

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Mr dr Milan Lović

Povezanost rane primarne perkutane  
koronarne intervencije sa mortalitetom i  
kvalitetom života bolesnika sa infarktom  
miokarda sa elevacijom ST segmenta

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Mr dr Milan Lović

Connetion of early primary perutaneous  
oronary intervention with mortality and  
quality of life of patients with myoardial  
infarction with ST segment elevation

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade 2018.

**MENTOR: Akademik. Prof. dr Miodrag Ostojić**, kardiolog, profesor emeritus na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

**ČLANOVI KOMISIJE:**

1. **Prof. dr Branko Beleslin**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Petar Otašević**, kardiolog, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Ivan Tasić**, kardiolog, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

*Na početku, želim da se od srca zahvalim:*

• *Mentoru, prof. dr Miodragu Ostojiću na istrajnosti i saradnji tokom izrade teze, na pruženoj mogućnosti da obavljam istraživanje na Klinici za Kardiologiju KC Srbije.*

• *Prof. dr Branku Beleslinu, na nesebično pruženoj pomoći i podršci.*

• *Prof. dr Petru Otaševiću, na podršci i stručnim savetima.*

*Prof. dr Ivanu Tasiću, na izuzetnom entuzijazmu i nesebičnoj podršci tokom izrade teze.*

*Prof. dr Ivani Nedeljković, na nesebičnoj pomoći i podršci tokom izrade teze.*

• *Mojim kolegama doktorima, medicinskim sestrama i tehničarima na Klinici za kardiologiju KCS, koji su mi pomagali prilikom skupljanja podataka.*

• *Poštovanim ispitanicima, koji su uzeli učešće u istraživanju.*

• *Porodici i prijateljima, koji su me podržavali u trenucima gubitka optimizma i entuzijazma.*

*Posvećeno Branku, Jeleni i dragim roditeljima*



## Sadržaj

SAŽETAK .....	
ABSTRACT.....	
1.UVOD.....	1
1.1.Epidemiologija.....	2
1.2. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda sa ST segment elevacijom.....	3
1.2.1.Vizualizacione metode za dijagnozu akutnog infarkta miokarda .....	5
1.3. Vreme do primene reperfuzione terapije .....	6
1.4. Prednost primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) u odnosu na fibrinolitičku terapiju .....	9
1.5. Kvalitet života .....	12
1.5.1. Pojam i definicija.....	13
1.5.2. Merenje kvaliteta života.....	13
1.5.3. Generički standardizovani upitnik SF-36 .....	14
2. CILJ RADA .....	15
CILJ RADA .....	16
3. METODOLOGIJA.....	17
4. REZULTATI .....	25
4.1. Opšte karakteristike .....	26
4.2. Način dolaska i vremenski intervali kašnjenja .....	29
4.3. Podaci dobijeni tokom intervencije.....	39
4.4. Podaci dobijeni tokom hospitalizacije.....	42
4.4. Mortalitet.....	42
4.5. Kardiovaskularna smrtnost.....	42
4.6. Pojava velikih kardiovaskularnih događaja .....	53
4.7. Kvalitet Života .....	57
5. DISKUSIJA.....	66
6. ZAKLJUČCI .....	85
7. LITERATURA.....	87

## SAŽETAK

Uvod: Primena reperfuzione terapije se preporučuje za pacijente sa infarktom miokarda sa ST segment elevacijom (STEMI), a vremenski interval kašnjenje sistema je predloženo kao merilo indeksa kvaliteta pružanja medicinske nege u lečenju pacijenata sa STEMI primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (pPCI). Međutim, posmatranje vremena od pojave simptoma do primene pPCI (ukupno ishemijsko vreme (TD)) je relevantnije, jer oštećenje miokarda počinje sa pojavom simptoma. Do sada nije sprovedena slična studija u Srbiji koja bi povezala TD sa lošim ishodima kod pacijenata sa STEMI lečenim pPCI.

Cilj: Ova studija je imala za cilj procenu ishoda i kvaliteta života kod pacijenata sa STEMI u odnosu na TD u dugoročnom praćenju.

Metode: Analizirali smo 507 pacijenata sa STEMI koji su lečeni primenom pPCI. Pacijenti su klasifikovani prema trajanju TD na pacijente kod kojih je intervencija primenjena u prva četiri sata od početka simptoma i pacijenata kod kojih je intervencija primenjena nakon četiri sata od početka simptoma. Tokom 48-mesečnog praćenja upoređivali smo osnovne karakteristike, kliničke nalaze, ishode i kvalitet života kod ovih pacijenata.

Rezultati: Pacijenti sa STEMI kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od početka simptoma imaju značajno veću incidencu dijabetes melitusa i zastupljenost ženskog pola u odnosu na pacijente kod kojih je pPCI primenjena u intervalu kraćem od 240 minuta. U ostalim demografskim, kliničkim i angiografskim varijablama nije bilo razlike. Četvorogodišnja opšta smrtnost u celoj grupi ispitanika je iznosila 18,74% (95 pacijenata), zabeležili smo značajne razlike u stopi smrtnosti između ispitivanih grupa (12,6% naspram 23,3%  $p = 0,002$ ). U multivarijantnoj analizi nakon prilagođavanja za druge faktore mortaliteta,  $TD > 240$  min. je ostao nezavisni prediktor mortaliteta (OR 2,087 95% CI (1.002-4.345)  $p = 0,049$ ) tokom praćenja. Osim TD, nezavisni prediktori za smrtnost su bili: dijabetes melitus, starost, trosudovna koronarna bolest, prethodna revaskularizacija i srčana insuficijencija (Killip $\geq$ 2). Nezavisni prediktori za kvalitet života povezan sa zdravljem su bili starost, pol, dijabetes melitus i arterijska hipertenzija. U našoj studiji TD nije bio povezan sa kvalitetom života.

Zaključak: kašnjenje sa primnom pPCI više od 240 minuta povezano je sa mortalitetom. Smanjenje totalnog ishemijskog vremena je presudno za pacijente sa STEMI lečenim pPCI. Povećani napor u organizaciji zbrinjavanja pacijenata sa STEMI su od suštinskog značaja za smanjenje kašnjenja sa primnom pPCI i povećanja efikasnosti primenjene terapije.

Ključne reči: primarna perkutana koronarna intervencija, STEMI, vreme od početka simptoma do primene pPCI, mortalitet.

## ABSTRACT

**Background:** Timely reperfusion therapy is recommended for patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI), and system delay has been proposed as a performance measure in treatment of patients with primary percutaneous coronary intervention (pPCI). However, focusing on the treatment delay (total ischemic time (TD)) is more relevant, since myocardial impairment starts with symptoms onset. No previous studies have demonstrated the association between TD and outcome in patients with STEMI treated with pPCI in Serbia.

**Objective:** This study aimed at evaluating long term outcomes and quality of life in patients with STEMI according to the TD.

**Methods:** We analyzed 507 patients with STEMI who were admitted for pPCI. The patients were classified according to the duration of TD into patients with symptom onset to balloon time less than 240 minutes and the patients who had the pPCI intervention four hours after the symptoms onset. During the 48-month follow up we compared baseline characteristics, clinical findings, outcomes and quality of life among these patients.

**Results:** Patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention with symptom onset to balloon time more than 240 minutes had higher incidence of diabetes mellitus and there were more patients of female sex compared to patients treated earlier. In other baseline and angiographic variables two groups were similar. Four year mortality in entire cohort was 18,74% (95 patients), and we recorded significant differences in mortality between groups (12,6% vs 23,3%  $p=0,002$ ). In multivariable analysis adjusted for other predictors for mortality,  $TD > 240$  min. was independent predictor for mortality (OR 2.087 95%CI(1.002-4.345)  $p=0,049$ ) during the follow up. Besides treatment delay, independent predictors for mortality were: diabetes mellitus, age, three vessel coronary artery disease, prior revascularization and heart failure (Killip $\geq$ 2). Independent predictors for HRQoL were age, sex, diabetes mellitus and arterial hypertension. TD was not associated with HRQoL.

**Conclusion:** More than 240 minutes treatment delay was associated with mortality. The reduction of treatment delay is crucial for patients with STEMI treated with pPCI. Joint actions in organization and care of patients with STEMI are essential to increase treatment efficacy and reduce adverse outcomes.

**Key words:** primary percutaneous coronary intervention, STEMI patients, treatment delay, mortality, quality of life

# 1 UVOD

Pod pojmom koronarne bolesti (KB) obično se podrazumeva proces ateroskleroze koji je zahvatio koronarne krvne sudove a čija klinička manifestacija može biti u vidu angine pectoris ili akutnog koronarnog sindroma (AKS). Perzistirajući bol u grudima je glavni simptom koji upućuje na moguću dijagnozu AKS ali se klasifikacija bolesnika bazira na osnovu elektrokardiograma (EKG). Bolesnici sa tipičnim perzistirajućim bolom u grudima koji traje više od 20 minuta, na osnovu EKG promena mogu se razvrstati u dve kategorije: 1. bolesnici sa tipičnim bolom u grudima i elevacijom ST segmenta na EKG pripadaju grupi AKS sa elevacijom ST segmenta odnosno infarktu miokarda sa ST elevacijom (STEMI). 2. bolesnici sa tipičnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST segmenta, obično sa depresijom ST segmenta ili inverzijom T talasa ili pak samo aplatiranim T talasom ili čak bez elektropatoloških promena u EKG pri prvoj prezentaciji, pripadaju grupi AKS bez elevacije ST segmenta (NSTEMI)<sup>1</sup>.

Na osnovu preporuka evropskog udruženja kardiologa (ESC) akutni infarkt miokarda je klasifikovan u različite tipove, prema patološkim, kliničkim i prognostičkim razlikama i različitim terapijskim strategijama<sup>2</sup>:

Tip 1: Spontani infarkt miokarda nastaje usled ruptуре aterosklerotskog plaka, njegove ulceracije, fissure, erozije ili disekcije i formiranja intraluminalnog tromba u jednoj ili više koronarnih arterija što dovodi do smanjenja protoka krvi u miokardu ili stvaranja distalnih tromboembolusa sa pratećom nekrozom miokarda, Pacijenti mogu imati tešku KB, ali ponekad se sreću i neobstruktivne lezije na koronarnim arterijama ili odsustvo KB.

Tip 2: Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže: označava oštećenje miokarda sa nekrozom u slučajevima kada drugi činioci osim KB dovode do neravnoteže između snabdevanja miokarda kiseonikom i/ili njegovih potreba, npr. koronarna endotelna disfunkcija, koronarni arterijski spazam, koronarni embolizam, tachy-brady aritmije, respiratorna insuficijencija, hipotenzija ili hipertenzija sa ili bez hipertrofije miokarda leve komore.

Tip 3: Infarkt miokarda koji dovodi do smrtnog ishoda kada vrednosti biomarkera nisu dostupne: Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali blok leve grane, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su uzeti uzorci krvi, pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera.

Tip 4a: Infarkt miokarda u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI): AIM u vezi sa PCI se arbitrarno definiše kao porast vrednosti cTn > 5x iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn (≤ 99. percentila URL) ili porast vrednosti cTn > 20% ako su početne vrednosti povišene ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni ili (I) simptomi koji upućuju na ishemiju miokarda ili (II) nove ishemijske promene u EKG-u ili novi BLG ili (III) angiografski gubitak otvorenosti glavne koronarne arterije ili bočne grane, ili dugotrajan usporen pro-

tok, ili no-reflow fenomen, ili embolizacija, ili (IV) imidžing dokaz za novostali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti.

Tip 4b: Infarkt miokarda u vezi sa trombozom stenta: AIM u vezi sa trombozom stenta otkriva se koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednosti iznad 99.percintila gornje referentne vrednosti (URL).

Tip 5. Infarkt miokarda u vezi sa koronarnim aortnim bypass graftom: AIM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom se arbitrarno definiše kao povišenje vrednosti srčanih biomarkera (>10 puta iznad 99.percintila gornje referentne vrednosti URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn ( $\leq$ 99. Percintila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni(I) novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane, ili (II)angiografksi dokumentovana novonastala okluzija grafta, ili native koronarne arterije ili (III)imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti zida srčane komore<sup>2</sup>.

## 1.1.Epidemiologija

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su i danas vodeći uzrok smrti u zemljama Evrope. Uprkos padu mortaliteta u mnogim zemljama posebno visoko razvijenim, one su još uvek odgovorne za preko četiri miliona smrti godišnje; blizu polovine svih smrtnih ishoda u evropskim zemljama<sup>3</sup>. Žene umiru više (2.2 miliona (55%)) nego muškarci (1.8 miliona (45%)), mada je kardiovaskularna smrt u starosti ispod 65 godina obično češća kod muškaraca (490000:19300)<sup>4</sup> Računa se da je 2015 godine od KB umrlo 8.8 miliona ljudi i da KB ostaje glavni uzrok umiranja širom svet<sup>5</sup>. Procena je da će do 2030 godine 23.6 miliona ljudi umreti od KVB<sup>6</sup>. Takođe procena je da će svaki šesti muškarac i svaka sedma žena umreti od akutnog infarkta miokarda (AIM)<sup>7</sup>.

Podaci iz različitih zemalja evropskog udruženja kardiologa (ESC) pokazuju na primer da je u Švedskoj incidencija STEMI 66 na milion stanovnika godišnje, sa slični podacima u Belgiji Češkoj Republici<sup>8</sup> i SAD<sup>9</sup>. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije i u Srbiji su KVB vodeći uzrok smrti sa 54.7% svih umrlih od toga od ishemijske bolesti srca je umrlo 22.6%<sup>10</sup>. STEMI je u Srbiji češći nego NSTEMI. Bolesnici sa STEMI imaju nešto veći hospitalni mortalitet (7% vs5%), ali nakon šest meseci mortalitet je veoma sličan u obe grupe bolesnika i u odnosu je 12% prema 13%<sup>1</sup>. Prema nacionalnim registrima zemalja evropske zajednice mortalitet neselektovanih bolesnika sa STEMI varira i kreće se između šest procenta i četrnest procenata<sup>11</sup>. Međutim neke novije studije ističu pad ranog i dugoročnog mortaliteta nakon STEMI zahvaljujući sve većoj primeni reperfuzionih terapija-primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI), najnovije antitrombolitičke terapije i sekundarne prevencije<sup>12</sup>. I pored navednih metoda u lečenju AKS prema podaci-

ma WHO Srbija je treća u svetu po oboljevanu i smrtnosti od KVB, a dominantno mesto među njima zauzima koronarna bolest<sup>5</sup>.

I pored napred navedenog o padu mortaliteta od STEMI mortalitet i dalje ostaje značajan sa prosečno 5% smrtnih ishoda unutar mesec dana<sup>13,14</sup>. Na ovako relativno visok stepen mortaliteta od STEMI imaju uticaja mnogobrojni faktori kao što su: godine starosti, vreme kašnjenja do intervencije, način lečenja, Killip klasa, ejekciona frakcija, šećerna bolest, bubrežna slabost, ekstenzivnost koronarne bolesti, istorija bolesti pre infarkta miokarda, što sve zahteva stalne napore za poboljšanje kvaliteta zbrinjavanja ove kategorije bolesnika<sup>15</sup>.

## 1.2. Dijagnoza akutnog infarkta miokarda sa ST segment elevacijom

Dijagnoza STEMI predominantno se zasniva na kliničkoj slici sa bolom u grudima koji traje duže od dvadeset minuta i karakterističnim promenama u ST-T segmentu na elektrokardiogramu (EKG). Međutim iako većina bolesnika dolazi sa bolom u grudima, simptomi i EKG promene ne moraju jasno ukazati na STEMI, pa su greške u postavljanju dijagnoze često uzrok odlaganju pravovremene primene reperfuzione terapije i povećanju mortaliteta<sup>19</sup>. AIM najčešće nastaje zapušenjem epikardne koronarne arterije usled stvaranja tromba na mestu rupture aterosklerotičnog plaka. U 75% slučajeva infarkt miokarda nastaje usled ruptуре ili erozije plaka na mestu umerenog suženja koronarne arterije, sa vazokonstrikcijom ili bez nje, uzrokujući iznenadno kritično smanjenje koronarne cirkulacije<sup>16-18</sup>. Kada dođe do pucanja fibrozne kape trombogeni materijal se oslobađa i dovodi do aktivacije, adhezije i agregacije trombocita, formiranja fibrina i stvaranja tromba. Zastoj i smanjenje koronarne cirkulacije dovodi do uvećanja i propagacije tromba u anterogradnom i retrogradnom smeru što dalje kompromituje koronarnu cirkulaciju. Uporedo sa trombozom aktivira se i proces lokalne trombolize, što dovodi do remodelovanja tromba i privremenog smanjenja opstrukcije sa perifernom embolizacijom. Usled toga dolazi do opstrukcije mikrocirkulacije koja je odgovorna za smanjenu efikasnost rane reperfuzione terapije uprkos otvaranju epikardne arterije. U STEMI-u tromb je bogat fibrinom i najčešće je potpuno okluzivan, dok je kod NSTEMI-a uglavnom trombocitni i delimično ili intermitetno okluzivan. U slučaju potpunog prestanka anterogradnog protoka nakon 15-20 minuta ishemijske počinje proces nekroze<sup>19</sup>.

Za dijagnozu STEMI stoje nam na raspolaganju sledeće dijagnostičke procedure: klinički simptomi (perzistirajući bol u grudima), EKG promene, markeri nekroze miokarda i vizualizacione metode (eho kardiografija, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija, snimanje uz upotrebu radionukleida).

Anginozni bol, odnosno bol u grudima je inicijalni simptom na osnovu koga se postavlja sumnja na nastanak AIM; podatak se dobija pri prvom medicinskom kontaktu (PMK) sa bolesnikom<sup>20</sup>. Bol u grudima na osnovu koga se postavlja sumnja na AIM je



perzistentan jak bol iza grudne kosti koji traje dvadeset minuta i više, i ne popušta na upotrebu nitroglicerina sa mogućom propagacijom prema vratu, donjoj vilici, levoj ruci ili pak epigastrijumu, često praćen hladnim preznjavanjem i sinkopom. Međutim kod nekih slučajeva bol ne mora biti jak pa se AIM manifestuje manje tipičnim simptomima kao osećajem mučnine, povraćanjem, malaksalošću, palpitacijama, osećajem nedostatka vazduha ili pak gubitkom svesti. Ovakvi atipični simptomi se češće javljaju kod osoba starije životne dobi, osoba ženskog pola ili pak dijabetičara. Registri pokazuju da se oko 30% pacijenata javlja sa atipičnim simptomima i oni se najčešće sa zakašnjenjem javljaju na lekarski pregled, tako da kod njih postoji produžen vremenski interval do PMK<sup>21</sup>.

Od pravovremeno postavljene dijagnoze STEMI zavisi i uspešno zbrinjavanje bolesnika. Stoga je veoma važno što pre početi EKG monitoring sa ciljem kašnjenja od  $\leq 10$  minuta od PMK i nastaviti serijsko snimanje EKG sve do transporta bolesnika u salu za kateterizaciju ili koronarnu jedinicu ako ne postoji mogućnost transporta u salu za kateterizaciju. Rani dvanestokanalni EKG monitoring je od značaja za postavljanja dijagnoze STEMI a i životno ugrožavajućih aritmija. Radna grupa evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje STEMI je dala preporuke za prepoznavanje STEMI na osnovu EKG snimanja<sup>22</sup>.

Čak i u ranoj fazi, na EKG se registruju promene koje ukazuju na akutnu ishemiju. Tipično kod AIM elevacija ST segmenta merena u J tački, postoji u dva susedna odvoda,  $\geq 0,25$  mV kod muškaraca starijih od 40 godina ili  $\geq 0,15$  mV kod žena u odvodima V2-V3 i/ili  $\geq 0,1$  mV u drugim odvodima (u odsustvu hipertrofije leve komore ili bloka leve grane)<sup>2</sup>. Kod pacijenata sa infarktom miokarda donjeg zida preporučuje se da se snime desni prekordijalni odvodi (V3R i V4R) u cilju evaluacije elevacije ST segmenta kako bi se dijagnostifikovao istovremeni infarkt desne komore<sup>2,23</sup>. Pored napred navedenog dijagnostički kriterijum za STEMI predstavlja depresija ST segmenta u odvodima V1-V3 koja upućuje na ishemiju miokarda, posebno kada je terminalni T talas pozitivan (ekvivalent ST elevaciji) i može biti potvrđena konkomitantnom elevacijom ST segmenta  $\geq 0,1$  mV zabeleženoj u odvodima V7-V92.

Postavljanje dijagnoze uz pomoć EKG može biti otežano u nekim slučajevima (blok leve grane, pacijenti sa ritmom komorskog pacemakera, pacijenti bez dijagnostifikovane elevacije ST segmenta ali sa simptomima ishemije, izolovani posteriorni infarkt miokarda, elevacija ST segmenta u odvodu aVR) tada je potrebno primeniti dopunske metode kao što su određivanje serumskih biomarkera oštećenja miokarda i primena vizuelizacionih metoda.

Biomarkeri oštećenja miokarda sa nekrozom mogu imati veliki značaj u dijagnozi AIM i važno je uzeti krv za serumske markere u akutnoj fazi ali nije potrebno čekati rezultate da bi se započela reperfuziona terapija. Troponin (T ili I) je biomarker izbora zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti za nekrozu miokarda, dakle uzorci krvi za određivanje troponina (cTn) bi trebalo uzeti odmah pri PMK a potom ponoviti za 3-6 časova.



Za postavljanje dijagnoze AIM potreban je porast i/ili pad najmanje jedne vrednosti iznad nivoa odlučivanja kada postoji visoka pre test verovatnoća. Akutni porast ili pad cTn je od značaja za razlikovanje porasta ili pada vrednosti cTn kod infarkta miokarda za razliku od hroničnog povećanja, čak visoke vrednosti cTn, kod strukturnih oboljenja srca (na primer srčana ili bubrežna slabost ili pak drugih oštećenja srčanog mišića u odsustvu ishemije)<sup>24</sup>. Povećana koncentracija cTn se definiše kao vrednost koja prevazilazi 99.percentila URL normalne referentne populacije. Vrednosti 99.percentila URL definisane su od proizvađača i za odlučivanje za dijagnozu infarkta miokarda mora biti određen za svaki specifičan esej sa odgovarajućom kontrolom kvaliteta u svakoj laboratoriji<sup>25</sup>.

Kriterijumi za porast cTn zavise od eseja; optimalna preciznost opisana kao koeficijent varijacije na 99.percentilu URL za svaki esej trebalo bi da bude definisana kao  $\leq 10\%$ <sup>26</sup>. Preporučuje se da se vrednosti izraze u nanogramima po litru (ng/L) ili pikogramima po mililitru (pg/ml). Određivanje vrednosti zavistno od pola se preporučuje za visoko senzitivne eseje troponina<sup>27</sup>; međutim dokazano je da izvesna stanja dovode do oštećenja miokarda praćena nekrozom i povećanim vrednostima troponina: srčana slabost, bubrežna slabost, miokarditis, tahi i bradiaritmije, plućna embolija ili pak uobičajne perkutane ili hirurške procedure. U ovim okolnostima neophodno je napraviti razliku u akutnom porastu ili padu cTn od hroničnih povećanja koja nemaju tendenciju akutnih promena.

Ukoliko eseji za određivanje cTn nisu dostupni najbolja alternativa je određivanje kreatinin kinaze (CK) ili izoenzima (CK-MB). Kao i u slučaju cTn povišenja vrednosti CK-MB se definišu iznad 99.percentila URL a koji je određen kao nivo odlučivanja za dijagnozu infarkta miokarda<sup>28</sup>.

### **1.2.1. Vizualizacione metode za dijagnozu akutnog infarkta miokarda**

Danas najčešće korišćene vizualizacione metode kod akutnog infarkta miokarda su ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, perfuzionna scintigrafija miokarda, jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija i nuklerana magnetna rezonanca. Postoji značajno preklapanje u mogućnostima svake od primenjenih tehnika, jer svaka može u većoj ili manjoj meri, da proceni vijabilnost miokarda, perfuziju i funkciju. Vizualizacione tehnike mogu biti korisne u dijagnostifikovanju AIM zbog njihove sposobnosti da otkriju abnormalnosti regionalne pokretljivosti zidova ili gubitak vijabilnog miokarda u prisustvu povišenih vrednosti srčanih biomarkera. Ukoliko iz nekog razloga biomarkeri nisu mogli biti urađeni ili su se njihove vrednosti normalizovale, demonstracija novog gubitka vijabilnosti miokarda u odsustvu neishemijskog uzroka zadovoljava kriterijume za AIM. Normalna funkcija i vijabilnost imaju veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost i praktično isključuju AIM<sup>29</sup>. Iz tog razloga, vizualizacione tehnike su korisne za ranu trijažu i hospitalizaciju pacijenata sa sumnjom na AIM. Međutim, ako su biomarkeri odre-

divani u odgovarajuće vreme i ako su vrednosti normalne, to isključuje AIM i preuzima primat u odnosu na vizualizacione tehnike.

Poremećaj regionalne pokretljivosti miokarda i njegovog debljanja mogu biti uzrokovani AIM ili jednim ili sa više drugih stanja uključujući prethodni infarkt, akutnu ishemiju, ošamućeni ili hibernirani miokard. Neishemijska stanja kao što su kardiomiopatije i zapaljenjski procesi ili infiltrativne bolesti takođe mogu dovesti do regionalnog gubitka vijabilnosti miokarda ili funkcionalnih abnormalnosti. Zbog toga, pozitivna prediktivna vrednost vizualizacionih tehnika u AIM nije visoka osim ukoliko možemo da isključimo ova stanja i ukoliko se otkrije novi poremećaj ili ako se može pretpostaviti da su nastala u drugim okolnostima.

Ehokardiografija omogućava procenu mnogih neishemijskih uzroka akutnog bola u grudima kao što su perimiokarditis, valvularne bolesti srca, kardiomiopatija, plućna embolija ili disekcija aorte<sup>30</sup>. Ehokardiografija predstavlja vizualizacionu tehniku izbora za otkrivanje komplikacija AIM, uključujući rupturu slobodnog zida komore, akutni interventrikularni septalni defekt i mitralnu regurgitaciju koja nastaje usled rupturu ili ishemije papilarnog mišića.

### **1.3. Vreme do primene reperfuzione terapije**

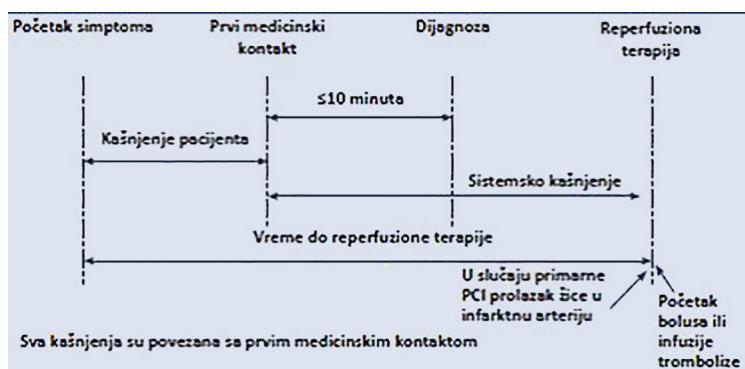
Rana primena reperfuzione terapije je glavni cilj lečenja bolesnika sa STEMI, jer pravovremenim uspostavljanjem koronarnog protoka smanjuje se veličina infarkta, poboljšava funkcija leve komore i povećava preživljavanje u kratkoročnom i dugoročnom periodu<sup>31-39</sup>. Brza obnova koronarnog krvnog protoka u STEMI ostaje zlatni standard u lečenju STEMI. I pPCI i fibrinolitička terapija (FT) su preporučene metode za lečenje STEMI od strane evropskog udruženja kardiologa<sup>40</sup>. Prema ovim preporukama indikacija za primenu jedne od ovih metoda je prisustvo elevacije ST segmenta ili novonastali blok leve grane na EKG-u kod svih bolesnika kod kojih vreme od početka simptoma nije duže od dvanest sati (klasa preporuka I, nivo dokaza A). Prema važećim preporukama ukoliko je vreme od pojave simptoma duže od dvanest sati, a znaci ishemije perzistiraju i dalje ili se registruje ponavljani anginozni bol ili EKG promene indikovana je primena reperfuzione terapije ali prevashodno pPCI (klasa preporuka I, nivo dokaza C). Međutim ako je bolesnik bez tegoba, klinički stabilan, a prošlo je više od dvanest sati od početka pojave simptoma primena pPCI spada u klasu II b preporuka, a nivo dokaza C. Međutim, potrebno je naglasiti da je maksimalna korist od ovih intervencija kada se one primene u najranijoj fazi<sup>41, 42</sup>. Kašnjenje u dijagnozi i lečenju STEMI se povezuje sa smanjenjem efekta pomenutog načina lečenja. Dakle prevencija kašnjenja je krucijalna kod bolesnika sa STEMI. Kašnjenje otpočinjanja lečenja je najlakše dostupan merljiv indeks kvaliteta nege STEMI. Stoga je redovno merenje i izveštavanje o vremenu kašnjenja značajno za dalje unapređenje siste-

ma nege pacijenata sa STEMI. Radi lakšeg praćenja vremensko kašnjenje je podeljeno na nekoliko komponenti:

a) kašnjenje pacijenta predstavlja vremenski period koji se odnosi na vreme koje protekne od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta i zavisi od subjektivnih i objektivnih faktora. Subjektivni faktori se odnose na bolesnika, lekara i organizaciju medicinske službe, a objektivni na veličinu infarkta, komorbiditete, faktore rizika, prethodnu koronarnu bolest i dr. Da bi se umanjilo kašnjenje pacijenta neophodno je upoznavanje stanovništva sa simptomima akutnog infarkta miokarda, kao i upoznavanje sa prednostima blagovremenog pozivanja servisa hitne medicinske pomoći (HMP). Vreme koje protekne od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta je duže kod žena, dijabetičara, starijih osoba i bolesnika sa nižim socijalnoekonomskim statusom i obrazovanjem<sup>43</sup>.

b) kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i postavljanje dijagnoze predstavlja indeks kvaliteta pružanja medicinske usluge. U bolnicama i centrima urgentne medicine koji učestvuju u zbrinjavanju STEMI pacijenata; ovo vreme bi trebalo da bude  $\leq 10$  minuta.

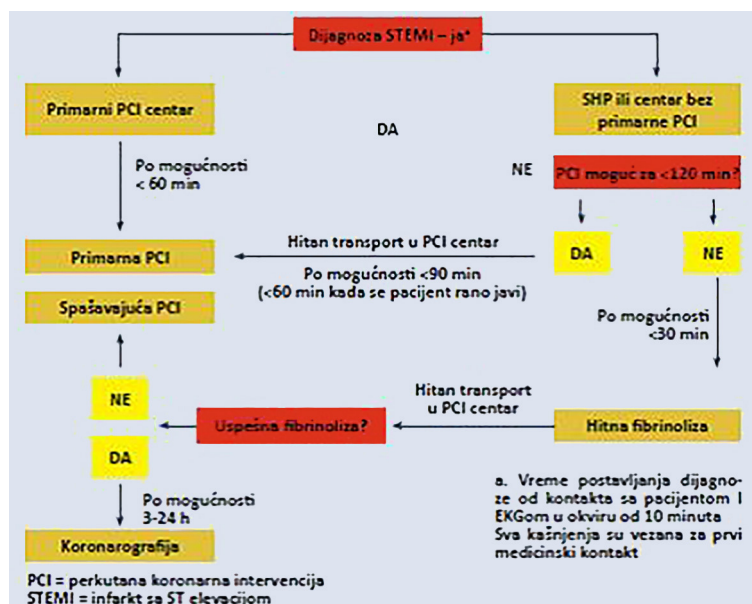
c) kašnjenje sistema predstavlja vremenski period od prvog medicinskog kontakta do primene reperfuzione terapije. Lakše ga je modifikovati organizacionim merama nego kašnjenje pacijenata. Prema mnogim autorima ono je pokazatelj kvaliteta usluge zdravstvenog sistema i prediktor je ishoda u STEMI-u (grafikon 1).



Grafikon 1. Komponente vremenskog kašnjenja kod STEMI pacijenata i idealni vremenski intervali za intervenciju. Pozajmljeno iz Preporuka za STEMI ESC: Eur Heart J 2012;33:2569–2619.

Vreme od prvog medicinskog kontakta do dolaska u medicinsku ustanovu odnosi se na kašnjenje u transportu bolesnika, dok vreme od dolaska u medicinsku ustanovu do primene pPCI može biti indikator kvaliteta organizacije medicinske službe u određenoj ustanovi, odnosno u određenoj zemlji. Veština i znanje lekara pri prvom medicinskom kontaktu sa bolesnikom kao i organizacija hitne medicinske pomoći utiču na procenu rizika za prognozu bolesnika, na vreme do primene reperfuzione terapije kao i na izbor reperfuzione terapije. Ako je izabrana reperfuziona terapija pPCI, cilj je da vreme od prvog medicinskog kontakta do postavljanje žice u infarktnu arteriju bude  $\leq 90$  minuta (a kod

visoko-rizičnih bolesnika sa velikim prednjim infarktom miokarda i kod onih koji stižu u prvih dva sata od početka simptoma treba da bude  $\leq 60$  minuta). Ukoliko bolesnik stigne direktno u PCI centar, cilj je da vreme od stizanja do plasiranja žice bude  $\leq 60$  minuta što zavisi od organizacije PCI centra. Ukoliko bolesnik nije u PCI centru a procenjeno vreme od prvog medicinskog kontakta do PCI centra bi bilo duže od 120 minuta treba odmah primeniti FT za  $\leq 30$  minuta a nakon toga potrebno je pacijenta transportovati u PCI centar gde PCI treba uraditi za 3-24 sata (grafikon 2)<sup>40</sup>.



Grafikon 2. Prehospitalno i hospitalno lečenje, strategija za izbor reperfuzione terapije od prvog medicinskog kontakta. Pozajmljeno iz Preporuka za STEMI ESC: Eur Heart J 2012;33:2569–2619.

Često je vreme od dolaska u medicinsku ustanovu do dilatacije koronarne arterije balonom, odnosno postizanja reperfuzije primarnom PCI, u rutinskoj praksi duže u odnosu na randomizovane, kontrolisane studije. Mnogi bolesnici se zbog pPCI moraju transportovati u drugu bolnicu što dodatno odlaže reperfuziju<sup>44</sup>. I u najrazvijenijim zemljama samo je nekoliko bolnica u kojima je primena brze pPCI moguća svakodnevno, tokom 24h<sup>45</sup>. U ranijem periodu, pre 5-10 godina se pPCI i u najrazvijenijim zemljama mogla postići za 120 minuta od početka bola u 12% ustanova<sup>46</sup>, međutim poslednjih godina je zabeležen značajan napredak<sup>47,48</sup>.

U našoj zemlji, obzirom na nedovoljnu prosvetćenost stanovništva i kasno javljanje HMP od trenutka kada simptomi počnu, nizak stepen ekonomskog razvoja, pa samim tim, i nedovoljan broj PCI centara koji rade 24h/7 dana u nedelji, kao i ponekad, nedovoljna snadbevenost HMP i koronarnih jedinica odgovarajućom opremom, lekovima i ponekad stručnim kadrom, vreme do postavljanja dijagnoze, a naročito primene reperfuzione terapije nije uvek u skladu sa važećim preporukama.

## 1.4. Prednost primarne perkutane koronarne intervencije u odnosu na fibrinolitičku terapiju

Kod pacijenata sa kliničkom slikom STEMI-ja u okviru 12 sati od početka simptoma sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim blokom leve grane indikovano je što pre primeniti ranu mehaničku PCI ili farmakološku reperfuziju. Cilj reperfuzione terapije u STEMI je da se postigne rani, potpuni i održivi protok u infarktnoj arteriji, a obe i pPCI i FT ne ispunjavaju uvek ove ciljeve. Bolesnici koji su lečeni FT imali su bolje preživljavanje i bolji dugoročni ishod u odnosu na klasičnu terapiju bez reperfuzije<sup>44</sup>, a bolje preživljavanje je bilo vidljivo kod bolesnika sa očuvanom funkcijom leve komore i koronarnim protokom<sup>49</sup>.

