

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Bojko**

**Prognostičko značenje  
elektrokardiografskih kriterija za  
hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke u  
hipertoničara sa simptomatskom  
perifernom arterijskom bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Bojko**

**Prognostičko značenje  
elektrokardiografskih kriterija za  
hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke u  
hipertoničara sa simptomatskom  
perifernom arterijskom bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za bolesti krvnih žila Klinike za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Mislava Vrsalovića, dr. med. u sklopu znanstvenog projekta Sveučilišta u Zagrebu broj 1101286 i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2015/2016.

## **Popis kratica**

CVI- cerebrovaskularni inzult

eGFR – eng. “*estimated glomerular filtration rate*” (procijenjena glomerularna filtracija)

EKG - elektrokardiogram

HLK – hipertofija lijeve klijetke

MACE – eng. “*major adverse cardiovascular event*” (veliki nepovoljni kardiovaskularni događaj)

PAB- periferna arterijska bolest

PBI – pedobrahijalni indeks

UZV – ultrazvuk

## Sadržaj rada:

1. Uvod.....	1
2. Hipoteza.....	4
3. Opći cilj i specifični ciljevi rada.....	4
4. Ispitanici i metode.....	5
5. Rezultati.....	8
6. Rasprava.....	15
7. Zaključci.....	17
8. Zahvale.....	18
9. Popis literature.....	19
10. Sažetak.....	23
11. Summary.....	24
12. Životopis.....	25

## 1. Uvod

Periferna arterijska bolest (PAB) aterosklerotska je okluzivna bolest donjih ekstremiteta koja najčešće zahvaća osobe starije od 60 godina. Starenjem populacije raste prevalencija aterosklerotske bolesti i njenih posljedica. Epidemiološki je procijenjeno da više od 200 milijuna ljudi diljem svijeta boluje od PAB te ona danas predstavlja velik javnozdravstveni problem (1).

Aterosklerotska bolest perifernih krvnih žila je kronično, progresivno upalno stanje koje uzrokuje stenozu krvnih žila te posljedično djelomičnu ili potpunu opstrukciju. PAB povezana je s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta (CVI)). Rizik nastanka CVI u bolesnika s PAB četiri do pet puta je veći u odnosu na zdrave osobe iste dobi i spola (2). Bolesnici s PAB također imaju 20-60% veći rizik za nastanak infarkta miokarda te dva do šest puta veći rizik kardiovaskularnog mortaliteta u odnosu na bolesnike bez PAB (3). Registar REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) uključio je 67 888 bolesnika s manifestnom aterosklerotskom arterijskom bolesti na jednom vaskularnom teritoriju (koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, PAB) ili s prisutna 3 i više čimbenika rizika za aterosklerozu. Pronađeno je da je stopa velikih kardiovaskularnih događaja (kardiovaskularne smrti, infarkt miokarda, CVI) iznosila 25,5 % za bolesnike sa simptomatskom bolesti na jednom teritoriju odnosno 40,5 % za bolesnike s polivaskularnom bolesti tijekom trogodišnjeg praćenja (4).

Bolesnici s PAB često imaju pridruženu koronarnu ili cerebrovaskularnu bolest, a navedena polivaskularna bolest nezavisan je pretkazatelj kardiovaskularnog mortaliteta (5). Vjerojatnost postojanja polivaskularne bolesti u bolesnika s PAB je veća što ukazuje da je PAB marker proširene aterosklerotske bolesti (6). Tradicionalni faktori rizika za PAB identični su onima za koronarnu bolest, kao arterijska hipertenzija, šećerna bolest, starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza, pušenje, dislipidemija te kronična upala pri čemu dob, šećerna bolest i pušenje imaju najvažniju ulogu (7). Insuficijentna arterijska krvna opskrba uzrokuje bol i disfunkciju ekstremiteta poznatu kao klaudikacije. Bol se tipično javlja prilikom fizičke aktivnosti te prestaje u mirovanju. Najozbiljnija klinička manifestacija PAB je kritična ishemija ekstremiteta, definirana kao prisutnost boli u mirovanju, ishemijskog ulkusa ili gangrene (8). Godišnji mortalitet bolesnika s

kritičnom ishemijom ekstremiteta približno je oko 25% te između 50 i 75% u petogodišnjem intervalu (9).

Pedobrahijalni indeks (PBI, eng. *ankle-brachial index*), najčešća je metoda u dijagnostici PAB. PBI je brz, jeftin i jednostavan test kojim se mjeri sistolički tlak na stražnjoj goljeničnoj arteriji i arteriji dorzuma stopala te se stavlja u omjer sa sistoličkim tlakom brahijalne arterije. PBI daje nam podatke o opsegu PAB te je izravni pretkazatelj kardiovaskularnog rizika. Prisutnost PAB u korelaciji s patološkim PBI (vrijednost  $<0,9$  ili  $>1,4$ ) povećava ukupni mortalitet za dva do tri puta, a kardiovaskularni mortalitet čak šest puta (10).

Elektrokardiografija je jednostavna, jeftina i široko dostupna metoda u detekciji hipertrofije lijeve klijetke (HLK) u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom (11-14). HLK dijagnosticirana pomoću priznatih elektrokardiografskih kriterija ukazala je na lošiju prognozu i veći rizik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u klinički zdravih bolesnika i u populaciji hipertoničara (15,16).

Prognostička vrijednost elektrokardiograma (EKG) u bolesnika s HLK do sada je istraživana i potvrđena u brojnim studijama. Utvrđeno je da složeni elektrokardiografski kriteriji za HLK imaju veću prognostičku vrijednost za kardiovaskularni mortalitet od jednostavnih voltažnih kriterija (15,17). Također, bolesnici s elektrokardiografskim znakovima opterećenja lijeve klijetke (eng. *left ventricular strain pattern*) imaju četiri puta veći rizik kardiovaskularnog mortaliteta (16). Hipertrofija lijeve klijetke dijagnosticirana Perugia bodovnim sustavom (zbroj amplitude S vala u V3 odvodu i R vala u aVL odvodu, opterećenje lijeve klijetke i Romhilt-Estes zbroj) u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom pokazala je veću povezanost s rizikom kardiovaskularnog mortaliteta u odnosu na standardne kriterije koji uključuju Cornell i Sokolow Lyon voltažni kriteriji, Romhilt-Estes i Framingham bodovni sustavi te opterećenje lijeve klijetke (15). Elektrokardiografski kriteriji za HLK (uključujući i opterećenje lijeve klijetke) ukazuju na budući nepovoljni kardiovaskularni događaj u navedenim skupinama bolesnika, a njihova regresija na EKG-u uz primjenu antihipertenzivne terapije povezana je s boljom prognozom (18). Studija LIFE (Losartan Intervention For End point) dokazala je da elektrokardiografski potvrđeno opterećenje lijeve klijetke može upućivati na anatomsku hipertrofiju lijeve klijetke u bolesnika s dijagnosticiranom koronarnom bolesti srca (19).

