liječenih svim terapijskim opcijama (PCI, CABG ili konzervativno) posebno su nedostatni. Koliko nam je poznato, jedino su Stahli *i sur*. i Palmerini *i sur.* ispitali prediktivnu vrijednost nekoliko bodovnih sustava za jednogodišnje neželjene ishode u revaskulariziranih NSTE-AKS bolesnika (35, 39). Trenutno istraživanje uspoređuje bodovne sustave *GRACE 2.0*, *ACEF*, *SYNTAX*, *Clinical SYNTAX*, *SYNTAX II PCI* i *SYNTAX II CABG* u NSTE-AKS bolesnika koji su liječeni svim terapijskim opcijama kroz izuzetno dugačko praćenje (čak do 56 mjeseci). Nadalje, ovo istraživanje predstavlja podatke o razlikama između spolova u obilježjima, snazi bodovnih sustava i dugoročnim neželjenim ishodima nakon NSTE-AKS.

U ovom istraživanju utvrđeno je nekoliko važnih zaključaka. Prvo, bolesnici koji su razvili MACE imali su statistički značajno veće vrijednosti *ACEF* i *SYNTAX II PCI* bodovnog sustava. Drugo, *ACEF* i *SYNTAX II PCI* bodovni sustav pokazali su najbolju točnost u predviđanju MACE-a sa prihvatljivim omjerom osjetljivosti i specifičnosti. Nadalje, kumulativna incidencija MACE-a bila je statistički značajno veća u bolesnika s najvišim vrijednostima *ACEF* bodovnog sustava (uključujući najveću tercilu i vrijednosti iznad optimalne *cut-off* vrijednosti *ACEF*-a) uz gotovo 10 mjeseci raniju pojavnost MACE-a.

Također, utvrđene su značajne razlike između spolova u osnovnim obilježjima i ishodima nakon NSTE-AKS. Iako su ispitanici ženskog spola bili stariji, nisu imali značajno veći broj komorbiditeta i različitu terapiju pri otpustu. Gledajući neprilagođene vrijednosti, ispitanici ženskog spola imali su veću stopu ishemijskog moždanog udara, srčane smrti i MACE-a uz značajna odstupanja u krivuljama preživljenja. Ipak, nakon prilagodbe za različite varijable u obliku multivarijatne analize i metodom uparivanja prema sklonosti (engl. *propensity score matching*), ispitanici ženskog spola nisu imali statistički značajno veću kumulativnu incidenciju MACE-a te ženski spol nije bio neovisni prediktor lošijih ishoda. Unatoč tome, prediktivna vrijednost *GRACE* bodovnog sustava u ispitanika ženskog spola bila je lošija u odnosu na mušku populaciju.

ACEF bodovni sustav sastoji se od samo tri varijable i tako predstavlja jedan od najjednostavnijih bodovnih sustava u upotrebi (39, 47). Prvotna istraživanja predložila su

korištenje angiografski temeljenih bodovnih sustava za procjenu rizika bolesnika s NSTE-AKS, prvenstveno pomoću *SYNTAX* bodovnog sustava koji je u potpunosti utemeljen na angiografskim značajkama (40, 80). Međutim, nedostatak kliničkih varijabli doprinio je znatnim ograničenjima *SYNTAX* bodovnog sustava (40, 42). Kako bi se uklonila ova ograničenja, razvijen je *Clinical SYNTAX* bodovni sustav množenjem vrijednosti *ACEF CrCl* i *SYNTAX* bodovnog sustava (42). Nadalje, uključenjem dodatnih kliničkih i anatomskih varijabli postignuto je daljnje poboljšanje te je razvijen *SYNTAX II* bodovni sustav (43). Iako su ovi bodovni sustavi razvijeni s ciljem procjene prognoze i pružanja optimalnog liječenja, još se uvijek rijetko koriste (36). Nedovoljno korištenje bodovnih sustava može se dijelom objasniti heterogenošću znanstvenih istraživanja u kojima su bodovni sustavi inicijalno razvijeni i potvrđeni, uključujući cijeli spektar stabilnih i nestabilnih bolesnika koji su liječeni različitim terapijskim pristupom (37, 38, 49, 50). Nadalje, njihova prognostička snaga procjenjivana je u različitim vremenskim okvirima, od bolničkih ishoda preko kratkoročnih do dugoročnih ishoda (24, 35). Konačno, kompleksnost bodovnih sustava otežava svakodnevnu rutinsku kliničku upotrebu što ukazuje na važnost jednostavnih bodovnih sustava (36).

Stoga, *ACEF* bodovni sustav kliničarima omogućuje dodatne prednosti zbog jednostavne primjene, lako dostupnih parametara i brzog računanja što čini ove rezultate ohrabrujućima (47). Dosadašnja istraživanja ispitivala su ulogu *ACEF* bodovnog sustava u stratifikaciji rizika u različitim kliničkim stanjima (81-83), a istraživanja u AKS populaciji većinom su temeljena na heterogenom uzorku bolesnika liječenih isključivo s PCI (49, 50). Nalaz dobre prediktivne vrijednosti *SYNTAX II PCI* bodovnog sustava u ovoj populaciji također je očekivan s obzirom da su njegove kliničke sastavnice (dob, klirens kreatinina i ejekcijska frakcija lijeve klijetke) također sastavnice *ACEF* bodovnog sustava. (78).