Odluka o izboru jedne ili druge reperfuzione terapije je uslovljena u najvećem delu vremenom koje protekne od početka bola do dolaska u medicinsku ustanovu<sup>50</sup>. Oba oblika reperfuzione terapije ispunjavaju neke, ali ne uvek sve prethodno navedene ciljeve<sup>51</sup>. Prednost FT je rano započinjanje terapije, ali potpun protok kroz koronarnu arteriju (TIMI 3 protok) se uspostavlja samo u 50-60% slučajeva. U pPCI se u većem procentu ispunjava TIMI 3 protok, ali često se sa početkom primene pPCI zbog tehničkih mogućnosti odlaže, odnosno na nju se mora sačekati, ukoliko je bolesnik na lečenju u centru gde nije dostupna sala za kateterizaciju, odnosno pPCI.

U nekoliko randomizovanih kliničkih studija, koje su poredile hospitalno ordiniranje fibrinolitičke terapije i pPCI su pokazale da je pPCI superiornija u odnosu na hospitalnu fibrinolizu<sup>52-54</sup>. DANAMI je prva studija koja je pokazala veću korist od invazivne strategije lečenja kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (perkutanu koronarnu intervenciju ili aortokoronarni bajpas (CABG) jer takva vrsta lečenja smanjuje pojavu reinfarkta, teškog oblika angine pektoris i ponovnu hospitalizaciju<sup>55,56</sup>. Nakon ove, PRAG 2 studija potvrđuje da pPCI više smanjuje mortalitet ako se primeni kod bolesnika sa STEMI kod kojih simptomi traju duže od tri sata, dok mortalitet nije različit između dve reperfuzione terapije ako simptomi traju do tri sata<sup>56,57</sup>.

Efikasnost reperfuzije je veća primenom pPCI u odnosu na FT jer više smanjuje mortalitet, pojavu reinfarkta, reokluziju infarktne arterije i ponavljane ishemije, a manje dovodi do komplikacija npr. intrakranijalnog krvarenja kada se primeni na vreme i u specijalizovanim centrima<sup>58</sup>, ali i njena primena ima određena ograničenja pre svega zbog udaljenosti i ograničenog broja centara gde se radi pPCI<sup>58,59</sup>. Za razliku od pPCI, FT terapija može da se započne već pri prvom medicinskom kontaktu, u kući pacijenta, u službi hitne medicinske pomoći ili u prijemnoj službi ukoliko za to postoje neophodni uslovi<sup>59</sup>. Međutim, potpuna reperfuzija u infarktnoj arteriji se pri primeni FT, kao što je rečeno uspostavlja samo kod 50-60% slučajeva, dok je taj procenat mnogo veći u primeni pPCI i iznosi do 90%<sup>60</sup>. U randomizovanim studijama, prednost koju pPCI ima nad FT terapijom u odnosu na mortalitet se poništava ako se vreme do primene pPCI produžava na više od 60 minuta. To vreme

se takođe definiše kao vremenski prozor i predstavlja vreme ishemije koje se produžava ukoliko bolesnik ne bi bio odmah lečen FT već bi čekao na pPCI<sup>61, 62</sup>. Na osnovu nekoliko dosadašnjih studija vreme do primene reperfuzione terapije može biti od ključnog i većeg značaja nego tip reperfuzione terapije<sup>63</sup>. Međutim, pokazano je da je prekretnica prednosti pPCI nad FT do dva sata, ali definitivno dužinu trajanja „vremenskog prozora“ i ukupnog ishemijskog vremena od početka simptoma do primene reperfuzione terapije, prema većini savremenih studija, treba razmatrati za svakog pacijenta posebno. To je neophodno jer se efikasnost pPCI nad FT gubi ukoliko je centar za pPCI udaljen, pa je vreme čekanja na intervenciju u tim slučajevima mnogo duže<sup>64</sup>.

U CAPTIM studiji upoređivana je primena pPCI ili ordiniranje FT prehospitalno, a zatim primena PCI u najbližem PCI centru na 840 randomizovanih pacijenata unutar šest sati od početka STEMI. Ova studija nije pokazala prednost invazivne strategije u odnosu na prehospitalnu FT kada su se posmatrali smrtni ishod, ponavljane ishemije i infarkt za 30 dana. U pPCI grupi je pokazan porast kardiogenog šoka, što se može objasniti većim odlaganjem sa započinjanjem terapije (190 vs 130 minuta). Strategija za prehospitalnu fibrinolitičku terapiju i transport u najbliži PCI centar je jako značajna obzirom da više od 50% bolesnika bude primljeno u centar bez mogućnosti za pPCI i obzirom da se intrahospitalni mortalitet povećava ako je „door to balloon“ vreme tj. vreme od vrata do dilatacije koronarne arterije balonom  $\geq$  dva sata. U petogodišnjem praćenju za pacijente koji su lečeni pre-hospitalnom FT je mortalitet bio manji u odnosu na pPCI (5.8 vs 11.1%,  $p=0.04$ )<sup>65-66</sup>.

Odluka o izboru jedne ili druge reperfuzione terapije je takođe analizirana u randomizovanoj STREAM studiji. U analizu su ušli bolesnici čije je vreme kašnjenja bilo manje od tri sata i kojima primena pPCI nije bila moguća unutar 60 minuta od prvog medicinskog kontakta (PMK). Bolesnici su randomizovani da dobiju prehospitalnu FT ili idu na pPCI. Pokazano je da nije bilo razlike u 30-dnevnoj pojavi velikih kardiovaskularnih događaja definisanih kao smrtni ishod, šok, kongestivna srčana insuficijencija ili reinfarkt između dve posmatrane terapijske grupe bolesnika<sup>67</sup>. Ovaj rezultat je pogotovo značajan u sredinama gde su primarni PCI centri udaljeni od medicinskih ustanova gde se bolesnici prvo javljaju na lečenje. Ipak, ograničenje ove studije je što su uključeni samo bolesnici sa STEMI koji nisu bili u mogućnosti da unutar 60 minuta posle prvog medicinskog kontakta idu na pPCI, pa u analizu nisu ušli bolesnici koji su lečeni pPCI za 60 minuta od prvog medicinskog kontakta i oni koji su stizali u bolnicu za više od tri sata od početka simptoma<sup>67</sup>.

Prema studijama koje su objavljene u poslednjih deset godina izbor reperfuzione terapije FT ili pPCI ne treba da se bazira samo na vremenu koje bi proteklo od početka simptoma do primene jedne ili druge reperfuzione terapije. Smatra se da izbor vrste terapije treba razmatrati za svakog pacijenta ponaosob<sup>37</sup>. U obzir treba uzeti faktore, kao lokalizaciju infarkta miokarda, godine starosti, faktore rizika za koronarnu bolest, komorbiditete



i pre odluke o vrsti reperfuzione terapije razmotriti koliko bi bolesnik trebao da sačeka da bi dobio FT, a koliko bi vreme trebalo da prođe da dobije pPCI. Prednost pPCI terapije u odnosu na FT se gubi ako bolesnik nije u ustanovi gde bi mogao da dobije pPCI, ako je potrebno da se transportuje u PCI centar. Primena pPCI u odnosu na FT kod starijih bolesnika  $\geq 75$  godina izgleda, ima prednost jer u toku 30 dana smanjuje mortalitet, reinfarkt i šlog, ali je pokazano da je FT isto tako bezbedna terapija bez povećanog rizika za masivno krvarenje<sup>68</sup>. Kod bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom još uvek je prisutna nedovoljna primena pPCI<sup>69</sup>. Procenat primene reperfuzione terapije kod visoko rizičnih bolesnika može da zavisi od nivoa ekonomskog razvoja neke zemlje, odnosno tehničkih mogućnosti za njenu primenu.

Prema dosadašnjim studijama, prednost pPCI u odnosu na FT, zapravo, najviše zavisi od lokalizacije i veličine infarkta, rizika od krvarenja, od procene rizika bolesnika, od godina starosti, komorbiditeta, prethodne koronarne bolesti i sl.<sup>70-72</sup>. Međutim, primena reperfuzione terapije zavisi od nivoa ekonomskog razvoja zemlje, odnosno tehničkih mogućnosti i organizacije zdravstvenog sistema za njenu primenu<sup>73,74</sup>. STREAM studija jasno pokazuje optimalnu strategiju za primenu reperfuzione terapije, odnosno da je prehospitalna FT razumna alternativa primarnoj pPCI. Ovi rezultati su od najvećeg značaja za zemlje i regione gde pPCI nije dostupna za jedan sat od PMK. Međutim stopa intrakranijskog krvarenja (IKK) je kod bolesnika lečenih FT bila veća (1.0% vs. 0.2%,  $p=0.04$ ), pa je protokol modifikovan kada je postalo jasno da se IKK javlja kod bolesnika  $\geq 75$  godina. FT kod  $\geq 75$  godina je primenjena u  $\frac{1}{2}$  doze. U daljem praćenju nije bilo razlike u intrakranijskom krvarenju. Interventni kardiolozi smatraju da STREAM studija ima svoje nedostatke, jer je od njenog započinjanja došlo do značajnog napredka u oblasti pre i post-proceduralne pPCI<sup>67</sup>, što u ovoj studiji nije uzeto u obzir. Poboljšana je primena antikoagulantne i antiagregacione terapije<sup>74</sup>, a manuelna tromboaspiracija pre implantacije stenta ima obećavajući značaj na smanjenje mortaliteta<sup>75</sup>. Takođe, primena stentova sa lekom druge generacije (DES-II) povećava uspešnost pPCI u dugoročnom praćenju i može čak smanjiti stopu tromboze stentova u odnosu na DES prve generacije i metalne stentove<sup>76</sup>.

Poslednjih deset godina potpuno je jasno da je pPCI superiorna metoda u lečenju STEMI u odnosu na medikamentozno lečenje, uključujući i ono fibrinolizom, smanjujući kratkoročnu smrtnost, nefatalne reinfarkte, moždane udare ali i poboljšavajući dugoročne rezultate. Brza i održiva obnova koronarnog krvnog protoka pPCI ostaje zlatni standard u lečenju STEMI. Kako je veština intervencije poboljšana a vreme od door-to balloon time sve kraće, značajno je poboljšana redukcija morbiditeta i mortaliteta<sup>77,78</sup>.

Zdravstveni sistem, svih zemalja treba da bude prilagođen ovom algoritmu za lečenje STEMI, ali ponekad postoje praktične prepreke, kada pPCI nije moguće sprovesti, pogotovo u nerazvijenim zemljama (55). Smatra se da bi se nakon algoritma koji je zaključak

STREAM studije određeni propusti mogli izbeći u 2/3 slučajeva. U situacijama kada se u brzom odlučivanju za pPCI intervenciju previdi prava dijagnoza, kod atipične simptomatologije, kod bloka leve grane, kada se previde neki komorbiditeti koji mogu da fatalno ugroze pacijenta (ulkusna bolest, krvarenja, moždani udar), kada je potrebno razmotriti primenu hitne bajpas revaskularizacije ili nastavak dalje medikamentozne terapije, “vremenski prozor” može biti veoma važan.

## 1.5. Kvalitet života

Svetska zdravstvena organizacija definiše zdravlje ne samo kao odsustvo bolesti, već kao potpuno fizičko, psihičko i socijalno blagostanje. Ona je 1993.godine, u svom proglasu »Vizija zdravlja za sve«, definisala ideal zdravlja kao »Add years to life« ali i »Add life to years«, ukazujući da nije važno više samo trajanje života nego i kvalitet života<sup>80</sup>. Kvalitet života predstavlja nov instrument za merenje celokupnog zdravstvenog stanja pojedinca ali i određene populacije. G. Torrance smatra da se u proceni života bolesnika nakon dijagnoze bolesti i primenjene terapijske procedure koriste dve različita faktora: dužina života i kvalitet života i da su oba faktora nezavisna u proceni života nakon primenjene procedure<sup>81</sup>.

Brojne su kliničke metode procene funkcije kardiovaskularnog sistema, koje vrlo egzaktno, kvantitativno mere parametre funkcije kardiovaskularnog sistema. Međutim, često bolesnici sa istim objektivnim nalazima nemaju iste i subjektivne tegobe (fizičke, emocionalne i socijalne) do kojih bolest dovodi, a koje su važne za bolesnike u njihovom svakodnevnom životu<sup>82</sup>. Iz tog proizilazi potreba, kako bi se dobila kompletna slika zdravstvenog stanja obolelih, da se pored uobičajenih merenja sprovodi i merenje kvaliteta života u vezi sa zdravljem. Po mišljenju Raveckog DA i saradnika procene se ne smeju fokusirati u potpunosti i samo na oboleli organ ili sistem organa već moraju obuhvatiti i funkcionalne poremećaje (fizičke, emocionalne, socijalne) koje doživljavaju kao posledicu svoje bolesti i sa kojim se suočavaju sami bolesnici<sup>83</sup>. Konceptualni pristup koji se sve više koristi definiše kvalitet života putem bolesnikove procene njegovih sposobnosti u četiri oblasti: fizičkoj i profesionalnoj sposobnosti, psihičkom stanju, društvenim aktivnostima i interakcijama i somatskim senzacijama. U ovom slučaju bolesnik je sam sebi kontrola, a poređenje se vrši u odnosu na očekivane sposobnosti bolesnika. Shipper i saradnici definišu kvalitet života kao »lični doživljaj bolesnika o funkcionalnom uticaju bolesti i primenjene terapije na bolesnika«<sup>84</sup>.

Tokom poslednjih nekoliko godina kvalitet života postao je važan pokazatelj ukupnog benefita koji je pacijent dobio tokom različitih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Kod pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda uočeno je pogoršanje kvaliteta života. Ključne organizacije uključujući Američko udruženje kardiologa preporučuju ispitivanje kvaliteta života za pacijente koji su podvrgnuti lečenju kardiovaskularnog sistema<sup>85</sup>.



Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa, ocenu kvaliteta života treba takođe uključiti u procenu uspešnosti lečenja koje se primenjuje, osim simptomatskog poboljšanja, smanjenja angine pektoris i poboljšane tolerancije fizičkog napora kod koronarnih bolesnika. Brojne studije pokazuju da primena PCI kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom znatno smanjuje prisustvo simptoma, dok su stope preživljavanja porasle globalno<sup>86</sup>. S obzirom da se smrtnost STEMI pacijenata značajno smanjila u poslednjih par decenija, kvalitet života je postao sve značajniji kao mera ishoda kod STEMI pacijenata nakon pPCI. Poznato je da pPCI utiče na višestruke dimenzije života osoba uključujući fizičko, mentalno i socijalno zdravlje i time produžuje životni vek<sup>87</sup>.

### 1.5.1. Pojam i definicija

Prvi podaci o teorijskim postavkama merenja kvaliteta života (Quality of life - QoL) kao i merne skale opisane su krajem 19. veka 1854 godine<sup>88</sup>. Pojam »kvalitet života povezanog sa zdravljem (Health Related Quality of life - HRQoL)« nastao je kao posledica shvatanja da je zdravlje vrlo važan, ako ne i najvažniji uslov dobrog kvaliteta života<sup>89</sup>. Prva naučna istraživanja i razvoj mernih instrumenata sprovedena su u psihijatriji, od strane Terston i Likert u trećoj deceniji prošlog veka<sup>83</sup>. Od sedamdesetih godina prošlog veka došlo je do porasta interesovanja za kvalitet života u mnogim oblastima, a najveći doprinos u proučavanju kvaliteta života u koronarnoj bolesti dali su Herlitz J. i saradnici<sup>90, 91</sup>.

Grupa eksperata svetske zdravstvene organizacije nakon istraživanja o povezanosti zdravlja sa kvalitetom života u deset zemalja, je 1993 dala definiciju kvaliteta života koja se smatra najobuhvatnijom: „Kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinaca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima žive, kao i prema svojim ciljevima, očekivanjima, standardima i interesovanjima”. To je širok koncept koga čine fizičko zdravlje pojedinaca, psihološki status, materijalna nezavisnost, socijalni odnosi i njihovi odnosi prema značajnim karakteristikama spoljašnje sredine<sup>93</sup>. U terminološkom rečniku promocije zdravlja svetske zdravstvene organizacije iz 1998. godine, kvalitet života je opažanje individua da se njihove potrebe zadovoljavaju i da se oni ne odriču mogućnosti da dostignu sreću i ispunjenje, bez obzira na svoje fizičko stanje i socijalno-ekonomske uslove<sup>94</sup>. U najširem smislu kvalitet života je sve ono što život čini vrednim življenja. Korišćenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem je siguran put da se lečenje i evaluacija u kliničkoj praksi okrenu u većoj meri ka pacijentu kao ličnosti, a ne samo kao nosiocu bolesti, koja je u centru pažnje. Nemoguće je razdvojiti bolest od ličnog i socijalnog konteksta, a jedan od načina da se ti konteksti objektivizuju je procena kvaliteta života kroz različite dimenzije.

### 1.5.2. Merenje kvaliteta života

Kvalitet života se može procenjivati opštim zdravstvenim upitnicima za procenu kvaliteta života i upitnicima specifičnim za određena oboljenja. Tokom poslednjih godina

razvijen je veliki broj upitnika na osnovu kojih se može vrednovati kvalitet života<sup>83</sup>. Svaki od njih namenjen je za različite svrhe i ima tačno određene merne sposobnosti. Izbor instrumenta treba da odredi kliničar prema kliničkom studijskom problemu i mernim karakteristikama instrumenta. Upitnici o kvalitetu života su naučni instrumenti u kojima su delovi i moguće opcije odgovora odabrani i strogo standardizovani u postupku pretestiranja dobro poznatim psihometrijskim metodama. Zbog toga, svaka modifikacija može ozbiljno da poremeti merne sposobnosti i validnost instrumenta.

Jedan od najpouzdanijih je standardni upitnik SF-36. Upitnik SF-36 je generički upitnik čiju su pouzdanost potvrdili mnogi istraživači, a koji omogućava u poređivanje kvaliteta života kod različitih oboljenja i populacija. SF-36 kao generički opšti zdravstveni upitnik omogućava merenje oštećenja zdravlja isključivo sa stanovišta bolesnika. Njegova prednost u odnosu na upitnike specifične za oboljenja je u tome što je njegova ponovljivost i validnost verifikovana na različitim oboljenjima<sup>94</sup>.

### **1.5.3. Generički standardizovani upitnik SF-36**

Upitnik SF-36 je razvijen u Sjedinjenim Američkim Državama kasnih osamdesetih godina prošlog veka kao deo studije medicinskih ishoda (MOS - Medical Outcomes Study), longitudinalnog istraživanja samoprocene zdravstvenog stanja pacijenata sa različitim hroničnim stanjima<sup>95</sup>. Upitnik obezbeđuje prihvatljiv, psihometrijski ispravan i efikasan put merenja kvaliteta života sa pacijentovog gledišta putem odgovora na pitanja iz standardizovanog upitnika<sup>96</sup>. Upitnik SF-36 je konstruisan da izmeri osam najvažnijih zdravstvenih dimenzija primenom osam grupa pitanja. Grupe obuhvataju od dva do deset pitanja i uz svako pitanje ponuđene odgovore, koji se naknadno standardno obrađuju. Upitnik SF-36 ima 36 pitanja, koja su grupisana u osam dimenzija: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga i mentalno zdravlje.

2 CILJ RADA

## **CILJ RADA**

1. Odrediti uzroke koje su doveli do kašnjenja sa primenom pPCI.
2. Ispitati uticaj rane reperfuzije miokarda na mortalitet kod bolesnika sa STEMI tokom četvorogodišnjeg praćenja.
3. Ispitati uticaj rane reperfuzije na kvalitet života bolesnika sa STEMI nakon tri godine od intervencije.
4. Ispitati uticaj pojedinih faktora na mortalitet kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI u četvorogodišnjem praćenju.
5. Ispitati uticaj pojedinih faktora na kvalitet života bolesnika sa STEMI nakon tri godine od pPCI.

## 3 METODOLOGIJA

### 3.1 Studirana populacija i dizajn studije

Ipitivanje je sprovedeno u Sali za kateterizaciju srca Kliničkog centra Srbije i Koronarnoj jedinici klinike za kardiologiju Kliničkog Centra Srbije.

U periodu od decembra 2009 do juna 2010 u salu za kateterizaciju je upućeno 557 pacijenata sa kliničkim i EKG znacima STEMI radi izvođenja urgentne koronarografije i sledstvene perkutane koronarne intervencije na infarktnoj arteriji.

#### Primarna perkutana koronarna intervencija

Primarne perkutane koronarne intervencije kod bolesnika sa akutnim infarktom rađene su u sali za kateterizaciju srca Instituta za kardiovaskularne bolesti, Kliničkog centra Srbije. Posle standardne medikamentne pripreme sa Aspirinom (300 mg), Plavix (600 mg) pre pPCI, kod bolesnika je plasiran intraarterijski uvodnik veličine 6F ili 8F, a potom i odgovarajući kateter vodič veličine 6F ili 8F. Posle davanja intravenski heparina (70 IU x kg) i intrakoronarno nitroglicerina 200 µg učinjeni su dijagnostički angiogrami i pristupljeno je koronarnoj intervenciji na infarktnoj koronarnoj arteriji. Koronarne intervencije su vršene standardnom »monorail« tehnikom sa predilatacijom odgovarajućim balonom tamo gde je to smatrano neophodnim, a potom plasiranjem intrakoronarnog stenta.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su:

1. Prisustvo produženog tipičnog anginoznog bola u grudima u trajanju više od 20 minuta (ili ekvivalenta bola) ali manje od 12 časova;
2. Prisustvo tipičnih EKG promena za infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta  $\geq$  1mV trajanja dužeg od 0.08 s od J tačke u najmanje 2 susedna odvoda.
3. Davanje pismene saglasnosti od strane pacijenta da su upoznati sa svim komplikacijama i rizicima angioplastike, kao i prihvatanje za uključivanje u studiju.
4. Postojanje značajne koronarne bolesti koja je zahtevala pPCI sa ugradnjom stenta (ugradnjom endovaskularne proteze) u infarktnu arteriju.
5. Karakterističan rast kardiospecifičnih enzima najmanje 2 puta većih od referentnih vrednosti.

S druge strane, kriterijumi za isključivanje, odnosno ne uzimanje u obzir za dalje ispitivanje su bili sledeći:

1. Prisustvo produženog tipičnog anginoznog bola u grudima (ili ekvivalenta bola) u trajanju više od 12 časova;
2. Nemogućnost dobijanja pismene saglasnosti od strane pacijenta da su upoznati sa svim komplikacijama i rizicima angioplastike, kao i neprihvatanja učestvovanja u studiji.
3. Prethodna primena fibrinolitičke terapije.
4. Odsustvo značajne koronarne bolesti.
5. Prisustvo značajne koronarne bolesti srca koja zahteva hiruršku revaskularizaciju tako da pPCI sa ugradnjom stenta nije izvršena.

Na osnovu napred navedenih kriterijuma u našu studiju je uključen 531 bolesnik sa STEMI, kojima je urađena primarna perkutana koronarna intervencija u infarktu arteriju

i koji su zadovoljavali kriterijume za uključanje u studiju. Studija je prospektivna populacionog tipa sa unapred neograničenim brojem bolesnika sa STEMI, koji zadovoljavaju kriterijume za sprovođenje pPCI.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima utvrđenim u Helsinškoj deklaraciji i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Srbija kao obavezni postupak doktorske disertacije.

Tokom perioda praćenja, podaci su prikupljeni za 507 pacijenata dok je 24 pacijenta bilo nedostupno. Prema jedinstvenim matičnim brojevima pacijenti su bili živi ali nedostupni putem brojeva telefona ili adresa koje su dostavili po uključivanju u studiju.

S obzirom na postavljene ciljeve rada, dizajn studije kod bolesnika koji su ispunili osnovne kriterijume za uključivanje u studiju bio je sledeći:

- registrovanje kliničkih karakteristika bolesnika sa STEMI
- primarna perkutana koronarna intervencija
- ehokardiografski pregled nakon primarne PCI
- kliničko praćenje bolesnika nakon primarne PCI u trajanju od 48 meseci
- utvrđivanje kvaliteta života primenom standardnog upitnika SF-36

#### **Grupa obeležja koja se odnosi na kliničku prezentaciju bolesnika:**

1. Dijagnoza STEMI infarkta je postavljena na osnovu kriterijuma aktuelnih Evropskih preporuka<sup>2</sup>
2. Lokalizacija STEMI infarkta je registrovana pomoću nalaza dvanaestokanalnog EKG-a i svrstana na 1) anteriorni i 2) inferiorni STEMI.

#### **Grupa obeležja koja se odnose na način dolaska i vreme proteklo od početka simptoma:**

1. Način dolaska bolesnika do zdravstvene ustanove koja će ga definitivno zbrinuti se odnosi na podatak da li je bolesnik: 1) došao sam u ne PCI centar, 2) upućen iz druge zdravstvene ustanove, 3) došao službom hitne medicinske pomoći i 4) došao sam u PCI centar.
2. Za svakog bolesnika se beležilo vreme koje protekne od početka simptoma do otvaranja infarktne arterije prema prospektivno osmišljenom upitniku.

Bolesnici su se u zavisnosti od vremena koje protekne od početka simptoma do otvaranja infarktne arterije delili na bolesnike koji su na intervenciju došli unutar četiri sata od početka simptoma i bolesnike koji su došli nakon četiri sati.

Obračunavani su sledeći vremenski intervali:

- Kašnjenje pacijenta-vremenski interval od pojave simptoma do prvog medicinskog kontakta.
- Prehospitalno kašnjenje sistema - vreme proteklo od prvog medicinskog kontakta do dolaska u PCI centar.
- Door to balloon time- vreme od ulaska u PCI centar do dilatacije koronarne arterije balonom.
- Kašnjenje sistema- vremenski interval od prvog medicinskog kontakta do inflacije balona.
- Ukupno ishemijsko vreme- vremenski interval od početka simptoma do primene pPCI.

**Grupa obeležja, koja se odnosi na demografske karakteristike bolesnika sa STEMI odnosi se na sledeće:**

1. Pol bolesnika podrazumeva karakteristiku bolesnika koja je u vezi i sa rizikom i sa učestalošću oboljevanja. Ovo je kako anamnestički, tako i podatak do koga se dolazi objektivnim nalazom;
2. Godine starosti bolesnika je podatak anamnestičke prirode, ali je takođe sadržan u jedinstvenom matičnom broju građana.

**Grupa obeležja koja se odnosi na faktore rizika, komorbiditete i prethodnu koronarnu bolest:**

1. Pušenje je anamnestički faktor rizika na osnovu koga su bolesnici podeljeni u dve grupe. 1) aktivni pušači i bivši i 2) nepušači;
2. Porodična predispozicija za bolesti srca i krvnih sudova predstavlja anamnestički podatak na osnovu koga su bolesnici podeljeni na bolesnike: 1. sa i 2. bez porodične anamneze;
3. Hiperlipidemija je anamnestički faktor rizika na osnovu koga su bolesnici podeljeni na bolesnike: 1) bez i 2) sa hiperlipidemijom;
4. Hipertenzija je anamnestički faktor rizika na osnovu koga su bolesnici podeljeni na grupu 1) bez i 2) sa hipertenzijom;
5. Dijabetes kao komorbiditet je svrstavao bolesnike u grupu 1) sa i 2) bez dijabetesa;
6. Bubrežna slabosti kao komorbiditet je svrstavao bolesnike u grupu 1) sa i 2) bez bubrežne slabosti;
7. Anemija kao komorbiditet je svrstavao bolesnike u grupu 1) sa i 2) bez anemije;
8. Prethodna cerebrovaskularna bolest (CVI) kao komorbiditet je svrstavao bolesnike u grupu 1) sa i 2) bez CVI;
9. Prethodni infarkt miokarda je anamnestički podatak koji se odnosio na prethodnu koronarnu bolest sa sledećim modalitetima odgovora: 1) ne i 2) da;
10. Prethodni aortokoronarni bajpas (CABG) je anamnestički podatak koji se odnosio na prethodno hirurško lečenje koronarne bolesti sa sledećim modalitetima odgovora: 1) ne i 2) da;
11. Prethodna perkutana koronarna intervencija je anamnestički podatak koji se odnosio na prethodno lečenje koronarne bolesti primenom PCI sa sledećim modalitetima odgovora: 1) ne i 2) da;

**Grupa obeležja koja se odnosi na perkutanu koronarnu intervenciju:**

1. Infarkt na arteriji određivana je na osnovu koronarnog angiograma i svrstana je na 1) prednje descendentnu koronarnu arteriju 2) desnu koronarnu arteriju i 3. cirkumfleksnu koronarnu arteriju.
2. Infarkt na leziji određivana je na osnovu koronarnog angiograma i svrstana je na 1) proksimalni 2) medijalni i 3. distalni segment.
3. Broj ugrađenih stentova određivan je u toku same intervencije
4. Dužina stenta određivana je tokom same intervencije
5. Dijametar stenta određivan je tokom same intervencije
6. Vrsta stenta određivana je tokom same intervencije



Koronarna angiografija je urađena od strane nezavisnih istraživača koji nisu bili uključeni u studiju i nisu upoznati sa ciljevima studije. Operateri koji su sprovodili pPCI procedure odluku o načinu sprovođenja angioplastike i implataciji vrste stenta donosili su prema nalazima angiografije i na osnovu svog pređašnjeg iskustva. Uspešna pPCI je definisana prema preporukama Američkog udruženja kardiologa<sup>97</sup>.

### **Ehokardiografska analiza**

Ehokardiografski pregled je obavljen u prvoj nedelji infarkta miokarda kod svih pacijenata najmanje jednom, na ultrazvučnom aparatu Vivid 4 u skladu s aktuelnim preporukama za ehokardiografiju<sup>98</sup>. U cilju procene stepena oštećenja miokarda svim pacijentima je određena ejekciona frakcija leve komore. Određivanje ejekcione frakcije leve komore vršeno je 2-D ehokardiografijom prema Simpsonovom pravilu u apikalnom preseku leve komore sa 4 i 2 šupljine i podrazumeva iscrtavanje unutrašnje konture endokarda na kraju dijasole i sistole.

### **Grupa obeležja koja se odnosi na mortalitet i pojavu velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja:**

1. Srčana insuficijencija se klasifikovala na osnovu Kilip klasifikacije srčane insuficijencije. Na osnovu ove klasifikacije, bolesnici su podeljeni u četiri grupe: 1) bolesnici sa Kilip klasom I, 2) bolesnici sa Kilip klasom II 3) bolesnici sa Kilip klasom III-edem pluća i 4) bolesnici sa Kilip klasom IV-kardiogeni šok;
2. Novi infarkt miokarda se definisao prema aktuelnim preporukama<sup>2</sup> na osnovu koga su bolesnici podeljeni u dve grupe: 1) nije imao i 2) imao je;
3. Novi cerebrovaskularni inzult se definisao kao pojava oduzetosti pojedinih delova tela, poremećajem govora, ispadom pojedinih vrsta osećaja, smetnjama u koordinaciji pokreta i hoda ili raznim psihičkim ispadima, na osnovu koga su bolesnici podeljeni u dve grupe: 1) nije imao i 2) imao je;
4. Nova neplanirana revaskularizacija je obuhvatala ponovni PCI ili hiruršku revaskularizaciju miokarda na osnovu koga su ispitanici podeljeni u dve grupe: 1) imao je i 2) nije imao
5. Postproceduralni ishod tokom četvorogodišnjeg praćenja odnosio se na praćenje bolesnika tokom četvorogodišnjeg praćenja i na osnovu toga bolesnici su podeljeni u dve grupe: 1) živi i 2) umrli.

### **Kvalitet života**

Primenom SF-36 procenjivano je osam domena zdravstvenog statusa: fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, društveno funkcionisanje, emocionalna uloga, mentalno zdravlje. Dobijeni rezultati se dobijaju sabiranjem odgovora unutar domena, deljenjem ovog ishoda sa rasponom rezultata, a zatim transformisanjem dobijenih rezultata na skali od 0 do 100. Veći rezultati na Sf-36 skali predstavljaju bolje funkcionisanje; visok rezultat na skali telesnog bola ukazuje na slobodu od bolova. Bazi-

rajući se na osam pod-domena, rezimei fizičkih i mentalnih komponenti mogu se izračunati prema algoritmu, sa pod-domenima fizičko funkcionisanje, fizička uloga, telesni bol i opšte zdravlje koje su glavni doprinosi fizičkoj komponenti i ulogu emocionalnog funkcionisanja, vitalnosti, socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja kao primarni doprinos oceni mentalnih komponenti

Dimenzija fizičko funkcionisanje ima 10 pitanja, koja se odnose na mogućnost obavljanja različitih fizičkih aktivnosti tokom jednog prosečnog dana i stepen ograničenja u ovim aktivnostima sadašnjim zdravstvenim stanjem. Te aktivnosti su: naporne aktivnosti (trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim sportovima), umerene aktivnosti (pomeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti, dizanje ili nošenje stvari, penjanje stepenicama) i lake aktivnosti (savijanje, čučanje, saginjanje, mogućnost hodanja, briga o sebi, samostalno kupanje i oblačenje).

Dimenzija fizička uloga tj. fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti sastoji se iz četiri pitanja. Pitanja se odnose na postojanje problema pri obavljanju posla ili drugih redovnih aktivnosti usled narušenog fizičkog zdravlja i osećanja da su postigli manje nego što su želeli usled tih ograničenja.

Dimenziju telesni bol grade dva pitanja, jedno se odnosi na prisustvo i intenzitet telesnog bola tokom poslednje četiri nedelje, a drugo na uticaj bola na svakodnevni posao van kuće i u kući.

Dimenzija - opšte zdravlje ima pet pitanja. Pitanja se odnose na ličnu procenu ukupnog zdravlja, uključujući trenutno zdravlje, zdravlje u perspektivi i otpornost na bolesti .

Dimenzija - vitalnost se sastoji od četiri pitanja, koja se odnose na to kako su se ispitanici osećali i kako su im išle stvari od ruke tokom poslednje nedelje i koliko vremena su se tako osećali (sve vreme, najveći deo vremena, deo vremena, neko vreme, malo vremena, nimalo vremena) tokom te četiri nedelje. Predstavlja osećanje energičnosti i životne snage u odnosu na osećanje umora i iscrpljenosti .

Dimenziju društveno funkcionisanje čine dva pitanja, jedno se odnosi na to koliko su fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima u poslednje četiri nedelje, a drugo na vremenski period ograničenja, odnosno na negativno delovanje pogoršanog fizičkog ili emocionalnog zdravlja na društvene aktivnosti kao što su posete prijateljima ili rođacima tokom poslednje četiri nedelje.

Dimenziju emocionalnu ulogu tj. emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti predstavljaju tri pitanja koja se odnose na nivo do koga emotivni problemi kao što su osećanje depresije ili zabrinutosti tokom poslednje četiri nedelje remete rad na poslu ili u kući, a ogleda se kroz smanjenje vremena potrošenog na aktivnosti, uverenje da je postignuto manje nego što je planirano i obavljanje posla sa manje pažnje nego što se to obično čini.

Dimenziju mentalno zdravlje čine pet pitanja koja se odnose na prisustvo nervoze, potištenosti, spokoja, utučenosti, umora, sreće i vremena koliko su se tako osećali.

### 3.2. Statistička analiza

Svi podaci su unešeni u specijalno kreiranu bazu podataka, a potom statistički obrađeni u statističkom programu SPSS (IBM SPSS version 21).