U procjeni kardiovaskularnog rizika u bolesnika bitni su voltažni elektrokardiografski kriteriji (Cornell, Sokolow- Lyon i Gubner-Underleider), elektrokardiografski produkti (Cornell i Sokolow-Lyon produkt), elektrokardiografski bodovni sustavi (Romhilt-Estes, Framingham i Perugia), opterećenje lijeve klijetke i Cornellov indeks (15, 20). Kriterij opterećenja lijeve klijetke može se koristiti samostalno ili kao sastavni dio bodovnih sustava.

Arterijska hipertenzija učestala je u bolesnika s PAB, te se EKG rutinski koristi kao sastavni dio kliničke obrade navedene skupine bolesnika (3). Bolesnici s novootkrivenom PAB često imaju prethodno utvrđenu esencijalnu arterijsku hipertenziju te elektrokardiografski potvrđenu HLK (21). Prevalencija HLK veća je u bolesnika s nižim vrijednostima PBI-a (22). HLK je dokazana kao pretkazatelj nepovoljnog ishoda u populaciji hipertoničara te je njena prevalencija značajno veća u bolesnika s dijagnosticiranom PAB (21). Voltažni kriteriji za HLK i opterećenje lijeve klijetke povezani su s nepovoljnijim ishodom u populaciji bolesnika s koronarnom bolesti i cerebrovaskularnom bolesti, ali njihova uloga u bolesnika s PAB do sada nije detaljnije istraživana (15,17,20).

S obzirom na vrijednost EKG-a kao prognostičkog biljega u bolesnika s HLK, njegovu nisku cijenu, jednostavnost primjene i dostupnost, željeli smo istražiti njegovu ulogu u prognozi nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija >50%).



## **2. Hipoteza**

Elektrokardiografski kriteriji za HLK imaju značajnu prognostičku vrijednost u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

## **3. Opći cilj i specifični ciljevi rada**

Cilj istraživanja bio je odrediti prognostičko značenje elektrokardiografski utvrđene HLK u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Uloga HLK kao pretkazatelja lošijeg kardiovaskularnog ishoda u populaciji bolesnika s PAB do sada nije istraživana. Također, cilj je bio istražiti dodatnu vrijednost elektrokardiografski utvrđene kombinacije opterećenja lijeve klijetke i HLK u procjeni rizika za nastanak velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja u ispitivanoj populaciji bolesnika.

#### 4. Ispitanici i metode

U retrospektivno istraživanje uključena su 144 uzastopna bolesnika sa simptomatskom PAB, hospitalizirana u razdoblju od siječnja 2010. do siječnja 2014. na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, Zagreb. Bolesnici s reduciranom istisnom frakcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija <50%) (n=39), fibrilacijom atrijske (n=57), valvularnom srčanom greškom (n=37), blokom lijeve ili desne grane (n=20), ugrađenim elektrostimulatorom srca (n=6) te bez prethodne anamneze arterijske hipertenzije (n=42) nisu bili uključeni u istraživanje. Također, 13 bolesnika je isključeno uslijed nemogućnosti daljnjeg praćenja (n=7) ili zbog smrti nekardiovaskularnog uzroka: trauma (n=1), maligne bolesti (n=3), sepsa (n=1) i autoimune bolesti (n=1).

Tijekom boravka na Klinici zabilježeni su osnovni klinički i demografski podaci (dob, spol, tjelesna visina i težina), te podaci o kardiovaskularnim faktorima rizika. Uzeta je detaljna povijest bolesti s naglaskom na prethodne kardiovaskularne bolesti, komorbiditete te dosadašnju terapiju. Posebna pozornost usmjerena je na antihipertenzivnu terapiju (inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, beta blokatori, blokatori angiotenzinskih receptora, antagonisti kalcijevih kanala, diuretici), antitrombotsku terapiju (acetilsalicilna kiselina, klopidogrel) i hipolipemike (statini). Prosječan broj antihipertenziva po bolesniku bio je 2,0. Bolesnicima su učinjene rutinske laboratorijske pretrage te pretrage u svrhu evaluacije kardiovaskularnog rizika i postavljanja dijagnoze, a uključivale su: EKG, ultrazvuk (UZV) srca, mjerenje PBI, UZV pregled arterija donjih ekstremiteta, digitalna subtrakcijska angiografija perifernih krvnih žila te CT i/ili MR angiografija krvnih žila.

Dijagnoza PAB postavljena je pomoću kliničkog pregleda, mjerenjem PBI, UZV pregledom arterija donjih ekstremiteta, CT ili MR angiografije te potvrđena perifernom angiografijom slijedeći smjernice Europskog kardiološkog društva (8,23). Dijagnoza arterijske hipertenzije postavljena je u skladu sa smjericama Europskog kardiološkog društva (25). Istisna frakcija lijeve klijetke procijenjena je pomoću transtorakalne ehokardiografije (Simpsonova metoda) te su samo bolesnici s očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (>50%) uključeni u istraživanje. Bubrežna funkcija procijenjena je pomoću MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) jednadžbe.

Analizirajući EKG nalaz svakog pojedinog bolesnika, određeni su sljedeći kriteriji: 3 voltažna kriterija: Cornell (zbroj amplitude vala R u aVL odvodu i vala S u V3), Sokolow-Lyon (zbroj amplitude vala R u V5 ili V6 i vala S u V1) i Gubner-Underleider (zbroj amplitude vala R u I.odvodu i vala S u III. odvodu); 2 produkta: Cornell (umnožak Cornell voltažnog kriterija i duljine trajanja QRS kompleksa izražene u ms) i Sokolow-Lyon produkt (umnožak Sokolow-Lyon voltažnog kriterija i duljine trajanja QRS kompleksa izražene u ms); 3 bodovna sustava: Romhilt-Estes (sastoji se od 6 kriterija – voltažni, promjene ST-T segmenta, dilatacija lijevog atrija, devijacija lijeve osi, trajanje QRS kompleksa  $\geq 90$ ms, intrinzična defleksija u odvodima V5 ili V6  $> 50$  ms), Framingham (istovremeno postojanje opterećenja lijeve klijetke i barem jednog od navedenih voltažnih kriterija – zbroj amplitude vala R u I.odvodu i vala S u III.odvodu  $\geq 2,5$  mV, zbroj amplitude vala S u V1 ili V2 odvodu i R vala u V5 ili V6 odvodu  $\geq 3,5$  mV, val S u desnim prekordijalnim odvodima  $\geq 2,5$  mV i R val u lijevim prekordijalnim odvodima  $\geq 2,5$  mV) i Perugia (postojanje barem jednog od navedena tri kriterija –zbroj amplitude S vala u V3 odvodu i R vala u aVL odvodu  $> 2,4$  mV za muškarce ili  $> 2,0$  mV za žene, opterećenje lijeve klijetke ili Romhilt-Estes zbroj od 5 ili više bodova); opterećenje lijeve klijetke (ST depresija  $\geq 0,1$ -mV i asimetrični T valovi u odvodima V2 do V6, lateralnim ili inferiornim odvodima); te spolno-specifični Cornellov indeks (15,20).