Veliko istraživanje *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy* (*ACUITY*) uspoređivalo je nekoliko bodovnih sustava u predikciji 1-godišnjih neželjenih ishoda NSTE-AKS populacije liječene s PCI. Ustanovili su najbolju prediktivnu točnost za kombinirane kliničke i angiografske bodovne sustave (AUC od 0,60), a zatim za isključivo angiografski *SYNTAX* bodovni sustav (AUC od 0,59) i tek umjerenu prediktivnu snagu za potpuno kliničke bodovne sustave *ACEF* (AUC od 0,52) i *GRACE* (AUC od 0,52) (35). Slični su nalazi objavljeni u *LEADERS* istraživanju u neselektiranoj (engl. *all-comers*) populaciji liječenoj s PCI gdje je utvrđena AUC vrijednost od 0,62 za *Clinical SYNTAX* i AUC vrijednost od 0,58 za *ACEF* bodovni sustav (49). Suprotno tome, ovo je istraživanje pokazalo najbolju prediktivnu vrijednost u predviđanju MACE za *ACEF* i *SYNTAX II PCI* bodovni sustav, dok su bodovni sustavi *GRACE*, *SYNTAX* i *Clinical SYNTAX* imali slabiju učinkovitost. Uspoređujući

apsolutne AUC vrijednosti s *ACUITY* istraživanjem, ovo je istraživanje utvrdilo veće AUC vrijednosti za MACE uz *ACEF* bodovni sustav, slične AUC vrijednosti za *GRACE* bodovni sustav, a lošije AUC vrijednosti za *SYNTAX* i *Clinical SYNTAX* bodovne sustave (35). Slaba učinkovitost *GRACE* bodovnog sustava u ovom dugotrajnom istraživanju sukladna je rezultatima prethodnih istraživanja. Može se objasniti činjenicom da je *GRACE* bodovni sustav inicijalno razvijen za predviđanje kratkoročnih ishoda (84, 85). Slično istraživanje autora Stahli *i sur.* usporedilo je prediktivnu ulogu *ACEF* i *GRACE* bodovnog sustava za 30-dnevne i jednogodišnje ishode u cijeloj skupini AKS bolesnika podvrgnutih PCI ili CABG. Glavni rezultati konzistentno pokazuju značajnu negativnu povezanost većih *ACEF* vrijednosti s jednogodišnjim MACE-om (HR 3,75, 95%CI 2,56-5,49) (39). Nadalje, podatci iz *Korean Acute Myocardial Infarction Registry* (*KAMIR*) registra sastavljenog od AKS populacije liječene s PCI pokazali su da je *ACEF* bodovni sustav neovisni prediktor jednogodišnje smrtnosti uz AUC od 0,79 (51). Međutim, kao i u istraživanju od Stahli *i sur.* više od polovice ispitanika u istraživanju bili su STEMI bolesnici za koje je poznato da imaju manje koristi od stratifikacije rizika (39, 51). Dodatno, u navedeno istraživanje uključeni su samo bolesnici liječeni revaskularizacijskim metodama, uz mali udio bolesnika podvrgnutih CABG liječenju (~4%). Isključivanje konzervativno liječenih i mali udio kirurški liječenih bolesnika u ovim istraživanjima predstavlja moguće ograničenje za primjenu ovih rezultata na cijelu NSTE-AKS populaciju (35, 39, 51).

Nekoliko je čimbenika moglo utjecati na respektabilne AUC vrijednosti isključivo kliničkih bodovnih sustava u ovom istraživanju iako su prethodna istraživanja pokazala nadmoć kombiniranih kliničkih i angiografskih bodovnih sustava (35, 49). Prvo, heterogenost populacije u ovom istraživanju koje je obuhvatilo NSTE-AKS bolesnike liječene svim terapijskim mogućnostima mogla je smanjiti važnost angiografskih varijabli. Nadalje, dulje praćenje u ovom istraživanju moglo je umanjiti utjecaj angiografskih varijabli iz *SYNTAX* bodovnog sustava ili dijelova *GRACE* bodovnog sustava koji predstavljaju akutne događaje (srčani arest pri prijemu; Killip klasa; abnormalni srčani enzimi; EKG promjene). Prema tome, moguće je da dob, bubrežna funkcija i ejekcijska frakcija lijeve klijetke imaju sličan utjecaj na kratkoročne i dugoročne ishode, dok uključivanje drugih parametara ima više utjecaja na kratkoročnu prognozu. Konačno, većina dosadašnjih vezanih istraživanja koristila je skupne ishode koji su se sastojali od ukupne smrtnosti ili velikih krvarenja koji nisu bila predmet ovog istraživanja. Ovi čimbenici također su mogli utjecati na prediktivnu vrijednost svih uključenih bodovnih sustava. Zaključno, ovi rezultati upućuju da *ACEF* može imati dovoljno dobru

prediktivnu vrijednost u usporedbi s drugim kompleksnim bodovnim sustavima i kao takav može poslužiti za brzu i jednostavnu stratifikaciju NSTE-AKS bolesnika.

Važno je istaknuti da je medijan praćenja ovog istraživanja bio 35 mjeseci čime donosi rijetke podatke iz dugog vremenskog perioda. Niti jedno od dostupnih istraživanja nije omogućilo slično vrijeme praćenja niti je pružilo uvid u prediktivnu vrijednost *ACEF*-a za neželjene ishode u ovako dugom vremenskom intervalu. Dok su prethodno spomenuta istraživanja većinom pružila uvide u jednogodišnje ishode, jedino su Chichareon i *sur.* prijavili dulje praćenje u *GLOBAL LEADERS* istraživanju koje je obuhvatilo akutni i kronični koronarni sindrom (50).

Sukladno prethodnim istraživanjima, ova je analiza utvrdila da NSTE-AKS bolesnici ženskog spola imaju veću vjerojatnost za razvoj neželjenih ishoda (86, 87). Štoviše, umjereno poboljšanje točnosti *ACEF* bodovnog sustava (AUC od 0,680) s uključivanjem ženskog spola i fibrilacije atrija u novostvorenom modelu također upućuje da su ženski spol i fibrilacija atrija negativni prognostički čimbenici (88).