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene:

- \*Mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- \*Mere varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška)

Od metoda analitičke statistike u radu su našli primenu:

- \*Hi-kvadrat test
- \*Student's t-test za vezane i nezavisne uzorke
- \*Pearson-ov test korelacije
- \*Relativni rizik
- \*Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza
- \* Univarijantna i multivarijantna coxova regresiona analiza

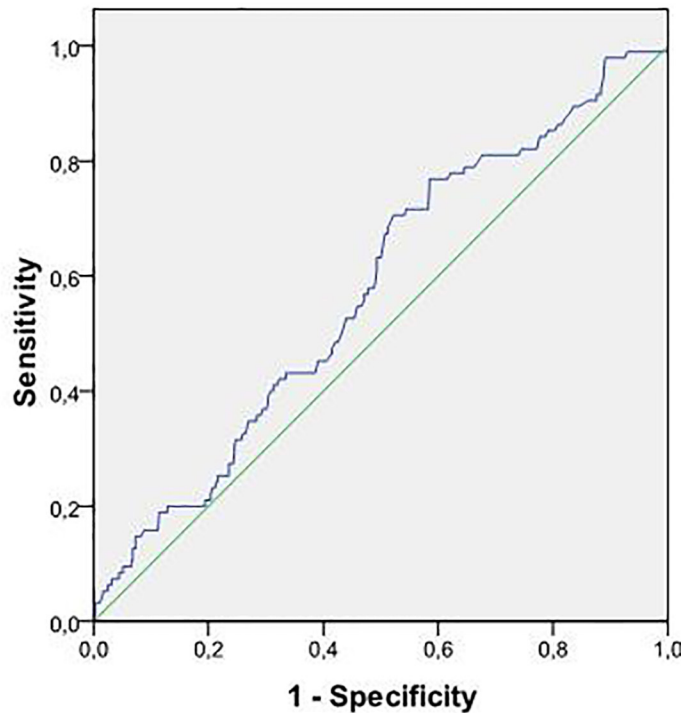
Za analizu preživljavanja korišćena je Kaplan-Meier-ova metoda, kao i Log Rank test za poređenje preživljavanja među ispitivanim grupama.

Za procenu nezavisnih prediktora kvaliteta života korišćena je univarijantna i multivarijantna linearna regresija.

Pod statističkom značajnošću podrazumevala se vrednost verovatnoće  $\leq 0.05$ .

Za definisanje graničnih vrednosti vremenskog intervala koje ima prognostički značaj na preživljavanje kod pacijenata sa STEMI lečenih pPCI primenjena je ROC kriva. Primenom ROC analize zaključujemo da se vremensko kašnjenje sa primenom pPCI može koristiti kao indikator smtnosti. Dobijena cut off vrednost je 240 minuta (grafikon 3.1.).

### ROC Curve



Grafik 3.1. ROC kriva

Da bi se odredio dovoljan broj jedinica za svaku posmatranu grupu primenjen je test za upoređivanje dve proporcije:

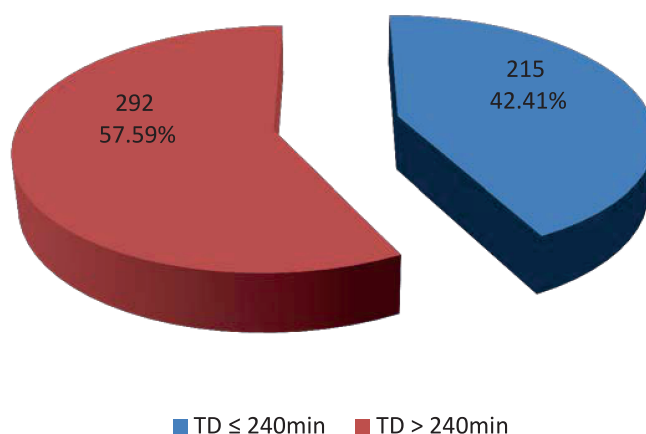
$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * (p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)) / (p_1 - p_2)^2$$

Na osnovu kojeg je zaključeno da je dovoljan broj jedinica posmatranja za procenu značajnosti razlike u stopi opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta kod bolesnika sa infarktom miokarda lečenih pPCI, izračunat na osnovu pretpostavljene razlike >10% između bolesnika koji su lečeni u vremenskom periodu do 4 sata od bola u grudima i nakon 4 sata, uz  $\alpha=0.05$  i  $1-\beta=0.80$  je 186 ispitanika po grupi. Uz mogućnost nedostajućih podataka od 10%, broj ispitanika po grupi treba da bude 205.

## 4 REZULTATI

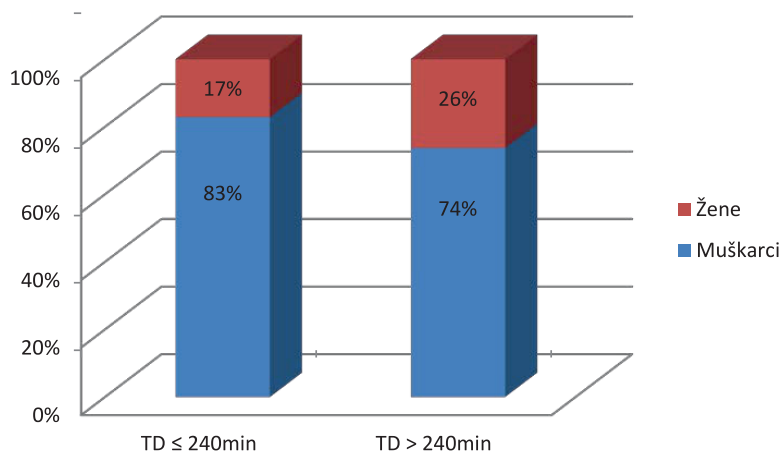
## 4.1. Opšte karakteristike

Uzorak našeg istraživanja činilo je 507 ispitanika sa infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta koji su lečeni primenom pPCI. U ispitivanoj grupi bilo je 215 (42,4%) pacijenata kod kojih je urađena primarna perkutana koronarna intervencija unutar četiri sata od početka simptoma infarkta miokarda ( $TD \leq 240$  min.), a njih 292 (57,6%) činilo je kontrolnu grupu pacijenata kod kojih je pPCI urađena nakon četiri sata od pojave simptoma akutnog infarkta miokarda ( $TD > 240$  min.) (grafikon 1).



Grafikon 4.1.1. Ispitanici po grupama

Od ukupno 507 ispitanika njih 393(77,5%) je bilo muškog pola a 114(22,5%) ispitanika su činile osobe ženskog pola. Distribucija prema polu i grupama data je na grafikonu 4.1.2, gde uočavamo da je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta od početka simptoma bilo 178(83%) ispitanika muškog pola a 37(17,2%) ispitanika ženskog pola. U grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena 240 minuta nakon pojave simptoma bilo je prisutno 215(73,6%) ispitanika muškog i 77(26,4%) ispitanika ženskog pola ( $p=0,01$ ).



Grafikon 4.1.2. Distribucija ispitanika prema polu u ispitivanim grupama

Tabela 4.1.1. Starosna struktura ispitanika prema grupi i polu

	TD≤ 240 min.			TD> 240 min.			p <sup>1</sup>
	M	Ž	Ukupno	M	Ž	Ukupno	
<40	14(7.9)	1(2.7)	15(7.0)	11(5.1)	1(1.3)	12(4.1)	>0,05
41-50	40(22.5)	3(8.1) *	43(20.0)	48(22.3)	7(9.1) *	55(18.8)	>0,05
51-60	58(32.6)	12(32.4)	70(32.6)	81(37.7)	21(27.3)	102(34.9)	>0,05
61-70	41(23.0)	13(35.1)	54(25.1)	39(18.1)	25(32.5)	64(21.9)	>0,05
71+	25(14.0)	8(21.6)	33(15.3)	36(16.7)	23(29.9)	59(20.2)	>0,05
Ukupno	178(100.0)	37(100.0)	215(100.0)	215(100.0)	77(100.0)	292(100.0)	>0,05

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; <sup>1</sup>p međugrupne signifikantnosti; \*-p unutargrupne signifikantnosti

Prosečna starost u grupi TD≤240 min. osoba ženskog pola bila je veća od osoba muškog pola (62,86±10,97 vs 59,92±11,32; t=2,929; p=0,004). I u grupi TD>240 min. ispitanice ženskog pola su bile značajno starije (64±10,17 vs 57,97±11,07; t=4,188; p<0,001). Starosna struktura po starosnim intervalima je prikazana u tabeli 4.1.1. Poređenjem učestalosti starosnih grupa ne uočavamo razliku između analiziranih grupa (p>0,05). Unutar grupe TD≤240 min. uočava se značajno veća učestalost grupe sa starošću 41-50 godina kod osoba muškog pola (22,5% vs 8,1%; Hi=3,95; p=0,04). Isti odnos starosnog intervala se uočava i u grupi TD>240 min. (22,3% vs 9,1%; Hi=4,08; p=0,04).

Tabela 4.1.2. Struktura ispitanika prema broju faktora rizika za kardiovaskularne bolesti

Broj faktora	TD≤ 240 min.			TD> 240 min.			p
	M	Ž	Ukupno	M	Ž	Ukupno	
0	0(0.0)	1(2.7)	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	>0,05
1	11(6.2)	3(8.1)	14(6.5)	10(4.7)	6(7.8)	16(5.5)	>0,05
2	32(18.0)	5(13.5)	37(17.2)	43(20.0)	13(16.9)	56(19.2)	>0,05
3	58(32.6)	11(29.7)	69(32.1)	61(28.4)	21(27.3)	82(28.1)	>0,05
4	52(29.2)	14(37.8)	66(30.7)	70(32.6)	31(40.3)	101(34.6)	>0,05
5	19(10.7)	3(8.1)	22(10.2)	25(11.6)	6(7.8)	31(10.6)	>0,05
6	6(3.4)	0(0.0)	6(2.8)	6(2.8)	0(0.0)	6(2.1)	>0,05
Ukupno	178(100.0)	37(100.0)	215(100.0)	215(100.0)	77(100.0)	292(100.0)	>0,05

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI;

Posmatrajući strukturu ispitanika prema broju faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (tabela 4.1.2), ne uočava se statistički signifikantna razlika ni unutar grupe između polova, ni u ukupnoj učestalosti između grupa (p>0,05). I posle sublimacije faktora rizika na grupe do 3 i preko 3 faktora, ne uočavamo statistički signifikantnu razliku (Hi=1,04; p>0,05).

Tabela 4.1.3. Zastupljenost faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u ispitivanim grupama

Faktori rizika za KVB	TD≤ 240 min.	TD> 240 min.	p
Pušenje	163(75,46%)	203(69,76%)	0,100
Bivši pušač	33 (15,3%)	51 (17,5%)	0,076
Aktivni pušač	130 (60,2%)	152 (52,23%)	0,020
Šećerna bolest	35 (16%)	67 (23%)	<0,001
Hipertenzija	136 (63%)	201 (69%)	0,080
Hiperlipidemija	131(60%)	162(56%)	0,140
Hereditet	98 (45%)	133 (46%)	0,912
BMI	27,29±4,36	27,07±3,76	0,552
Godine starosti	58,19±11,40	59,93±11,25	0,088

KVB- kardiovaskularne bolesti; TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; BMI-Indeks telesne mase.

U tabeli 4.1.3. prikazani su faktori rizika za kardiovaskularne bolesti u ispitivanim grupama. U našem uzorku je bilo 163(75,5%) pušača u TD≤240 min. i 203(89,8%) u grupi TD>240 min. bez statistički signifikantne razlike. Posmatrajući broj aktivnih pušača uočavamo da je statistički signifikantno veći broj bio u grupi TD≤240 min. u odnosu na grupu TD>240 min. (60,2% vs 52,2%; p=0,020).

Statistički signifikantnu razliku u učestalosti pokazuje i zastupljenost šećerne bolesti, koja je bila prisutna kod 16%(35 ispitanika) u grupi TD≤240 min. i 23% (67 ispitanika) u grupi TD>240 min. (p<0,001). Hipertenzija je bila prisutna kod 63% (136 ispitanika) u grupi TD≤240 min. i 69% (201 ispitanika) u grupi TD>240 min., hiperholesterolemija je bila zastupljena u 60% (131 ispitanika) u grupi TD≤240 min. dok je zastupljenost hiperholesterolemije u grupi TD>240 min. iznosila 56% (162 ispitanika), hereditet je bio zastupljen kod 98 ispitanika (45%) u grupi TD≤240 min. i kod 133 ispitanika (46%) u TD>240 min. grupi bez uočenih signifikantnih razlika između grupa (p>0,05). Prosečne vrednosti BMI-a u grupi TD≤240 min. su iznosile 27,29 sa standardnom devijacijom od 4,36 i nisu se značajno razlikovale od vrednosti istog parametra kod ispitanika grupe TD>240 min. koji je iznosio 27,07 sa standardnom devijacijom od 3,76 (p=0,552). Prosečna starost u grupi TD≤240 min. je iznosila 58,19±11,40 i nije se statistički signifikantno razlikovala od starosti ispitanika grupe TD>240 min. (p=0,088) kod kojih je prosečna starost bila 59,93±11,25.



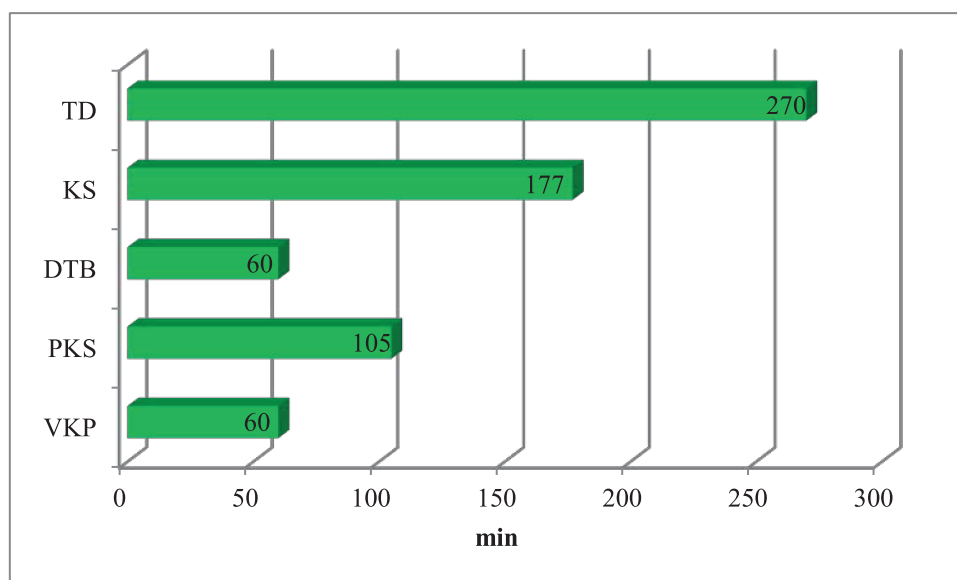
Tabela broj 4.1.4. Prethodni kardiovaskularni događaji u ispitivanim grupama

Varijabla	TD≤ 240 min.	TD> 240 min.	p
Prethodni IM	27 (12,5%)	35(12,03%)	0,646
Prethodna PCI	9 (4,2%)	13 (4,5%)	0,665
Prethodni CABG	1 (0,5%)	2 (0,7%)	0,391
Prethodni CVI	9 (4,2%)	14(4,8%)	0,106

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; IM-infarkt miokarda; PCI-perkutana koronarna intervencija; CABG -hirurško aorto-koronarno premošćavanje; CVI-cerebro vaskularni inzult.

U tabeli 4.1.4. prikazana je učestalost prethodnih kardiovaskularnih događaja u ispitivanim grupama. U grupi TD≤240 min. prethodni infarkt miokarda bio je prisutan kod 12,5% (27 ispitanika) a u grupi TD>240 min. 12% (35 ispitanika); kod 9(4,2%) ispitanika grupe TD≤240 min. je zabeleženo prisustvo prethodno urađene PCI, a njih 4,5% (13 ispitanika) u grupi TD>240 min. Učestalost prisutva prethodno hirurškog aorto-koronarnog premošćavanja je iznosila 0,5% (1 ispitanik) u grupi TD≤240 min. i 0,7% (2 ispitanika) u grupi TD>240 min. Šlog je u prethodnom periodu imalo 4,2% (9 ispitanika) u grupi TD≤240 min. a 4,8% (14 ispitanika) u grupi TD>240 min. Ni kod jednog od prethodnih kardiovaskularnih događaja se ne uočava statistički signifikantna razlika u učestalosti između ispitivanih grupa ( $p>0,05$ ).

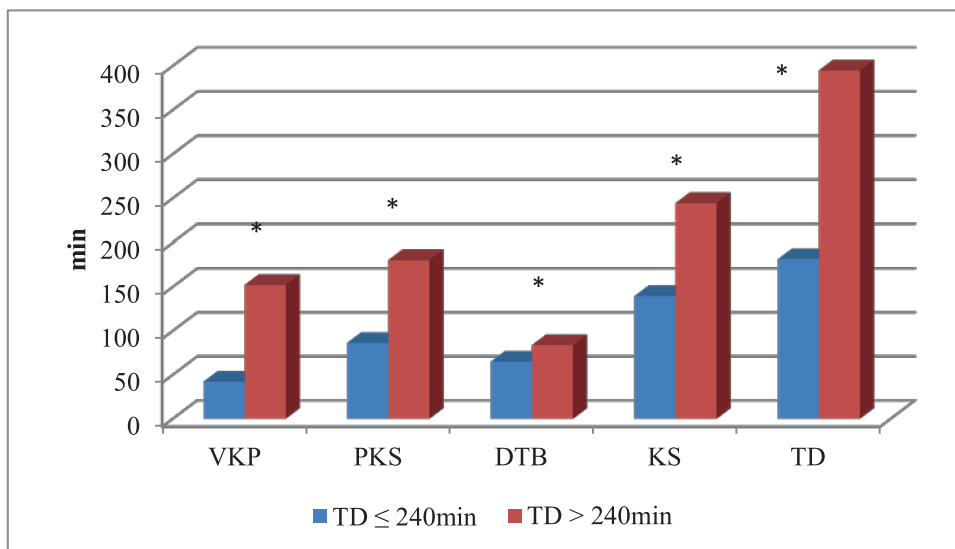
## 4.2. Način dolaska i vremenski intervali kašnjenja



Grafikon 4.2.1. Medijane posmatranih vremenskih intervala u ispitivanoj populaciji.

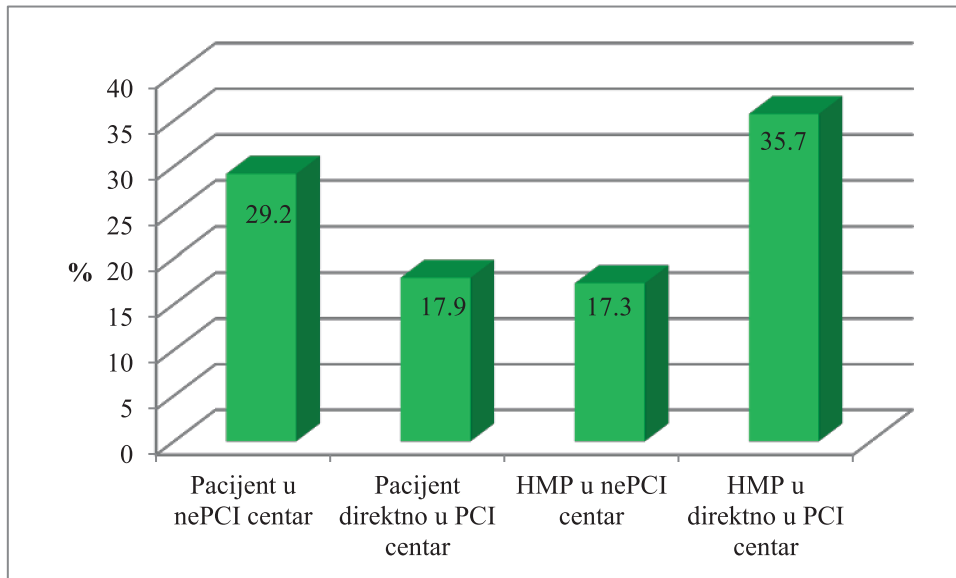
TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI. KS- vremensko kašnjenje sistema; DTB- vreme od ulaska u PCI centar do inflacije balona; PKS- prehospitalno kašnjenje sistema; VKP- vremensko kašnjenja pacijenta.

Iz grafikona 4.2.1. možemo uočiti da je medijana vremenskog intervala kašnjenja pacijenta iznosila 60(20-140) minuta, medijana vremenskog intervala prehospitalnog kašnjenja je iznosila 105 (70- 173) minuta. Vremenski interval od ulaska u PCI centar do inflacije balona je iznosio 60 (28-108,5) minuta; medijana kašnjenja sistema je iznosila 177 (133,5-240,0) minuta. Medijana vremenskog kašnjenja sa primenom pPCI je iznosila 270 (195,0-381,5) minuta.



Grafikon 4.2.2. Vremenski intervali vezani za dolazak na intervenciju među ispitivanim grupama.\*  $p < 0,05$ . VKP- vremensko kašnjenja pacijenta; PKS- prehospitalno kašnjenje sistema; DTB- vreme od vrata do inflacije balona; KS- vremensko kašnjenje sistema; TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI.

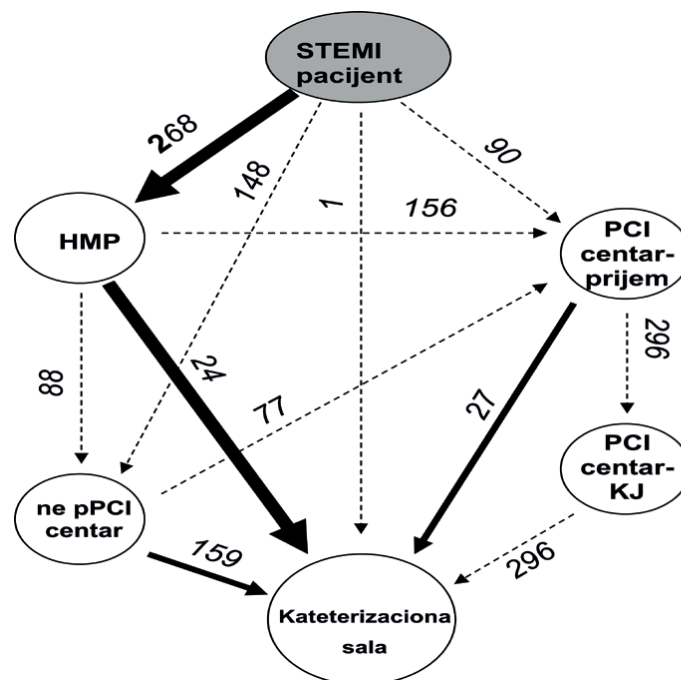
Vremenski intervali u ispitivanim grupama prikazani su u grafikonu 4.2.2. U posmatranim vremenskim intervalima zapažamo da je razlika zabeležena u kašnjenju pacijenata (30(15-60) vs 120(35-240);  $p < 0,001$ ). Značajna razlika je zabeležena u prehospitalnom kašnjenju (80(55-110) vs 140(90- 230)) i kašnjenju sistema (138(105- 175) vs 222.5 (165,25-282)  $p < 0,001$ ). Takođe značajna razlika je zabeležena u vremenskom kašnjenju sa primenom pPCI(184 (145- 211) vs 360(283.25-474.50)  $p < 0,001$ ). Kod vremenskog intervala vrata do inflacije balona nije zabeležena značajna razlika (57(26-100) vs 65 (30.25-125)  $p > 0.05$ ).



Grafikon 4.2.3. Način dolaska pacijenata na pPCI u ispitivanoj populaciji.

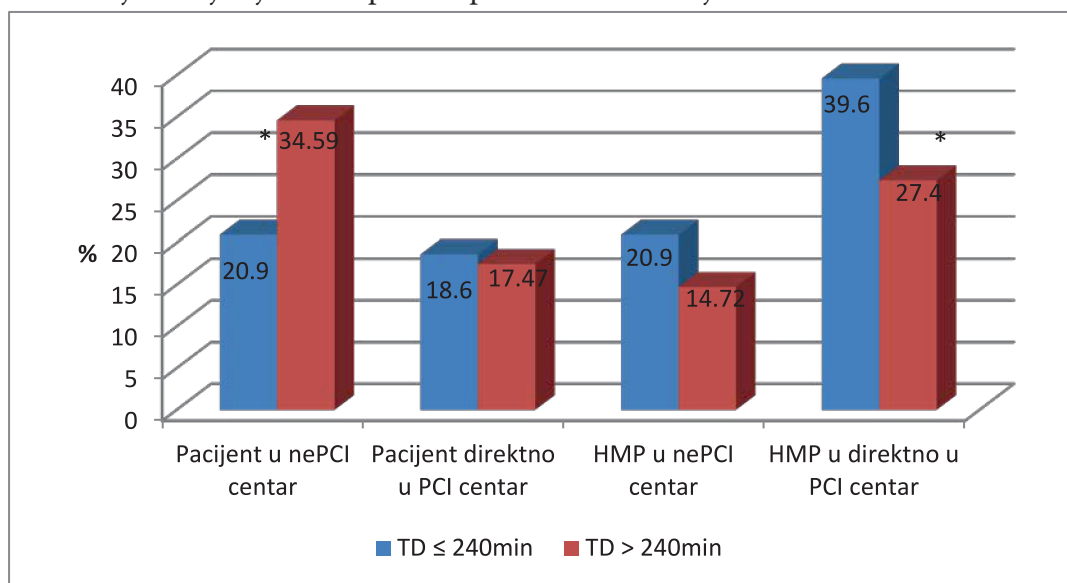
HMP- Hitna medicinska pomoć.

Iz grafikona 4.2.3. se može uočiti da je najveći procenat pacijenata u našem istraživanju dovežen od strane HMP direktno u PCI centar (35,7%); 29,2% pacijenata se samo javilo u bolnički centar koji nije posedovao salu za kateterizaciju. 17,9% pacijenata se direktno javilo u centar koji je posedovao salu za kateterizaciju dok je najmanji broj pacijenta od strane HMP dovežen u ne PCI centar.



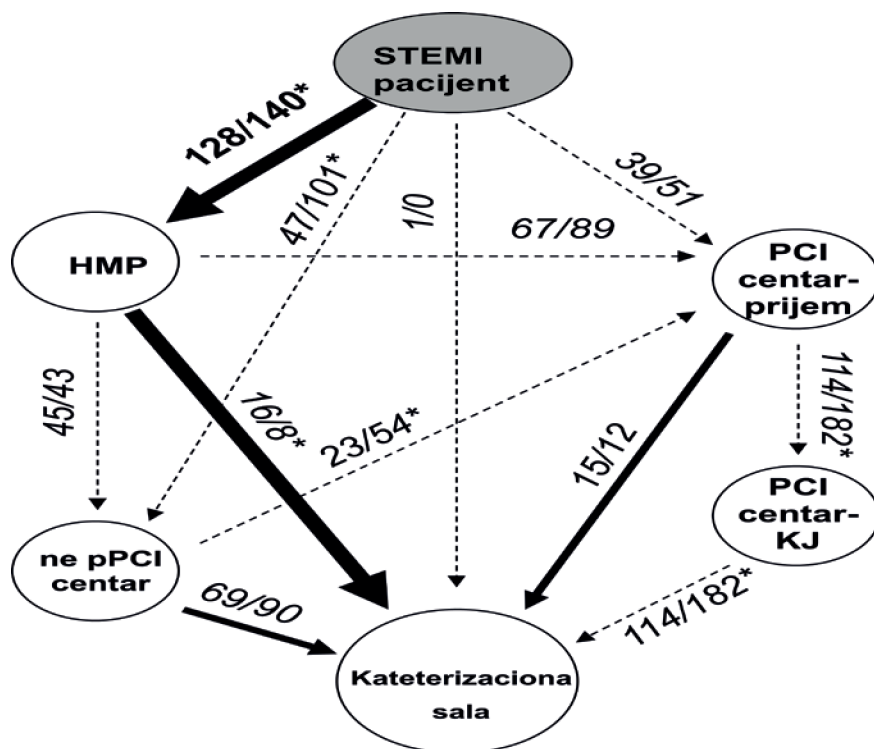
Grafikon 4.2.4. Distribucija pacijenata u odnosu na put dolaska na pPCI.

U grafikonu 4.2.4. su prikazani putevi dolaska pacijenata na pPCI. Možemo zapaziti da je najveći broj pacijenata pomoć zatražio preko HMP 268 pacijenata, njih 148 se direktno obratilo u nePCI centar dok je njih 90 pomoć zatražilo javljajući se direktno u PCI centar. HMP je prilikom transporta njih 24 direktno uputila u salu za kateterizaciju, 156 je uputila u pPCI centar dok je njih 88 transportovala u nePCI centar. Od ukupnog broja pacijenata koji su primljeni u nePCI centar, njih 159 je direktno upućeno u kateterizacionu salu, dok je njih 77 upućeno u prijemnu ambuulantu PCI centra. Od ukupnog broja pacijenata koji su u PCI centar primljeni preko prijemne ambulante njih 27 je upućeno direktno u salu za kateterizaciju dok je njih 296 upućeno prvo u koronarnu jedinicu.



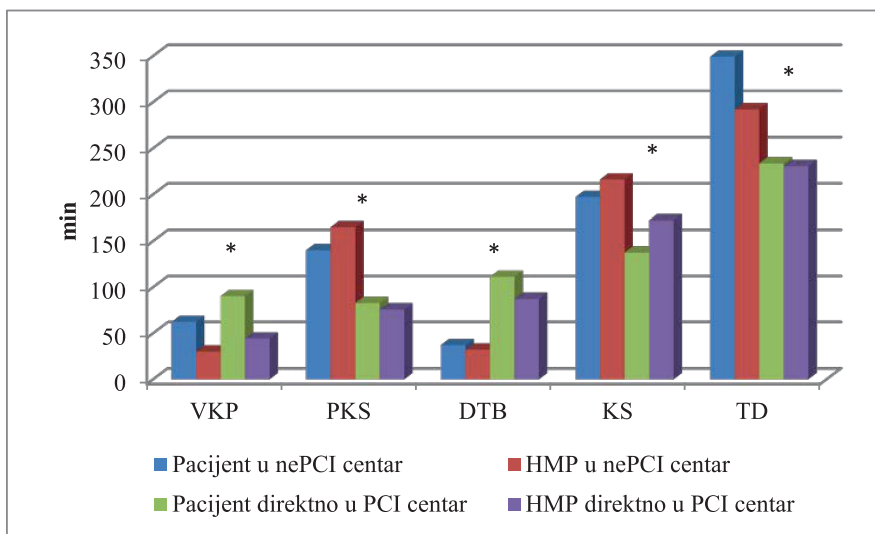
Grafikon 4.2.5. Grupna distribucija pacijenta u zavisnosti od načina dolaska pacijenata na pPCI.  $p < 0,05$ . HMP- Hitna medicinska pomoć.

Na grafikonu 4.2.5. su prikazani načina dolaska pacijenata na pPCI među ispitivanim grupama. Može se zapaziti da je u grupi pacijenata kojoj je pPCI urađena unutar prva četiri sata od pojave simptoma najveći procenat ispitanika dovežen od strane hitne medicinske pomoći direktno u PCI centar, i taj procenat se značajno razlikovao u odnosu na grupu pacijenata kojoj je intervencija urađena nakon četiri sata od pojave simptoma ( $p=0,003$ ). Sa druge strane u grupi ispitanika kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma najveći procenat pacijenata je registrovan u grupi koja se sama javila u ne PCI centar; i taj procenat se značajno razlikovao u odnosu na procenat ispitanika grupe pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta od pojave simptoma, a koji su se sami javili u ne PCI centar ( $p < 0,001$ ). U grupama pacijenata koji su se sami javili u PCI centar i grupe koju je hitna medicinska pomoć transportovala u ne PCI centar nije bilo značajne razlike.



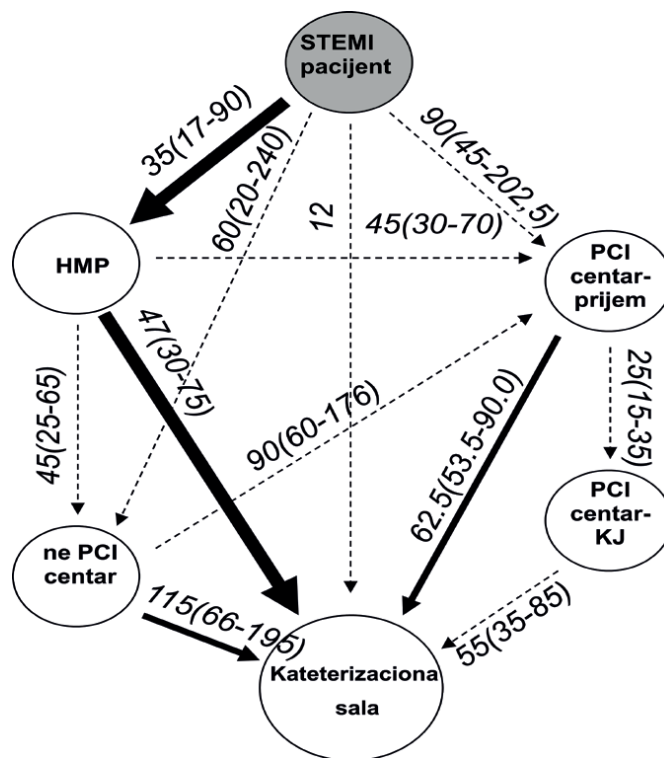
Grafikon 4.2.6. Distribucija pacijenata u odnosu na put dolaska na pPCI, prema ispitivanim grupama (prva cifra označava broj pacijenata koji su stigli unutar 240 min. Dok druga cifra označava broj pacijenata iz grupe kod kojih je pPCI urađena nakon 240 min.) \* $p < 0,05$ .

Među ispitivanim grupama zabeležena je značajna razlika u procentu pacijenata koji su se direktno javili u nePCI centar; koji su iz nePCI centra transportovani u prijemnu ambulantu PCI centra kao i u broju pacijenata koji su nakon prijema prvo upućeni u koronarnu jedinicu a naknadno u salu za kateterizaciju (grafikon 4.2.6.).



Grafikon 4.2.7. Vremenski intervali kašnjenja u zavisnosti od načina dolaska pacijenata na pPCI. \*  $p < 0,05$ ; HMP- Hitna medicinska pomoć.

Vremenski intervali dolaska na intervenciju u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju u ispitivanim grupama prikazani su u grafikonu 4.2.7. Uočavamo da je među svim posmatranim vremenskim intervalima u zavisnosti od dolaska na intervenciju postojala značajna razlika. Što se tiče vremenskog kašnjenja pacijenata najveći vremenski interval je zabeležen u grupi pacijenata koji su se sami javili u PCI centar 90 (45- 202.50), zatim sledi grupa pacijenata koja se je sama javila u ne PCI centar 62 (20-240); grupa pacijenata koja je uz pomoć HMP transportovana u PCI centar 44 (20-90); dok je najmanje kašnjenje pacijenata zabeleženo u grupi ispitanika koja je HMP transportovala u ne PCI centar. Što se tiče vremenskog intervala koji je predstavljao prehospitalno kašnjenje najveći vremenski interval je zabeležen u grupi ispitanika koje je HMP transportovala u ne PCI centar 165 (120-250); po dužini prehospitalnog kašnjenja se zatim izdvojila grupa ispitanika koja se sama javila u ne PCI centar; da bi po dužini prehospitalnog kašnjenja sledila grupa ispitanika koja se sama javila u PCI centar 82,50 (16,25-127,50) da bi se najmanje kašnjenje zabeležilo u grupi ispitanika koju je HMP direktno transportovala u PCI centar. Vremenski interval od ulaska u PCI centar do inflacije balona je bio najveći kod ispitanika koji su se sami javili u PCI centar 111 (59,50-159,50); zatim su sledili ispitanici koji su uz pomoć HMP direktno transportovani u PCI centar 87(50-120) pa pacijenti koji su se sami javili u ne PCI centar 37 (25-73) da bi najmanji vremenski interval bio zabeležen u grupi ispitanika koje je HMP transportovala u ne PCI centar 32 (20,0-54,0). U pogledu vremenskog intervala kašnjenja sistema najveći vremenski period je zabeležen u grupi pacijenata koja je uz pomoć HMP transportovan u ne PCI centar 216 (160-290), zatim u grupi pacijenata koji su se sami javili u ne PCI centar 197 (144-279), pa u grupi pacijenata koje je HMP transportovala u PCI centar 172 (134, 25-215,75) a najkraći vremenski period kašnjenja sistema je zabeležen u grupi ispitanika koji su se sami javili u PCI centar 137 (103,25-179,25). Vreme od pojave simptoma do primene pPCI je bilo najduže u grupi ispitanika koji su se sami javili u ne PCI centar 349 (250-507), zatim kod ispitanika koje je HMP transportovala u ne PCI centar 292 (192,0-386,0) pa u grupi ispitanika koji su se sami direktno javili u PCI centar 233,50 (170,75-361,25) da bi najkraći vremenski interval od pojave simptoma do primene pPCI bio u grupi ispitanika koje HMP transportovala u PCI centar 230 (177-300,75)



Grafikon 4.2.8. Distribucija vremenskih intervala u odnosu na put dolaska na pPCI.