Bolesnici su praćeni do pojave velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja (MACE, eng. *major adverse cardiovascular event*) zaključno s 1. prosincem 2015. godine. Navedeno je uključivalo jedan od sljedećih ishoda: akutni infarkt miokarda, hitna revaskularizacija miokarda (perkutana koronarna intervencija ili aortokoronarno premoštenje), CVI, te smrt kardiovaskularnog uzroka. Intervencije na perifernim krvnim žilama i amputacija nisu smatrane sastavnicama velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja. Prosječni period praćenja iznosio je  $36 \pm 16$  mjeseci.

Bolesnici su praćeni putem redovitih kontrolnih pregleda, bolničke dokumentacije ili telefonskih poziva. Mortalitet pojedinih bolesnika utvrđen je uvidom u medicinsku dokumentaciju ili putem informacija prikupljenih iz matice umrlih Republike Hrvatske. Ishod studije procijenjen je od strane neutralne osobe neupućene u medicinsku ili laboratorijsku dokumentaciju pacijenata, kao i nalaze EKG-a. Istraživanje je dobilo suglasnost Etičkog povjerenstva KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb broj: EP-7407/15-1 od 11 svibnja 2015. godine.

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ( $\pm$  standardna devijacija) odnosno medijan (interkvantilni raspon) ovisno o distribuciji. Normalnost raspodjele ispitana je pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Razlike između skupina analizirane su t-testom i Mann-Whitney testom za kontinuirane varijable i  $\chi^2$ -kvadrat testom za kategoričke varijable. Kaplan-Meier-ove krivulje preživljenja ovisno o prisutnim elektrokardiografskim kriterijima za HLK uspoređivane su log-rank testom. Cox-ova multivarijatna regresijska analiza korištena je u svrhu utvrđivanja nezavisnih prediktora za nastanak velikog kardiovaskularnog događaja te su rezultati izraženi kao omjer rizika (HR) i 95% interval pouzdanosti (CI). U multivarijatnu analizu uvršteni su poznati čimbenici nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda kao i oni utvrđeni kao značajni u univarijatnoj analizi ( $p < 0,10$ ): dob, spol, tradicionalni kardiovaskularni faktori rizika, polivaskularna bolest, kritična ishemija ekstremiteta, bubrežna funkcija, antihipertenzivna terapija, te elektrokardiografski kriteriji za HLK, HLK uz opterećenje lijeve klijetke, te Framingham-ski bodovni sustav i Perugia bodovni sustav kao binarne varijable. Vrijednost  $P < 0,050$  smatrana je statistički značajnom. Za statističku obradu podataka korišten je programski paket MedCalc® 11.3.1.0 (MedCalc, Ostend, Belgija).

#### 4. Rezultati

U istraživanoj populaciji hipertoničara sa simptomatskom PAB (Tablica 1) (prosječna dob 69 godina, 66% muškaraca, pedobrahijalni indeks 0,58) 18,8% bolesnika imalo je pozitivan barem jedan od voltažnih kriterija za hipertrofiju lijeve klijetke (HLK), a kriterije HLK udružene sa znakovima opterećenja lijeve klijetke (eng. *left ventricular strain pattern*) imalo je 11,1% bolesnika. Pozitivan Framingham-ski bodovni sustav imalo je 7,6% bolesnika, a Perugia bodovni sustav 20,8% bolesnika.

Tijekom perioda praćenja  $36 \pm 16$  mjeseci ukupno je 49 (34%) bolesnika razvilo veliki kardiovaskularni događaj, od čega 20 bolesnika infarkt miokarda, 10 hitnih revaskularizacija, 9 moždani udar uz 10 smrtnih ishoda.

U univarijantnoj analizi polivaskularna bolest, šećerna bolest, broj antihipertenzivnih lijekova po bolesniku te bubrežna funkcija bili su značajno povezani s nepovoljnim ishodom (Tablica 2). Svi su istraživani elektrokardiografski kriteriji u univarijantnoj analizi bili signifikantno povezani s nastankom velikih kardiovaskularnih događaja (Tablica 2). Korigirani QT-interval ( $p=0,451$ ) kao ni trajanje QRS-kompleksa ( $p=0,138$ ), nisu se značajno razlikovali između istraživanih skupina bolesnika.

Nakon provedene multivarijantne analize samo su bubrežna funkcija, Framingham-ski bodovni sustav te voltažni kriteriji za HLK udruženi sa znakovima opterećenja lijeve klijetke bili nezavisno povezani s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodom (Tablica 2). Krivulje preživljenja (Kaplan-Meier) pokazale su signifikantno te relativno rano razdvajanje ovisno o prisutnim elektrokardiografskim kriterijima za HLK tijekom perioda praćenja bolesnika (log-rank test redom za: HLK  $p=0,047$ ; HLK + opterećenje lijeve klijetke  $p=0,002$ ; Framingham zbroj  $p=0,021$ ; Perugia zbroj  $p=0,052$ ) (Slika 1-4).