Razlike između spolova u ishodima nakon NSTE-AKS zanimljiva su tema koja je posljednjih godina dovela do nekoliko istraživanja. Sukladno prethodnim istraživanjima, ova analiza upućuje da NSTE-AKS bolesnici ženskog spola imaju veću vjerojatnost za razvoj neželjenih ishoda. Iako postoje brojna istraživanja o prognozi bolesnika ženskog spola s AKS, uzimajući u obzir heterogenost dostupnih istraživanja i NSTE-AKS populacije, postojeća je literatura još uvijek nedostatna i ne pruža sukladne podatke (89, 90). Prema tome, ovo istraživanje također donosi važne kliničke podatke o razlikama između spolova u dugoročnim ishodima bolesnika s NSTE-AKS koji su sustavno podvrgnuti invazivnoj koronarnoj angiografiji i koji su liječeni svim oblicima liječenja. Štoviše, važno je istaknuti da je ovo prospektivno istraživanje obuhvatilo bolesnike s jednakom terapijom pri otpustu i sličnim komorbiditetima što omogućuje bolju kontrolu zbunjujućih varijabli. Naime, nekoliko je istraživanja predložilo da su eventualno lošiji ishodi u bolesnika ženskog spola s NSTE-AKS posljedica lošijeg akutnog liječenja i manjeg propisivanja terapije prema smjernicama.

Nekoliko registarskih istraživanja pokazalo je velike podatke o razlikama između spolova u liječenju i ishodima bolesnika s AKS-om, ali nedostatak podataka o farmakoterapiji onemogućuje utvrđivanje ujednačenosti bolničkog i kućnog liječenja. Također, ustroj većine prethodnih istraživanja organiziran je prema retrospektivnom modelu koji potencijalno dovodi do pristranosti odabira i netočnog prikupljanja podataka (91). Uz to, veća zastupljenost komorbiditeta i starija dob u bolesnika ženskog spola s NSTE-AKS često utječe na ishode (91, 92).

Zanimljivo istraživanje autora Kumbhani *i sur.* na bolesnicima s NSTE-AKS liječenih PCI-jem pokazalo je slične stope smrtnosti između spolova, ali značajno veću smrtnost bolesnica u subpopulaciji mlađih od 60 godina bez porasta troponina (93). Imajući na umu većinom niže razine troponina u bolesnika ženskog spola s NSTE-AKS, dodatno je istaknuta važnost prethodno navedenih spoznaja (93, 94). Nadalje, starija je dob prepoznata kao vodeći negativni prediktor i posrednik lošijih ishoda u bolesnika ženskog spola. Ipak, istraživanje autora De Carlo *i sur.* nije utvrdilo razlike između spolova u ishodima u populaciji starijih NSTE-AKS bolesnika (95). Utvrđeno je da je ranija revaskularizacija prediktor boljih ishoda u ovoj populaciji, a žene su rjeđe podvrgnute koronarnoj revaskularizaciji tijekom NSTE-AKS događaja, iako je rutinski invazivni pristup izvediv i siguran u ovoj populaciji (95, 96).

Gledajući kratkoročne ishode nakon NSTE-AKS, podatci iz J-PCI registra pokazuju da bolesnici ženskog spola podvrgnuti PCI imaju veću stopu komplikacija i krvarenja, ali bez statističke razlike u prilagođenim stopama bolničke smrtnosti (97). Sukladno tome, Song *i sur.* iznijeli su podatke o sličnim stopama bolničke smrtnosti između između spolova nakon NSTE-AKS, koristeći kineski registar akutnih koronarnih sindroma (*CRACE*) (92).

Nedavna meta-analiza koja je uključila podatke o bolesnicima s NSTE-AKS upućuje na veći broj komorbiditeta i rjeđu primjenu terapije prema smjernicama u bolesnika ženskog spola, ali bez razlika između spolova u prilagođenim stopama ukupne smrtnosti i skupnog ishoda. Prosječno praćenje ispitanika u ovom istraživanju bilo je ~ 23 mjeseca što je slično periodu praćenja u ovom istraživanju (90). Druga meta-analiza autora Wang *i sur.* pokazala je da NSTE-AKS bolesnici ženskog spola imaju veću kratkoročnu i dugoročnu smrtnost, ali razlike između spolova nestaju nakon prilagodbe za osnovna obilježja (89). Istraživanje autora Vogel *i sur.* s izrazito dugim periodom praćenja ispitanika nije pokazalo značajnu razliku između spolova u prilagođenim stopama 7-godišnje smrtnosti (98). Međutim, ovo je istraživanje obuhvatilo heterogenu populaciju bolesnika s NSTE-AKS, uključujući bolesnike s prethodnom CABG, i ne predstavlja suvremeno stanje budući da je manje od 50% ispitanika podvrgnuto invazivnoj koronarnoj angiografiji (98). Nedavna analiza američkog registra pokazala je snažnu povezanost invazivne koronarne angiografije sa smanjenjem bolničke smrtnosti uz trend porasta upotrebe koronarne angiografije u oba spola u razdoblju od 2004. do 2014 (99). Osim toga, većina postojećih istraživanja nije obuhvatila bolesnike koji su podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji iako oni predstavljaju veliki udio bolesnika čak i u današnje doba (97, 98). Jedno od najvećih randomiziranih ispitivanja koje je pratilo invazivno liječene NSTE-AKS bolesnika je *TAO* ispitivanje koje nije utvrdilo neovisnu povezanost ženskog spola s većom 6-mjesečnom smrtnosti (27). S druge strane, analiza podataka iz registra *Cardiochus-HSUJ*

pokazala je niži rizik od ukupne i kardiovaskularne smrtnosti u bolesnika ženskog spola nakon prilagodbe za osnovna obilježja. Ova nedavna analiza obuhvatila je 5686 NSTE-AKS bolesnika uz dugotrajno praćenje (medijan od 60 mjeseci) (28). Sukladno tome, Bosch *i sur.* utvrdili su bolje 30-mjesečne ishode nakon NSTE-AKS u 95 bolesnika ženskog spola neovisno o dobi, ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke i komorbiditetima (100). Alfredsson *i sur.* također su pokazali niže prilagođene stope jednogodišnje smrtnosti u bolesnika ženskog spola (101).