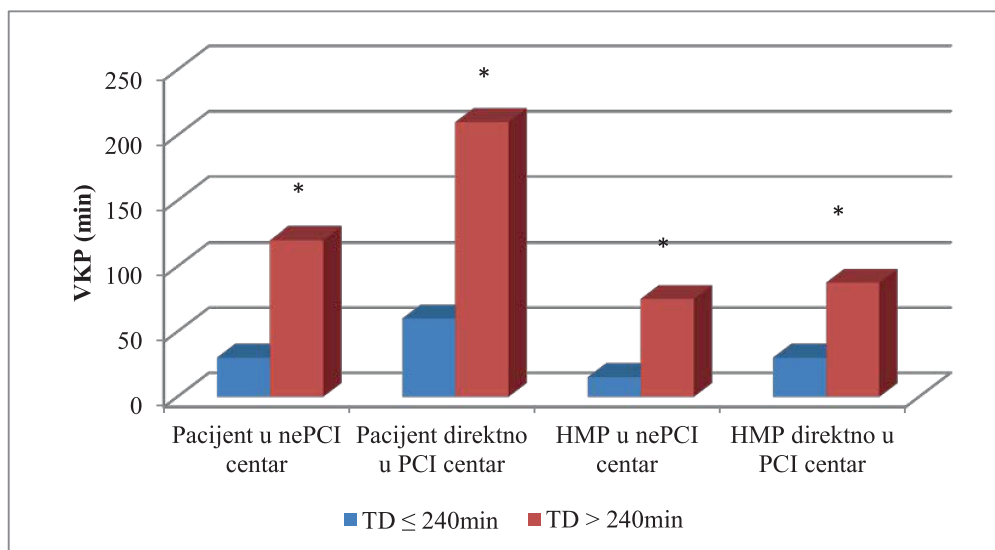
Distribucija vremenskih intervala koje su pacijenti „proveli” na putu ka sali za kateterizaciju, prikazani su na grafikonu 4.2.8. Vremenski intervali su prikazani kao medijana i predstavljaju vreme proteklo pri kretanju pacijenata za određeni put. Najveća srednja vrednost vremenskog intervala bila je 115 minuta kod onih pacijenata koji su iz ne PCI centra transportovani u salu za kateterizaciju.

Tabela 4.2.1. Medijane vremenskih intervala: od pojave bola do poziva HMP; od prijema poziva do dolaska HMP; od pojave bola do dolaska HMP.

		Svi ispitanici	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
Bol-Poziv	median (min)	40,00	30,00	80,00	<0,001
	IQR	17-90	15-45	30-180	
Poziv-dolazak HMP	median (min)	20,00	20,00	25,00	0,001
	IQR	15-30	10-30	15-39	
Bol/dolazak HMP	median (min)	67,50	50,00	110,00	<0,001
	IQR	40-121,25	30-70	60-195	

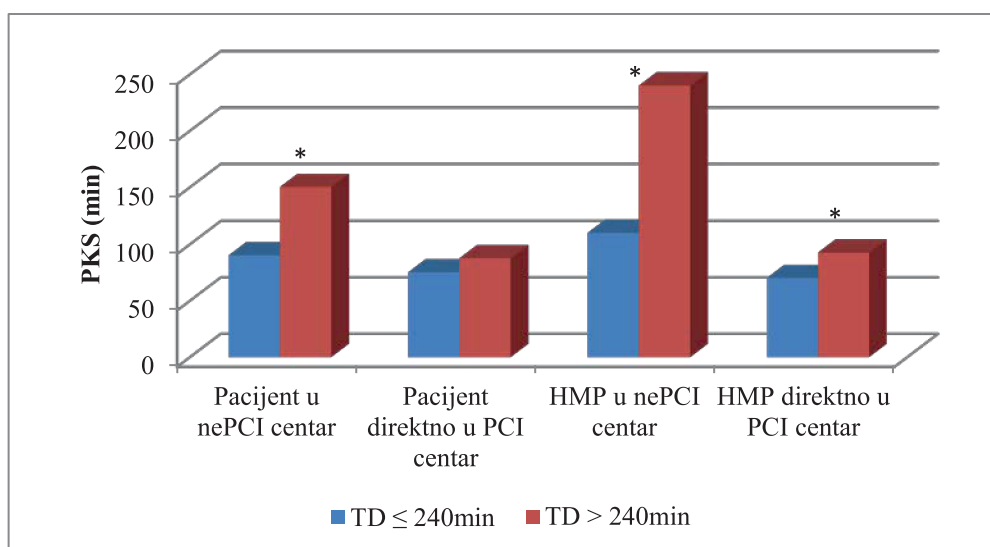
TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; HMP- Hitna medicinska pomoć.

Upoređujući podatke o vremenskim intervalima između pojave bola i poziva hitne medicinske pomoći, primljenog poziva i dolaska hitne medicinske pomoći kao i pojave bola do dolaska hitne medicinske pomoći uočavamo da je postojala značajna razlika među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ) tabela 4.2.1.



Grafikon 4.2.9. Vremenski intervali kašnjenja pacijenata u zavisnosti od načina dolaska na pPCI. \*  $p < 0,05$ ; VKP- vremensko kašnjenje pacijenata; HMP-hitna medicinska pomoć.

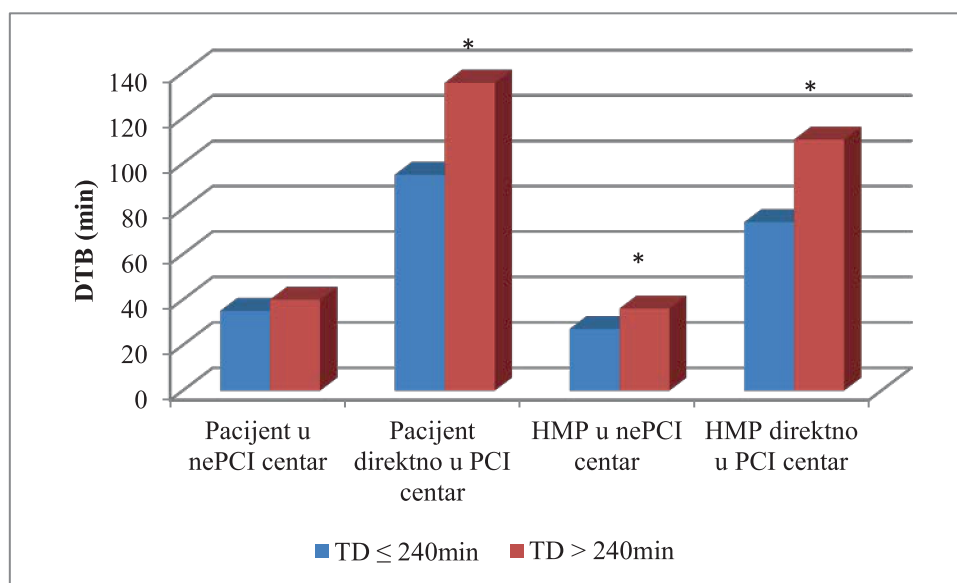
Vremenski interval kašnjenje pacijenta se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovao među ispitivanim grupama grafikon 4.2.9. Može se uočiti da je najduži vremenski interval kašnjenja pacijenata registrovan u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena 240 minuta nakon pojave simptoma a koji su se sami javili u PCI centar, najmanji vremenski interval kašnjenja pacijenata je zabeležen u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta od pojave simptoma a među pacijentima koje je HMP direktno transportovala u ne PCI centar. Vremenski interval kašnjenje pacijenata se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovao među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ).



Grafikon 4.2.10. Vremenski intervali prehospitalnog kašnjenja sistema u zavisnosti od načina dolaska na pPCI među ispitivanim grupama. PKS-prehospitalno kašnjenje sistema; HMP-hitna medicinska pomoć; \*  $p < 0,05$

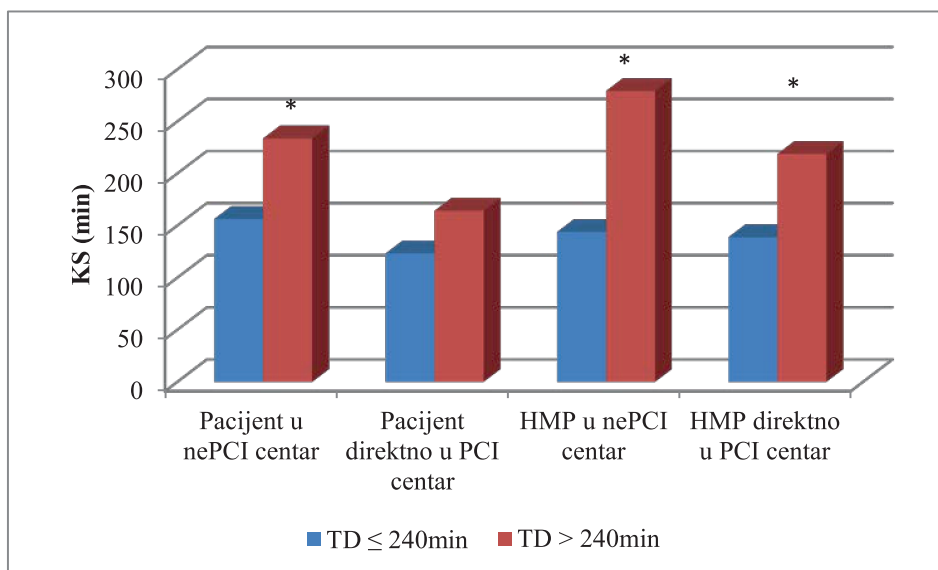


Vremenski intervali prehospitalnog kašnjenja među ispitivanim grupama u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju su prikazani u grafikonu 4.2.10. Može se uočiti da je najduži vremenski interval prehospitalnog kašnjenja registrovan u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma a koji su od strane HMP transportovani u ne PCI centar, najmanji vremenski interval prehospitalnog kašnjenja zabeležen je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta koje je HMP direktno transportovala u PCI centar. Vremenski interval prehospitalnog kašnjenja se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovao među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ).



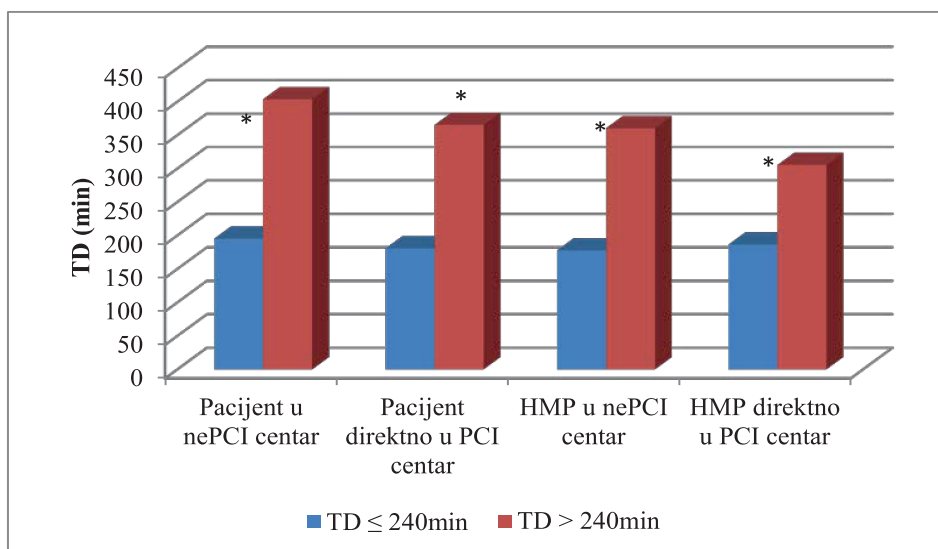
Grafikon 4.2.11. Vremenski intervali kašnjenja od ulaska u PCI centar do inflacije balona u zavisnosti od načina dolaska na pPCI među ispitivanim grupama. DTB- vrata do inflacije balona; HMP-Hitna medicinska pomoć; \*  $p < 0,05$

Vremenski intervali vrata do inflacije balona među ispitivanim grupama u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju su prikazani u grafikonu 4.2.11. Može se uočiti da je najduži vremenski interval vrata do inflacije balona registrovan u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta koje je HMP transportovala direktno PCI centar, najmanji vremenski interval vrata do inflacije balona zabeležen je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta koje je HMP transportovala u ne PCI centar. Vremenski interval vrata do inflacije balona se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovao među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ), izuzev u grupi pacijenata koji su sami došli u ne PCI centar ( $p > 0,05$ ).



Grafikon 4.2.12. Vremenski intervali kašnjenja zdravog sistema u zavisnosti od načina dolaska na pPCI među ispitivanim grupama. KS –kašnjenje sistema; HMP- Hitna medicinska pomoć; \*  $p < 0,05$

Vremenski intervali kašnjenja sistema među ispitivanim grupama u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju su prikazani u grafikonu 4.2.12. Može se uočiti da je najduži vremenski interval u kašnjenju sistema registrovan u grupi pacijenata kod kojih je pPCI urađen nakon 240 minuta od pojave simptoma a koji su od strane HMP transportovani u ne PCI centar, najmanji vremenski interval u kašnjenju sistema zabeležen je kod pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta od pojave simptoma i koji su se sami javili direktno u PCI centar. Vremenski intervali u kašnjenju sistema su se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovali među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ), jedino značajna razlika nije zabeležena u grupi pacijenata koji su sami došli u PCI centar ( $p > 0,05$ ).



Grafikon 4.2.13. Vremenski intervali kašnjenja sa priemnom intervencije u zavisnosti od načina dolaska na pPCI među ispitivanim grupama. TD- kašnjenje sa primenom pPCI \*  $p < 0,05$

Vremenski intervali kašnjenja sa primenom pPCI među ispitivanim grupama u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju su prikazani u grafikonu 4.2.13. Može se uočiti da je najduži vremenski interval sa primenom pPCI registrovan kod pacijenata koji su se samostalno javili u ne PCI centar; a kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma, najmanji vremenski interval sa primenom pPCI zabeležen među pacijentima koje je HMP direktno transportovala u PCI centar i kod kojih je pPCI urađena unutar 240 minuta od pojave simptoma. Vremenski intervali kašnjenja sa primenom pPCI se u zavisnosti od načina dolaska na intervenciju značajno razlikovali među ispitivanim grupama ( $p < 0,05$ ).

### 4.3. Podaci dobijeni tokom intervencije

Tabela broj 4.3.1. Ekstenzivnost koronarne bolesti u ispitivanim grupama

Ekstenzivnost KB	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p <sup>1</sup>
jednosudovna	81 (37,67 %)	97 (33,22 %)	0,101
dvosudovna	66 (30,70 %)	93 (31,85 %)	0,548
trosudovna	69 (32,09 %)	101 (34,59 %)	0,260
p <sup>2</sup>	0,417	0,848	

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KB- Koronarna bolest -p<sup>1</sup> međugrupne signifikantnosti; -p<sup>2</sup> unutargrupne signifikantnosti

Posmatrajući ekstenzivnost koronarne bolesti u ispitivanim grupama (tabela 4.3.1.), uočavamo da je jednosudovna koronarna bolest bila zastupljena kod 37,67 % (81 ispitanika) kod ispitanika kod kojih je pPCI urađen unutar 240 minuta od pojave simptoma i 33,22% (97ispitanika) ispitanika kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma. Dvosudovna koronarna bolest je bila prisutna kod 30,70 % (66 ispitanika) pacijenta kod kojih je pPCI urađena unutar 240 minuta od pojave simptoma i 31,85 % (93 ispitanika) grupi kod koje je pPCI urađena nakon 240 minuta od pojave simptoma. Kod 69 (32,09%) ispitanika kod kojih je pPCI urađena unutar 240 minuta od pojave simptoma i 101 (34,7%) ispitanika kod kojih je registrovano kašnjenje sa primenom pPCI duže od 240 minuta od pojave simptoma je registrovana trosudovna koronarna bolest. Ne uočava se statistički signifikantna razlika ni u jednoj od analiziranih vrednosti ( $p > 0,05$ ).

Tabela broj 4.3.2. Zastupljenost infarktne arterije u ispitivanim grupama

Sliv infarktne arterije	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
LAD	85 (39,53%)	135 (46,91%)	0,097
Cx	38 (17,67%)	43 (14,73%)	0,371
RCA	92 (42,79%)	112 (38,36%)	0,314

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; LAD- prednje silazna koronarna arterija; Cx- cirkumfleksna koronarna arterija; RCA- desna koronarna arterija;

Učestalost prednje silazne koronarne arterije kao infarktne arterije kod pacijenata kod kojih je pPCI primenjena unutar 240 minuta od pojave simptoma bila je 38,4% (83 ispitanika) što nije statistički signifikantno manje u odnosu na grupu ispitanika kod kojih se sa primenom pPCI kasnilo više od 240 minuta, a kod kojih je prednja silazna koronarna arterija kao infarktne arterije bila zastupljena u 46,91% (135 ispitanika) na nivou značajnosti ( $p=0,097$ ). Cirkumfleksna koronarna arterija kao infarktne arterije je bila prisutna u odnosu (17,6% vs 14,8%;  $p=0,371$ ). Zastupljenost desne koronarne arterije kao infarktne arterije se nije razlikovala između grupa (45,3% vs 38,1%;  $p=0,314$ ); (tabela 4.3.2.).

Tabela broj 4.3.3. Lokalizacija infarktne lezije u odnosu na infarktnu arteriju  
Tabela broj 4.3.3. Lokalizacija infarktne lezije u odnosu na infarktnu arteriju

	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
LAD			
PROX	54(65,06%)	83(61,48%)	0,503
MED	29(34,94%)	49(36,30%)	0,734
DIST	0(0%)	2(1,48%)	<0,001
Cx			
PROX	20(52,63%)	22(51,16%)	0,894
DIST	18(47,37%)	21(48,83%)	0,895
RCA			
PROX	55(59,78%)	60(54,05%)	0,276
MED	28(30,43%)	29(26,13%)	0,199
DIST	9(9,78%)	22(19,82%)	<0,001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; LAD-prednje silazna koronarna arterija; Cx-cirkumfleksna arterija; RCA-desna koronarna arterija; PROX-proksimalni segment; MED-medijalni segment; DIST- distalni segment.

U tabeli 4.3.3. prikazane su lokalizacije infarktne lezije u odnosu na infarktnu arteriju. Značajnu razliku uočavamo kod prednje descendente arterije gde je distalni segment bio učestaliji u grupi kod koje je pPCI urađena nakon 240 minuta od pojave simptoma (1,5% vs 0%;  $p<0,001$ ); kod desne koronarne arterije u ovoj grupi ispitanika je distalni segment bio statistički signifikantno zastupljeniji (19,8% vs 9,8%;  $p<0,001$ ). Ostale infarktne lezije nisu pokazivale statistički značajnu razliku u zastupljenosti u ispitivanim grupama.

Tabela broj 4.3.4. Način lečenja u ispitivanim grupama

Varijabla	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
Broj stentova	1,47 $\pm$ 0,77	1,47 $\pm$ 0,84	0,975
Ukupna dužina stentova (mm)	31,33 $\pm$ 16,41	31,25 $\pm$ 17,79	0,957
Dijametar stenta	3,42 $\pm$ 2,14	3,20 $\pm$ 2,43	0,124
Stent sa lekom	6 (2,8%)	11 (3,8%)	<0,001
PCI neinfarktne arterije	7 (3,2%)	16 (5,5%)	<0,001
Primena aggrastata	98 (45,37%)	126 (43,3%)	0,485

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI;

Posmatrajući načine lečenja u ispitivanim grupama (tabela 4.3.4), uočavamo da je pPCI sa implatiranim stentom sa lekom češće primenjivana u grupi ispitanika kod koje se kasnilo sa interevencijom duže od 240 minuta (3,8% vs 2,8%;  $p < 0,001$ ) kao i da je PCI neinfarktne arterije češće izvršena u ovoj grupi (5,5% vs 3,2;  $p < 0,001$ ); ostale varijable nisu pokazale statističku signifikantnost ( $p > 0,05$ ).

Tabela 4.3.5. Protok kroz infarktnu arteriju pre i nakon intervencije

		TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
TIMI pre pPCI	3	13(6%)	25(8,6%)	0,338
	2	15(7%)	25(8,6%)	0,585
	1	16(7,4%)	29(9,9%)	0,390
	0	171(79,6%)	213(72,9%)	0,087
TIMI posle pPCI	0-2	7(3,3%)	10(3,4%)	0,92
	3	208(96,7%)	282(96,6%)	

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI;

Posmatrajući protok kroz infarktnu arteriju pre i nakon intervencije (tabela 4.3.5.) uočavamo da nije bilo statistički signifikantne razlike u protocima kroz infarktnu arteriju pre i posle intervencije u ispitivanim grupama.

Tabela broj 4. 3.6. Zastupljenost lokalizacije infarkta u ispitivanim grupama

Lokalizacija infarkta miokarda	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
Anteriorni	22(10,2%)	39(13,4%)	0,28
Anerolateralni	41(19,1%)	60(20,5%)	0,68
Anteroseptalni	25(11,6%)	37(12,7%)	0,73
Inferiorni	67(31,2%)	77(26,4%)	0,25
Inferiorni sa zahvatanjem jos jednog zida	60(27,9%)	79(27,1%)	0,83

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI;

Posmatrajući lokalizacije infarkta u ispitivanim grupama, ne uočava se statistički signifikantna razlika ni kod jedne lokalizacije ( $p > 0,05$ ); (Tabela 4.3.6.).

## 4.4 Podaci dobijeni tokom hospitalizacije

Tabela broj 4.4.1. Podaci dobijeni tokom hospitalizacije u ispitivanim grupama

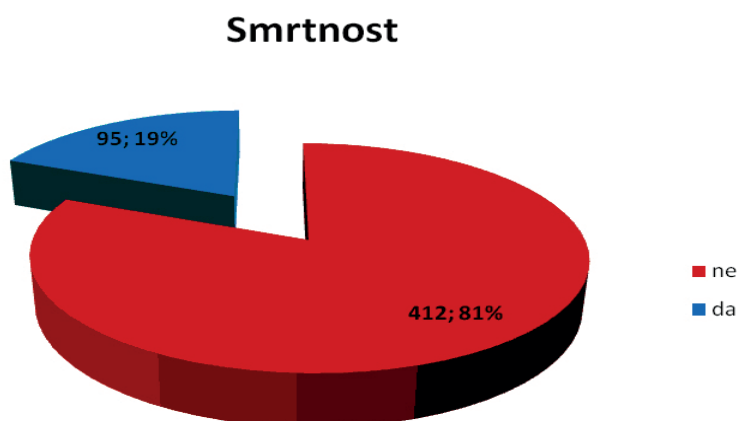
	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
Bubrežna slabost	10 (4,65%)	21(7,19%)	0,238
Anemija	6 (2,79%)	11(3,77%)	0,546
EFLK	51,21 $\pm$ 9,25	48,36 $\pm$ 10,18	0,002
EFLK<40%	15 (6,98%)	41(14,04%)	0,012
Killip $\geq$ 2	23 (10,70%)	60(20,55%)	0,003

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; EFLK-Ejekciona frakcija leve komore

Upoređujući prisustvo parametara dobijenih tokom hospitalizacije u ispitivanim grupama uočavamo da je zabeležen značajno veći procenat pojave srčane insuficijencije prema Killip klasifikaciji ( $p=0,003$ ) kao i veće prisustvo disfunkcije leve komore 15 (14,04 %) u grupi ispitanika kod kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma. Između ispitivanih grupa zapažena je razlika u prosečnim vrednostima ejekcione frakcije leve komore (tabela 4.4.1.)

Primenom Pearson-ovog koeficijenta korelacije u tvrđeno je postojanje značajne korelacije između vremenskog kašnjenja sa primenom pPCI i ejekcione frakcije ( $R=-0,115$ ,  $p=0,001$ ). Pored vremenskog kašnjenja sa intervencijom kod sledećih parametara je uočeno postojanje značajne korelacije sa ejekcionom frakcijom: gojaznost ( $R=0,090$ ,  $p=0,050$ ); prisustvo prethodnog infarkta ( $R=-0,170$ ,  $p<0,001$ ); anteriorne lokalizacije infarkta ( $R=-0,327$ ,  $p<0,001$ ) i prednje descendente koronarne arterije kao infarktne arterije ( $R=0,254$ ,  $p<0,001$ ).

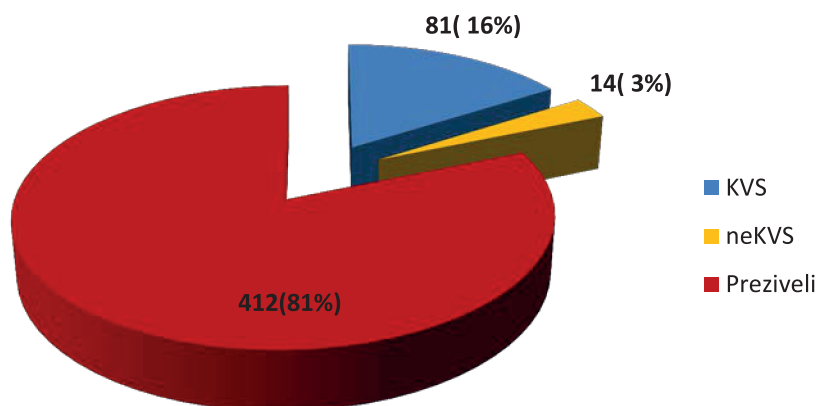
## 4. 5. Mortalitet



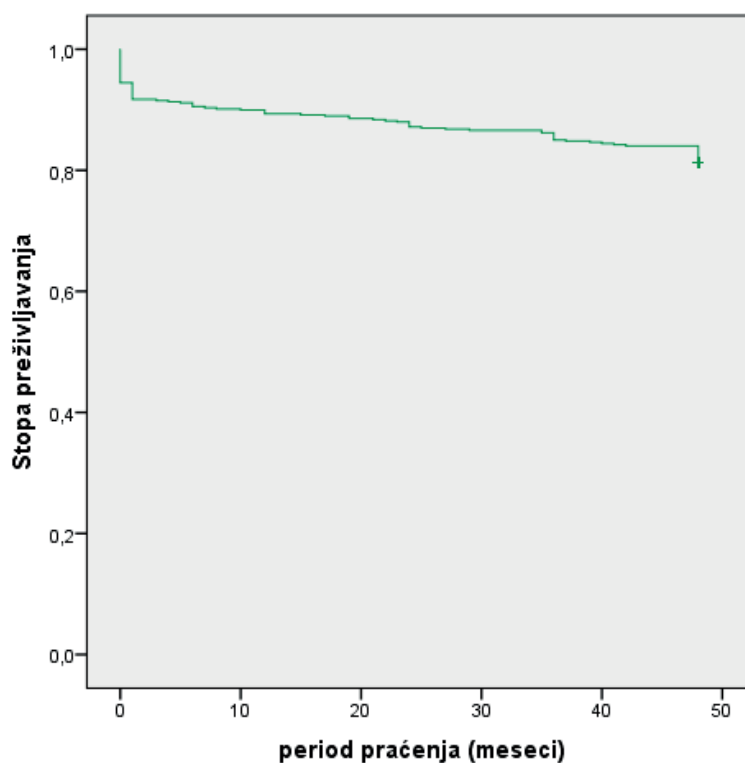
Grafikon 4.5.1. Ukupna smrtnost u ispitivanoj populaciji

Na grafikonu 4.5.1. prikazana je ukupna smrtnost ispitanika na kraju praćenja. U našem istraživanju uočavamo da je od ukupnog broja ispitanika njih 412 (81%) preživelo

dok je 95 (19%) ispitanika umrlo. Od ukupnog broja preminulih 81(16%) ispitanika je umrlo od posledica kardiovaskularne bolesti, dok je njih 14(3%) umrlo od nekardiovaskularnih uzroka (grafikon 4. 5.2.)

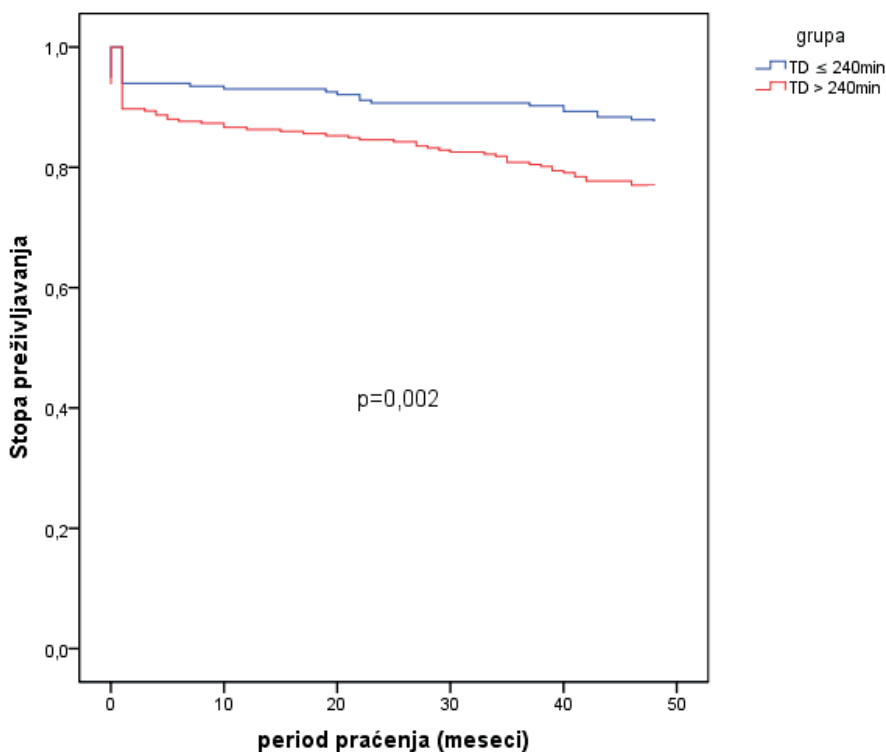


Grafikon 4.5.2. Ispitanici prema uzroku smrti KVS-kardiovaskularna smrtnost;



Grafikon 4.5.3. Stopa mortaliteta tokom praćenja.

Tokom 48 mesečnog praćenja uočili smo da je ukupna stopa smrtnosti u koronarnoj jedinici bila 5,33% (27 ispitanika). Nakon mesec dana umrlo je ukupno 39 ispitanika (7,69%); dok je nakon šest meseci praćenja ukupna smrtnost iznosila 9,27% (47 ispitanika). Nakon 12 meseci praćenja ukupno je umrlo 55 ispitanika ili 10,85%, nakon 24 meseci ukupna stopa smrtnosti u ispitivanoj populaciji je iznosila 12,03% (61 ispitanika). Nakon 36 meseci od intervencije umrlo je 78 ispitanika (15,38%), dok je na kraju praćenja ukupna stopa smrtnosti iznosila 18,74% (95 ispitanik); grafikon.4.5.3.



Grafikon 4.5.4. Kaplan Majerove krivulje preživljavanja između ispitivanih grupa; TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI.

Poređenjem učestalosti ukupnog letalnog ishoda između ispitivanih grupa uočavamo da je smrtnost bila zastupljena kod 12,6% ispitanika kod kojih je pPCI primenjen u roku četiri sata od početka simptoma infarkta miokarda dok je kod onih kod kojih je kašnjenje sa primenom pPCI iznosilo više od četiri sata smrtnost bila zastupljena u 23,3% i to u statistički signifikantno većem procentu ( $\chi^2=9,362$ ;  $p=0,002$ ); što je prikazano u grafikonu 4.5.4. Prosečno vreme preživljavanja ispitanika kod kojih je pPCI primenjen nakon 240 minuta od pojave simptoma iznosilo je 40,281 meseci sa standardnom greškom od 0,952 i statistički je signifikantno bilo kraće od ispitanika grupe kod kojih je pPCI primenjen unutar 240 minuta od pojave simptoma i iznosilo je 43,935 meseci sa standardnom greškom 0,864. Statistika Log Rank (Mantel-Cox) testa iznosi  $\chi^2=8,962$ ;  $p=0,002$ . (Grafikon 4.5.4.)



Tabela.4.5.1. Prediktori letalnog ishoda u ispitivanoj populaciji (univarijantni i multivarijantni model)

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD>240 min.	2.114	1.300-3.437	0.003	2.087	1.002-4.345	0.049
Bubrežna slabost	8.333	3.885-17.876	<0.001	2.877	0.945-8.757	0.063
Anemija	4.661	1.979-10.979	<0.001	2.299.	0.661-7.988	0.191
Muški pol	0.721	0.433-1.199	0.207	-	-	-
Pušenje	0.362	0.228-0.577	<0.001	0.527	0.262-1.060	0.072
Šećerna bolest	2.646	1.612-4.341	<0.001	2.421	1.153-5.082	0.020
Hipertenzija	1.755	1.053-2.925	0.031	0.693	0.326-1.475	0.342
Hiperlipidemija	0.514	0.327-0.806	0.004	0.533	0.270-1.052	0.070
Gojaznost	0.901	0.556-1.459	0.671	-	-	-
Godine starosti	1.077	1.052-1.102	<0.001	1.068	1.033-1.103	0.004
Prethodni KVD	4.472	1.908-10.482	0.001	3.247	0.970-10.867	0.056
Prethodna revaskularizacija	4.437	1.955-10.070	0.008	5.594	1.809-12.652	0.003
Trosudovna KB	2.584	1.809-4.503	<0.001	2.690	1.384-5.227	0.004
Infarkt na arterija (LAD)	1.814	1.157-2,846	0.009	1.394	0.085-4.112	0.369
Infarkt na lezija (Prox)	1.280	0.609-2.692	0.515	-	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	3.846	2.661-5.560	<0.001	3.123	2.002-4.872	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD-kardiovaskularni događaji; KB-Koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija.

U tabeli 4.5.1. prikazani su rezultati univarijantnog i multivarijantnog regresionog modela kroz analizu prediktora letalnog ishoda. U univarijantnoj analizi svi faktori sem gojaznosti, muškog pola i infarktne lezije predstavljaju statistički signifikantne faktore. Nakon primene multivarijantne logističke regresije kao nezavisni prediktori letalnog ishoda izdvojili su se: vremensko kašnjenje sa intervencijom duže od 240 minuta ( $p=0.049$ ); šećerna bolest ( $p=0.020$ ); godine starosti ( $p=0.005$ ); prethodna revaskularizacija ( $p=0.003$ ); trosudovna koronarna bolest ( $p=0.004$ ) i killip klasa $\geq$ 2 ( $p<0.001$ ).

Tabela.4.5.2. Prediktori letalnog ishoda u ispitivanoj populaciji cox-regresioni model (univarijantni i multivarijantni model).