**Tablica 1.** Osnovne karakteristike 144 hipertenzivna bolesnika sa simptomatskom perifernom arterijskom bolesti

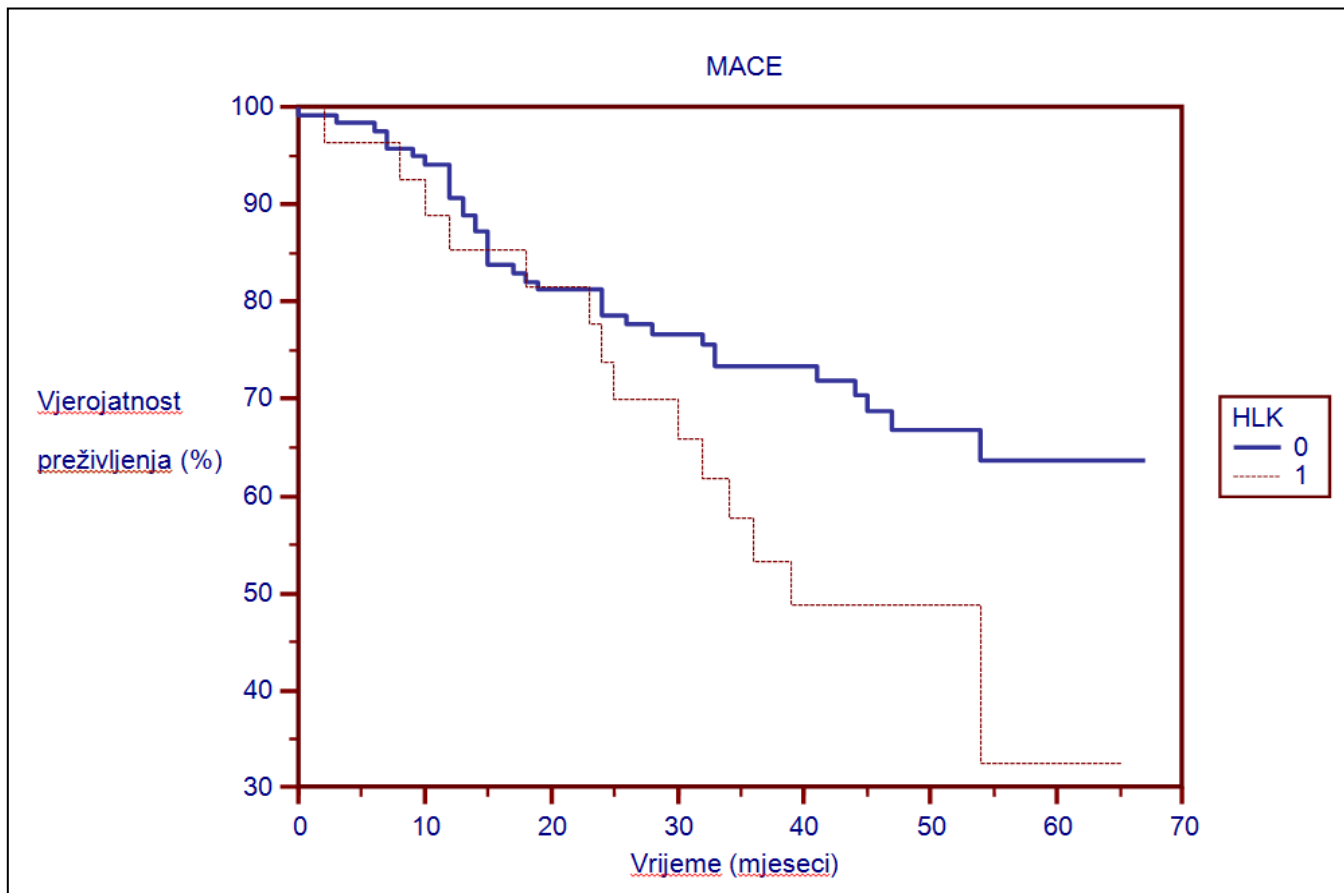
Karakteristike	
Dob (godine)*	69 (61-76)
Muški spol, n (%)	95 (66)
Pedobrahijalni indeks †	0,58 ± 0,14
Sistolički krvni tlak (mmHg)*	140 (130-160)
Dijastolički krvni tlak (mmHg)*	80 (80-90)
Srčana frekvencija (udaraca/min)*	73 ± 11
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )*	27,4 ± 3,9
Šećerna bolest, n (%)	75 (52)
Pušenje, n (%)	82 (59)
Dislipidemija, n (%)	118 (83)
Polivaskularna bolest, n (%)	60 (42)
Kritična ishemija ekstremiteta , n (%)	37 (26)
Procjenjena glomerularna filtracija (mL/min)†	66 ± 19
Istisna frakcija lijeve klijetke (%) †	57,0 ± 5,5
Terapija statinima, n (%)	100 (70)
Antitrombotska terapija , n (%)	137 (95)
Broj antihipertenziva po bolesniku	2 (1-3)
QTc (ms)†	428 ± 34
QRS (ms)†	93 ± 17