Dodatni važan čimbenik u razmatranju razlika između spolova u ishodima populacije s NSTE-AKS je krvožilni pristup za koronarnu angiografiju i perkutanu koronarnu intervenciju. Do 2010. godine dominantni krvožilni pristup za navedene invazivne procedure bila je femoralna arterija, a nakon čega je u većini država svijeta radijalni pristup postao standard. Većina starijih istraživanja uključila je bolesnike koji su podvrgnuti procedurama koristeći transfemoralni pristup, dok tek novija istraživanja pokazuju suvremene podatke budući da bolesnici ženskog spola imaju posebnu korist od radijalnog pristupa, unatoč inicijalno manjem promjeru radijalne arterije (102). Iako ovi podatci imaju veći utjecaj na istraživanja s kratkoročnim ishodima, treba naglasiti da je trenutno istraživanje uključilo bolesnike kojima je dominantno korišten radijalni pristup. Osim toga, svim je bolesnicima u istraživanju podjednako propisana terapija lijekovima prema smjernicama, a daljnje strategije liječenja definirane su sukladno mišljenju konzilija. Samim time uklonjene su mogućnosti utjecaja na ishode jer je prethodno predloženo da bi lošiji ishodi u NSTE-AKS bolesnika ženskog spola mogli biti posljedica rjeđeg korištenja invazivnog liječenja (91, 95).

Uzimajući u obzir rezultate ovog istraživanja i podatke iz dostupne literature, vidljivo je da bolesnici ženskog spola često imaju različita osnovna obilježja, poput starije dobi koja utječe na ishode, zbog čega treba poticati daljnje mjere usmjerene na poboljšanje svijesti o akutnom koronarnom sindromu i srčanim bolestima među ženskom populacijom. Nadalje, zdravstvene radnike treba osvijestiti da pravovremeno prepoznaju bolesnike ženskog spola s akutnim koronarnim sindromom i potaknu daljnju obradu u svake bolesnice koja ima bol u prsištu, posebno tijekom razdoblja postmenopauze. Također treba naglasiti da su daljnja poboljšanja u zdravstvenoj skrbi, pravodobno dijagnosticiranje i invazivno liječenje, kao i korištenje terapije utemeljene na dokazima, presudni za ravnopravnu skrb i njegu ove heterogene NSTE-AKS populacije. Daljnja su istraživanja potrebna kako bi se temeljito razjasnile potencijalne razlike između spolova i tako spriječila bilo kakva diskriminacija u liječenju i ishodima ovih bolesnika. Štoviše, potrebna su razna sveobuhvatna istraživanja koja utvrđuju brojna druga važna obilježja poput etničke pripadnosti, obrazovanja i socioekonomskog statusa, kako bi se smanjio "rizik-liječenje paradoks" koji se pokazao

prisutnim čak i u današnje vrijeme (100, 103). Sve spomenuto trebalo bi omogućiti pravovremene mjere zdravstvene zaštite za globalan, jednak i sustavan pristup NSTE-AKS bolesnicima ženskog i muškog spola.

Kao i druga istraživanja, ovo istraživanje ima neka ograničenja. Mali uzorak uz relativno malu incidenciju ishoda ne dozvoljava dodatne analize osjetljivosti, a niske apsolutne vrijednosti C-statistike zahtijevaju pažljivu interpretaciju stvarne kliničke značajnosti, unatoč statističkoj značajnosti. Skupni ishod MACE u ovom istraživanju obuhvatio je srčanu smrt, nefatalni infarkt miokarda, ishemijski moždani udar i žurnu koronarnu revaskularizaciju što otežava izravnu usporedbu ovog i drugih istraživanja. Nadalje, ovo je istraživanje obuhvatilo NSTE-AKS populaciju s relativno niskim rizikom uz varijacije u vremenskom praćenju što je posljedica osnovnih obilježja bolesnika i otežava primjenjivost na cijelu NSTE-AKS populaciju. Slično tome, ovi rezultati nisu primjenjivi na bolesnike s aktivnom malignom bolesti i prethodnim CABG liječenjem budući da su takvi bolesnici inicijalno bili isključeni iz istraživanja. Štoviše, istraživanje je provedeno prije ere visoko-osjetljivog troponina i obuhvatilo je samo bolesnike kojima je urađena koronarna angiografija. Također, *SYNTAX II* bodovni sustav nije validiran za korištenje u kliničkim uvjetima iz ovog istraživanja, točnije, *SYNTAX II PCI* bodovni sustav nije validiran za primjenu u bolesnika upućenih na CABG ili konzervativno liječenje, a *SYNTAX II CABG* bodovni sustav nije validiran u bolesnika podvrgnutih PCI ili konzervativnom liječenju (43). Završno, skupine *ACEF* bodovnog sustava u ovom istraživanju definirane su korištenjem *cut-off* vrijednosti iz originalnog istraživanja što ometa usporedbu rezultata s nekim drugim istraživanjima.

Zaključno, jednostavni klinički bodovni sustav *ACEF* pokazao je bolju prediktivnu vrijednost za neželjene kardiovaskularne ishode u usporedbi s drugim kompleksnim bodovnim sustavima, u populaciji NSTE-AKS bolesnika liječenih svim metodama liječenja, tijekom dugoročnog praćenja. Zbog toga *ACEF* možebitno predstavlja brz i jednostavan alat za stratifikaciju NSTE-AKS bolesnika. Također, ženska populacija s NSTE-AKS-om razvija više kardiovaskularnih ishoda tijekom dugogodišnjeg praćenja, što je dominantno posljedica razlika u osnovnim obilježjima. Potrebna su daljnja istraživanja za ispitivanje snage bodovnih sustava i utvrđivanja dodatnih važnih varijabli s ciljem poboljšanja snage bodovnih sustava u NSTE-AKS, a posebno u ženskoj populaciji NSTE-AKS bolesnika zbog utvrđenih razlika između spolova.