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD> 240 min.	1.957	1.253-3.056	0.003	1.902	1.023-3.536	0.042
Bubrežna slabost	5.357	3.230-8.883	<0.001	1.845	0.917-3.712	0.086
Anemija	3.689	1.948-6.956	<0.001	1.795	0.834-3.866	0.135
Muški pol	0.753	0.479-1.182	0.217	-	-	-
Pušenje	0.410	0.274-0.614	<0.001	0.664	0.391-1.130	0.131
Šećerna bolest	2.379	1.559-3.630	<0.001	2.511	1.419-4.443	0.002
Hipertenzija	1.680	1.050-2.686	0.030	0.902	0.509-1.600	0.725
Hiperlipidemija	0.568	0.379-0.852	0.006	0.755	0.440-1.296	0.308
Gojaznost	0.901	0.585-1.389	0.638	-	-	-
Godine starosti	1.068	1.047-1.089	<0.001	1.036	1.008-1.065	0.012
Prethodni KVD	3.202	1.705-6.011	<0.001	2.325	1.067-5.064	0.034
Prethodna revaskularizacija	3.259	1.778-5.972	<0.001	2.625	1.188-5.802	0.017
Trosudovna KB	2.525	1.686-3.780	<0.001	1.863	1.119-3.103	0.017
Infarkt na arteriji (LAD)	1.710	1.141-2.564	0.009	1.593	1.106-3.318	0.552
Lokalizacija lezije (Prox)	1.598	0.652-3.266	0.544	-	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	2.886	2.308-3.608	<0.001	2.895	1.905-4.399	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD-kardiovaskularni događaji; KB-Koronarna bolest; LAD- prednje descendentna koronarna arterija.

Cox regresiona analiza pokazala je da su nezavisni prediktori pojave letalnog ishoda u četvorogodišnjem praćenju bolesnika nakon primene pPCI bili: vremensko kašnjenje sa primenom pPCI duže od četiri sata ( $p=0.042$ ), šećerna bolest ( $p=0.002$ ), godine starosti ( $p=0,012$ ), prisustvo prethodnog kardiovaskularnog događaja ( $p=0.034$ ), prethodna revaskularizacija ( $p=0,017$ ), Killip klasa $\geq$ 2 ( $p<0,001$ ) i trosudovna koronarna bolest ( $p=0,017$ )(tabela 4.5. 2.).

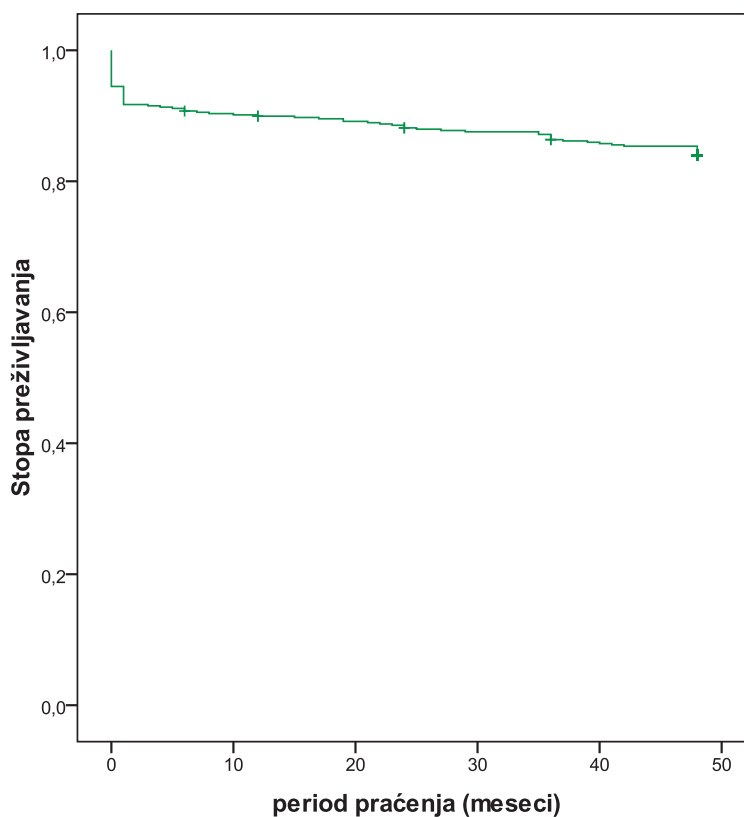
Tabela.4.5.3. Kombinacija vremenskog kašnjenja sa intervencijom  $\geq 240$  minuta i pojedinih faktora na mortalitet ( univarijantni logistički model).

Faktor	Univarijantni model		
	HR	95%CI	p
Ženski pol	1.956	1.123-3.407	0.018
Pušač	1.089	0.692-1.712	0.713
Šećerna bolest	3.410	1.958-5.937	<0.001
Hipertenzija	2.181	1.388-3.427	0.001
Hiperlipidemija	0.922	0.569-1.494	0.741
Gojaznost	1.547	1.005-2.465	0.047
Prehodni I.M.	3.128	1.653-5.918	<0.001
Anteriorni infarkt	2.194	1.372-3.510	0.001
Inferiorni infarkt	2.326	1.139-4.750	0.021
Trosudovna KB	3.787	2.325-6.169	<0.001
LAD	2.136	1.336-3.414	0.002
Godine $\geq 40$ godina	2.376	1.462-3.862	<0.001
Godine $\geq 50$ godina	2.713	1.707-4.313	<0.001
Godine $\geq 60$ godina	3.432	2.141-5.502	<0.001
Godine $\geq 70$ godina	3.971	2.232-7.063	<0.001

IM-infarkt miokarda; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendntna koronarna arterija;

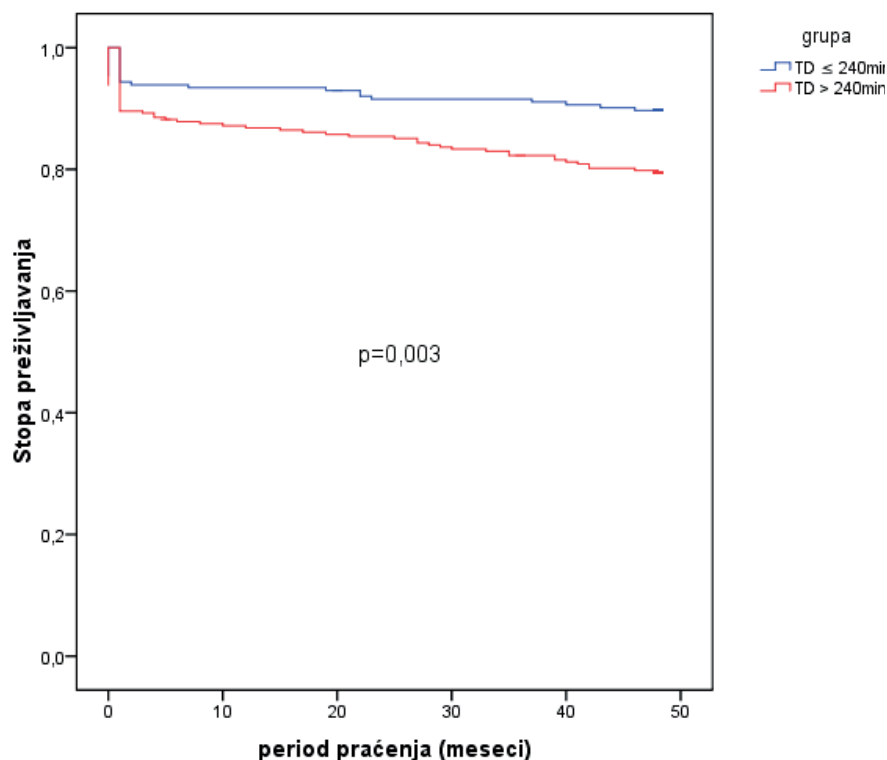
U tabeli 4.5.3. su prikazani rezultati univarijantnog logističkog modela o uticaju vremenskog kašnjenja sa primenom pPCI i pojedinih faktora na mortalitet. U ovom modelu kao značajni prediktori mortaliteta su se izdvojili: ženski pol ( $p=0.018$ ); šećerna bolest ( $p<0.001$ ); hipertenzija ( $p=0.001$ ); gojaznost ( $p=0.047$ ); prehodni infarkt ( $p<0.001$ ); anteriorni infarkt ( $p=0.001$ ); inferiorni infarkt ( $p=0.021$ ); trosudovna koronarna bolest ( $p<0.001$ ); prednje descendntna koronarna arterija( $p=0.002$ ); kao i godine starosti posmatrane kroz starosne intervale ( $p<0.001$ ).

## 4.6. Kardiovaskularna smrtnost



Grafikon 4.6.1. Stopa kardiovaskularnog mortaliteta tokom praćenja.

Tokom 48 mesečnog praćenja uočili smo da je ukupna kardiovaskularna smrtnost u koronarnoj jedinici bila 5,33%(27 ispitanika). Nakon mesec dana umrlo je ukupno 39 ispitanika (7,69%); dok je nakon šest meseci praćenja ukupna kardiovaskularna smrtnost iznosila 9,07% (46 ispitanika). Nakon 12 meseci praćenja ukupno je umrlo 52 ispitanika ili 10,25%, nakon 24 meseci ukupna kardiovaskularna smrtnost je iznosila 11,83% (60 ispitanika). Nakon 36 meseci od intervencije umrlo je 70 ispitanika(13,80%), dok je na kraju praćenja ukupna kardiovaskularna smrtnost iznosila 15,98% (81 ispitanik); grafikon 4.6.1.



Grafikon 4.6.2. Kaplan Majerove krivulje stope kardiovaskularnog mortaliteta između ispitivanih grupa; TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI;

Poređenjem učestalosti kardiovasluarne smrti između ispitivanih grupa uočavamo da je smrtnost bila zastupljena kod 12,6% ispitanika kojima je pPCI urađena u roku od 240 minuta od početka simptoma infarkta miokarda dok je kod onih kojih je pPCI primenjena nakon 240 minuta od pojave simptoma smrtnost bila zastupljena u 23,3% i to u statistički signifikantno višem procentu ( $\chi^2=9,362$ ;  $p=0,002$ ); što je prikazano u grafikonu 4.6.2. Prosečno vreme preživljavanja ispitanika grupe pacijenata kod koje se kasnilo sa primenom pPCI duže od 240 minuta iznosilo je 40,736 meseci sa standardnom greškom od 0,951 i statistički je signifikantno bilo kraće od ispitanika grupe kod koje je pPCI primenjen unutar 240 minuta od pojave simptoma 44,275 meseci sa standardnom greškom 0,831. Statistika Log Rank (Mantel-Cox) testa izosi Chi-Square=8,582;  $p=0,003$ .

Tabela 4.6.1. Prediktori kardiovaskularne smrtnosti u ispitivanoj populaciji (univarijantni i multivarijantni model).

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD>240 min	2.221	1.313-3.757	0.003	2.787	1.179-6.584	0.019
Bubrežna slabost	7.817	3.675-16.628	<0.001	3.026	1.1180-7.759	0.021
Anemija	3.244	1.319-7.977	0.010	0.974	0.235-4.036	0.971
Muški pol	0.739	0.430-1.269	0.273	-	-	-
Pušenje	0.446	0.273-0.731	0.001	0.815	0.370-1.791	0.610
Šećerna bolest	3.100	1.851-5.191	<0.001	3.502	1.552-7.902	0.003
Hipertenzija	1.443	0.850-2.447	0.174	-	-	-
Hiperlipidemija	0.598	0.371-0.965	0.035	0.725	0.340-1.544	0.404
Gojaznost	0.768	0.464-1.271	0.305	-	-	-
Godine starosti	1.083	1.057-1.111	<0.001	1.043	1.003-1.085	0.034
Prethodni KVD	2.229	1.203-4.131	0.011	2.465	0.695-8.737	0.162
Prethodna revaskularizacija	2.664	1.050-6.761	0.039	6.501	1.940-11.789	0.002
Trosudovna KB	3.010	1.853-4.890	<0.001	2.613	1.249-5.467	0.011
Infarktna arterija(LAD)	1.983	1.225-3.209	0.005	1.508	0.534-4.254	0.438
Lokalizacija lezije (prox)	1.313	0.851-1.640	0.528	-	-	-
Killip klasa $\geq 2$	4.224	2.884-6.187	<0.001	3.348	2.089-5.366	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija; Prox- proximalna lezija

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori kardiovaskularne smrtnosti u dugoročnom periodu praćenja bolesnika nakon pPCI bili: pPCI nakon četiri sata od početka simptoma( $p=0.019$ ), bubrežna slabost ( $p=0.021$ ), šećerna bolest( $p=0.003$ ), godine starosti( $p=0,034$ ), prethodna revaskularizacija ( $p=0.002$ ), trosudovna koronarna bolest ( $p=0.011$ ) i Killip $\geq 2$ ( $p<0.001$ ) ( tabela 4.6. 1.)

Tabela 4.6.2. Prediktori kardiovaskularne smrtnosti u ispitivanoj populaciji cox-regresioni model (univarijantni i multivarijantni model).

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD>240 min	1.992	1.254-3.162	0.003	2.361	1.161-4.805	0.018
Bubrežna slabost	5.214	3.065-8.869	<0.001	2.017	1.180-4.254	0.045
Anemija	3.033	1.450-6.347	0.003	1.141	0.445-2.925	0.784
Muški pol	0.729	0.459-1.157	0.180	-	-	-
Pušenje	0.430	0.283-0.653	<0.001	0.652	0.299-1.421	0.282
Šećerna bolest	2.487	1.613-3.837	<0.001	2.230	1.131-3.390	0.021
Hipertenzija	1.559	0.970-2.506	0.067	-	-	-
Hiperlipidemija	0.578	0.381-0.878	0.010	0.638	0.304-1.342	0.236
Gojaznost	0.867	0.557-1.351	0.529	-	-	-
Godine starosti	1.067	1.046-1.089	<0.001	1.057	1.028-1.088	<0.001
Prethodni KVD	2.419	1.481-3.950	0.001	1.929	0.801-4.649	0.143
Prethodna revaskularizacija	3.119	1.608-6.049	0.001	2.347	1.042-5.285	0.039
Trosudovna KB	2.559	1.687-3.884	<0.001	1.871	1.066-3.284	0.029
Infarktna arterija(LAD)	1.738	1.143-2.641	0.010	1.187	0.658-2.144	0.569
Lokalizacija lezije(Prox)	1.285	0.632-2.723	0.862	-	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	3.018	2.406-3.785	<0.001	2.179	1.824-4.054	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendentna koronarna arterija; prox-proksimalni.

Kao značajni, nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta u cox regresionom modelu su se izdvojili kašnjenje sa primenom pPCI duže od četiri sata ( $p=0.018$ ), bubrežna slabost ( $p=0.045$ ), šećerna bolest ( $p=0.021$ ), godine starosti ( $p<0,001$ ), prethodna revaskularizacija ( $p=0,039$ ), trosudovna koronarna bolest ( $p=0,029$ ), sve klase srčane insuficijencije (Killip klase II-IV)( $p<0,001$ ). (tabela 4.6.2.).

Tabela 4.6.3 Kombinacija vremenskog kašnjenja sa intervencijom >240 minuta od pojave simptoma i pojedinih faktora na kardiovaskularnu smrtnost

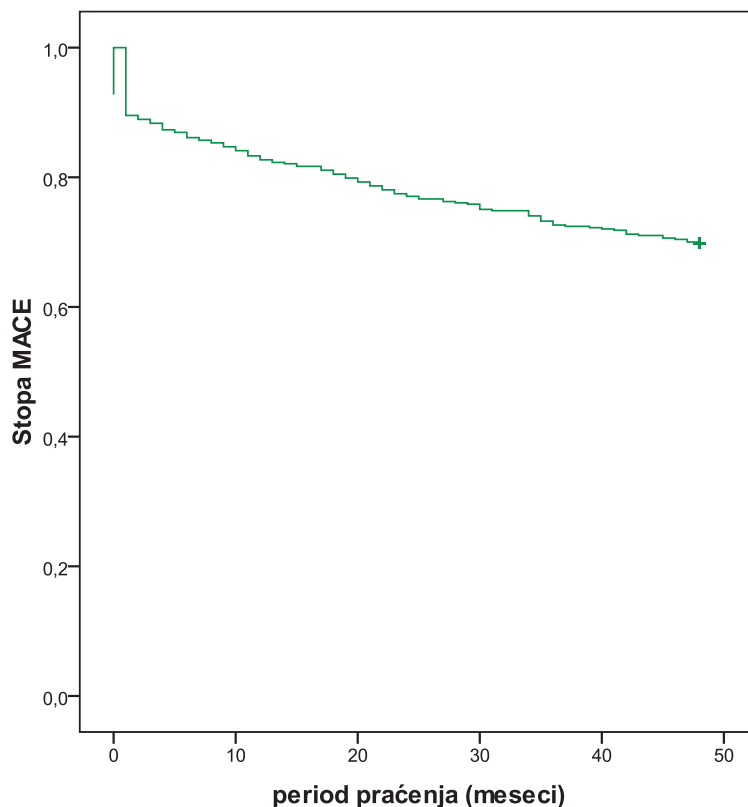
Faktor	Univarijantni model		
	HR	95%CI	p
Ženski pol	1.777	0.984-3.211	0.057
Pušenje	1.291	0.800-2.084	0.295
Šećerna bolest	3.750	2.117-6.643	<0.001
Hipertenzija	1.977	1.224-3.192	0.005
Hiperlipidemija	1.008	0.606-1.677	0.975
Gojaznost	1.454	0.902-2.344	0.124
Prethodni I.M.	2.526	1.283-4.973	0.007
Anteriorni infarkt	2.513	1.534-4.118	<0.001
Inferiorni infarkt	2.430	1.087-5.429	0.030
Trosudovna KB	3.496	2.095-5.834	<0.001
LAD	2.298	1.402-3.767	0.001
Godine ≥40 godina	2.488	1.471-4.206	0.001
Godine ≥50 godina	2.795	1.700-4.595	<0.001
Godine ≥60 godina	4.032	2.452-6.629	<0.001
Godine ≥70 godina	4.296	2.378-7.761	<0.001

IM-infarkt miokarda; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija;

U tabeli 4.6.3. su prikazani rezultati univarijantnog logističkog modela o uticaju vremen-skog kašnjenja sa primenom pPCI i pojedinih faktora na kardiovaskularni mortalitet. U ovom modelu kao značajni prediktori mortaliteta su se izdvojili: šećerna bolest ( $p < 0.001$ ); hipertenzija ( $p = 0.005$ ); prethodni infarkt ( $p = 0.007$ ); anteriorni infarkt ( $p < 0.001$ ); inferiorni infarkt ( $p = 0.030$ ); trosudovna koronarna bolest ( $p < 0.001$ ); prednje descendenta koronarna arterija ( $p = 0.001$ ); kao i godine starosti posmatrane kroz starosne intervale ( $p < 0.001$ ).

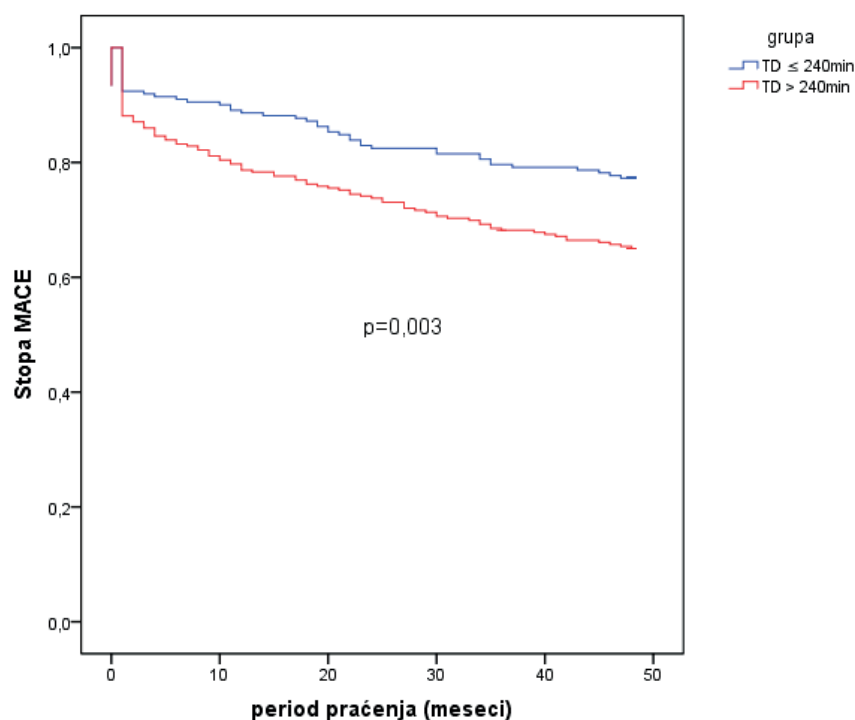


## 4.7. Pojava velikih kardiovaskularnih događaja



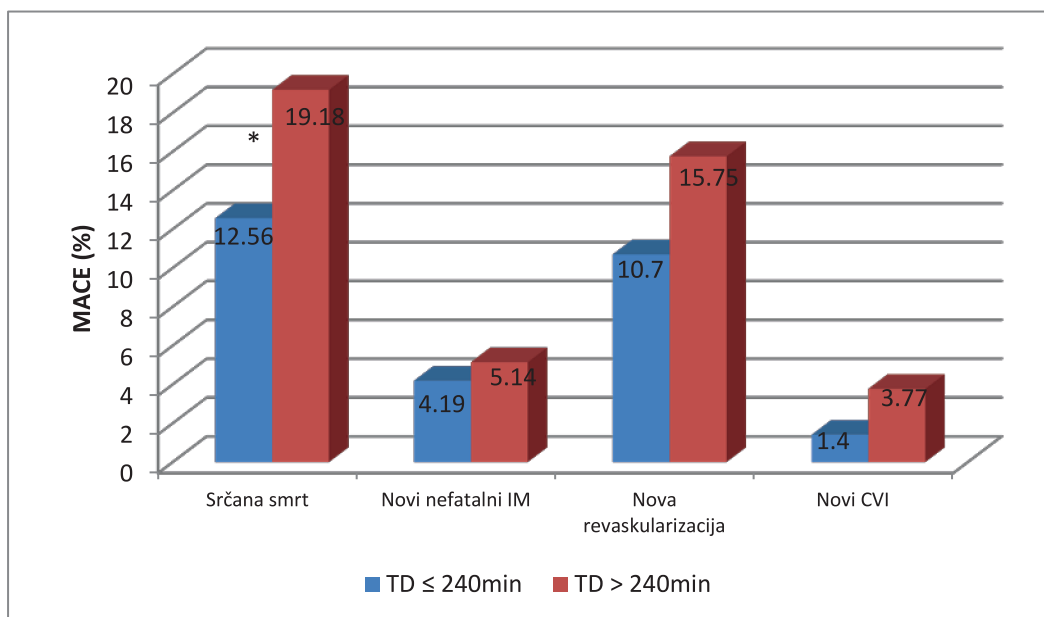
4.7.1. Pojava velikih kardiovaskularnih događaja tokom praćenja u ispitivanoj populaciji  
MACE-Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji

Tokom 48 mesečnog praćenja posmatrana je pojava velikih kardiovaskularnih događaja. Uočili smo da je u koronarnoj jedinici registrovano 7,10 %(36 ispitanika) slučajeva pojave velikih kardiovaskularnih događaja. Nakon mesec dana njih 39 je imalo jedan od velikih KVD (7,69%); dok je nakon šest meseci praćenja 13,41% (68 ispitanika) doživelo neki od velikih kardiovaskularnih događaja. Nakon 12 meseci praćenja ukupno je 84 ispitanika ili 16,57% doživelo neki od velikih kardiovaskularnih događaja, nakon 24 mesecitaj taj broj je iznosio 112(22,09%) u ispitivanoj populaciji. Nakon 36 meseci od intervencije njih 133 (26,23%) je imalo jedan od velikih kardiovaskularnih događaja, dok je na kraju praćenja ukupna stopa pojave velikih kardiovaskularnih događaja iznosila 28,99% (147 ispitanika) (grafikon 4.7.1.)



Grafikon 4.7.2. pojava velikih kardiovaskularnih događaja tokom praćenja u ispitivanim grupama; TD-vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; MACE-Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji

Poređenjem učestalosti pojave velikih kardiovaskularnih događaja među ispitivanim grupama uočavamo da je pojava velikih kardiovaskularnih događaja bila prisutna kod 22,33% ispitanika kod kojih je pPCI urađena unutar 240 minuta od pojave simptoma, dok je u grupi ispitanika kod kojih se kasnilo sa primenom pPCI duže od 240 minuta pojava velikih kardiovaskularnih događaja zastupljena u 33,90% i to u statistički signifikantno višem procentu ( $p=0,003$ ); što je prikazano u grafikonu 4.7.2. Prosečno vreme do pojave velikih kardiovaskularnih događaja ispitanika grupe  $TD>240$  minuta iznosilo je 40,607 meseci sa standardnom greškom od 1,057 i statistički je signifikantno bilo kraće od ispitanika grupe  $TD\leq 240$  minuta 35,887 meseci sa standardnom greškom 1.105. Statistika Log Rank (Mantel-Cox) testa izosi  $Chi-Square=8,997$ ;  $p=0,003$  (Grafikon 4.7.2.).



Grafikon 4.7.3. Veliki kardiovaskularni događaji tokom praćenja u ispitivanim grupama

Tokom četvorogodišnjeg praćenja među ispitivanim grupama zabeležea je razlika u pojavi srčane smrti; u pojavi novog nefatalnog infarkta miokarda, novoj revaskularizaciji kao i pojavi moždanog udara nije zabeležena značajna razlika (grafikon 4.7.3.)

Tabela 4.7.1. Univarijantni i multivarijantni model prediktora velikih kardiovaskularnih događaja

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD>240 min.	1.812	1.212-2.708	0.004	1.539	0.934-2.535	0.090
Bubrežna slabost	6.790	3.045-15.139	<0.001	3.261	1.234-8.617	0.017
Anemija	1.615	0.681-3.828	0.276	-	-	-
Muški pol	0.819	0.523-1.284	0.384	-	-	-
Pušenje	0.556	0.367-0.842	0.006	0.913	0.528-1.578	0.744
Šećerna bolest	2.315	1.476-3.631	<0.001	1.695	0.959-2.994	0.069
Hipertenzija	1.416	0.933-2.149	0.103	-	-	-
Hiperlipidemija	0.816	0.555-1.200	0.301	-	-	-
Gojaznost	0.802	0.531-1.211	0.294	-	-	-
Godine starosti	1.054	1.035-1.074	<0.001	1.027	1.001-1.054	0.044
Prethodni KVD	2.178	1.270-3.736	0.005	1.756	0.853-3.618	0.127
Prethodna revaskularizacija	2.728	1.215-6.128	0.015	2.790	1.047-7.434	0.040
Trosudovna KB	3.102	2.080-4.626	<0.001	2.342	1.438-3.816	0.001
Infarktna arterija (LAD)	1.482	1.008-2.177	0.045	1.236	0.582-1.706	0.990
Infarktna lezija(prox)	1.360	0.866-2.462	0.156	-	-	-
Killip klasa≥2	2.966	2.091-4.207	<0.001	2.320	1.561-3.448	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendentna koronarna arterija; prox-proksimalni.

Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori pojave velikih kardiovaskularnih događaja u dugoročnom periodu praćenja bolesnika nakon pPCI bili: bubrežna slabost ( $p=0.017$ ), godine starosti ( $p=0,044$ ), prethodna revaskularizacija ( $p=0.040$ ), trosudovna koronarna bolest ( $p=0.001$ ) i Killip $\geq 2$  ( $p<0.001$ ) (tabela 4.6.1.).

Tabela 4.7.2. Prediktori pojave velikih kardiovaskularnih događaja u ispitivanoj populaciji cox-regresioni model (univarijantni i multivarijantni model).

Faktor	Univarijantni model			Multivarijantni model		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
TD> 240 min.	2.119	1.313-3.420	0.002	1.555	0.951-2.541	0.078
Bubrežna slabost	5.567	3.312-9.663	<0.001	2.077	1.143-3.775	0.016
Anemija	1.925	0.978-3.789	0.058	-	-	-
Muški pol	0.768	0.476-1.240	0.280	-	-	-
Pušenje	0.444	0.288-0.682	<0.001	0.900	0.596-1.359	0.616
Šećerna bolest	2.557	1.643-3.979	<0.001	1.450	0.886-2.371	0.139
Hipertenzija	1.569	0.965-2.549	0.069	-	-	-
Hiperlipidemija	0.623	0.407-0.953	0.029	1.070	0.724-1.581	0.733
Gojaznost	0.843	0.536-1.325	0.460	-	-	-
Godine starosti	1.071	1.049-1.093	<0.001	1.016	1.002-1.040	0.038
Prethodni KVD	2.540	1.536-4.200	<0.001	1.383	0.727-2.629	0.323
Prethodna revaskularizacija	2.198	1.244-3.883	0.007	1.910	1.000-3.646	0.050
Trosudovna KB	2.745	1.790-4.210	<0.001	1.909	1.309-2.786	0.001
Infarkt na arteriju (LAD)	1.767	1.151-2.713	0.009	1.040	0.699-1.548	0.848
Infarkt na leziju (prox)	1.284	0.743-2.383	0.286			
Killip klasa $\geq 2$	3.314	2.610-4.207	<0.001	2.226	1.639-3.023	<0.001

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendentna koronarna arterija; prox-proksimalni.

U tabeli 4.7.2. su prikazani rezultati coxovog univarijantnog i multivarijantnog modela. U multivarijantnom modelu kao nezavisni prediktori pojave velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja su se izdvojili: bubrežna slabost, godine starosti, prethodna revaskularizacija, trosudovna koronarna bolest i Killip $\geq 2$ .

## 4.8. Kvalitet Života

Tabela 4.8.1. Prosečne vrednosti parametara kvaliteta života nakon tri godine u ispitivanim grupama

Varijabla	TD $\geq$ 240 min.	TD>240 min.	p
PCS	48,19 $\pm$ 9,61	44,1 $\pm$ 9,89	0,021
MCS	48,17 $\pm$ 9,97	48,13 $\pm$ 10,53	0,790
PF	74,21 $\pm$ 24,51	68,62 $\pm$ 24,88	0,014
RP	58,48 $\pm$ 43,87	55 $\pm$ 42,61	0,601
BP	79,53 $\pm$ 21,99	75,45 $\pm$ 24,41	0,088
GH	61,13 $\pm$ 18,85	59,73 $\pm$ 18,85	0,471
VT	61,18 $\pm$ 20,18	59,84 $\pm$ 21,15	0,520
SF	74,62 $\pm$ 24,63	72,14 $\pm$ 25,28	0,162
RE	68,48 $\pm$ 42,34	67,33 $\pm$ 41,47	0,821
MH	70,86 $\pm$ 18,12	70,79 $\pm$ 18,33	0,944

PCS- Fizički kompozitni skor; MCS- Mentalni kompozitni skor; PF- Fizičko funkcionisanje; RP- Fizička uloga; BP- Telesni bol; GH-Opšte zdravlje; VT- Vitalnost; SF-Društveno funkcionisanje; RE- Emocionalna uloga; MH-Mentalno zdravlje.

Posmatrajući a analizirane parametre (tabela 4.8.1.) uočavamo da ispitanici kod kojih je intervencija urađena nakon četiri sata od početka infarkta imaju niže vrednosti parametara kvaliteta života; parametri koji su se statistički signifikantno razlikovali između grupa su vrednosti fizičkog kompozitnog skora i fizičkog funkcionisanja, koji su statistički značajno bili viši kod ispitanika kojih je intervencija urađena u roku od 4 sata od početka simptoma infarkta: fizički kompozitni skor (46,19 vs 44,1:  $t=2,988$   $p=0,021$ ) i fizičko funkcionisanje (74,21 vs 68,62;  $p=0,014$ ).

Tabela 4.8.2. Uticaj pojedinih faktora na fizičko funkcionisanje

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-10.788/-0.495	0.032	-3.583/0.153	0.142
Muški pol	4.532/16.955	0.001	1.719/13.934	0.012
Pušenje	-5.941/4.435	0.775	-	-
Šećerna bolest	-14.611/-0.411	0.038	-11.078/2.689	0.232
Hipertenzija	-14.465/-3.818	0.001	-11.005/-0.387	0.036
Hiperlipidemija	-2.328/8.195	0.274	-	-
Gojaznost	-2.034/9.254	0.209	-	-
Godine starosti	-0.842/-0.367	<0.001	-0.617/-0.106	0.006
Prethodni KVD	-35.989/-7.476	0.003	-28.950/-1.394	0.031
Prethodna revaskularizacija	-21.497/7.331	0.335	-	-
Anteriorni infarkt	-4.941/5.599	0.902	-	-
Trosudovna KB	-13.087/-1.816	0.010	-9.009/2.144	0.227
Infarktna arterija (LAD)	-5.067/5.448	0.071	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-9.406/1.954	0.198	-	-
Novi KVD	-17.285/2.670	0.151	-	-

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Analiza faktora koji utiču na fizičko funkcionisanje je prikazana u tabeli 4. .2. može se zapaziti da su se kao nezavistni prediktori nižih vrednosti fizičkog funkcionisanja izdvojili: povišeni krvni pritisak( $p=0.036$ ); godine starosti( $p=0.006$ ) i prethodni kardiovaskularni događaji ( $p=0.031$ ); dok se je muški pol ( $p=0.012$ ) izdvojio kao prediktor viših vrednosti fizičkog funkcionisanja.

Tabela 4.8.3. Uticaj pojedinih faktora na fizičku ulogu

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.038/0.021	0.571	-	-
Muški pol	-5.534/16.272	0.334	-	-
Pušenje	-15.580/2.322	0.146	-	-
Šećerna bolest	-21.211/3.435	0.157	-	-
Hipertenzija	-16.160/2.495	0.151	-	-
Hiperlipidemija	3.499/21.551	0.007	1.825/19.955	0.019
Gojaznost	0.118/2.377	0.031	-0.245/2.030	0.124
Godine starosti	-0.943/-0.101	0.015	-0.871/-0.029	0.036
Prethodni KVD	-13.269/16.977	0.810	-	-
Prethodna revaskularizacija	-29.205/20.730	0.739	-	-
Anteriorni infarkt	-8.142/10.093	0.833	-	-
Trosudovna KB	-9.829/9.854	0.998	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-9.697/8.497	0.897	-	-
Killip klasa $\geq 2$	-13.149/6.540	0.510	-	-
Novi KVD	-21.892/12.720	0.603	-	-

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

U tabeli 4.8.3. prikazani su nezavisni prediktori fizičke uloge. Uočava se da su godine starosti povezane sa nižim vrednostima fizičke uloge ( $p=0.019$ ); dok nasuprot prisustvo hiperlipidemije je povezano sa višim vrednostima fizičke uloge ( $p=0.036$ );

Tabela 4.8.4 Uticaj pojedinih faktora na telesni bol

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.024/0.007	0.289	-	-
Muški pol	-0.625/11.161	0.080	-	-
Pušenje	-6.793/2.931	0.435	-	-
Šećerna bolest	-13.283/0.043	0.051		
Hipertenzija	10.399/-0.318	0.037	-9.261/1.017	0.116
Hiperlipidemija	0.694/10.511	0.025	0.548/10.265	0.029
Gojaznost	-0.057/1.170	0.075	-	-
Godine starosti	-0.492/-0.035	0.024	-0.429/0.039	0.102
Prethodni KVD	-22.057/4.957	0.214	-	-
Prethodna revaskularizacija	-12.261/14.809	0.853	-	-
Anteriorni infarkt	-2.242/7.627	0.284	-	-
Trosudovna KB	-10.006/0.619	0.083	-	-
Infarktna arterija(LAD)	-3.073/6.782	0.460	-	-
Killip klasa≥2	-3.772/6.902	0.565	-	-
Novi KVD	-19.786/-1.143	0.028	-19.746/-1.324	0.025

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Od posmatranih varijabli , samo su se dve izdvojile kao nezavisni prediktori domena telesni bol. Pojava novih kardiovaskularnih događaja je negativno uticala na vrednosti domena telesni bol, sa druge strane prisustvo hiperlipidemije je imalo pozitivan uticaj na domen telesni bol (Tabela 4.8.4.).