\*Medijan (interkvartilni raspon); †Srednja vrijednost ± standardna devijacija

**Tablica 2.** Univarijatna i multivarijatna Cox-ova regresijska analiza za nastanak velikih kardiovaskularnih događaja.

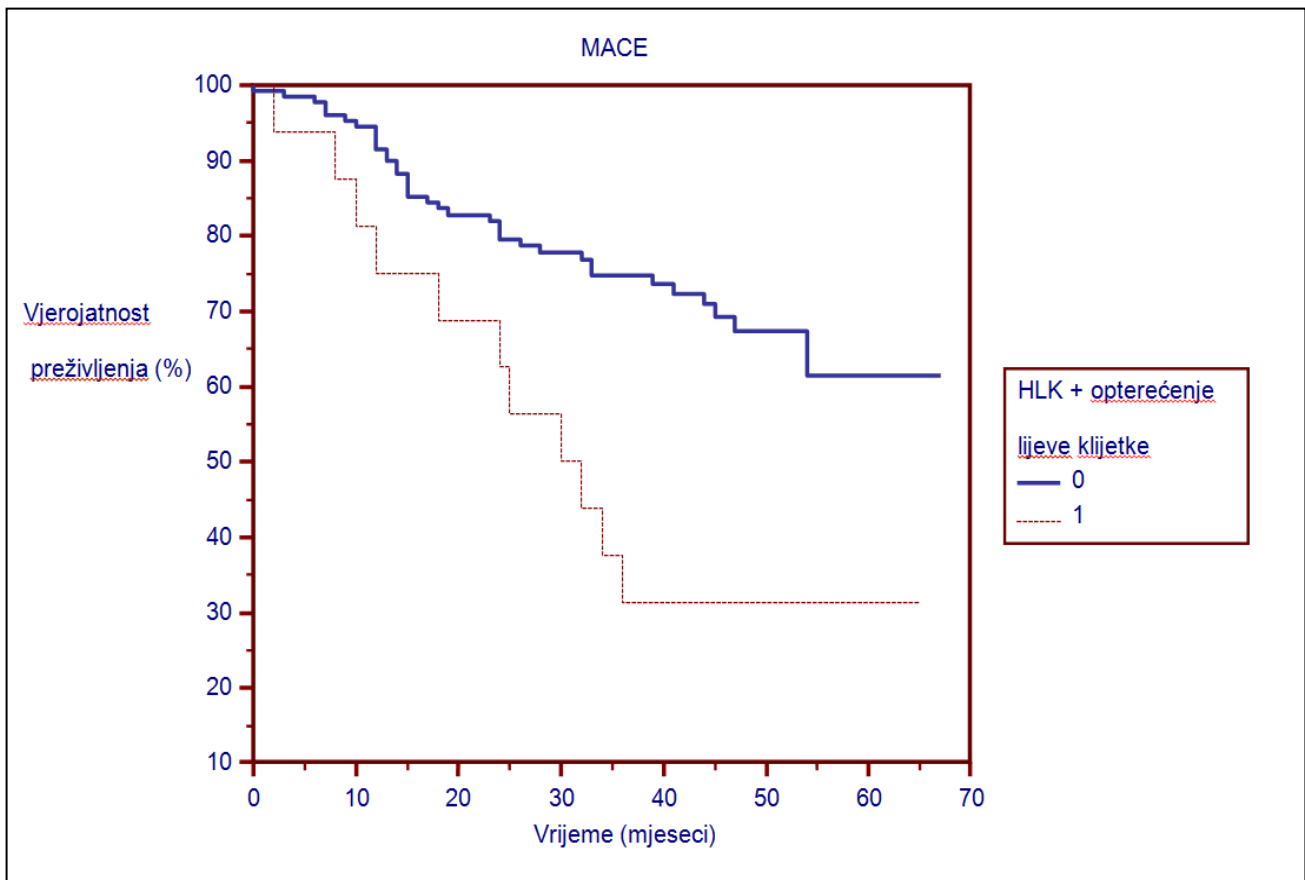
Varijable	Univarijatna analiza		Multivarijatna analiza	
	HR (95% CI)	<i>P</i>	HR (95% CI)	<i>P</i>
Dob	1,030 (0,997-1,062)	0,076	-	
Ženski spol	1,026 (0,571-1,843)	0,932	-	
Šećerna bolest	1,983 (1,110-3,543)	0,021	-	
Kritična ishemija	1,491 (0,813- 2,734)	0,199	-	
Polivaskularna bolest	1,896 (1,083-3,318)	0,026	-	
eGFR (ml/min)	0,978 (0,962-0,994)	0,006	0,979 (0,965-0,994)	0,006
Broj antihipertenziva	1,297 (1,031-1,631)	0,027	-	
HLK	1,850 (0,998- 3,431)	0,052	-	
HLK + opterećenje lijeve klijetke	2,733 (1,401-5,331)	0,003	2,876 (1,463-5,653)	0,002
Framingham zbroj	2,479 (1,116-5,505)	0,027	2,698 (1,205-6,041)	0,016
Perugia zbroj	1,829 (0,985-3,396)	0,057	-	

\*HR – omjer rizika; CI – interval pouzdanosti; eGFR – procijenjena glomerularna filtracija; HLK – hipertrofija lijeve klijetke.

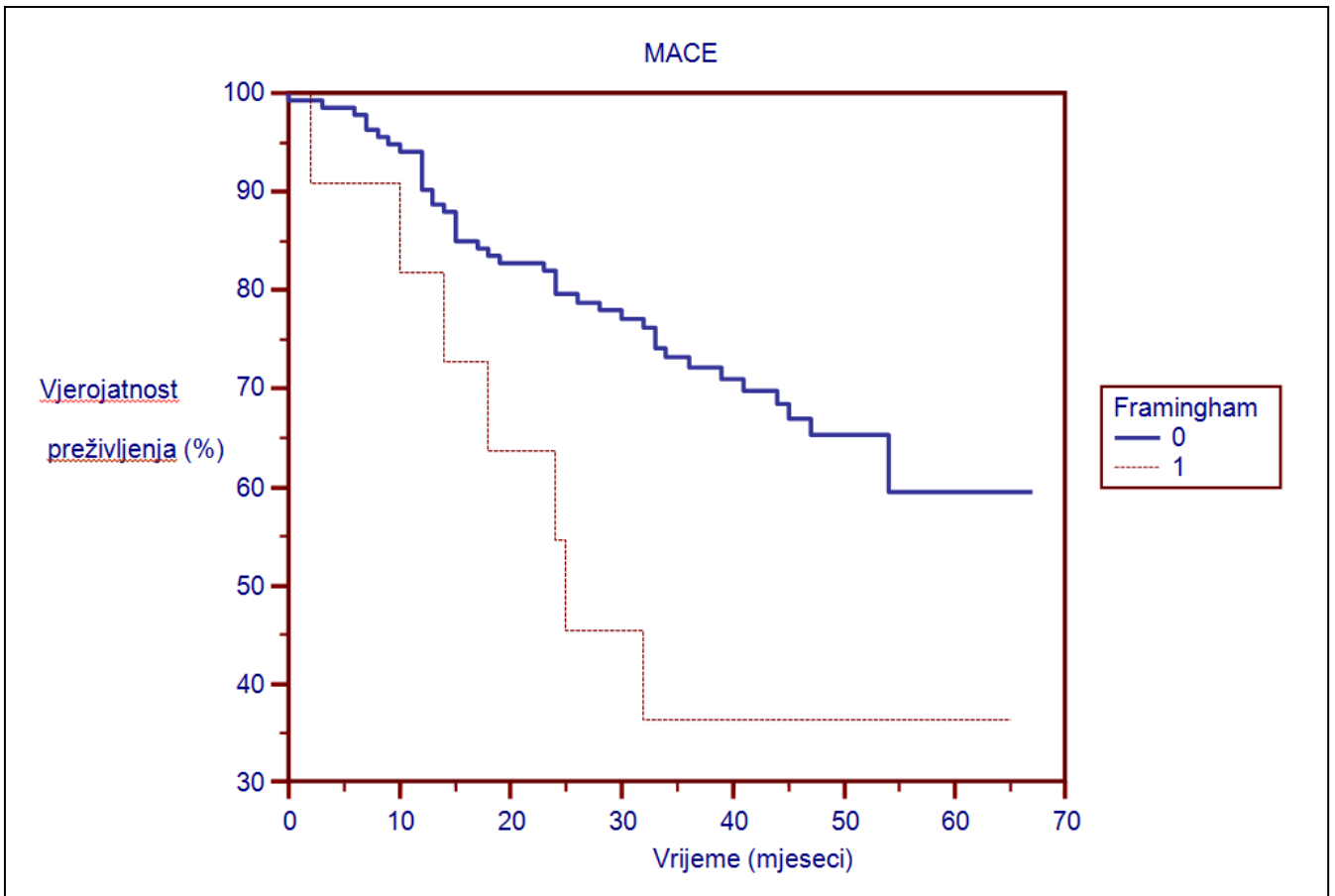


**Slika 1.** Krivulje preživljenja 144 hipertenzivnih bolesnika sa simptomatskom PAB ovisno o prisutnosti voltažnih kriterija za HLK