6. ZAKLJUČCI

1. Jednostavni klinički bodovni sustav *ACEF* pokazao je bolju prediktivnu vrijednost za neželjene kardiovaskularne ishode u usporedbi s drugim kompleksnim bodovnim sustavima;
2. Bodovni sustavi temeljeni na kliničkim varijablama pokazali su bolju prediktivnu vrijednost za neželjene kardiovaskularne ishode u usporedbi s kombiniranim kliničko-angiografskim i isključivo angiografskim bodovnim sustavima;
3. Ženski spol i fibrilacija atrija prediktori su neželjenih kardiovaskularnih ishoda;
4. Bolesnici ženskog spola s NSTE-AKS-om imaju različita osnovna obilježja od muških bolesnika, uključujući stariju životnu dob;
5. Bolesnici ženskog spola s NSTE-AKS-om imaju veće stope neželjenih kardiovaskularnih ishoda tijekom dugogodišnjeg praćenja;
6. Prediktivna vrijednost *GRACE* bodovnog sustava lošija je u bolesnika ženskog spola;
7. Razlike između spolova u neželjenim kardiovaskularnim ishodima nestaju nakon prilagodbe za osnovna obilježja.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77.
2. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2020.
3. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
4. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, i sur. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J. 2012;33(18):2252-7.
5. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, i sur. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. Clin Biochem. 2015;48(4-5):201-3.
6. Rittoo D, Jones A, Lecky B, Neithercut D. Elevation of cardiac troponin T, but not cardiac troponin I, in patients with neuromuscular diseases: implications for the diagnosis of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):2411-20.
7. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2014;383(9921):999-1008.
8. Campbell NC, Thain J, Deans HG, Ritchie LD, Rawles JM. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. Bmj. 1998;316(7142):1430-4.
9. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. N Engl J Med. 1962;266:796-801.

10. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, i sur. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2001;345(18):1291-7.
11. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Bmj. 1994;308(6925):367-72.
12. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. Jama. 1979;241(19):2035-8.
13. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am J Epidemiol. 1990;132(4):612-28.
14. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, i sur. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113(6):898-918.
15. Edfors R, Jernberg T, Lewinter C, Blöndal M, Eha J, Lõiveke P, i sur. Differences in characteristics, treatments and outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction -novel insights from four national European continuous real-world registries. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021.
16. Roger VL, Weston SA, Gerber Y, Killian JM, Dunlay SM, Jaffe AS, i sur. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction. Circulation. 2010;121(7):863-9.
17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;362(23):2155-65.
18. Khera S, Kolte D, Aronow WS, Palaniswamy C, Subramanian KS, Hashim T, i sur. Non-ST-elevation myocardial infarction in the United States: contemporary trends in incidence, utilization of the early invasive strategy, and in-hospital outcomes. J Am Heart Assoc. 2014;3(4).
19. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM, i sur. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J. 2008;156(6):1026-34.
20. Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, i sur. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial

infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. Int J Cardiol. 2013;169(4):254-61.

21. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2013;66(6):472-81.

22. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, i sur. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136(20):1908-19.

23. Piątek Ł, Janion-Sadowska A, Piątek K, Zandecki Ł, Zabojszcz M, Siudak Z, i sur. Long-term clinical outcomes in patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary interventions in a contemporary registry data from Poland. Coron Artery Dis. 2019.

24. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD, i sur. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am J Cardiol. 2002;90(4):358-63.

25. Rodriguez F, Mahaffey KW. Management of Patients With NSTE-ACS: A Comparison of the Recent AHA/ACC and ESC Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):313-21.

26. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, i sur. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(24):e139.

27. Dillinger JG, Ducrocq G, Elbez Y, Cohen M, Bode C, Pollack C, Jr., i sur. Sex Differences in Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the TAO Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2021;14(1):e009759.

28. Álvarez Álvarez B, Abou Jokh Casas C, Agra Bermejo R, Cordero A, Cid Álvarez AB, Rodriguez Mañero M, i sur. Sex-related differences in long-term mortality and heart failure in a contemporary cohort of patients with NSTEACS. The cardiochus-HSUJ registry. Eur J Intern Med. 2020;81:26-31.

29. Kumbhani DJ, Shishehbor MH, Willis JM, Karim S, Singh D, Bavry AA, i sur. Influence of gender on long-term mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;109(8):1087-91.

30. Reckelhoff JF, Samson WK. Sex and gender differences in cardiovascular, renal and metabolic diseases. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 3092015. p. R1057-9.
31. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, i sur. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2006;47(3 Suppl):S21-9.
32. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, i sur. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. Eur Heart J. 2014;35(6):365-75.
33. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, i sur. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Eur Heart J. 2012;33(16):2001-6.
34. Bing R, Goodman SG, Yan AT, Fox K, Gale CP, Hyun K, i sur. Use of clinical risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: an analysis from the CONCORDANCE registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(4):309-17.
35. Palmerini T, Caixeta A, Genereux P, Cristea E, Lansky A, Mehran R, i sur. Comparison of clinical and angiographic prognostic risk scores in patients with acute coronary syndromes: Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY (ACUITY) trial. Am Heart J. 2012;163(3):383-91, 91.e1-5.
36. Chan Pin Yin D, Azzahhafi J, James S. Risk Assessment Using Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2020;9(9).
37. Gao S, Liu Q, Ding X, Chen H, Zhao X, Li H. Predictive value of the combination of age, creatinine, and ejection fraction score and diabetes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2020;31(2):109-17.
38. Wang L, Huang G, Peng Q, Duan C, Dai Y, Shao S, i sur. Risk predictive ability of ACEF score for infection in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(2):220-22.
39. Stähli BE, Wischnewsky MB, Jakob P, Klingenberg R, Obeid S, Heg D, i sur. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute coronary syndromes. Int J Cardiol. 2018;270:7-13.

40. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, i sur. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005;1(2):219-27.

41. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, i sur. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360(10):961-72.

42. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, i sur. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. Circ Cardiovasc Interv. 2010;3(4):317-26.

43. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, i sur. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet. 2013;381(9867):639-50.

44. Global Registry of Acute Coronary Syndrome (GRACE) [Available from: https://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/grace_risk_table.appx.

45. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, i sur. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med. 2003;163(19):2345-53.

46. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, i sur. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333(7578):1091.

47. Ranucci M, Castelvecchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. Circulation. 2009;119(24):3053-61.

48. Farooq V, Vergouwe Y, Raber L, Vranckx P, Garcia-Garcia H, Diletti R, i sur. Combined anatomical and clinical factors for the long-term risk stratification of patients undergoing percutaneous coronary intervention: the Logistic Clinical SYNTAX score. Eur Heart J. 2012;33(24):3098-104.

49. Wykrzykowska JJ, Garg S, Onuma Y, de Vries T, Goedhart D, Morel MA, i sur. Value of age, creatinine, and ejection fraction (ACEF score) in assessing risk in patients undergoing percutaneous coronary interventions in the 'All-Comers' LEADERS trial. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4(1):47-56.

50. Chichareon P, Modolo R, van Klaveren D, Takahashi K, Kogame N, Chang CC, i sur. Predictive ability of ACEF and ACEF II score in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the GLOBAL LEADERS study. Int J Cardiol. 2019;286:43-50.

51. Lee JH, Bae MH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Jeong MH, i sur. Prognostic value of the age, creatinine, and ejection fraction score for 1-year mortality in 30-day survivors who underwent percutaneous coronary intervention after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2015;115(9):1167-73.

52. Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, Parikh M, Bergman G, Wong SC, i sur. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). Am J Cardiol. 2006;98(10):1334-9.

53. Shaw JA, Andrianopoulos N, Duffy S, Walton AS, Clark D, Lew R, i sur. Renal impairment is an independent predictor of adverse events post coronary intervention in patients with and without drug-eluting stents. Cardiovasc Revasc Med. 2008;9(4):218-23.

54. Keelan PC, Johnston JM, Koru-Sengul T, Detre KM, Williams DO, Slater J, i sur. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions <or=40%, 41% to 49%, and >or=50% having percutaneous coronary revascularization. Am J Cardiol. 2003;91(10):1168-72.

55. Morice MC. Has the SYNTAX Score Become Obsolete? J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1330-31.

56. Holm NR, Mäkikallio T, Lindsay MM, Spence MS, Erglis A, Menown IBA, i sur. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in the treatment of unprotected left main stenosis: updated 5-year outcomes from the randomised, non-inferiority NOBLE trial. Lancet. 2020;395(10219):191-99.

57. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Généreux P, Puskas J, i sur. Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2016;375(23):2223-35.

58. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, i sur. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol. 2010;55(11):1093-101.

59. Bettinger N, Palmerini T, Caixeta A, Dressler O, Litherland C, Francese DP, i sur. Risk stratification of patients undergoing medical therapy after coronary angiography. Eur Heart J. 2016;37(40):3103-10.

60. Yadav M, Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Madhavan MV, Xu K, i sur. SYNTAX score and the risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an ACUITY trial substudy. Catheter Cardiovasc Interv. 2015;85(1):1-10.
61. Redfors B HC, Palmerini T , Caixeta A , Giustino G , Ayele GM , Kirtane AJ , Mehran R , Stone GW , Généreux P. The SYNTAX Score Does Not Predict Risk of Adverse Events in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Who Undergo Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Invasive Cardiol. 2017;Feb((2)):42-49.
62. Garot P, Tafflet M, Kumar S, Salvatella N, Darremont O, Jouven X, i sur. Reproducibility and factors influencing the assessment of the SYNTAX score in the left main Xience study. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;80(2):231-7.
63. Capodanno D, Caggegi A, Miano M, Cincotta G, Dipasqua F, Giacchi G, i sur. Global risk classification and clinical SYNTAX (synergy between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery) score in patients undergoing percutaneous or surgical left main revascularization. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(3):287-97.
64. He C, Song Y, Wang CS, Yao Y, Tang XF, Zhao XY, i sur. Prognostic Value of the Clinical SYNTAX Score on 2-Year Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. Am J Cardiol. 2017;119(10):1493-99.
65. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, i sur. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5(7):718-27.
66. Song Y, Gao Z, Tang X, Ma Y, Jiang P, Xu J, i sur. Usefulness of the SYNTAX score II to validate 2-year outcomes in patients with complex coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A large single-center study. Catheter Cardiovasc Interv. 2018;92(1):40-47.
67. Salvatore A, Boukhris M, Giubilato S, Tomasello SD, Castaing M, Giunta R, i sur. Usefulness of SYNTAX score II in complex percutaneous coronary interventions in the setting of acute coronary syndrome. J Saudi Heart Assoc. 2016;28(2):63-72.
68. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. Ann Intern Med. 1993;118(3):201-10.
69. Gao S, Liu Q, Ding X, Chen H, Zhao X, Li H. Predictive value of the combination of age, creatinine, and ejection fraction score and diabetes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2019.