Tabela 4.8.5. Uticaj pojedinih faktora na opšte zdravlje

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.022/0.003	0.145	-	-
Muški pol	-0.958/8.576	0.117	-	-
Pušenje	-5.263/2.598	0.505	-	-
Šećerna bolest	-11.371/-0.613	0.029	-12.268/-0.689	0.034
Hipertenzija	-10.021/-1.918	0.004	-9.770/-1.760	0.005
Hiperlipidemija	-0.399/7.557	0.078	-	-
Gojaznost	-0.204/0.790	0.247	-	-
Godine starosti	-0.326/0.046	0.139	-	-
Prethodni KVD	-21.027/0.754	0.068	-	-
Prethodna revaskularizacija	-11.167/10.715	0.968	-	-
Anteriorni infarkt	-5.492/2.492	0.461	-	-
Trosudovna KB	-4.977/3.646	0.762	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-6.313/1.644	0.249	-	-
Killip klasa≥2	-8.421/0.168	0.060	-	-
Novi KVD	-13.313/1.810	0.136	-	-

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Kao nezavistni prediktori domena opšte zdravlje u multivarijantnom modelu su se izdvojila dva faktora, i to: šećerna bolest i arterijska hipertenzija kao prediktori nižih vrednosti domena opšte zdravlje. (Tabela 4. 8.5.).

*Tabela 4.8.6.Uticaj pojedinih faktora na vitalnost*

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.020/0.008	0.392	-	-
Muški pol	2.962/13.311	0.002	1.118/11.544	0.017
Pušenje	-8.582/-0.007	0.050	-8.879/-0.169	0.042
Šećerna bolest	-10.161/1.674	0.159	-	-
Hipertenzija	-8.550/0.394	0.074	-	-
Hiperlipidemija	-1.910/6.832	0.269	-	-
Gojaznost	0.112/1.196	0.018	-0.178/0.920	0.185
Godine starosti	-0.457/-0.052	0.014	-0.421/0.001	0.050
Prethodni KVD	-20.106/3.816	0.181	-	-
Prethodna revaskularizacija	-13.671/10.308	0.783	-	-
Anteriorni infarkt	-3.449/5.306	0.677	-	-
Trosudovna KB	-5.455/3.995	0.762	-	-
Infarktna arterija(LAD)	-4.596/4.140	0.918	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-4.992/4.468	0.913	-	-
Novi KVD	-17.363/-0.844	0.031	-16.098/0.100	0.053

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Među faktorima koji su povezani sa domenom vitalnost u multivarijantnom modelu, varijable pušenje i godine starosti su se izdvojile kao negativni prediktori, dok je sa druge strane muški pol pozitivno korelirao sa višim vrednostima domena vitalnost (Tabela 4.8.6.).



Tabela 4.8.7. Uticaj pojedinih faktora na društveno funkcionisanje

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.028/0.006	0.201	-	-
Muški pol	-1.534/11.099	0.137	-	-
Pušenje	-5.947/4.471	0.781	-	-
Šećerna bolest	-12.795/1.500	0.121	-	-
Hipertenzija	-10.160/0.653	0.085	-	-
Hiperlipidemija	-2.274/8.291	0.263	-	-
Gojaznost	-0.031/1.282	0.062	-	-
Godine starosti	-0.360/0.132	0.363	-	-
Prethodni KVD	-26.459/2.418	0.102	-	-
Prethodna revaskularizacija	-22.181/6.758	0.295	-	-
Anterironi infarkt	-3.840/6.739	0.590	-	-
Trosudovna KB	-9.700/1.692	0.168	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-4.650/5.908	0.815	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-5.050/6.383	0.819	-	-
Novi KVD	-20.351/-0.371	0.042	-20.351/-0.371	0.046

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Iz tabele 4.8.7. se može zapaziti da se je pojava novih kardiovaskularnih događaja izdvojila kao nezavistni prediktor uticaja na domen društveno funkcionisanje i to u negativnom smislu u univarijantnom i multivarijantnom modelu .

Tabela 4.8.8. Uticaj pojedinih faktora na emocionalnu ulogu

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.047/0.009	0.187	-	-
Muški pol	-1.132/19.925	0.080	-	-
Pušenje	-16.979/0.324	0.059	-	-
Šećerna bolest	-21.450/2.405	0.117	-	-
Hipertenzija	-14.888/3.191	0.204	-	-
Hiperlipidemija	-7.697/9.963	0.801	-	-
Gojaznost	0.091/2.279	0.034	-0.143/2.076	0.088
Godine starosti	-0.951/-0.136	0.009	-0.892/-0.066	0.023
Prethodni KVD	-22.253/26.115	0.875	-	-
Prethodna revaskularizacija	-27.998/20.364	0.756	-	-
Anteriorni infarkt	-6.898/10.759	0.667	-	-
Trosudovna KB	-14.820/4.211	0.274	-	-
Infarktna arterija(LAD)	-8.817/8.804	0.999	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-9.287/9.794	0.958	-	-
Novi KVD	-30.123/3.296	0.115	-	-

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD-prednje descendenta koronarna arterija;

Od svih posmatranih faktora jedino su se godine starosti izdvojile kao nezavisni prediktor nižih vrednosti domena emocionalna uloga u univarijantnom i multivarijantnom modelu (tabela 4.8.8.)

Tabela 4.8.9. Uticaj pojedinih faktora na mentalno zdravlje

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-0.015/0.009	0.641	-	-
Muški pol	2.525/11.602	0.002	1.963/10.993	0.005
Pušenje	-4.690/2.868	0.636	-	-
Šećerna bolest	-11.423/-1.097	0.018	-10.151/-0.087	0.045
Hipertenzija	-7.498/0.345	0.074	-	-
Hiperlipidemija	-4.379/3.299	0.782	-	-
Gojaznost	-0.229/0.727	0.307	-	-
Godine starosti	-0.997/-0.019	0.008	-0.832/-0.022	0.039
Prehodni KVD	-14.850/6.160	0.417	-	-
Prehodna revaskularizacija	-17.249/3.734	0.206	-	-
Anteriorni infarkt	-3.805/3.874	0.986	-	-
Trosudovna KB	-5.656/2.626	0.472	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-4.502/3.158	0.730	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-5.181/3.112	0.624	-	-
Novi KVD	-16.936/-2.496	0.002	-16.290/-2.040	0.012

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija;

Šećerna bolest, godine starosti i pojava novih kardiovaskularnih događaja su se izdvojili kao nezavistni prediktori nižih vrednosti domena mentalno zdravlje, muški pol se izdvojio kao jedini prediktor viših vrednosti domena mentalno zdravlje (Tabela 4.8.9.).

Tabela 4.8.10. Uticaj pojedinih faktora na fizički kompozitni skor

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-9.973/-0.885	0.021	-3.217/0.779	0.231
Muški pol	-0.061/4.895	0.056	-	-
Pušenje	-2.769/1.325	0.488	-	-
Šećerna bolest	-5.476/0.135	0.062	-	-
Hipertenzija	-5.232/-1.012	0.004	-4.364/-0.108	0.040
Hiperlipidemija	1.018/5.130	0.003	0.780/4.809	0.007
Gojaznost	-0.029/0.488	0.081	-	-
Godine starosti	-0.266/-0.075	<0.001	-0.226/-0.032	0.009
Prehodni KVD	-11.297/0.038	0.052	-	-
Prehodna revaskularizacija	-6.251/5.143	0.848	-	-
Anteriorni infarkt	-1.851/2.309	0.829	-	-
Trosudovna KB	-3.839/0.640	0.161	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-2.065/2.086	0.992	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-3.471/1.017	0.283	-	-
Novi KVD	-6.014/1.875	0.303	-	-

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija;

Prisustvo arterijske hipertenzije ( $p=0.040$ ) i godina starosti ( $p=0.009$ ); su negativno uticali na fizički kompozitni skor, sa druge strane prisustvo hiperlipidemije ( $p=0.007$ ) je pozitivno koreliralo sa fizički kompozitnim skorom (Tabela 4.8.10).

Tabela 4.8.11. Uticaj pojedinih faktora na mentalni kompozitni skor

Faktor	Univarijantni model		Multivarijantni model	
	95%CI	p	95%CI	p
TD> 240 min.	-2.094/2.168	0.973	-	-
Muški pol	0.594/5.744	0.016	0.569/5.682	0.017
Pušenje	-3.828/0.428	0.117	-	-
Šećerna bolest	-5.684/0.166	0.064	-	-
Hipertenzija	-3.839/0.598	0.152	-	-
Hiperlipidemija	-2.449/1.887	0.799	-	-
Gojaznost	-0.015/0.523	0.065	-	-
Godine starosti	-0.174/0.028	0.156	-	-
Prethodni KVD	-6.811/5.064	0.773	-	-
Prethodna revaskularizacija	-8.606/3.257	0.376	-	-
Anteriorni infarkt	-1.882/2.454	0.796	-	-
Trosudovna KB	-3.133/1.545	0.505	-	-
Infarktna arterija (LAD)	-2.441/1.885	0.801	-	-
Killip klasa $\geq$ 2	-2.118/2.567	0.851	-	-
Novi KVD	-9.416/1.257	0.010	-9.325/-1.218	0.011

TD- vremensko kašnjenje sa primenom pPCI; KVD- kardiovaskularni događaji; KB-koronarna bolest; LAD- prednje descendenta koronarna arterija;

Među ispitivanim varijablama u multivarijantnom modelu kao nezavistni prediktori mentalnog kompozitnog skora izdvojila su se dva faktora i to: muški pol kao pozitivni prediktor, dok je sa druge strane pojava novih kardiovaskularnih događaja izdvojila kao prediktor nižih vrednosti mentalnog kompozitnog skora (Tabela 4.8.11.).

## 5 DISKUSIJA

U analizi mortaliteta od koronarne bolesti, naročito akutnog infarkta miokarda, postoje velike razlike između zemalja Evrope. Mortalitet je u direktnoj zavisnosti od ekonomskog razvoja određene zemlje i znatno je veći u zemljama srednje i istočne Evrope, u odnosu na zapadnu, severnu i južnu Evropu<sup>4</sup>. Od velike važnosti je da koronarna bolest predstavlja pojedinačno najveći uzrok smrtnog ishoda, tako da kod populacije ispod 75 godina čini jednu petinu (20%) smrtnih ishoda kod muškaraca, a u 19% je prisutna kod žena. U populaciji ispod 65 godina, smrtnost od koronarne bolesti je niža i iznosi 17% kod muškaraca, dok je kod žena znatno niža i iznosi 12%<sup>5</sup>. Srbija, kao zemlja istočne Evrope, u tranziciji spada u zemlje sa visokom stopom mortaliteta od koronarne bolesti<sup>8</sup>.

Infarkt miokarda sa ST segment elevacijom i dalje predstavlja značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta među kardiovaskularnim oboljenjima. STEMI ima visoku incidencu, i trenutno je vodeći uzrok smrti u Srbiji<sup>10</sup>, a takođe prouzrokuje značajne troškove i iziskuje upotrebu značajnijih tehnoloških resursa od strane zdravstvenog sistema pojedinih zemalja. Povećan broj slučajeva STEMI naročito u zemljama u razvoju trenutno predstavlja jedno od najrelevantnijih pitanja u domenu javnog zdravlja.

Stopa smrtnosti u bolnici nakon STEMI je značajno opala u poslednjih nekoliko decenija zahvaljujući sve većoj primeni reperfuzionih metoda, kao i primeni savremenih vidova terapije<sup>45, 47, 99</sup>. U izveštaju koji je pratio vremenski interval od 1987. do 2002. godine, 28-dnevna smrtnost pala je sa 5,3 na 3,8 procenata<sup>100</sup>. Sličan trend je zabeležen u analizi podataka na 2,5 miliona pacijenata iz Nacionalnog registra infarkta miokarda (NRMI)<sup>99</sup>. Mortalitet u bolnici nakon akutnog STEMI smanjen je sa 10.4% u 1994. godini na 6.3% u 2006. Stopa smrtnosti u bolnici ili tokom trideset dana bila je najniža u kliničkim studijama u kojima su pacijenti pažljivo odabrani i u kojima je pažljivo praćena primena odgovarajućih terapija. Među STEMI pacijentima, stopa kratkoročne smrtnosti bila je trinaest procenata kod pacijenata koji su lećeni samo medikamentnom terapijom. Kod pacijenata koji su lećeni optimalnom fibrinolitićkom terapijom ovaj procenat se kretao od 6 do 7 procenata<sup>101, 102</sup>, dok je najniža stopa smrtnosti zabeležena kod pacijenata koji su lećeni pPCI i kod kojih je pPCI primenjena u roku od dva sata od dolaska u bolnicu. Stopa mortaliteta kod ovih pacijenata je iznosila od 3 do 5 procenata<sup>103, 104</sup>.

Veći stepen mortaliteta u kratkoroćnom praćenju na kon STEMI je opisan kod pacijenata koji nisu obuhvaćeni randomizovanim kliničkim studijama. Smrtnost u bolnici bila je sedam procenata za pacijente u GRACE registru koji je obuhvatio više od 10.000 pacijenata iz 14 zemalja širom sveta, a koji su posmatrani u periodu 1999. i 2000 godine<sup>105</sup>. Smrtnost u bolnici iznosila je 9,3 procenata, a 30-dnevni mortalitet bio je 11,1 % za pacijente sa dijagnozom STEMI u pregledu Euro Heart Survey od preko 10,000 pacijenata iz 25 zemalja Evrope koji su praćeni krajem 2000. do maja 2001. godine<sup>106</sup>.

Kao glavni razlog značajnom smanjenju stope mortaliteta kod STEMI pacijenata se pripisuje sve većem procentu primene reperfuzione terapije, a naročito značajnom porastu primene pPCI što ne samo da dovodi do smanjenja mortaliteta već ograničava stepen trajnog oštećenja miokarda, pojavu nekroze i razvoj srčane slabosti<sup>107</sup>. Tako prema registru SVEDE HEART / RIKS-HIA, godišnji mortalitet je opao sa 21% koliko je iznosio 1996. godine na 13,3% u 2007. godini. Tokom ovog vremena primena pPCI-a za lečenje pacijenata sa STEMI se povećala sa 12% na 61%, a primena reperfuzionih terapija se povećala sa 66% na 79%<sup>12</sup>. Takođe Garra O. sa sar.u svom radu potvrđuje da je postignuto značajno povećanje procenata STEMI pacijenata koji su lečeni pPCI (sa 39 % u 2002. na 72 % u 2013. godini), a da je uspešna revaskularizacija primenjena kod većine bolesnika sa STEMI<sup>108</sup>. Ono što je bitno naglasiti je da su invazivne strategije standardizovane, za pacijente sa STEMI do tačke da je prijem za STEMI postao skoro sinonim za koronarnu angiografiju. Podaci prikazani u studijama novijeg datuma prikazuju veoma visoke stope (93%) primene pPCI za pacijente sa STEMI u Švedskom registru<sup>12</sup> ili za muškarce u Lombardiji (92%) u 2010<sup>109</sup>. Takođe u istraživanjima kojima je obuhvaćena i naša zemlja beleži se porast primene pPCI u lečenju pacijenata sa STEMI. Tako u studiji koja je obuhvatila tridesetsedam evropskih zemalja je pokazano da je u Srbiji tokom 2007. godine broj pPCI na million stanovnika iznosio 157<sup>7</sup>, da bi se taj broj tokom 2011. godine gotovo utrostručio i iznosio je 481<sup>110</sup>. Odnosno, prema dostupnim podacima za period 2007/2008 procenat pacijenata koji je lečen primenom pPCI u Srbiji je iznosio devetnaest procenata<sup>7</sup>, da bi se taj broj u periodu 2010/2015 godine utrostručio<sup>111</sup>.

Iako je mortalitet kod STEMI značajno smanjen, podaci iz PCI randomizovanih studija i AMI registra ukazuju da je rizik od smrtnosti i dalje značajan, naročito u ranoj fazi nakon STEMI. U ispitivanjima HEAT-PPCI i HORIZONS-AMI, stopa smrtnosti iznosila je 4,7% u prvih 28 dana i 2,3% nakon 30 dana<sup>112,113</sup>. Međutim, ova ispitivanja su isključila visoko rizične pacijente i verovatno potcenjuju pravi rizik smrtnosti kod STEMI pacijenata. Stopa mortaliteta u bolnici za STEMI u OPERA i Ciri-h-akutni koronarni sindrom (Z-ACS) registara kretala se od 4,6% do 5,7%, respektivno<sup>46</sup>. U Vienna registru je mortalitet u pPCI grupi 8,1%, u FT grupi 8,2% i grupi bez RT 18,4%<sup>114</sup>, dok je u Francuskom registru FAST-MI mortalitet za pacijente koji su lečeni pPCI iznosio pet procenata<sup>115</sup>. Takođe u registru koji je obuhvatio 37 evropskih zemalja, u periodu od 2010 do 2011 stopa intrahospitalne smrtnosti se kretala između 3,1% u Danskoj do 6,1% u Mađarskoj i Bugarskoj<sup>110</sup>. Iako je u ovoj studiji učestvovala i naša zemlja, podaci o intrahospitalnoj smrtnosti nisu bili dostupni. U nedavnoj studiji sprovedenoj u Danskoj u grupi pacijenata sa STEMI, smrtnost od svih uzroka prijavljena je kao 7,9% na 30 dana postprimarne PCI<sup>116</sup>. Podaci iz naše studije pokazuju da je intrahospitalna smrtnost nakon pPCI iznosila 5,33 % (27 pacijenata) a stopa smrtnosti u periodu od tridest dana iznosila je 7,69% (39 pacijenata) kod konsektivnih pacijenata i čini se uporedivom sa onom iz savremenih randomizovanih studija.



Ovakva razlika u podacima o stopama smrtnosti može se objasniti na nekoliko načina: kao prvo već smo napomenuli da su neke studije u svojim razmatranjima isključivale visoko rizične pacijente pa i ne čudi da su njima stope smrtnosti značajno niže. Drugi razlog leži u činjenici da stopa smrtnosti varira od zemlje do zemlje. Pa tako studije koje su obuhvatile zemlje u razvoju, imaju zabeleženu veću stopu smrtnosti. U EHS snapshot registru je pokazano da je mortalitet u AKS u zapadno-Evropskim zemljama značajno smanjen sa boljom strategijom lečenja, što nije još postignuto u istočno-Evropskim zemljama, upravo zbog ekonomske nerazvijenosti. Ipak, ove regionalne razlike su sve manje prisutne, a smatra se da bi umrežavanje sistema koji bi unapredio pPCI i druge standardne terapije, kao u razvijenim zemljama, bilo od posebne važnosti<sup>73</sup>. Na kraju treba naglasiti da postoji i značajna razlika u prijavljivanju stope smrtnosti u zavisnosti od perioda kada se ona prijavljuje. Češka može poslužiti kao primer ovih metodoloških diskrepanci. Naime, mortalitet u bolnici nakon pPCI u nacionalnom PCI registru prijavljen od strane interventnih kardiologa iznosi 3,5 %, a nakon usklađivanja podataka sa nacionalnim registrom preminulih ovaj broj raste na 6,7 %. Ovo se može objasniti činjenicom da kardiolozi često unose podatke u registar odmah nakon procedure, dok kasnije kada se pacijent prebaci iz sale za kateterizaciju u drugu jedinicu (koronarna jedinica, intenzivna nega regionalnog zdravstvenog centra, kardiohirurgija, centri za rehabilitaciju, itd.) stopa smrtnosti nastavlja da raste i tako ne odražava istinsku (ukupnu) intrahospitalnu smrtnost<sup>7</sup>.

Prema dostupnim literaturnim podacima razlike u stopi mortaliteta se beleže i u dugoročnom praćenju. U studijama koje su pratile STEMI pacijente koji su lečeni primenom pPCI dvanaestomesečna stopa smrtnosti se kretala u rasponu od sedam do devet procenata. Tako na primer u studiji Finesse stopa jednogodišnjeg mortaliteta je iznosila sedam procenata<sup>118</sup>. Nešto viši procenat umrlih zabeležen je u registru OPERA gde je stopa mortaliteta iznosila devet procenata na godinu dana<sup>114</sup>. Takođe i u studiji Lambert L. i sar. koja je obuhvatila 1440 pacijenata sa STEMI koji su lečeni pPCI stopa jednogodišnjeg mortaliteta je iznosila 9,3%<sup>119</sup>. U našem istraživanju nakon 12 meseci praćenja ukupno je umrlo 55 ispitanika ili 10,85%; nakon 24 meseci ukupna smrtnost je iznosila 12,03% (61 ispitanik). Sličnu stopu mortaliteta tokom dvadesetčetvoromesečnog praćenja zabeležena je u studiji STRATEGY. Naime ova studija je među 175 pacijenata sa STEMI koji su lečeni uz pomoć pPCI tokom dvadesetčetiri meseci praćenja zabeležila stopu mortaliteta od 12,5%<sup>120</sup>. U našem istraživanju nakon 36 meseci od intervencije umrlo je 78 ispitanika (15,38%), dok je na kraju praćenja ukupna smrtnost iznosila 18,74 % (95 ispitanika). U istraživanjima koja su pratila pacijente sa STEMI tokom više godina, takođe se beleže značajne razlike u stopi mortaliteta. Tako u studiji Kalsoft A. i sar. koja je obuhvatila 626 ispitanika sa STEMI tokom tridesetšestomesečnog praćenja zabeležena je stopa mortaliteta od samo 10,5%<sup>121</sup>. U PASEO studiji stopa mortaliteta tokom četvorogodišnjeg praćenja

je iznosila 11%<sup>122</sup>, a značajno veći procenat umrlih u sličnom periodu praćenja prijavili su Giglioli C. sa saradnicima. Naime oni su u grupi od 1150 pacijenata sa STEMI koji su lečeni primenom pPCI upoređivali prognozu pacijenata u zavisnosti da li je implatiran metalni stent ili stent sa lekom. Među pacijentima kojima je ugrađen metalni stent tokom četrdesettri meseci praćenja zabeležena je stopa mortaliteta od 19,39%. Takođe ova studija je pokazala da nije bilo razlike u preživljavanju između pacijenata kojima je implatiran metalni stent i onih kod kojih je implatiran stent sa lekom<sup>123</sup>.

Na osnovu napred izloženog možemo zaključiti da je duži period praćenja važan zato što dugoročno preživljavanje može biti podložno različitim uticajima u poređenju sa kratkoročnim preživljavanjem. Ako uporedimo pomenute studije možemo zapaziti da postoje značajne razlike među ispitanicima, tako na primer u studiji PASSION incidenca dijabetes melitus je iznosila jeadanest procenata<sup>124</sup>, dok je u već pomenutom istraživanju Giglioli C. i sar. procenat dijabetičara iznosio oko dvadeset tri procenata<sup>123</sup>. Kao razlog razlike u stopi mortaliteta u pomenutim studijama leži i činjenica u razlikama u merama primene se-kundarne prevencije. Tako jedan od nalaza iz Francuskog registra za STEMI pokazuje da je stopa smrtnosti nastavila da se smanjuje tokom perioda 2010-2015. Kao razlog padu mortaliteta leži u činjenici da je do 2015.godine, došlo do prelaska sa klopidogrela ili pra-sugrela na tikagrelor, a fondaparinuks i bivalirudin su korišćeni češće<sup>125</sup>. Pored navedenih činjenica kao razlog razlike u stopi mortaliteta leži i činjenica da se među pomenutim studijama beleži i značajna razlika u vremenskom kašnjenju sa primenom pPCI. Tako je u studiji Marten A. i sar. totalno ishemijsko vreme iznosilo 1 minuta<sup>126</sup>, dok su nešto duža vremena do primene pPCI (220 minuta) zabeležena u istraživanjima Giglioli C. i sar. kao i Kalsoft A. i sar.<sup>121, 123</sup>.

U svojoj studiji Terkelsen J. sa sar. su pokazali da je stopa mortaliteta tokom dugogodišnjeg praćenja bila najniža u grupi pacijenata kod kojih je zabeleženo najkraće kašnjenje sistema u primeni pPCI. Nakon četiri godine stopa smrtnosti u ovoj grupi je iznosila oko deset procenata, dok je najveći procenat preminulih registrovan u grupi pacijenta kod kojih se kašnjenje sistema kretalo od 181-360 minuta i stopa četvorogodišnjeg mortaliteta je iznosila oko dvadeset dva procenta<sup>36</sup>. U našoj studiji stopa četvorogodišnjeg mortaliteta je bila manja u grupi pacijenta kod kojih je vreme od pojave bola do primene pPCI bilo kraće od četiri sata i iznosila je 12,6 %, dok je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon četiri sati smrtnost iznosila 23,3 %.

Kao što smo već naglasili stopa mortaliteta u našem istraživanju je nešto viša nego u prethodno pomenutim studijama. Možemo pretpostaviti da razlog više stope mortaliteta leži u činjenici da je u našoj ispitivanoj populaciji zabeležena veća incidenca faktora rizika za kardiovaskularne bolesti a pre svega dijabetes mellitusa što je rezultiralo u većoj incidenci višesudovne koronarne bolesti, kao i da je totalno ishemijsko vreme značajno duže

nego li u upoređivanim studijama. Prema rezultatima studije EHS-ACS II koja je sprovedena u 190 medicinskih centara u 32 zemlje (uključujući i Srbiju), takođe je uočena veća incidenca faktora rizika za KVB u siromašnim i zemljama u razvoju istočne Evrope, kojoj pripada i Srbija. Takođe prema nalazima ove studije pacijenti sa STEMI su bili mlađi od pacijenata iz razvijenih zemalja<sup>38</sup>. Naši nalazi takođe potvrđuju ove nalaze jer je prosečna starost naših ispitanika iznosila oko pedesetdevet godina. Razlog ranijoj manifestaciji koronarne bolesti treba tražiti u lošem socijalnom i ekonomskom položaju većine stanovnika naše zemlje, jer je naša zemlja u procesu ekonomske tranzicije, kao i prethodni ratni period, što je sve praćeno nesigurnošću i hroničnim stresom, koji zajedno povećavaju učestalost faktora rizika<sup>39</sup>. Prema izveštajima European cardiovascular disease statistics za 2017 beleži se veća prevalencija faktora rizika za KVB u zemljama istočne Evrope, uključujući i Srbiju<sup>3</sup>. Ovakav trend definitivno dovodi do ubrzanja procesa ateroskleroze što dovodi do ekstenzivnije koronarne bolesti, što je takođe potvrđeno i većom učestalošću višesudovne koronarne bolesti u našoj studiji.

Ono što je takođe značajno naglasiti je da su STEMI pacijenti na povećanom riziku od pojave smrti i velikih kardiovaskularnih događaja. Tako u studiji Nielsen S. i sar. relativni rizik smrti od svih uzroka pokazao se povećanim u toku prve tri godine kao i u periodu od tri do pet godina u grupi pacijenata koji su predhodno preležali AIM u poređenju sa opštom populacijom sličnih godina starosti<sup>128</sup>. Ovi podaci podržavaju rezultate nedavno objavljene, velike studije iz četiri zemlje, koje su pokazale da je rizik od smrti godinu dana nakon AIM, dvostruko viši nego u opštoj populaciji približnih godina starosti, što čini oko polovinu smrtnih slučajeva svih KV bolesti<sup>129</sup>. U velikoj Švedskoj studiji koja je bila deo analize iz četiri zemlje u kojoj je bilo uključeno 97.254 pacijenata posle AIM, rizik od pojave nefatalnog IM, nefatalnog moždanog udara ili KV smrti (primarni end point) tokom prve godine praćenja nakon preživelog AIM iznosio je 18,3%. Iako je rizik za pojavu velikih kardiovaskularnih događaja bio manji u naredne tri godine nego u prvoj godini, ostao je relativno visok sa oko dvadeset procenata<sup>130</sup>. Slično ovim nalazima, u analizi podataka iz četiri zemlje, smrt, moždani udar i novi infarkt miokarda nakon prve godine od preživelog AIM su se pojavili kod jedne trećine pacijenata tokom naredne tri godine<sup>129</sup>. Ovakav trend je takođe zabeležen u studiji Hosseiny D. i sar. koji su na 1313 konsektivnih STEMI pacijenata tokom 3,5 godina praćenja utvrdili da je stopa smrtnosti 13,70%. Ova studija je pokazala da je najveća stopa smrtnosti zabeležena u prvoj nedelji od pojave STEMI i iznosila je 3,4%. Tokom prve godine broj preminulih se popeo na 7,3%; da bi tokom narednih godina stopa smrtnosti padala i iznosila oko 2,1% po godini praćenja. Takođe ova grupa autora je registrovala da je tokom perioda praćenja u češće kardiovaskularne smrtnosti u stopi opšteg mortaliteta smanjivala<sup>131</sup>. Iako se u našem istraživanju beleže nešto više stope intrahospitalne smrtnosti u odnosu na nalaz prethodno pomenute studije, trend

smrtnosti nakon STEMI tokom perioda praćenja opada. Kao što smo već pomenuli stopa smrtnosti u prvoj nedelji od STEMI u našoj studiji je iznosila 5,33%. U toku prve godine praćenja stopa mortaliteta je iznosila 10,25 %, da bi tokom narednih godina praćenja stopa kardiovaskularnog mortaliteta bila manja i nije prelazila 2.1%. Na kraju praćenja stopa kardiovaskularne smrtnosti je iznosila 15.98 %. Tokom četvorogodišnjeg praćenja u našoj studiji tri procenata ispitanika je preminulo od posledica nekardiovaskularne smrti.

U lečenju STEMI, dobro je poznato da kraće vreme do uspostavljanja koronarnog protoka rezultira manjim oštećenjem miokarda i boljim ishodima<sup>125, 126, 131</sup>. Brojne studije su pokazale da je pravovremeno uspostavljanje koronarnog protoka putem pravovremene pPCI povezano sa nižim mortalitetom<sup>126, 127, 133, 134</sup>. Za pojavu reperfuzije preko pPCI za STEMI pacijente, American College of Cardiologi / American Heart Association preporuke su do nedavno zastupale stav da se pPCI treba primeniti u roku od 90 minuta od prvog medicinskog kontakta<sup>135</sup>. Najnovija ažuriranja preporuka proširuju prihvatljivi vremenski prozor na stodvadeset minuta od prvog medicinskog kontakta do primene pPCI za STEMI pacijente koji zahtevaju interhospitalni transfer<sup>136</sup>. Vreme lečenja od stodvadeset minuta izabrano je na osnovu vremena od prvog medicinskog kontakta do inflacije balona u trajanju od devedeset minuta i preliminarnog vremena od trideset minuta nakon poziva hitne medicinske pomoći. Neke studije su koristile vreme od prvog EKG do inflacije balona kao parametar, ali koncept ukupnog ishemijskog vremena počevši od pojave bola do primene pPCI je bolji marker u proceni kvaliteta pružanja medicinske nege u STEMI - u<sup>137</sup>. Vreme proteklo od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta se često poistovećuje sa kašnjenjem pacijenta, a vreme od prvog medicinskog kontakta do dilatacije koronarne arterije i postizanja reperfuzije sa kašnjenjem sistema i predstavlja "surogat" kvaliteta pružene pomoći u sredini za određeni centar.

Važnost vremenskog kašnjenja sa primenom pPCI može se pokazati na primeru analize primene reperfuzione terapije u razvijenim zemljama zapadne Evrope: vremensko odlaganje primene reperfuzionih terapija je kratko i stoga je mortalitet nizak. Nasuprot, u nekoliko studija povećano vreme od početka simptoma do primene pPCI bilo je direktno povezano sa pojavom smrtnosti tokom praćenja<sup>126, 131, 133</sup>. I pored prisustva jasnih dokaza i sedam godina nakon implementiranja preporuka samo pedeset procenata pacijenata sa STEMI se leči u prihvatljivim vremenskim okvirima<sup>138</sup>. Kao što smo već napomenuli vremensko kašnjenje sa primenom pPCI zavisi od više faktora. Subjektivni faktori se odnose na bolesnika, lekara i organizaciju medicinske službe, a objektivni na veličinu infarkta, komorbiditete, faktore rizika, prethodnu koronarnu bolest i dr. U našoj studiji je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon četiri sata od početka simptoma zabe-

ležen značajan procenat ispitanika ženskog pola i dijabetičara, što i ne iznenađuje jer je dobro poznato da često ove grupe pacijenta imaju drugačiju simptomatologiju i drugačiju prezentaciju STEMI. Tako u rezultatima mnogih studija se beleži značajno veći procenat dijabetičara među pacijentima koji kasne sa primenom pPCI<sup>126, 133</sup>. Razlog kašnjenja ženskog pola na intervenciju leži u činjenici da žene često imaju atipične simptome, drugačiju percepciju lečenja što dovodi da ovi pacijenti imaju produženo vreme do prvog medicinskog kontakta (kašnjenje pacijenta); što u krajnjem ishodu dovodi do značajnog povećanja totalnog ishemijskog vremena<sup>139, 140</sup>.

Takođe u svojoj studiji A. Ravn-Fischer sa sar. su upoređivali uticaj pola na vremensko kašnjenje. Oni su pokazali da je prosečno vreme dolaska muškog pola na intervenciju iznosilo dvesta minuta (prehospitalno kašnjenje sistema) dok je prosečno vreme dolaska ženskog pola bilo značajno duže i iznosilo je oko dvestatrideset minuta. Takođe ova studija je pokazala da je samo četrdeset procenata pacijenta na intervenciju doveženo od strane HMP, oni su ovolika kašnjenja objasnili nedostatkom kapaciteta u adekvatnom i pravovremenom zbrinjavanju pacijenta<sup>141</sup>. Kao verovatno najznačajniji faktor koji doprinosi prolongiranju vremenskog kašnjenja u zapadnim zemljama jeste nedostatak bolničkih smeštajnih kapaciteta. Kao potvrda ovoj tvrdnji stoje rezultati izveštaja koji je pokazao da je tokom vremena, broj bolničkih kreveta po glavi stanovnika u Švedskoj smanjen na nivo od 2,8 na 1000 stanovnika, (Organizacija za ekonomsku saradnju i razvoj)<sup>142</sup>. Ovakav nedostatak bolničkih postelja čak može ugroziti kvalitet zdravstvene nege.

Kašnjenje pacijenata je značajan činilac kašnjenja u primeni reperfuzione terapije kod pacijenata sa STEMI. Međutim studije sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropi su pokazale da je smanjenje vremenskog intervala u kašnjenju pacijenata u praksi veoma teško izvodljivo, i pored sprovedenih javnih kampanja u cilju podsticanja pacijenata koji imaju simptome AIM da što pre potraže medicinsku pomoć<sup>143</sup>. Takođe mnoge javne kampanje su upućivale da se pomoć zatraži pozivanjem HMP u cilju smanjenja vremenskog kašnjenja. Naši rezultati samo potvrđuju ove tvrdnje jer je u našoj ispitivanoj populaciji vremensko kašnjenje pacijenata iznosilo šezdeset minuta i nije se značajno popravilo u odnosu na rezultate studije sprovedene u trideset evropskih zemalja<sup>7</sup>. Iako smo već naglasili da preporuke predviđaju da bi kašnjenje pacijenata trebalo da bude oko trideset minunata u praksi je to veoma teško ostvarivo, što je i potvrđeno u više studija. Naša studija je pokazala da je kod pacijenata koji su pomoć zatražili pozivajući HMP, kašnjenje pacijenata bilo kraće i iznosilo je četrdeset minuta. Upoređujući sa rezultatima koji su već publikovani iz ovog centra vidimo da postoji razlika u proceni kašnjenja pacijenata, naime pacijenti su u ovoj studiji prijavili da je njihovo kašnjenje sa pozivom HMP iznosilo trideset minuta, dok je prema podacima dobijenih od strane HMP iznosilo pedesetčetiri minuta<sup>144</sup> tako da se ovi podaci moraju uzeti sa rezervom.