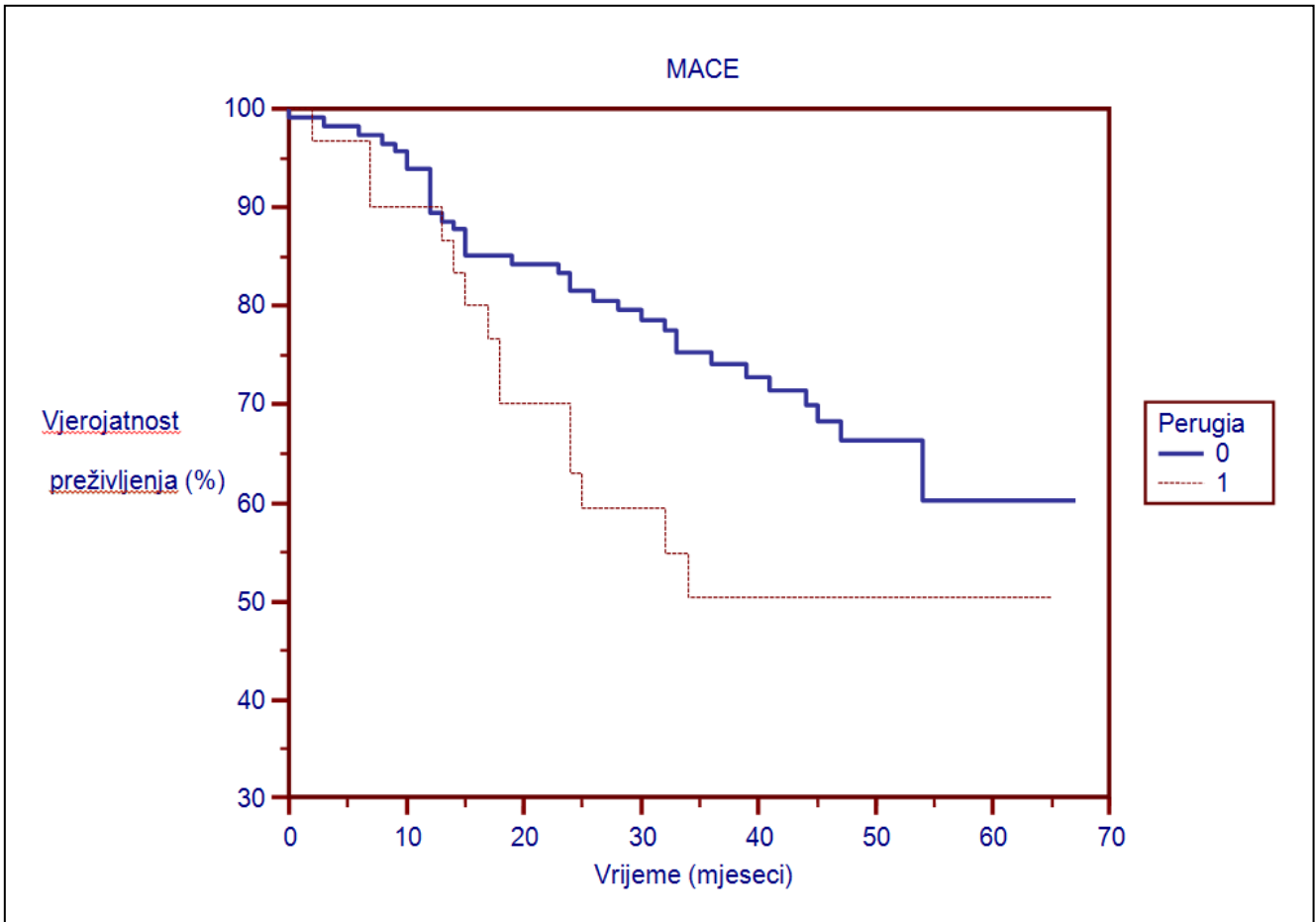




**Slika 2.** Krivulje preživljenja 144 hipertenzivnih bolesnika sa simptomatskom PAB ovisno o prisutnosti voltažnih kriterija za HLK i opterećenja lijeve klijetke



**Slika 3.** Krivulje preživljenja 144 hipertenzivnih bolesnika sa simptomatskom PAB ovisno o prisutnosti pozitivnih kriterija za Framingham-ski bodovni sustav



**Slika 4.** Krivulje preživljenja 144 hipertenzivnih bolesnika sa simptomatskom PAB ovisno o prisutnosti pozitivnih kriterija za Perugia bodovni sustav

## 5. Rasprava

Provedenom studijom istražena je prognostička uloga elektrokardiografski utvrđene HLK kao pretkazatelja budućeg nepovoljnog kardiovaskularnog ishoda u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Bubrežna funkcija, Framingham-ski bodovni sustav te voltažni kriteriji za HLK udruženi sa znakovima opterećenja lijeve klijetke bili su nezavisno povezani s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodom u istraživanoj populaciji.

PAB je jedna od najčešćih manifestacija ateroskleroze koja je povezana s visokim rizikom za nastanak budućih nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Prevalencija PAB, a ujedno i njenih komplikacija, u općoj je populaciji u kontinuiranom porastu. Bolesnici s PAB često imaju pridružene komorbiditete, uključivši koronarnu i/ili cerebrovaskularnu bolest. Dostupnost, prihvatljiva cijena i jednostavnost primjene, učinili su elektrokardiografiju jednom od najučestalije korištenih dijagnostičkih metoda kako općenito, tako i u istraživanoj populaciji bolesnika.

Epidemiološke studije pokazale su visoku prevalenciju arterijske hipertenzije u bolesnika s PAB uz vrlo često prisutan elektrokardiografski nalaz HLK. Učestalost HLK povećava se s ozbiljnošću PAB koja korelira s vrijednostima PBI-a. HLK ukazuje na povišen rizik budućeg nepovoljnog kardiovaskularnog događaja što je dosada i potvrđeno u populacijama bolesnika s cerebrovaskularnom bolesti, koronarnom bolesti i hipertenzijom visokog rizika.