70. Fox KA, Anderson FA, Jr., Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, i sur. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart. 2007;93(2):177-82.
71. Hall M, Bebb OJ, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, i sur. Guideline-indicated treatments and diagnostics, GRACE risk score, and survival for non-ST elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2018;39(42):3798-806.
72. Saar A, Marandi T, Ainla T, Fischer K, Blöndal M, Eha J. The risk-treatment paradox in non-ST-elevation myocardial infarction patients according to their estimated GRACE risk. Int J Cardiol. 2018;272:26-32.
73. Ahrens I, Averkov O, Zúñiga EC, Fong AYY, Alhabib KF, Halvorsen S, i sur. Invasive and antiplatelet treatment of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding and addressing the global risk-treatment paradox. Clin Cardiol. 2019;42(10):1028-40.
74. Bricker RS, Valle JA, Plomondon ME, Armstrong EJ, Waldo SW. Causes of Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2019;12(5):e005355.
75. Chang WC, Boersma E, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Simoons ML, i sur. Dynamic prognostication in non-ST-elevation acute coronary syndromes: insights from GUSTO-IIb and PURSUIT. Am Heart J. 2004;148(1):62-71.
76. Fox KA, Anderson FA, Jr., Goodman SG, Steg PG, Pieper K, Quill A, i sur. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5(9):580-9.
77. Spoon DB, Psaltis PJ, Singh M, Holmes DR, Jr., Gersh BJ, Rihal CS, i sur. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2014;129(12):1286-94.
78. Wang G, Wang C, Zhang Y, Wang P, Ran C, Zhao L, i sur. Usefulness of the SYNTAX score II to predict 1-year outcome in patients with primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2016;27(6):483-9.
79. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology. 1982;143(1):29-36.
80. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, i sur. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. 2009;360(10):961-72.

81. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. Am J Cardiol. 2016;118(10):1574-82.
82. Ni Z, Liang Y, Xie N, Liu J, Sun G, Chen S, i sur. Simple pre-procedure risk stratification tool for contrast-induced nephropathy. J Thorac Dis. 2019;11(4):1597-610.
83. Tsai TY, Tsai FC, Fan PC, Chang CH, Lin CY, Chang WW, i sur. Application of the Age, Creatinine, and Left Ventricular Ejection Fraction Score for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. Artif Organs. 2017;41(2):146-52.
84. Persampieri S, Castini D, Valli F, Sabatelli L, Carugo S. Additional predictive value of C-reactive protein to GRACE score in patients with acute coronary syndrome. Eur J Intern Med. 2019;69:e1-e2.
85. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, i sur. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. Jama. 2004;291(22):2727-33.
86. Vrsalovic M, Pintaric H, Babic Z, Pavlov M, Vrsalovic Presecki A, Getaldic B, i sur. Impact of admission anemia, C-reactive protein and mean platelet volume on short term mortality in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty. Clin Biochem. 2012;45(16-17):1506-9.
87. Lundblad D, Holmgren L, Jansson J-H, Näslund U, Eliasson M. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: the Northern Sweden MONICA study 1985 - 2004. BMC cardiovascular disorders. 2008;8:17-17.
88. Vrsalovic M, Presecki AV. Atrial fibrillation and risk of cardiovascular events and mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease: A meta-analysis of prospective studies. Clin Cardiol. 2017;40(12):1231-35.
89. Wang Y, Zhu S, Du R, Zhou J, Chen Y, Zhang Q. Impact of gender on short-term and long-term all-cause mortality in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. Internal and Emergency Medicine. 2018;13(2):273-85.
90. Sarma AA, Braunwald E, Cannon CP, Guo J, Im K, Antman EM, i sur. Outcomes of Women Compared With Men After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. J Am Coll Cardiol. 2019;74(24):3013-22.
91. Langabeer JR, 2nd, Champagne-Langabeer T, Fowler R, Henry T. Gender-based outcome differences for emergency department presentation ofnon-STEMI acute coronary syndrome. Am J Emerg Med. 2019;37(2):179-82.

92. Song XT, Chen YD, Pan WQ, Lü SZ. Gender based differences in patients with acute coronary syndrome: findings from Chinese Registry of Acute Coronary Events (CRACE). Chin Med J (Engl). 2007;120(12):1063-7.
93. Kumbhani DJ, Wells BJ, Lincoff AM, Jain A, Arrigain S, Yu C, i sur. Predictive models for short- and long-term adverse outcomes following discharge in a contemporary population with acute coronary syndromes. Am J Cardiovasc Dis. 2013;3(1):39-52.
94. Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non–ST-elevation acute coronary syndrome—The importance of gender. American Heart Journal. 2014;168(3):317-24.e1.
95. De Carlo M, Morici N, Savonitto S, Grassia V, Sbarzaglia P, Tamburrini P, i sur. Sex-Related Outcomes in Elderly Patients Presenting With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Insights From the Italian Elderly ACS Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(6):791-96.
96. Bavry AA, Elgendy IY, Mahmoud A, Jadhav MP, Huo T, Limacher MC, i sur. Safety of Routine Invasive Versus Selective Invasive Therapy in Women with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Cardiol Ther. 2016;5(1):43-50.
97. Numasawa Y, Inohara T, Ishii H, Kuno T, Kodaira M, Kohsaka S, i sur. Comparison of Outcomes of Women Versus Men With Non-ST-elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Japanese Nationwide Registry). Am J Cardiol. 2017;119(6):826-31.
98. Vogel B, Farhan S, Hahne S, Kozanli I, Kalla K, Freynhofer MK, i sur. Sex-related differences in baseline characteristics, management and outcome in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5(4):347-53.
99. Rashid M, Fischman DL, Gulati M, Tamman K, Potts J, Kwok CS, i sur. Temporal trends and inequalities in coronary angiography utilization in the management of non-ST-Elevation acute coronary syndromes in the U.S. Sci Rep. 2019;9(1):240.
100. Bosch X, Casanovas N, Miranda-Guardiola F, Díez-Aja S, Sitges M, Anguera I, i sur. [Long-term prognosis of women with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. a case-control study]. Rev Esp Cardiol. 2002;55(12):1235-42.
101. Alfredsson J, Sederholm-Lawesson S, Stenestrand U, Swahn E. Although women are less likely to be admitted to coronary care units, they are treated equally to men and have better outcome. A prospective cohort study in patients with non ST-elevation acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2009;11(3):173-80.