Prema dostupnim literalnim podacima na kašnjenje sa intervencijom, značaj ima način pružanja prve pomoći odnosno transport pacijenata. Rezultati studije Chughtai H. i sar. su pokazali da pacijenti koji koriste HMP kao način transporta u bolnicu imaju kraće vreme do primene pPCI<sup>145</sup>. Tako u zemljama u kojima se beleže kraća vremena od pojave simptoma do primene pPCI, registruje se značajan procenat pacijenata koji je transportovani službom HMP. U studiji trideset evropskih zemalja procenat pacijenata koji je u Velikoj Britaniji transportovan na pPCI uz pomoć HMP iznosi preko 85%, u grupi zemalja kod kojih je procenat pacijenata transportovan službom HMP između 70-80% su Slovačka, Švedska i Latvija<sup>7</sup>. U našoj studiji procenat pacijenata koji je transportovan uz pomoć HMP iznosi pedeset tri procenata. U poređenju sa prethodno pomenutom studijom može se primetiti da je procenat pacijenata koji su transportovani HMP viši sobzirom da je u pomenutoj studiji procenat pacijenata koji su transportovani uz pomoć HMP u našoj zemlji iznosio četrdeset procenata<sup>7</sup>. Tako gledano možemo zapaziti i da su države u studiji trideset evropskih zemalja kod kojih je zabeležen značajan procenat pacijenata koji su transportovani uz pomoć HMP beleži i kraće kašnjenje sistema: Velika Britanija 118 minuta; Švedska 69 minuta; Slovačka 110 minuta<sup>7</sup>. U našoj studiji ukupno ishemijsko vreme je bilo manje kod pacijenata koji su transportovani uz pomoć HMP u odnosu na one koji su sami zatražili pomoć.

Kao značajan razlog kašnjenju sistema u našoj studiji doprinosi i činjenica da je od ukupnog broja pacijenata njih 46,5 % prvo upućeno u ne PCI centre a zatim naknadno transportovano u PCI centar. Naročito ovaj podatak dolazi do izražaja u grupi pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon četiri sati od pojave simptoma gde je u značajno većem procentu zabeležen broj pacijenata koji su prvo upućeni u ne PCI centar a zatim naknadno transportovani u PCI centar. Takođe moramo naglasiti da je u grupi pacijenata kod kojih je pPCI urađena unutar prva četiri sata od pojave simptoma zabeležen značajno veći procenat pacijenata koji su uz pomoć HMP direkto upućeni u PCI centar (43 % vs 27%). Procenat pacijenata koji je službom HMP transportovan u ne PCI centar u našoj studiji je sličan procentu koji je zabeležila studija E.Cenka i saradnika<sup>111</sup>. Studija Terkelsen CJ. sa sar. je potvrdila naše nalaze da je totalno ishemijsko vreme kraće kod pacijenata koji su transportovani od strane HMP. Takođe ovo istraživanje je pokazalo da je trideset procenata pacijenata od strane HMP transportovano u lokalne zdravstvene centre<sup>146</sup>. Naši rezultati pokazuju da je u grupi pacijenata koje je HMP transportovala direktno u PCI centar totalno ishemijsko vreme iznosilo 175 minuta, kod pacijenata koji su se sami javili u PCI centar 180 minuta; kod pacijenata koje je HMP transportovala u ne PCI centar totalno ishemijsko vreme je iznosilo 235 minuta dok je kod pacijenata koji su se sami javili u ne PCI centar bilo najduže i iznosilo je 248 minuta. Da trijaža pacijenata može imati značajnog uticaja na vremensko kašnjenje sa primenom pPCI je potvrđeno

u nekoliko radova. Tako u radu Pedersen S. i sar. je pokazano da je vremensko kašnjenje sa primenom pPCI kod pacijenata direktno upućenih u PCI centar iznosilo 150 minuta dok je vremensko kašnjenje pacijenata koji su išli preko regionalnih zdravstvenih centara iznosilo 200 minuta<sup>147</sup>. Andersen H. sa sar. u svojoj studiji je takođe potvrdio da upućivanje pacijenata u lokalne bolnice je povezano sa 30-50 minuta dodatnog kašnjenja<sup>54</sup>. Kao krajnje rezultate ove studije su pokazale da je trijaža imala značajan uticaj na smanjenje kašnjenja sa primenom pPCI i bolju prognozu pacijenata koji su transportovani direktno u PCI centar. U studiji Lambert L. i sar. je zabeležen značajan procenat pacijenata koji su uz pomoć HMP transportovani u PCI centar. Prema nalazima ove studije taj procenat iznosi 62,8%, što je rezultiralo da 68,3% pacijenata ima prehospitalno kašnjenje sistema manje od tri sata<sup>148</sup>. Naša studija potvrđuje da trijaža značajno smanjuje vremensko kašnjenje sistema, a samim tim i dužinu totalnog ishemijskog vremena. Tako je u grupi pacijenata koje je HMP direktno transportovala u PCI centar vreme transporta iznosilo oko 67 minuta i bilo je značajno manje od vremena transporta pacijenata koji su prvo upućivani u ne PCI centar 165 minuta. Ovi nalazi jasno ukazuju na to da u prehospitalnom transferu, kada su na raspolaganju odgovarajuće usluge hitne medicinske pomoći i bolničke mogućnosti PCI centara, premošćavanje ne PCI centra treba da bude krajnji cilj; ova metoda je već uspešno implementirana u drugim zemljama<sup>36</sup>.

Upućivanje pacijenata u velike regionalne PCI centre ima značajnog uticaja na vremenski interval vrata do inflacije balona. Tako je u Sjedinjenim Američkim Državama u centrima koji godišnje urade manje od sto pPC je zabeleženo prosečno vreme od ulaska u centar do inflacije balona oko sto minuta, dok je u centrima sa velikim brojem PCI postignuta vrednost za ovaj vremenski interval od trideset minuta. U Evropskim studijama je takođe pokazana povezanost između veličine PCI centra i ishoda, pri čemu je lečenje u velikim centrima povezano sa vremenskim intervalom od ulaska u PCI centar do inflacije balona u trajanju od trideset minuta. Tokom 2006 godine su ispitivani uzroci koji dovode do prolongiranja vremena od ulaska u PCI centar do inflacije balona; utvrđeno je da je glavni uzrok kašnjenju vreme proteklo od inicijalnog EKG do primene pPCI. Ova studija je pokazala da optimalizovanje transfera pacijenta direktno u salu za kateterizaciju doprinosi pravovremenoj primeni pPCI<sup>149</sup>. Takođe nekoliko studija je pokazalo da se vremenska razdoblja od prijema u PCI centar do inflacije balona vremenom poboljšavaju nakon implementacije strategija za poboljšavanje vremena reperfuzije u cilju postizanja optimalnog vremena za reperfuziju. Tako u RACE studiji vreme od vrata do balona je smanjeno za 13%<sup>150</sup>; u studiji Get with the Guidelines program (GWTG) vreme od vrata do inflacije balona je smanjeno sa 101 na 87 minuta<sup>151</sup>. Sličan trend se beleži u EHS ACS III studiji<sup>152</sup>. Na osnovu nalaza naše studije možemo zaključiti da je vreme koje se meri od ulaska u PCI centar do primene pPCI daleko od ciljeva preporuka i da postoji značajan

prostor za smanjenje vremena reperfuzije. Štaviše, naši rezultati takođe naglašavaju da još uvek postoji prostor za poboljšanje organizacije medicinske službe unutar PCI centra, s obzirom da je značajan broj pacijenata koji su nakon dolaska u PCI centar nisu upućivani u salu za kateterizaciju već su slati u jedinicu intenzivne nege.

U celoj analizi ishoda nakon pPCI, od velikog značaja je faktor vreme tj. "kašnjenje sa primenom pPCI", odnosno vreme od početka simptoma do dolaska bolesnika u medicinsku ustanovu da bi se primenila pPCI. Dugotrajno vreme od početka simptoma do prvog medicinskog kontakta kod lečenja STEMI pacijenata povećava totalno ishemijsko vreme koje je još važniji prediktor od vremenskog intervala od prvog medicinskog kontakta do inflacije balona. Međutim, merenje ovog vremenskog intervala, za razliku od vremena od prvog medicinskog kontakta do inflacije balona, podleže pristrasnosti, kao što je i nepouzdanost podataka o vremenu početka simptoma kod pacijenata i varijacija u vremenskom toku razvoja miokardne nekroze. Ipak, treba ga uzeti u obzir, kako ono odražava rezultate zajedničkih aktivnosti na nekoliko kritičnih tačaka zbrinjavanja pacijenata sa STEMI, uključujući identifikaciju simptoma, pristupačnost i transporta pacijenata<sup>137</sup>.

Većina studija u STEMI uzima u obzir vreme od PMK do inflacije balona, ali oštećenje miokarda počinje sa pojavom simptoma. Vreme od PMK do inflacije balona ukazuje na vremensko kašnjenje nakon dovođenja pacijenta u bolnicu, i predstavlja samo deo ukupnog ishemijskog vremena.

Da smanjenje ukupnog ishemijskog vremena ima uticaja na preživljavanje i lošu prognozu kod STEMI pacijenata koji su lečeni pPCI kako u kratkoročnom tako i dugoročnom periodu je pokazano u više studija. Tako je Puymirat E. sa saradnicima u svojoj studiji upoređujući podatke iz perioda 2005, 2010 i 2015 godine, došao do zaključka da je smanjenjem ukupnog ishemijskog vremena rezultiralo manjom stopom smrtnosti<sup>125</sup>. Međutim postavlja se pitanje koje je to "prelomno" vreme od početka simptoma do inflacije balona. Odnosno koje je to vreme za koje bi moglo da se kaže da će bolesnik ako stigne kasnije imati loš ishod nakon primene pPCI, pored drugih faktora koji na taj ishod utiču. Prema dostupnim literarnim podacima postoji nekoliko studija koje su pokazale da je vremensko kašnjenje sa intervencijom duže od dva sata prediktor mortaliteta u jednogodišnjem praćenju. Jedan od prvih radova koji je pokazao da smanjenje totalnog ishemijskog vremena ima uticaj na smrtnost je rad Brodie B. i sar. koji je pokazao da je vremensko kašnjenje sa primenom pPCI duže od dva sata nezavistan prediktor mortaliteta<sup>153</sup>. Takođe u svom istraživanju Pinto sa sar. su pokazali da pored godina starosti i anteriornog infarkta, vremensko kašnjenje sa intervencijom duže od dva sata predstavlja nezavistni prediktor mortaliteta<sup>154</sup>. Ove nalaze nekoliko godina kasnije je opovrgao Ellis S. sa sar. a ime on je u svom istraživanju na 2452 pacijenata pokazao da primena pPCI unutar tri sata od početka simptoma ne predstavlja prediktor mortaliteta u jednogodišnjem praćenju<sup>118</sup>. Međutim



Hosseini D. sa saradnicima u studiji novijeg datuma su pokazali da je vreme od pojave bola do prve inflacije balona duže od tristašesdeset minuta nezavisni prediktor mortaliteta tokom dugotrajnog praćenja<sup>131</sup>. Takođe Koul S. sa saradnicima u svom istraživanju je pokazao da je grupa pacijenata kod koje je zabeleženo vremensko kašnjenje sa primenom pPCI između četiri i osam sati pokazalo značajno veći porast mortaliteta tokom trogodišnjeg praćenja<sup>155</sup>.

U našem uzorku od 507 konsekutivnih pacijenata, vremensko kašnjenje više od četiri sata sa primenom pPCI se pokazalo kao nezavisni prediktor mortaliteta. Slične nalaze našim nalazima je pokazalo nekoliko studija koje su potvrdile da vremensko kašnjenje sa intervencijom duže od četiri sata predstavlja značajan prediktor mortaliteta. Naime De Luca G. sa sar. su u svom istraživanju koje je obuhvatilo 1791 STEMI pacijenata pokazali da je vremensko kašnjenje sa intervencijom duže od četiri sata povezano sa povećanim rizikom od smrtnosti u toku jednogodišnjeg praćenja<sup>133, 134</sup>. Kao objašnjenje ovih nalaza možemo naći u tvrdnji Jennings RB. i Ganote CE. koji su infarkt miokarda u svojoj studiji definisali kao smrt ćelija miokarda do koje dolazi usled produžene ishemije. Prema nalazima ove patološke studije nakon početka ishemije miokarda histološka smrt ćelije ne nastaje odmah, već je potrebno da prođe određeno vreme. Za nastanak kompletne nekroze ćelija miokarda pod rizikom, potrebno je najmanje dva do četiri sata, zavisno od prisutva kolateralne koronarne cirkulacije do zone ishemije, perzistentne ili intermitentne okluzije koronarne arterije, osetljivosti miocita na ishemiju, prekondicioniranja i individualnih zahteva za kiseonikom i hranljivim materijama<sup>156</sup>.

Kao što smo već napomenuli u poslednjih nekoliko decenija značajno je smanjena stopa mortaliteta pacijenata sa STEMI. Organizacijskim naporima na svim nivoima zdravstvene zaštite skraćeno je vreme od dolaska u zdravstvenu ustanovu do pPCI. Međutim prema nalazima nekoliko studija vreme od pojave simptoma do primene pPCI se povećalo. Tako na primer u radu Lee PT. i sar. zabeleženo je povećanje vremenskog kašnjenja sa intervencijom na račun prehospitalnog kašnjenja sistema<sup>157</sup>. Takođe Helve S. sa sar. upoređujući podatke iz dva registra koji su obuhvatili periode od juna 2007 do juna 2008, kao i od januara 2011 do aprila 2012 su zaključili da se vreme od pojave simptoma do primene pPCI povećalo; ova studija je pokazala da se rizični profil STEMI pacijenata tokom vremena pogoršao<sup>158</sup>. Slične nalaze je prijavio i Heitzler VN. sa saradnicima; prema ovom radu u Hrvatskoj je za period 2005-2007 godin vreme sa kašnjenjem u primeni pPCI iznosilo dvestašesdesetpet minuta, da bi se tokom 2008-2009. godine pogoršalo na dvestaosamdeset pet minuta. Do pogoršanja vremenskog intervala sa primenom pPCI autori su povezali sa pogoršanjem vremenskog intervala od pojave simptoma do PMK; ova studija je zabeležila i pogoršanje rizičnog profila bolesnika. Autori su zaključili da je do prolongiranja vremena došlo i zbog uključivanja centara nižeg volumena u mrežu

lečenja, kao i da su ovi centri visoko rizične pacijente upućivali na pPCI<sup>159</sup>, što se između ostalog pokazalo kao opravdano jer je primena pPCI kod ovih bolesnika i najkorisnija. Ako bismo naše rezultate uporedili sa rezultatima koji su objavljeni iz prethodnog perioda možemo zaključiti da je došlo do prolongiranja vremena od pojave simptoma do primene pPCI. Naime u studiji koja je takođe prostekla iz centra u kojem smo vršili istraživanje zabeleženo je vreme od pojave simptoma do inflacije balona u trajanju od dvestašesdeset minuta<sup>144</sup>. U našoj studiji je ukupno ishemijsko vreme iznosilo dvestasedamdeset minuta. Kao razlog povećanja u kašnjenju sa intervencijom možemo navesti da je u odnosu na prethodni period zabeležen porast broja pacijenata koji su iz ne PCI centra prebačeni u PCI centar, kao i da je u odnosu na prethodni period zabeležen porast pacijenata koji su iz ne PCI centra upućivani direktno u salu za kateterizaciju. Ovakav trend se beleži širom sveta, tako na primer u Sjedinjenim Američkim Državama je tokom 2016. godine zabeležen značajan porast pacijenata koji su iz regionalnih centara prebačeni u PCI centar sa četrdesetčetiri procenata na pedeset procenata<sup>138</sup>.

Pored visokog rizika od prerane smrti, STEMI je takođe povezan sa rizikom od pojave velikih kardiovaskularnih događaja (pojavi moždanog udara, ponovnom infarktu miokarda i razvoju srčane insuficijencije). Studije su pokazale da je rizik od nastanka novih kardiovaskularnih događaja najveći u prvoj godini nakon STEMI nego u narednim godinama<sup>159-161</sup>. Iako se rizik u narednim godinama smanjuje on ostaje i dalje visok, i taj rizik zavisi od profila pacijenata<sup>162-164</sup>. Još jedan ozbiljan izazov u lečenju ovih pacijenata je i prisustvo koegzistirajućih hroničnih bolesti, koje su u mnogim slučajevima prouzrokovane istim faktorima rizika koji dovode do pojave koronarne arterijske bolesti<sup>160, 166</sup>. Prema nalazima nekoliko studija kao nezavisni prediktori loše prognoze su se izdvojili: godine starosti, prednja lokalizacija infarkta, sve klase srčane insuficijencije (Killip klase II-IV), prethodna koronarna bolest (prethodni infarkt miokarda, prethodni CABG), komorbiditeti (dijabetes mellitus, prethodni CVI, prethodna bubrežna slabost, prethodna anemija)<sup>36, 131, 133, 134, 166</sup>. U našoj studiji kao najznačajniji prediktori loše prognoze su se izdvojili: srčana slabost (Killip $\geq$ 2); bubrežna slabost, šećerna bolest, godine starosti i višesudovna koronarna bolest.

Akutna srčana insuficijencija, sama za sebe predstavlja dovoljno snažan prognostički faktor za loš dugoročni ishod kod STEMI bolesnika. Pojava srčane slabosti kod bolesnika nakon preživelog STEMI se pokazala kao prediktor mortaliteta u jednogodišnjem praćenju<sup>133, 166</sup>, i prognoza ovih bolesnika je pre svega zavisila od veličine neoštećenog srčanog

mišića. Smatra se da je nekroza miokarda veća od dvadeset procenata uslov da bi došlo do razvoja srčane insuficijencije, jer zdrav deo miokarda nije u stanju da nadoknadi prestanak funkcionisanja nekrotičnog dela miokarda. Ukoliko dođe do ekstenzivnije nekroze, odnosno zahvatanja miokarda nekrozom više od četrdeset procenata dolazi do razvoja kardiogenog šoka što je prema nalazima nekoliko studija najčešći uzrok intrahospitalnog mortaliteta. Kao razlog pojavi masivne nekroze najčešće se navodi prisustvo dugotra ne ishemije. Prema nalazima studija oko pedeset procenata bolesnika sa dijagnozom kardiogenog šoka umire u toku prvih mesec dana<sup>153</sup>. U našem radu ozbiljnost kliničke slike pri prijemu u bolnicu posmatrana preko Killip klasifikacije bila je teža kod pacijenata kod kojih je pPCI primenjena nakon četiri sata od pojave simptoma. Naši nalazi su potvrđeni studijom Afilala J. i sar, koji su takođe pokazali da vreme od pojave simptoma do primene pPCI korelira negativno sa postinfarkcionom frakcijom leve komore. Oni su takođe pokazali da značajan oporavak funkcije leve komore se javlja samo kod onih pacijenata koji reperfuziju dobijaju vrlo rano<sup>167</sup>. Prema našem istraživanju prisustvo srčane insuficijencije je bio značajan prediktor nepovoljne prognoze kod pacijenata sa STEMI u četvorogodišnjem praćenju. Pojava srčane insuficijencije u STEMI je označen kao glavni razlog koji je sprečio dalje smanjenje intrahospitalnog mortaliteta kod STEMI pacijenata koji su lečeni primenom reperfuzionih terapija<sup>168</sup>.

Godine starosti su snažan prediktor neželjenih događaja kod pacijenata sa AKS. Rezultati studije GRACE su pokazali da i pored uzimanja u obzir i drugih faktora koji utiču na nepovoljnu prognozu, rizik za intrahospitalnu smrtnost se povećava za sedamdeset procenata za svako desetogodišnje povećanje starosti<sup>169</sup>. Kao što je navedeno u evropskim registrima, iako incidenca STEMI kod pacijenata starijih od sedamdesetpet godina varira od dvadesetsedam do tridesetčetiri procenata, kod ove populacije pacijenta stopa smrt-nosti je najmanje dva puta veća nego kod pacijenata mlađih od sedamdesetpet godina<sup>170</sup>. Smatra se da su uzroci tako visoke smrtnosti multifaktorijalni. Prethodne studije su pokazale da su godine jak prediktor kratkog i dugotrajnog mortaliteta kod pacijenata sa STEMI lečenih pPCI<sup>171</sup>. Godine starosti su u našem istraživanju takođe bili nezavistan prediktor pogoršanog ishoda u STEMI. Pored toga, veća prevalenca komorbiditeta i prethodna ishemijska bolest srca sa naknadnom disfunkcijom leve komore može doprineti nepovoljnoj prognozi<sup>122</sup>. Takođe, kasna prezentacija nakon pojave simptoma u STEMI se smatra kao mogući u zrok lošeg ishoda kod starijih osoba. Stariji bolesnici sa STEMI najčešće imaju atipične simptome koji uzrokuju dugotrajno odlaganje javljanja pacijenata (vreme od pojave simptoma do prvog medicinskog kontakta) i kasniju primenu reperfuzije, za koju je poznato da je tada manje efikasna. Pokazano je da oko dvadeset pet procenata starijih pacijenata sa STEMI čeka  $\geq 6$  sati pre nego što zatraži pomoć<sup>172</sup>.

Smanjena bubrežna funkcija smatra se snažnim prognostičkim pokazateljem kod pacijenata sa AKS. Na osnovu analize koja je obuhvatila četiri velike studije (GUSTO IIB, GUSTO III, PARAGON i PURSUIT) koje su uključile 18261 pacijenata sa STEMI i 19304 NSTEMI pacijenata; u ovim studijama pacijenti su stratifikovani prema prisustvu ili odsustvu smanjene bubrežne funkcije. Pacijenti koji su identifikovani sa sniženom funkcijom bubrega pokazali su veću stopu mortaliteta u AIM tokom trideset i sto osamdeset dana. Osim toga, klirens kreatinina se pokazao kao nezavisni prediktor smrtnosti<sup>173</sup>. Slični rezultati su zabeleženi u studiji koja je obuhvatila 2706 konsektivnih pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris ili sa STEMI koji su uključeni iz dvadeset četiri odvojene bolnice. Ispostavilo se da je bubrežna insuficijencija definisana smanjenjem brzine glomerularne filtracije povezana sa višom stopom smrtnosti od normalne bubrežne funkcije<sup>174</sup>. Naše istraživanje potvrđuje prethodne nalaze, jer je u našem radu prisustvo bubrežne slabosti bio nezavisni prediktor lošeg ishoda. U PROSPECT studiji, primenom intravaskularnog ultrazvuka, upoređivan je nalaz kod pacijenata sa dijabetesom i hroničnom bubrežnom slabošću u AKS u odnosu na pacijente bez ovih komorbiditeta. Prema nalazima ove studije registrovano je prisustvo duže lezije sa većim opterećenjem plaka i većim sadržajem nekrotičnog jezgra i kalcijuma u poređenju sa pacijentima bez ovih komorbiditeta. Autori ove studije su zaključili da ove pacijente treba agresivno lečiti u cilju kontinuiranog regulisanja faktora rizika kako bi smanjili rizik od povećanog mortaliteta post-STEMI<sup>131</sup>.

Postoji dugotrajna veza između dijabetesa i kardiovaskularnog rizika. Pacijenti sa dijabetesom i bez prethodnog AIM imaju sličan rizik od budućeg IM u poređenju sa pacijentima koji su već doživeli IM. Pacijenti sa dijabetesom imaju ekstenzivniju bolest koronarnih arterija i pored savremenih terapija, doživljavaju veću smrtnost u AKS<sup>171</sup>. Ove tvrdnje su potkrepljene analizom podgrupe od 62036 pacijenata sa AKS (NSTEMI-ACS i STEMI) sa dijabetes mellitusom upisanim u jedanaest odvojenih kliničkih registra TIMI studijske grupe. Pored gore spomenutog, nekoliko kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa STEMI je takođe potvrdilo da je dijabetes mellitus nezavisni prediktor mortaliteta<sup>175</sup>, što je potvrđeno i našim istraživanjem.

Ovakva zapažanja su verovatno rezultat uticaja dijabetesa na patogenezu tromboze u akutnom koronarnom sindromu. Dijabetes mellitus je verovatno povezan sa hiperkoagulabilnim stanjem zbog većeg prisustva trombocita, većoj ekspresiji zapaljenskih markera, većoj površinskoj gustini GP IIB / IIIa receptora i višim nivoima cirkulišućeg fibrinogena i kompleksa trombin-anti-trombin III uključujući i ekstenzivnu endotelnu disfunkciju<sup>171</sup>.

Prisustvo višesudovne koronarne bolesti kod STEMI pacijenata je povezano sa lošijom kliničkom prognozom. U velikoj studiji koja je obuhvatila pacijente bez kardiogenog šoka koji su lečeni primenom pPCI, prisustvo višesudovne koronarne bolesti je bila prediktor mortaliteta, čak i nakon prilagođavanja za razlike u osnovnim kliničkim i angiografskim varijablama. Štaviše, na negativni prognostički uticaj višesudovne koronarne bolesti nije imala uticaja ni implantacija stentova ili inhibitora glikoproteina IIb / IIIa<sup>176</sup>. Slično ovoj studiji i u studiji PLATO je pokazano da težina koronarne arterijske bolesti osim što je najbolji marker za stepen koronarne ateroskleroze, indirektno odražava i teret komor-biditeta<sup>177</sup>. Stoga je studija PLATO utvrdila da je rizik od mortaliteta tokom prve godine iznosio 16,3% kada je pacijent imao višesudovnu koronarnu bolest, dok je u studiji Kern DM i sar. pokazano da je četvorogodišnji rizik za pacijente sa višesudovnom koronarnom bolešću iznosio 21% kod stabilnih pacijenata nakon preživelog AIM93. Naša studija je ta-kođe pokazala da su pacijenti sa trosudovnom koronarnom bolešću na povišenom riziku nakon preživelog STEMI.

Mehanizmi kroz koje višesudovna koronarna bolest nepovoljno utiče na preživljavanje nisu sasvim jasni. Pacijenti sa ekstenzivnom koronarnom bolešću imaju veću incidencu komorbiditeta koji mogu doprineti neželjenoj prognozi. Međutim, prisustvo višesudovne koronarne bolesti, ostao je nezavisni prediktor mortaliteta i nakon prilagođavanja za ove komorbidite. Još jedan faktor koji može doprineti neželjenoj prognozi kod pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću je smanjena mogućnost us postavljanja po tpunog koronarnog protoka. Uprkos ekvivalentnoj stopi epikardijalnog TIMI-3 protoka kod pacijenata sa jednom, dvosudovnom i trosudovnom koronarnom bolesti, uspeh reperfuzije miokarda procenjen na osnovu rezolucije ST segmenta je bila smanjena kod pacijenata sa signifikantnom koronarnom bolešću. Ovaj efekat je posebno izražen kod pacijenata sa trosudovnom koronarnom bolešću<sup>166</sup>. Pokazano je da nepotpuna perfuzija miokarda dovodi do smanjenja preživljavanja, uprkos restauraciji normalnog epikardijalnog krvotoka<sup>176</sup>. Da li je difuzna KB marker više diseminirane ateroskleroze sa narušenom mikrocirkulacijom koja bi mogla direktno da smanjuje perfuziju miokarda, ili odražava veću količinu distalne embolizacije, ili je marker endotelne disfunkcije, ili ukazuje na veća sistemska zapaljenja nije poznata i zaslužuje dalje istraživanje<sup>166</sup>.

Uprkos ogromnom trudu u primeni mera sekundarne prevencije, stopa pacijenata sa infarktom miokarda koji su imali prethodno neki od velikih KVD ostaje visoka. Dobro je poznato da ti pacijenti imaju lošu prognozu. Naše istraživanje je pokazalo da prisustvo prethodne revaskularizacije značajno utiče na smrtnost u dugoročnom periodu. U našem

kontekstu, prethodna revaskularizacija (PCI i/ili prethodni CABG) se mogu posmatrati kao markeri prisustva ozbiljne koronarne bolesti, za koju smo već naglasili da predstavlja prediktor nepovoljne prognoze u STEMI.

Konvencionalno lečenje se uglavnom odnosi na produženje života, preživljavanje i funkcionalne ishode. Ipak, stope smrtnosti i morbiditeta nisu toliko validne mere ishoda jer one ne odražavaju sve aspekte zdravlja<sup>179</sup>. Životni vek se smatra važnim kao i kvalitet dodatnih godina života koji je dobila većina pacijenata primenom različitih metoda lečenja. Prioritet današnjeg lečenja treba da bude poboljšanje kvaliteta i dužine života pacijenata<sup>180</sup>. Procena kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL) postala je važan deo svakodnevne kliničke prakse. Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindrom HRQoL je važna mera ishoda, jer meri percepciju bolesti umesto samu bolest. HRQoL je prepoznatljiv za definisanje zdravlja iz perspektive pacijenata, u pogledu toga kako se pojedinci osećaju i kako procenjuju svoje zdravlje i buduću perspektivu<sup>181</sup>. Iako ne postoji univerzalni dogovor o tome šta čini HRQoL, trenutna procena se fokusira na domene socijalnog funkcionisanja, fizičkog funkcionisanja i psihološkog funkcionisanja<sup>182</sup>. Pokazalo se da je funkcionalni status važan, pošto su uvećani fizički kompozitni skor i mentalni kompozitni skor povezani sa smanjenjem rizika hospitalizacije od pet do osam procenata i smanjenjem mortaliteta od devet do dvadest tri procenata<sup>183</sup>. Pored toga, predloženo je da za optimalan tretman STEMI neophodno prepoznati razlike pacijenata i njihov uticaj na ishode lečenja.

Poznavanje prediktora HRQoL kod pacijenata sa STEMI može pružiti indikacije za dalje intervencije, poboljšati stratifikaciju rizika u kliničkoj praksi i na kraju dovesti do poboljšanja sekundarne prevencije. Stoga je jedan od ciljeva naše studije bio ispitati koji od kliničkih parametara ima uticaja na HRQoL tri godine nakon preživelog STEMI.

Ova studija pokazala je da su pol, starost i prisustvo pojedinih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti najvažniji prediktori HRQoL-a tri godine nakon STEMI. Naši rezultati su pokazali da je ženski pol nezavisni prediktor za niže vrednosti HRQoL. Ovi nalazi su u skladu sa nalazima drugih autora, koji su takođe utvrdili da je pol nezavisni prediktor za HRQoL kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Naime, Pettersen IK. i sar. su ustanovili da je nakon trideset meseci od akutnog koronarnog sindroma ženski pol prediktor za niže vrednosti HRQoL<sup>184</sup>. Dalje, Mortensen i sar. su otkrili da su nakon STEMI žene imale niži HRQoL od muškaraca, iako su lečeni primenom pPCI<sup>185</sup>. Ovi rezultati su u skladu sa nalazima Vestin L. i sar. kao i Dias CC sa sar. koji su ustanovili da je ženski pol prediktor loših vrednosti mentalnog zdravlja. Nasuprot tome, oni su povezali muški pol kao prediktora boljeg fizičkog funkcionisanja<sup>186, 187</sup>.



Razlog uticaja pola na HRQoL kod pacijenata sa infarktom miokarda nije jasan. U skladu sa nekim autorima, ova polna razlika može se objasniti činjenicom da se žene sve više suočavaju sa stalnim potrebama u kući i zanemaruju njihove zdravstvene potrebe<sup>188</sup>.<sup>189</sup>. Sa druge strane, prema van Jaarsveldu CH i sar. niži HRQoL kod žena se može objasniti većom prevalencijom depresije, ograničavanjem fizičkih i društvenih aktivnosti, što dovodi do povećane eskalacije stresa i frustracije<sup>190</sup>.

Pored pola, prema brojnim studijama, starost igra važnu ulogu u HRQoL-u. Stoga, Jankovska-Polanska B. i sar. su u njihovoj studiji ukazali na to da starost pacijenata negativno utiče na HRQoL<sup>191</sup>. Ovi nalazi su u skladu sa nalazima Becka CA. i sar. koji su takođe prijavili da su godine starosti nezavisni prediktor nižih vrednosti fizičkog kompozitnog skora i mentalnog kompozitnog skora za populaciju sa infarktom miokarda koja je lečena PCI<sup>192</sup>. Naša studija je potvrdila prethodne nalaze, jer je takođe pokazala da su godine starosti prediktor lošijeg HRQoL.

Razlog zbog kojeg starosno doba utiče na HRQoL može se objasniti uslovima vezanim za godine starosti kao što su slabost koja ograničava fizičku aktivnost starijih ljudi, kao i udruženost sa drugim komorbiditetima koji karakterišu stariju populaciju<sup>193</sup>.

Prisustvo faktora rizika za kardiovaskularne bolesti i njihov uticaj na HRQoL kod pacijenata sa AKS i dalje ostaju kontroverza. Naime, nekoliko studija koje su se bavile ovim problemom nisu povezale prisustvo faktora rizika sa nižim vrednostima HRQoL<sup>194, 195</sup>. Nekoliko publikacija, suprotno ovim nalazima, dokumentovalo je da se HRQoL smanjuje prisustvom faktora rizika za nastanak koronarne bolesti<sup>191</sup>. Takođe, Dias CC sa sar. su u svom istraživanju pokazali da su dijabetes, arterijska hipertenzija i usamljenost prediktori lošijeg fizičkog funkcionisanja kod pacijenata sa AKS<sup>187</sup>. Slično ovom izveštaju, naša studija je pokazala da su arterijska hipertenzija i dijabetes mellitus prediktori nižih vrednosti fizičkog zdravlja.

Objašnjenje za ove nalaze leži u činjenici da prisustvo ovih stanja može inhibirati mnoge normalne fizičke funkcije; ovi pacijenti imaju povećane subjektivne tegobe u smislu muskuloskeletnih, neuroloških i gastrointestinalnih bolova<sup>196</sup>. Gardner i Montgomeri su procenili da pacijenti sa ovim komorbiditetima imaju smanjenje kludikacione distance, fizičke funkcije i HRQoL<sup>197</sup>. Oštećenje cirkulacije prouzrokuje ove tegobe i dovodi do bolova sa fizičkom aktivnošću, promovišući sedanterni način života. Pored toga, arterijska hipertenzija povećava rad srca tako što zahteva veću površinu perfuzije dok konzistentno povećanje nivoa insulina izaziva makro i mikro vaskularne komplikacije koje podstiču tegobe uzrokovane smanjenom cirkulacijom<sup>198</sup>. Prema dostupnim literalnim podacima postoje kontradiktorni podaci o uticaju hiperlipidemije na HRQoL. Naime nekoliko studija koje su istraživale uticaj hiperlipidemije na HRQoL su pokazale da prisustvo ovog komorbiditeta ne utiče na HRQoL, dok je nekoliko studija pokazalo da prisutvo hiperli-

pidemije ima uticaja na HRQoL. Tako u studiji Sevinc S. i sar. je pokazano da prisustvo hiperlipidemije nema uticaja na HRQoL<sup>199</sup>. Nasuprot ovog nalaza izveštaj De Smedt D. je pokazao da je hiperlipidemija povezana sa lošim kvalitetom života, dok povezanost LDL holesterola sa lošijim HRQoL nije utvrđena<sup>179</sup>. Nasuprot ovim izveštajima naše istraživanje je pokazalo da prisustvo hiperlipidemije pozitivno utiče na HRQoL kod STEMI pacijenata. Iako pomalo iznenađujuća činjenica da je prisustvo hiperlipidemije prediktor boljeg HRQoL, ona je potvrđena u radu Tasić I. i sar. koji su pokazali da prisustvo ovog komorbiditeta pozitivno utiče na HRQoL kod koronarnih bolesnika<sup>200</sup>. Da hiperlipidemija pozitivno utiče na HRQoL nakon preživelog AIM je pokazala Pedersen S. sa sar; oni su pokazali da je prisustvo hiperlipidemije pozitivno koreliralo sa fizičkim funkcionisanjem kod žena nakon dvanaest meseci od PCI<sup>201</sup>.