Rezultati studije Framingham, provedene na populaciji bolesnika srednje životne dobi, ukazali su na povezanost HLK sa tri do osam puta većim rizikom fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, u odnosu na zdravu populaciju iste dobi (25). Kohortna studija MINACOR dokazala je da hipertoničari s elektrokardiografskim kriterijima HLK imaju gotovo tri puta veći rizik kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u odnosu na hipertoničare bez znakova HLK na elektrokardiogramu (26). Studija LIFE (Losartan Intervention For End point), provedena na populaciji bolesnika s elektrokardiografski utvrđenom HLK i opterećenjem lijeve klijetke, dokazala je pet puta veću incidenciju velikih kardiovaskularnih događaja u istraživanoj skupini, ukoliko oni, uz navedeno, imaju i konkomitantnu koronarnu bolest u odnosu na zdravu populaciju iste dobi i spola (19). Retrospektivna studija N. Misumida i suradnika iz 2016.godine provedena na 406 bolesnika s anamnezom infarkta miokarda bez ST elevacije pokazala je da je

elektrokardiografski utvrđena HLK (pomoću Sokolow-Lyon i Cornell voltažnih kriterija) nezavisni prediktor nesignifikantne koronarne bolesti (27).

U provedenoj studiji analizirali smo voltažne elektrokardiografske kriterije (Cornell, Sokolow- Lyon i Gubner-Underleider), elektrokardiografske produkte (Cornell i Sokolow-Lyon produkt), elektrokardiografske bodovne sustave (Romhilt-Estes, Framingham i Perugia), opterećenja lijeve klijetke i Cornellov indeks s obzirom na njihovu ulogu kao pretkazatelja neželjenog ishoda. Prema našim saznanjima, elektrokardiografski utvrđena HLK te kombinacija opterećenja lijeve klijetke i HLK u procjeni rizika za nastanak velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja u populaciji bolesnika sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke dosada nije istraživana.

Osnovna limitacija ovog istraživanja je činjenica da je ono retrospektivno. Također, dio bolesnika izgubio se tijekom perioda praćenja te stoga nisu mogli biti uključeni u statističku analizu.

## **6. Zaključci**

Bolesnici s PAB imaju povećani rizik od nastanka velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja i veći rizik od smrti općenito u odnosu na opću populaciju (28). Unatoč visokoj incidenciji kardiovaskularnih događaja, bolesnicima s PAB se dijagnoza i dalje ne postavlja dovoljno rano i bolest nije tretirana na primjeren način. Stoga je otkrivanje bolesti u ranoj fazi, rano započeta terapija, modifikacija čimbenika rizika i pravovremeno pronalaženje prognostičkih faktora od iznimne vrijednosti. Zaključno, studija je potvrdila prognostičku vrijednost elektrokardiografskih kriterija za dijagnozu HLK u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke. Naši podaci pokazuju da su elektrokardiografski bodovni sustav Framingham te kombinacija kriterija za HLK i opterećenje lijeve klijetke nezavisni pretkazatelji za pojavu velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja u istraživanoj skupini bolesnika.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. M. Vrsaloviću koji me je od samog početka ideje stručno i savjesno vodio kroz cijeli ovaj projekt te svojim ogromnim iskustvom i znanjem usmjeravao kroz sve segmente projekta, kako u praktičnom tako i u teoretskom dijelu. Sudjelovanje u ovakvom projektu za jedno je nezamjenjivo iskustvo i zasigurno veliki poticaj za nove istraživačke izazove.

Također zahvaljujem Kseniji Vučur, dr.med. i Loreni Bosnar, kolegici s godine, koje su svoje dragocjeno vrijeme izdvojile kako bi mi svojim znanjem i do sada stečenim iskustvom pripomogle u stvaranju ovoga rada.

Zahvaljujem naravno i svojoj obitelji i dečku koji su me kontinuirano bodrili i poticali da ustrajem i težim novim uspjesima tokom ovih zanimljivih i izazovnih šest godina studija. Hvala vam što ste bili tu kada je bilo teško i kad se činilo da ovome nikada neće doći kraj. Bez vas sve ovo nebi bilo moguće i zasigurno puno teže.

## 8. Popis literature

1. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-26.
2. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial indeks with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997;131:115–125.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113:e463–e654.
4. Sabouret P, Cacoub P, Dallongeville J, Krempf M, Mas JL, Pinel JF, et al. REACH: international prospective observational registry in patients at risk of atherothrombotic events. Results for the French arm at baseline and one year. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008;101:81-8.
5. van Kuijk JP, Flu WJ, Welten GM, Hoeks SE, Chonchol M, Vidakovic R, *et al.* Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease. *Eur Heart J.* 2010;31:992-9.
6. Suárez C, Zeymer U, Limbourg T, Baumgartner I, Cacoub P, Poldermans D, *et al.* Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry. *Vasc Med.* 2010;15:259-65.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33: Suppl1:S1-75.



8. European Stroke Organisation, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clément D, *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:2851-906.
9. Dormandy J, Heeck L, Vig S. The fate of patients with critical leg ischemia. *Semin Vasc Surg.* 1999;12:142-7.
10. Banfić Lj. Periferna arterijska bolest - nedovoljno prepoznat čimbenik ukupnog kardiovaskularnog rizika. *MEDIX.* 2010;87/88:133-139.
11. Gubner R, Ungerleider HE. Electrocardiographic criteria of left ventricular hypertrophy: factors determining the evolution of the electrocardiographic patterns in hypertrophy and bundle branch block. *Arch Intern Med.* 1943;72:196–206.
12. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J.* 1949;37:161– 86.
13. Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1968;75:752– 8.
14. 1993 Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med.* 1993;153:154–83.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, *et al.* Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:383-90.
16. Hsieh BP, Pham MX, Froelicher VF. Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2005;150:161-7.
17. Calderón A, Barrios V, Escobar C, Ferrer E, Barrios S, González-Pedel V, *et al.* Detection of left ventricular hypertrophy by different electrocardiographic criteria in clinical practice. Findings from the Sara study. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32:145-53.
18. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol.* 2014;47:630-5.
19. Okin PM, Devereux RB, Nieminen MS, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, *et al.* Relationship of the electrocardiographic strain pattern to left ventricular structure and