102. Al Halabi S, Burke L, Hussain F, Lopez J, Mathew V, Bernat I, i sur. Radial Versus Femoral Approach in Women Undergoing Coronary Angiography: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Invasive Cardiol. 2019;31(11):335-40.
103. Matetic A, Bharadwaj A, Mohamed MO, Chugh Y, Chugh S, Minissian M, i sur. Socioeconomic Status and Differences in the Management and Outcomes of 6.6 Million US Patients With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2020;129:10-18.

8. SAŽETAK

Cilj disertacije: Cilj ovog istraživanja je usporediti različite bodovne sustave u procjeni dugoročnih neželjenih ishoda u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST spojnice (NSTE-AKS). Dodatni cilj je istražiti razlike između spolova u obilježjima i dugoročnim neželjenim ishodima nakon NSTE-AKS.

Materijali i metode: Ovo prospektivno istraživanje uključilo je 276 NSTE-AKS bolesnika podvrgnutih koronarnoj angiografiji u Kliničkom bolničkom centru Split između rujna 2012. i svibnja 2015. godine koji su liječeni svim terapijskim metodama. Izračunata je vrijednost šest bodovnih sustava: *GRACE 2.0*, *ACEF*, *SYNTAX*, *Clinical SYNTAX*, *SYNTAX II PCI* i *SYNTAX II CABG*. Primarni skupni neželjeni ishod (MACE) sastojao se od srčane smrti, nefatalnog infarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i žurne koronarne revaskularizacije.

Rezultati: Zabilježena su ukupno 64 (23,2%) MACE-a uz medijan praćenja od 35 mjeseci. Značajni neovisni prediktor MACE-a u multivarijatnoj analizi bio je *ACEF* bodovni sustav (HR 2,16, 95%CI 1,36-3,44, P=0,001), a najtočniji bodovni sustavi u predikciji MACE-a bili su *ACEF* (AUC 0,630) i *SYNTAX II PCI* (AUC 0,626). Bolesnici ženskog spola bili su stariji (medijan 69 vs. 63 godine, P=0,008), ali nije bilo značajne razlike između spolova u komorbiditetima, liječenju, nalazu koronarne angiografije i otpusnoj terapiji (P>0.05). U univarijatnoj analizi značajan prediktor MACE-a bio je ženski spol (HR 1,86, 95%CI 1,12-3,09, P=0,014) uz veću kumulativnu incidenciju MACE-a (P=0.014), ali nakon prilagodbe navedene razlike u predikciji (HR 1,60, 95%CI 0,94-2,73, P=0,083) i kumulativnoj incidenciji MACE-a (P=0,177) postale su neznačajne.

Zaključci: *ACEF* bodovni sustav pokazuje najbolju prediktivnu vrijednost u ovoj NSTE-AKS populaciji. NSTE-AKS bolesnici ženskog spola imaju lošije dugoročne ishode, ali razlike između spolova nestaju nakon prilagodbe za osnovna obilježja.

9. SUMMARY

Doctoral thesis title: Comparison of risk scores and sex-related outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndrome during long term follow-up.

Objectives: The aim of this study was to compare several established risk scores in the all-treatment cohort of non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS) during long-term follow-up. Additionally, the aim was to investigate sex-based differences in characteristics and long-term outcomes after NSTE-ACS.

Materials and methods: This prospective study enrolled 276 consecutive patients with NSTE-ACS undergoing coronary angiography at the University Hospital of Split between September 2012 and May 2015. Six risk scores were calculated: *GRACE 2.0*, *ACEF*, *SYNTAX*, *Clinical SYNTAX*, *SYNTAX II PCI* and *SYNTAX II CABG*. The primary outcome was a composite of cardiac death, nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke and urgent revascularization (MACE).

Results: A total of 64 (23.2%) MACE were recorded with a median follow-up of 35 months. Significant independent predictor for MACE in the multivariate analysis was *ACEF* risk score (HR 2.16, 95% CI 1.36-3.44, P=0.001), while the best discrimination for MACE showed *ACEF* (AUC 0.630) and *SYNTAX II PCI* (AUC 0.626) risk scores. Females were older (median 69 vs. 63 years, P=0.008), but there were no significant sex differences in comorbidities, treatment, coronary angiographic findings and discharge therapy (P>0.05). Significant predictor for MACE in the univariate analysis was female sex (HR 1.86, 95% CI 1.12-3.09, P=0.014) with a higher incidence of MACE (P=0.014), but after adjustment aforementioned differences in prediction (HR 1.60, 95% CI 0.94-2.73, P = 0.083) and the incidence of MACE (P=0.177) disappeared.

Conclusions: The *ACEF* risk score demonstrates the best performance in this NSTE-ACS population. Female NSTE-ACS patients have poorer long-term outcomes, but sex differences disappear after multivariate adjustment.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Ivica Kristić

Datum i mjesto rođenja: 19. siječnja 1973., Split

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: 114. brigade 7, Split

Telefon: +385 91 4726 491

E-adresa: kristicivica@gmail.com

OBRAZOVANJE

1987.-1991. Matematičko informatički obrazovni centar (MIOC) u Splitu

1991.-1997. Medicinski fakultet u Zagrebu, Studij medicine u Splitu

RADNO ISKUSTVO

1997.-2001. liječnik obiteljske medicine i HMP

2001.-2006. stručni suradnik u farmaceutskoj industriji, GlaxoSmithKline

2006.-2021. Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split

STRUČNO i ZNANSTVENO USAVRŠAVANJE

2006.-2011. specijalizacija iz interne medicine

2015.-2017. subspecijalizacija iz kardiologije

2009.-2011. specijalistički poslijediplomski studij Klinička epidemiologija, Medicinski fakultet u Splitu

2011.-2012. poslijediplomski studij Klinička medicina utemeljena na dokazima, Medicinski fakultet u Splitu

svibanj-kolovoz 2013. Intervencijski kardiološki laboratorij, Mirano, Italija

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivni govornik engleskog jezika