- function in hypertensive patients: the LIFE study. Losartan Intervention For End point. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:514-20.
20. Molloy TJ, Okin PM, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy by the simple QRS voltage-duration product. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:1180–6.
21. Wright GA, Ang DS, Stonebridge PA, Belch JJ, Struthers AD. Left ventricular hypertrophy is present in one-half of newly-diagnosed peripheral arterial disease patients. *J Hypertens.* 2007;25:463-9.
22. Sukhija R, Aronow WS, Kakar P, Levy JA, Lehrman SG, Babu S. Prevalence of echocardiographic left ventricular hypertrophy in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and peripheral arterial disease and in persons with systemic hypertension, coronary artery disease, and no peripheral arterial disease. *Am J Cardiol.* 2005;96:825-6.
23. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79:501-31.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, *et al.* 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press.* 2014;23:3-16.
25. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence and mortality in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1969;71:89–105.
26. Vinyoles E, Soldevila N, Torras J, Olona N, de la Figuera M. Prognostic value of non-specific ST-T changes and left ventricular hypertrophy electrocardiographic criteria in hypertensive patients: 16-year follow-up results from the MINACOR cohort. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:24.
27. Misumida N, Kobayashi A, Saeed M, Fox JT, Kanei Y. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy as a Predictor for Nonsignificant Coronary Artery Disease in

Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2016;67:27-33.

28. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4:101-6.

## 9. Sažetak

### **Prognostičko značenje elektrokardiografskih kriterija za hipertrofiju i opterećenje lijeve klijetke u hipertoničara sa simptomatskom perifernom arterijskom bolesti**

**Ana Bojko, Lorena Bosnar**

Periferna arterijska bolest (PAB) aterosklerotska je okluzivna bolest donjih ekstremiteta povezana s povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih događaja. Uloga elektrokardiografskih kriterija za HLK kao pretkazatelja lošijeg kardiovaskularnog ishoda u bolesnika s cerebrovaskularnom bolesti, koronarnom bolesti i hipertenzijom visokog rizika potvrđena je u brojnim studijama, no nije dosad istraživana u bolesnika s PAB. Retrospektivna studija provedena je na 144 bolesnika sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke (ejekcijska frakcija >50%) hospitalizirana na Klinici od siječnja 2010. do siječnja 2014. godine. Tijekom perioda praćenja od  $36 \pm 16$  mjeseci 49 (34%) bolesnika razvilo je veliki kardiovaskularni događaj. Svi su istraživani elektrokardiografski kriteriji u univarijantnoj analizi bili signifikantno povezani s nastankom velikih kardiovaskularnih događaja. Nakon multivarijantne analize samo su bubrežna funkcija (HR 0,979; 95% CI 0,965-0,994), Framingham-ski bodovni sustav (HR 2,698; 95% CI 1,205-6,041) te voltažni kriteriji za HLK udruženi sa znakovima opterećenja lijeve klijetke (HR 2,876; 95% CI 1,463-5,653) bili nezavisno povezani s nepovoljnim kardiovaskularnim ishodom. Zaključno, elektrokardiografski Framingham-ski bodovni sustav te kombinacija kriterija za HLK i opterećenje lijeve klijetke nezavisni su pretkazatelji povećanog rizika za pojavu velikog nepovoljnog kardiovaskularnog događaja u hipertoničara sa simptomatskom PAB i očuvanom sistoličkom funkcijom lijeve klijetke.

Ključne riječi: periferna arterijska bolest, elektrokardiografija, hipertrofija lijeve klijetke, opterećenje lijeve klijetke, kardiovaskularni ishod.

## **10. Summary**

### **Prognostic value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy and left ventricular strain in hypertensive patients with symptomatic peripheral artery disease**

**Ana Bojko, Lorena Bosnar**

Peripheral artery disease (PAD), an occlusive disease affecting lower extremities, is associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events (MACE). The value of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy (LVH) as a predictor of MACE has been confirmed in patients (pts) with cerebrovascular disease, coronary disease and high-risk hypertension, but hasn't yet been investigated in patients with PAD. The retrospective study was conducted on 144 pts with symptomatic PAD and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF >50%) at the University Hospital between January 2010 and January 2014. During median follow-up period of  $36 \pm 16$  months 49 (34%) pts experienced MACE. The univariate analysis showed that all of the investigated electrocardiographic criteria were significantly associated with the occurrence of MACE. After multivariate analysis only renal function (HR 0,979; 95% CI 0,965-0,994), Framingham criteria (HR 2,698; 95% CI 1,205-6,041) and voltage criteria for LVH combined with left ventricular strain (HR 2,876; 95% CI 1,463-5,653) were independently associated with adverse cardiovascular outcome. In conclusion, electrocardiographic Framingham criteria and the combination of both the criteria for LVH and left ventricular strain are independent predictors for the occurrence of MACE in hypertensive patients with symptomatic PAD and preserved left ventricular ejection fraction.

Key words: peripheral artery disease, electrocardiography, left ventricular hypertrophy, left ventricular strain, cardiovascular outcome

## **Životopis**

### **OSOBNI PODACI**

Ime i prezime: Ana Bojko

Datum i mjesto rođenja: 4. ožujak 1993., Zagreb

Adresa: Hercegovačka 98, Zagreb

Telefon: 091 5838544 ; e-mail: ana.bojko@hotmail.com

### **OBRAZOVANJE**

2011 – danas- Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu

2007 - 2011- XV. Gimnazija, Zagreb

1999- 2007 Osnovna Škola Pantovčak, Zagreb

2001- 2007 Glazbena škola Blagoje Bersa, Zagreb

### **AKTIVNOSTI**

2016. Dobitnica Rektorove nagrade za znanstveni rad

2015.- danas Voditelj ženske košarkaške sekcije Medicinskog fakulteta

2012. – danas Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2014.-2016. Asistent u Odboru za reproduktivno zdravlje uključujući AIDS, CroMSIC

2017. Bolničar na Sveučilišnom sportskom prvenstvu Zagreba

2014.-2016. Sudjelovala u CroMSIC-ovu projektu " Za sretno dijete"

2011. – danas članica SportMEF udruge i Košarkaške sekcije Medicinskog fakulteta

## VJEŠTINE

\* poznavanje rada na računalu (Microsoft Windows, Microsoft Office, Internet Aplikacije, osnove programiranja)

\* vozačka dozvola B kategorije

\* poznavanje engleskog (B2) i njemačkog jezika (B1), pasivno francuskog jezika (A2)

## HOBIJI I INTERESI:

\* košarka

\* pjevanje u zboru Capella Miercoles

\* Argentinski tango