Tokom poslednjih nekoliko decenija, lečenje STEMI-a je značajno poboljšano naročito uvođenjem pPCI-a, što je za posledicu drastično smanjilo morbiditet i mortalitet. Prethodni izvještaji sugerišu potencijalni uticaj komorbiditeta na preživljavanje nakon pPCI. Međutim, nije potvrđeno da li ovi klinički parametri imaju uticaja na HRQoL. Čak i ako je za očekivati da ovi parametri mogu uticati na HRQoL, naša studija nije potvrdila ove pretpostavke, jer je utvrđeno da nijedan od kliničkih parametara za težinu STEMI nije uticao na HRQoL. Slično ovim rezultatima su nalazi nekoliko različitih studija koje su otkrile da karakteristike vezane za težinu infarkta miokarda, nisu bili značajni prediktori HRQoL<sup>192, 202</sup>. Kao što smo već naglasili pacijenti sa AKS su na povišenom riziku za pojavu novih kardiovaskularnih događaja, što je potvrđeno nalazima naše studije. Naši rezultati su pokazali da pojava velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja negativno utiče na mentalno zdravlje. Ovi naši nalazi su potvrđeni nalazima Pettersena KI. i sar. koji su pokazali da pojava novog nefatalnog infarkta utiče na HRQoL dve i po godine nakon preživelog AIM<sup>184</sup>, takođe Duenas M. sa sar. je pokazala da ponovna revaskularizacija negativno utiče na mentalno zdravlje<sup>189</sup>. Da pojava novih kardiovaskularnih događaja negativno utiče na oba pola pokazala je Pedersen SS. sa sar. u svom istraživanju. Naime oni su pokazali da pojava novih KVD utiče na opšte zdravlje kod ženske populacije, dok je kod muške populacije imalo uticaja na emocionalnu ulogu<sup>201</sup>.



## 6 ZAKLJUČCI

U skladu sa ciljevima studije, naši zaključci su sledeći:

1. Prisustvo šećerne bolesti i ženskog pola značajno utiču na kašnjenje sa primenom pPCI.
2. Trijaža pacijenata, direktni transfer pacijenata sa STEMI u salu za kateterizaciju značajno smanjuje vremensko kašnjenje sa primenom pPCI.
3. Produženo vreme od pojave simptoma do primene pPCI dovodi do značajnog oštećenja miokarda i pojavi srčane insuficijencije.
4. Pacijenti sa STEMI su na povećanom riziku od umiranja i taj rizik je najveći u prvoj godini.
5. Vremenski interval od pojave simptoma do primene pPCI > 240 minuta je prediktor opšteg mortaliteta u četvorogodišnjem praćenju.
6. Prisustvo dijabetes mellitusa, starije populacije, prethodne revaskularizacije, trosudovne KB i srčane insuficije su nezavisni prediktori opšteg mortaliteta tokom četvorogodišnjeg praćenja.
7. Vremensko kašnjenje sa primenom pPCI>240 minuta, bubrežna slabost, dijabetes mellitus, starija populacija, prethodna revaskularizacija, trosudovna KB i srčana insuficijencija su nezavisni prediktori kardiovaskularnog mortaliteta tokom četvorogodišnjeg praćenja.
8. Prediktori pojave velikih neželjenih KVD tokom četvorogodišnjeg praćenja kod pacijenata sa STEMI su: bubrežna slabost, godine starosti, prethodna revaskularizacija, trosudovna KB i srčana insuficijencija.
9. Godine starosti i ženski pol su prediktori lošijeg kvaliteta života nakon preživelog STEMI.
10. Prisustvo dijabetes mellitusa i hipertenzije negativno utiču na fizičko funkcionisanje nakon preživelog STEMI.
11. Pojava novih kardiovaskularnih događaja negativno utiče na mentalno funkcionisanje nakon preživelog STEMI.

## 7 LITERATURA

1. Ostojic M, Ašanin M, Vasiljević Z i sar. Akutni koronarni sindrom. Srce i krvni sudovi 2011;30(3):161-172.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2012 Oct;33(20):2551-67.
3. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar L, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics. British Heart Foundation Centre on Population Approaches for Non-Communicable Disease Prevention Nuffield Department of Population Health: University of Oxford; 2017.
4. Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R et al. European cardiovascular disease statistics, 2008 ed. European Heart Network 2008.
5. World Health Organization; World Health Organization. Fact sheet No 310. 2017; [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs\\_310/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_310/en/) accessed 31 August, 2017.
6. Mozaffaria D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistic. Update A Report From the American Heart Association. Circ J 2016; 133:447-54.
7. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J. 2010; 31(8):943-57.
8. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. CZECH investigators. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the „reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. Int J Cardiol. 2007; 119(2):212-9.
9. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. 2011; 124 (1):40-7.
10. [www.batut.org.rs/.../Registar%20za%20akutni%20koronarni%20sindrom%20u%20Sr...](http://www.batut.org.rs/.../Registar%20za%20akutni%20koronarni%20sindrom%20u%20Sr...) INCIDENCIJA I MORTALITET OD AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA U SRBIJI Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. Izveštaj br. 6
11. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. Euro Heart Survey Investigators The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J. 2006;27(19):2285-93.
12. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindbäck J, Wallentin L; LSWEDEHEART/RIKS-HIA Association between adoption of evidence-based treatment and survival

for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2011 Apr 27;305(16):1677-84.

13. Wallentin L, Kristensen SD, Anderson JL, Tubaro M, Sendon JL, Granger CB, Bode C, Huber K, Bates ER, Valgimigli M, et al. How can we optimize the processes of care for acute coronary syndromes to improve outcomes? *Am Heart J*. 2014;168(5):622-31.

14. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(4):532-40.

15. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation*. 2012;125(8):987-95.

16. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985 April 1, 1985;53(4):363-73.

17. Davies MJ, Woolf N, Katz DR. The role of endothelial denudation injury, plaque fissuring and thrombosis in the progression of human atherosclerosis. In: Weber PC, Leaf A: *Atherosclerosis: Its pathogenesis and the role of cholesterol*. Raven Press, New York. 1991:107.

18. Tracy RE, Devaney K, Kissling G. Characteristics of the plaque under a coronary thrombus. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;405:411-27.

19. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction) *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636.

20. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M et al. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care*. 2011;13(2):56-67.

21. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K et al. GRACE Investigators. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest*. 2004;126(2):461-9.

22. Steg PG, James SK, Gersh BJ. 2012 ESC STEMI guidelines and reperfusion therapy: Evidence-based recommendations, ensuring optimal patient management. *Heart*. 2013; 99(16):1156-7.

23. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(6):1273-9.
24. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-7.
25. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem.* 2012;58(1):54-61.
26. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem.* 2010;56(6):941-3.
27. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem.* 2010;56(2):254-61.
28. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-38.
29. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(17):1756-76.
30. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR et al. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(4):455-64.
31. Elliot A, Braunwald E. ST Elevation Myocardial Infarction. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP and Braunwald E. Ed. 1207-1232. W.B. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008.
32. Milner KA, Funk M, Arnold A, Vaccarino V. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J.* 2002;143:283-8.
33. Vasiljević Z. Acute coronary syndrome. In *Cardiology.* Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B.. Ed. 423-464. Zavod za udžbenike, Belgrade, 2011.

34. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
35. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out of hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010;75:616-624.
36. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jansen LO, Tilsted HH, Trautner S et al. Intervention Treated With Primary Percutaneous Coronary System Delay and Mortality Among Patients With STEMI. *JAMA* 2010;304(7):763-771.
37. Kent DM, Christopher HS, Lau J and Seker HP. Is primary angioplasty for some as good as primary angioplasty for all? *J Gen Intern Med*. 2002;17:887-94.
38. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13–20.
39. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
40. Steg G, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
41. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.
42. Vasiljević Z, Stojanović B, Kocev N, Stefanović B, Mrdović I, Ostojić M et al. Hospital mortality trend analysis of patients with ST elevation myocardial infarction in the Belgrade area coronary care units. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136 Suppl 2:84-96.
43. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-322.
44. Jacobs AK, Antman EM, Faxon DP, Gregory T, Solis P. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: executive summary.
45. Krumholz HM, Bradley EH, Nallamothu BK. A campaign to improve the timeliness of primary percutaneous coronary intervention: Door-to-Balloon: An Alliance for Quality. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1:97–104.
46. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H et al. Implemen-

tation of guidelines improves the standard of care: The Vinnese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*. 2006;113:2398-2405.

47 Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV Jr, Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1035-44.

48. Chan AW, Kornder J, Elliott H, Brown RI, Dorval JF, Charania J, et al. Improved Survival Associated With Pre-Hospital Triage Strategy in a Large regional ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Program. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2012;5(12):1239-1246.

49. Lenderick T, Simoons ML, Van Es G-A, Van de Werf F, Verstrate M, Arnold AER. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation*. 1995;92:1110-1116.

50. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-e140.

51. Napodano M, Ramondo A, Tarantini G, Peluso D, Compagno S, Fraccaro C. Et al. Predictors and time-related impact of distal embolization during primary angioplasty. *European Heart Journal*. 2009; 30, 305–313.

52. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413-9.

53. Keeley EC, Boura JA, Grines CL Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.

54. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 ;349(8):733-42.

55. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT et al. Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation* 2010; published online on March 22.

56. Widimský P, Budesínský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2.



Eur Heart J. 2003;24(1):94-104.

57. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J*. 2007; 28:679.

58. Zijlstra F. Angioplasty vs thrombolysis for acute myocardial infarction: a quantitative overview of the effects of interhospital transportation. *Eur Heart J*. 2003;24:21-23.

59. Granger CB, White HD, Bates ER, Ohman EM, Califf RM. A pooled analysis of coronary arterial patency and left ventricular function after intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1994;74:1220-1228.

60. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr, White HD, Rutsch WR, Vahanian A, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91:1923-1928.

61. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circulation* 2003; 108:1809–1814.

62. Hanna EB, Hennebry TA and Abu-Fadel MS. Combined reperfusion strategies in ST-segment elevation MI: Rationale and current role. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77(9):629-638.

63. Westerhout CM, Bonnefoy E, Welsh RC, Steg PG, Boutitie F, Armstrong PW. The influence of time from symptom onset and reperfusion strategy on 1-year survival in ST-elevation myocardial infarction: A pooled analysis of a nearly fibrinolytic strategy versus primary percutaneous coronary intervention from CAPTIM and WEST. *Am Heart J*. 2011;161:283-90.

64. Pinto D, Kirtane A, Nallamothu K, Murphy S, Cohen D, Kirtane A, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-2025.

65. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009; 30:1598–1606.

66. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108:2851-2856.

67. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al the STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myo-

cardial Infarction the STREAM Investigative Team. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1379-87.

68. Bakhai A, Collinson J, Flather MD, de Arenaza DP, Shibata MC, Wang D et al. Diabetic patients with acute coronary syndromes in the UK: high risk and under treated. Results from the prospective registry of acute ischaemic syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Int J Cardiol.* 2005; 100:79-84.

69. Collinson J, Bakhai A, Flather MD, Fox KA. The management and investigation of elderly patients with acute coronary syndromes without ST elevation: an evidence-based approach? Results of the Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the United Kingdom (PRAIS-UK). *Age Ageing* 2005; 34(1): 61-66.

70. Pinto D, Kirtane A, Nallamothu K, Murphy S, Cohen D, Kirtane A, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: Implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.

71. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S; PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J.* 2009;158(1):1-7.

72. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Nielsen, M.D., Klaus Rasmussen, M.D., Leif Thuesen, M.D. et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:733-42.

73. Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2013;2(4) 359–370.

74. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.

75. Desai NR, Bhatt DL. The state of periprocedural antiplatelet therapy after recent trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:571-83.

76. Bavry AA, Kumbhani D, Bhatt DL. Role of adunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29:2989-3001.

77. Bell RM, White SK, Yellon DM. Remote ischaemic conditioning: building evidence of efficacy. *Eur Heart J.* 2014;35(3):138-40.

78. West RM, Cattle BA, Bouyssie M, Squire I, de Belder M, Fox KA, Boyle R, McLennan JM, Batin PD, Greenwood DC, Gale CP Impact of hospital proportion and volume on primary percutaneous coronary intervention performance in England and Wales. *Eur Heart J.* 2011;32(6):706-11.

79. Bhatt DL. EXAMINATION of new drug-eluting stents — top of the class! *Lancet*. 2012;380:1453-5.
80. Edlund M, Tancredi LR. Quality of life: An ideological critique. *Perspect Biol Med* 1985; 28: 591-607.
81. Torrance G.W: Utility approach to measuring health-related quality of life. *Journal of chronic diseases*, 1987; 40 (6): 593-600.
82. Fletcher A., Broough M., Sandly D. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular diseases. *Journal of chronic diseases*, 1987; 40 (6): 557-69.
83. Reveck DA, Kline Leidy N. Questionnaire scaling: models and issues. In: Staquet MJ, Haus RD and Fayers PM, ed. *Quality of Life Assessment in Clinical Trials. Methods and Practice*, New York: Oxford University Press; 1998. p. 157-68.
84. Shipper H. et al.: *Quality of life assessment in clinical trials*. Raven Press New York, 1990.
85. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC Jr, Graham MM, Ho PM, Masoudi FA et al. American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Stroke Council Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(22):2233-49.
86. Takousi MG, Schmeer S, Manaras I, Olympios CD, Makos G, Troop NA. Health-Related Quality of Life after Coronary Revascularization: A systematic review with meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2016.
87. Yeng SH, Gallagher R, Elliott D. Factors influencing health-related quality of life after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Appl Nurs Res*. 2016;30:237-44.
88. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going ? *J Clin Epidemiol*. 1999; 52: 355-63.
89. T.Treasure. The measurement of health related quality of life. *Heart*. 1999; 81(4): 331 - 332.
90. Herlitz J., Brandrup-Wognsen G., Caidahl K., et al.: Cause of death during 13 years after coronary artery bypass grafting with emphasis on cardiac death. *Scand Cardiovasc J*. 2004 ;38(5):283-286.
91. Herlitz J., Brandrup-Wognsen G., Caidahl K., et al.: Predictors of death during 10 years after coronary artery bypass grafting with particular emphasis on age. *Coron Artery Dis*. 2004 May;15(3):163-70.
92. WHOQOL Group. *Measuring Quality of life: The Development of the World Health Organisation Quality of life Instrument (WHOQOL)*. Geneva: WHO, 1993.

93. Nutbeam D. Health promotion glossary. WHO Collaborating Centre for Health Promotion, Department, of Public Health and Community Medicine, University of Sydney, Sydney, Australia. Oxford University Press 1998.

94. Hutchinson A, Fowler P. Outcome measures for primary health care: What are the research priorities? *Br J Gen Pract* 1992; 42: 227-31.

95. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473-83.

96. Medical Outcomes Trust, Ed. How to score the SF-36 Health Survey, Boston: Medical Outcomes Trust, 1994.

97. Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jun 15;37(8):2215-39.

98. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL. ACC/AHA/ASE Guideline Update for the clinical Application of Echocardiography: Summary article. *J Am Soc Echocardiography*. 2003; 16: 1091-110.

99. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG, Ornato JP, Gibson CM et al. 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; 156:1026.

100. Myerson M, Coady S, Taylor H, Rosamond WD, Goff DC, for the Aric investigators. Declining severity of myocardial infarction from 1987 to 2002: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2009; 119:503.

101. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329:673.

102. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van De Werf F, Adgey J, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999; 354:716.

103. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA*. 2000; 283:2941.

104. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ et al. Comparison of

angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 346:957.

105. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, Fox KA, Eagle KA, Flather MD et al. 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; 90:358.

106. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002; 23:1190.

107. De Luca G, Cassetti E, Marino P. Percutaneous coronary intervention-related time delay, patient's risk profile, and survival benefit of primary angioplasty vs lytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2009;27(6):712-9.

108. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE jr, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;127.

109. Herrett E, Smeeth S, Walker L, Weston C on behalf of the MINAP Academic Group The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) *Heart* 2010;96:1264-1267.

110. Steen D, Kristensen, Kristina G, Laut, Jean Fajadet, Zuzana Kaifoszova, Petr Kala, Carlo Di Mario, William Wijns et al. on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Europ Heart Journal.* 2014; 35: 1957–1970.

111. Cenko E, Ricci B, K Sasko, Vasiljevic Z, Dorobantu M, Gustiene O et al. Reperfusion therapy for ST-elevation acute myocardial infarction in Eastern Europe: the ISACS-TC registry *Europ Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2016;2: 45–51.

112. Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Rome C, Cooper R et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;6736:1–10.

113. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;358:2218–30.

114. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 Year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007;28:1409–17.

115. Ghadri JR, Jaguszewski M, Sacron A, Templin C. Current outcome of acute coronary syndromes: data from the Zurich-acute coronary syndrome (Z-ACS) registry. *Kardiologische Medizin*. 2013;16:115–22.
116. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of Thrombolysis Followed by Broad Use of Percutaneous Coronary Intervention With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment–Elevation Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2008; 118: 268-276.
117. Pedersen F, Butrymovich V, Kelbæk H, Wachtel K, Helqist S, Kastrup J et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2101–8.
118. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR et al. FINESSE Investigators 1-year survival in a randomized trial of facilitated reperfusion: results from the FINESSE (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:909-16.
119. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303:2148-55.
120. Valgimigli M, Campo G, Arcozzi C, Malaguti P, Carletti R, Ferarri F et al. Two-year clinical follow-up after sirolimus-eluting versus bare-metal stent implantation assisted by systematic glycoprotein IIb/IIIa inhibitor infusion in patients with myocardial infarction: results from the STRATEGY study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:138–45.
121. Kaltoft A, Kelbaek H, Thuesen L, Lassen JF, Clemmensen P, Kløvgaard L et al. Long-term outcome after drug-eluting versus bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year follow-up of the randomized DEDICATION (Drug Elution and Distal Protection in Acute Myocardial Infarction) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:641-5.
122. Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganeli F et al. Benefits of drug-eluting stents as compared to bare metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction: four year results of the Paclitaxel or Sirolimus- Eluting Stent vs Bare Metal Stent In Primary Angioplasty (PASEO) randomized trial. *Am Heart J*. 2009;158:43–50.
123. Giglioli C, Cecchi E, Vladi L, Stolcova M, Valente S, Meucci F et al. Comparison between drug-eluting and bare metal stent on ST-elevation myocardial infarction outcome: should second-generation drug-eluting stent be preferred? *J Cardiol*. 2014;63:296-301.
124. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T et al. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355:1105-13.



125. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P et al. USIK, USIC 2000, and FAST-MI investigators. 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;136:1908-1919.
126. Maarten A. Vink, Maurits T. Dirksen, Maarten J. Suttor, Jan G. P et al. 5-Year Follow-Up After Primary Percutaneous Coronary Intervention With a Paclitaxel-Eluting Stent Versus a Bare-Metal Stent in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACK*: 2011; 4.
127. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. EuroHeart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2285–2293.
128. Nielsen S, Bjorck L, Berg J, Giang KW, Zverkova Sandstrom T, Falk K, Maatta S, Rosengren A. Sex-specific trends in 4-year survival in 37 276 men and women with acute myocardial infarction before the age of 55 years in Sweden, 1987–2006: a register-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4:004598.
129. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung SC, et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:172–83.
130. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–70.
131. Hosseiny DA, Moloji S, Chandrasekhar J, Farshid A. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI Open Heart. 2016 Apr 15;3:e000405
132. Antman EM. Time is muscle: translation into practice. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1216–1221.
133. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109:1223–1225.
134. De Luca G, Suryapranata H, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Gosselink AT et al. ZWOLLE Myocardial Infarction Study Group. Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:991–997.
135. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr, King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM et

al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120:2271–2306.

136. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574–651.

137. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T, Furukawa Y, Nakano A, Shirai S, et al. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *BMJ*. 2012;344:3257.

138. Jollis JG, Al-Khalidi HR, Roettig ML, Berger PB, Corbett CC, Dauerman HL et al. Mission: Lifeline STEMI Systems Accelerator Project Regional Systems of Care Demonstration Project: American Heart Association Mission: Lifeline STEMI Systems Accelerator. *Circulation*. 2016 Aug 2;134:365-74.

139. Poon S, Goodman SG, Yan RT, Bugiardini R, Bierman AS, Eagle KA et al. Bridging the gender gap: insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2012;163:66–73.

140. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Manfrini O et al. Presentation, management, and outcomes of ischaemic heart disease in women. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:508–518.

141. Ravn-Fischer A, Karlsson T, Santos M, Bergman B, Herlitz J, Johanson P. Inequalities in the early treatment of women and men with acute chest pain? *American Journal of Emergency Medicine*. 2012; 30:1515–1521.

142. OECD Health Data 2011 [database on the Internet]. OECD, Directorate for Employment, Labour and Social Affairs. (Available from) [www.oecd.org/document/16/0,3343,en\\_2649\\_34631\\_2085200\\_1\\_1\\_1\\_1,00.html](http://www.oecd.org/document/16/0,3343,en_2649_34631_2085200_1_1_1_1,00.html) Date: 2011

143. Terkelsen CJ, Pinto D, Clemmensen P, Thiele H, Lassen JF, Christiansen EH et al. A response to a misrepresentation of the STEMI guidelines: the response *Heart*. 2013 Dec;99:1787-8.

144. Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, Vukčević V, Stanković G, Stojković S et



al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in department of cardiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade: Movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 135.2007; 9-10: 521-531.

145. Chughtai H, Ratner D, Pozo M, Crouchman JA, Niedz B, Merwin R et al. Pre-hospital delay and its impact on time to treatment in ST-elevation myocardial infarction *American Journal of Emergency Medicine*.2011; 29: 396–400.

146. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH, Thaysen P, Ravkilde J, Johnsen SP et al. Primary percutaneous coronary intervention as a national reperfusion strategy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4:570-6.

147. Pedersen SH, Galatius S, Hansen PR, Mogelvang R, Abildstrom SZ, Sørensen R et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2009 ;54:2296-302.

148. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2010;303:2148-55.

149. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, McNamara RL, Radford MJ, Magid DJ et al. Door-to-drug and door-to-balloon times: where can we improve? Time to reperfusion therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). *Am Heart J*. 2006;151:1281-7.

150. Jollis JG , RoettigML, AlukoAO, Anstrom KJ, Applegate RJ, BabbJD, Berger et al. Implementation of a statewide system for coronary reperfusion for ST-segment elevation myocardial infarction, *J Am Med Assoc*. 2007; 298: 2371-2380.

151. Wang TY, Fonarow GC, Hernandez AF, Liang L, Ellrodt G, Nallamothu BK et al. The dissociation between door-to-balloon time improvement and improvements in other acute myocardial infarction care processes and patient outcomes, *Arch Intern Med*. 2009; 169: 1411-1419.

152. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, Meneveau N, Wojakowski W, Gierlotka M et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010;31:2614-24.

153. Brodie BR, Stuckey TD, Wall TC, Kissling G, Hansen CJ, Muncy DB et al. Importance of time to reperfusion for 30-day and late survival and recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1312-9.

154. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when

selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-25.

155. Koul S, Andell P, Martinsson A, Gustav Smith J, van der Pals J, Scherstén F et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: 4;3(2):

156. Jennings RB, Ganote CE Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res*. 1974;35:156-72.

157. Lee PT, Hsing T, Huang YL, Lin SH, Wang WM, Lee WH et al. Analysis of the Clinical Characteristics, Management, and Causes of Death in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention from 2005 to 2014. *Heart J*.2016.

158. Helve S, Viikilä J, Laine M, Lilleberg J, Tierala I, Nieminen T. Trends in treatment delays for patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention *BMC Cardiovascular Disorders* 2014, 14:115.

159. Heitzler VNE, Babić Z. Intervencijsko liječenje akutnog infarkta miokarda u Hrvatskoj *Kardio list* 2011;12:363.

160. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–70.

161. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E, Blin P, Hunt P, Chung SC et al. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2:172–83.

162. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:53.

163. Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, Gonzalez-Salvado V, Redondo-Dieiguez A, Pena-Gil C, Bouzas-Cruz N, Raposeiras-Roub et al. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:11–18.

164. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163–1170.

165. Kern DM, Mellstrom C, Hunt PR, Tunceli O, Wu B, Westergaard M, Hammar. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:703–711.

166. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M3, Hilmar Gislason G1. Coronary artery disease severity and long term cardiovascu-

lar risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018 Jan 1;4(1):25-35.

167. Afilalo J, Piazza N, Tremblay S, Soucy N, Huynh T. Symptom-to-door time in ST segment elevation myocardial infarction: overemphasized or overlooked? Results from the AMI-McGill study. *Can J Cardiol* 2008;24(3):213-6.

168. Shiomi H, Nakagawa Y, Morimoto T. CREDO-Kyoto AMI investigators. Association of onset to balloon and door to balloon time with long term clinical outcome in patients with ST elevation acute myocardial infarction having primary percutaneous coronary intervention: observational study. *BMJ.* 2012; 344: 3257.

169. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003;163:2345–2353.

170. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R et al. the ACOS Study Group. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol.* 2004;93:1542–1546.

171. Uren N. Acute coronary syndromes: assessing risk and choosing optimal pharmacological regimens for a superior outcome *European Heart journal Supplements* (2010) 12(Supplement D),D4-D13

172. Caretta G, Passamonti E, Pedroni PN, Fadin BM, Galeazzi GL, Pirelli S Outcomes and predictors of mortality among octogenarians and older with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *Clin Cardiol.* 2014;37:523-9.

173. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM et al. GUSTO-IIb, GUSTO-III, PURSUIT. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy; PARAGON-A Investigators. Platelet IIb/IIIa antagonism for the reduction of acute coronary syndrome events in a global organization network. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106:974–980.

174. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:623–629.

175. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298:765–775.

176. Costantini CO, Stone GW, Mehran R, Aymong E, Grines CL, Cox DA et al. Frequency, correlates, and clinical Multivessel disease in PCI 1715 implications of myocardial perfusion after primary angioplasty and stenting, with and without glycoprotein IIb/IIIa

inhibition, in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:305–312.

177. Kotsia A, Brilakis ES, Held C, Cannon C, Steg GP, Meier B et al. Extent of coronary artery disease and outcomes after ticagrelor administration in patients with an acute coronary syndrome: insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2014;168:68–75.

178. Kern DM, Mellstrom C, Hunt PR, Tunceli O, Wu B, Westergaard M, Hammar. Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:703–711.

179. De Smedt D, Clays E, Annemans L, Doyle F, Kotseva K, Pajak A et al. Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *Int J Cardiol*. 2013; 168:898-903.

180. Oldridge N, Saner H, McGee HM. HeartQoL Study Investigators The Euro Cardio-QoL Project. An international study to develop a core heart disease health-related quality of life questionnaire, the HeartQoL. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005; 12:87-94.

181. Leung Yinko SS, Pelletier R, Behloul H, Norris CM, Humphries KH, Pilote L; GENESIS-PRAXY investigators. Health-related quality of life in premature acute coronary syndrome: does patient sex or gender really matter? *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4).

182. Swenson JR, Clinch JJ. Assessment of quality of life in patients with cardiac disease: the role of psychosomatic medicine. *J Psychosom Res*. 2000; 48:405-15.

183. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) *Kidney Int*. 2003;64:339-49.

184. Pettersen KI, Reikvam A, Rollag A, Stavem K. Understanding sex differences in health-related quality of life following myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2008;130:449-56.

185. Mortensen OS, Bjorner JB, Newman B, Oldenburg B, Groenvold M, Madsen JK et al. DANAMI-2 Study Group Gender differences in health-related quality of life following ST-elevation myocardial infarction: women and men do not benefit from primary percutaneous coronary intervention to the same degree. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14:37-43.

186. Westin L, Carlsson R, Erhardt L, Cantor-Graae E, McNeil T. Differences in quality of life in men and women with ischemic heart disease. A prospective controlled study. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33:160-5.

187. Dias CC, Mateus P, Santos L, Mateus C, Sampaio F, Adão L, Bettencourt et al. Acute coronary syndrome and predictors of quality of life. *Rev Port Cardiol*. 2005; 24:819-31.

188. Tchicaya A, Lorentz N, Demarest S, Beisel J, Wagner DR. Relationship between self/reported weight change, educational status, and health-related quality of life among patients with diabetes in Luxemburg. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13:149.

189. Duenas M, Carmen R, Roque A, Inmaculada F. Gender differences and determinants of health related quality of life in coronary patients: a follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011; 11:24.
190. van Jaarsveld CH, Sanderman R, Ranchor AV, Ormel J, van Veldhuisen DJ, Kempen GI. Gender-specific changes in quality of life following cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Epidemiol.* 2002 Nov;55(11):1105-12.
191. Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Dudek K, Łoboz-Grudzień K. Sex differences in the quality of life of patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention after a 3-year follow-up. *Patient Prefer Adherence.* 2016 Jul 20;10:1279-87.
192. Beck CA, Joseph L, Bélisle P, Pilote L; QOLAMI Investigators (Quality of life in acute myocardial infarction) Predictors of quality of life 6 months and 1 year after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2001;142:271-9.
193. Gharacholou SM, Roger VL, Lennon RJ, Rihal CS, Sloan JA, Spertus JA, Singh M. Comparison of frail patients versus nonfrail patients  $\geq 65$  years of age undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2012;109:1569-75.
194. Jankowska-Polanska B, Uchmanowicz I, Dudek K, Sokalski L, Loboz-Grudzien K. Gender differences in health-related quality of life after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Folia cardiologica* 2014; 9,3: 213-226.
195. Uchmanowicz I, Loboz-Grudzien K, Jankowska-Polanska B, Sokalski L Influence of diabetes on health-related quality of life results in patients with acute coronary syndrome treated with coronary angioplasty. *Acta Diabetol.* 2013;50:217-25.
196. Hjellset VT, Ihlebæk CM, Bjørge B, Eriksen HR, Høstmark AT. Health-Related Quality of Life, Subjective Health Complaints, Psychological Distress and Coping in Pakistani Immigrant Women With and Without the Metabolic Syndrome: The Innva Diab-DEPLAN Study on Pakistani Immigrant Women Living in Oslo, Norway. *J Immigr Minor Health;* 2010. 1-10.
197. Gardner AW, Montgomery PS. The effect of metabolic syndrome components on exercise performance in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2008;47:1251-8.
198. Postolova A, Dorani O, Brown K, Powell-Hicks A, Dous G, Becker et al. Health Related Quality of Life in Patients with Metabolic Syndrome. *Journal of Scientific Research & Reports.* 2014; 3: 1088-1104.
199. Sevinç S, Akyol AD. Cardiac risk factors and quality of life in patients with coronary artery disease. *J Clin Nurs.* 2010;19:1315-25.
200. Tasić I, Lazarević G, Stojanović M, Kostić S, Rihter M, Djordjević D Health-related quality of life in patients with coronary artery disease after coronary revascularization *Centr. Eur. J. Med.* 2012.

201. Pedersen SS, Ong AT, Lemos PA, Erdman RA, Serruys PW, van Domburg RT. Risk factors for impaired health status differ in women and men treated with percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *J Psychosom Res.* 2006;61:11-7.

202. Nash I, Curtis L, Rubin H. Predictors of patient-reported physical and mental health 6 months after percutaneous coronary revascularization. *Am Heart J.* 1999;138:422-9.

## LISTA SKRAĆENICA

KB- koronarna bolest  
AKS- akutni koronarni sindrom  
EKG- elektrokardiogram  
STEMI- infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta  
NSTEMI -infarkt miokarda bez ST elevacije  
ESC- Evropsko udruženje kardiologa  
PCI - Perkutana koronarna intervencija  
pPCI- Primarna perkutana koronarna intervencija  
AIM- Akutni infarkt miokarda  
URL-Gornja referentna vrednost troponina  
KVB- Kardio vaskularna bolest  
WHO- Svetska zdravstvena organizacija  
PMK -Prvi medicinski kontakt  
CK- Kreatinin kinaza  
CK-MB-Izoenzim kreatinin kinaze  
HMP- Služba hitne pomoći  
RT- Reperfuziona terapija  
FT- Fibrinolitička terapija  
CABG- aortokoronarni bajpas  
IKK-intrakranijalno krvarenje  
BMI- indeks telesne mase  
IM- infarkt miokarda  
CVI- cerebrovaskularna bolest  
IQR- interkvartilna razlika  
PCI centar- Centar sa mogućnošću za primenom perkutane koronarne intervencije  
ne PCI centar- Centar bez mogućnosti za primenu perkutane koronarne intervencije  
KVD- kardiovaskularni događaj;  
LAD- prednje descendentna koronarna arterija;  
RCA- desna koronarna arterija  
Cx-cirkumfleksna koronarna arterija  
prox-Proksimalni segment koronarne arterije  
med-Medijalni segment koronarne arterije  
dist- Distalni segment koronarne arterije  
EFLK-Ejekciona frakcija leve komore  
VKP -Vremensko kašnjenje pacijenta  
PKS- Prehospitalno kašnjenje sistema  
DTB- Vreme od ulaska u PCI centar do inflacije balona  
KS- Kašnjenje sistema  
TD- Vremensko kašnjenje sa priemnom pPCI( vreme od početka simptoma do inflacije balona)  
MACE-Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji  
QoL- Kvalitet života  
HrQoL- Kvalitet života povezan sa zdravljem  
PCS- Fizički kompozitni skor;  
MCS- Mentalni kompozitni skor;  
PF- Fizičko funkcionisanje;  
RP- Fizička uloga;  
BP- Telesni bol;  
GH-Opšte zdravlje;  
VT- Vitalnost;  
SF-Društveno funkcionisanje;  
RE- Emocionalna uloga;  
MH-Mentalno zdravlje.



## Biografija kandidata

Dr Milan Lović rođen je u Nišu 04.01.1976 godine. Osnovnu isrednju školu je završio sa odličnim uspehom u Nišu. Medicinski fakultet je upisao 1994 godine. Osnovne studije je završio 2001. godine sa prosečnom ocenom studiranja 9,70. Iste godine je upisao postdiplomske studije iz oblasti kardiologija. 2008. godine u Nišu je odbranio magistarsku tezu pod naslovom *Stresehokardiografski test u otkrivanju miokardne ishemije kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom*. Tokom 2002 godine stekao je diplomu o završenom sedmom stepenu (Upper-Intermediate), B2 na univerzitetu "Pavle Stojković" u Nišu. Po završetku studija radio je u Galenici kao stručni saradnik do 2006. godine od kada je zaposlen u Institutu za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju reumatskih i kardiovaskularnih bolesti Niška banja. Tokom 2009 godine upisuje specijalističke studije iz oblasti interne medicine; 04.07.2014 godine je položio specijalistički ispit sa odličnom ocenom. Tokom specijalističkog staža uspešno je završio obuku za samostalni rad iz oblasti interventne kardiologije u trajanju od šest meseci za šta poseduje i sertifikat izdat od radne grupe za interventnu kardiologiju Udruženja kardiologa Srbije. Od 2011 godine je aktivno uključen u projekat - *Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda) optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora* - koji je odobren od strane Ministarstva za nauku Vlade republike Srbije. Dr Milan Lović je autor i koautor brojnih radova kako u zemlji tako i u inostranstvu od kojih su šest u časopisima na SCI listi, a kao prvi autor u tri rada. Trenutno radi na odeljenju C specijalizovane kardiovaskularne rehabilitacije u Institutu Niška banja.



**Prilog 2.**

## **Izjava o autorstvu**

Potpisani-a \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

**Izjavljujem**

*da je doktorska disertacija pod naslovom*

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- *rezultat sopstvenog istraživačkog rada,*
- *da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,*
- *da su rezultati korektno navedeni i*
- *da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.*

**Potpis doktoranda**

*U Beogradu, \_\_\_\_\_*

\_\_\_\_\_

### **Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

*Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:*

---

*koja je moje autorsko delo.*

*Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.*

*Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.*

- 1. Autorstvo*
- 2. Autorstvo - nekomercijalno*
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade*
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima*
- 5. Autorstvo – bez prerade*
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima*

*(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).*

**Potpis doktoranda**

*U Beogradu, \_\_\_\_\_*

\_\_\_\_\_

**Prilog 4.**

## **Izjava o korišćenju**

*Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:*

---

*koja je moje autorsko delo.*

*Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.*

*Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.*

- 1. Autorstvo*
- 2. Autorstvo - nekomercijalno*
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade*
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima*
- 5. Autorstvo – bez prerade*
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima*

*(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).*

**Potpis doktoranda**

*U Beogradu, \_\_\_\_\_*

\_\_\_\_\_

1. *Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.*
2. *Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.*
3. *Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.*
4. *Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.*
5. *Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.*
6. *Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.*



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_  
Milan Lović

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

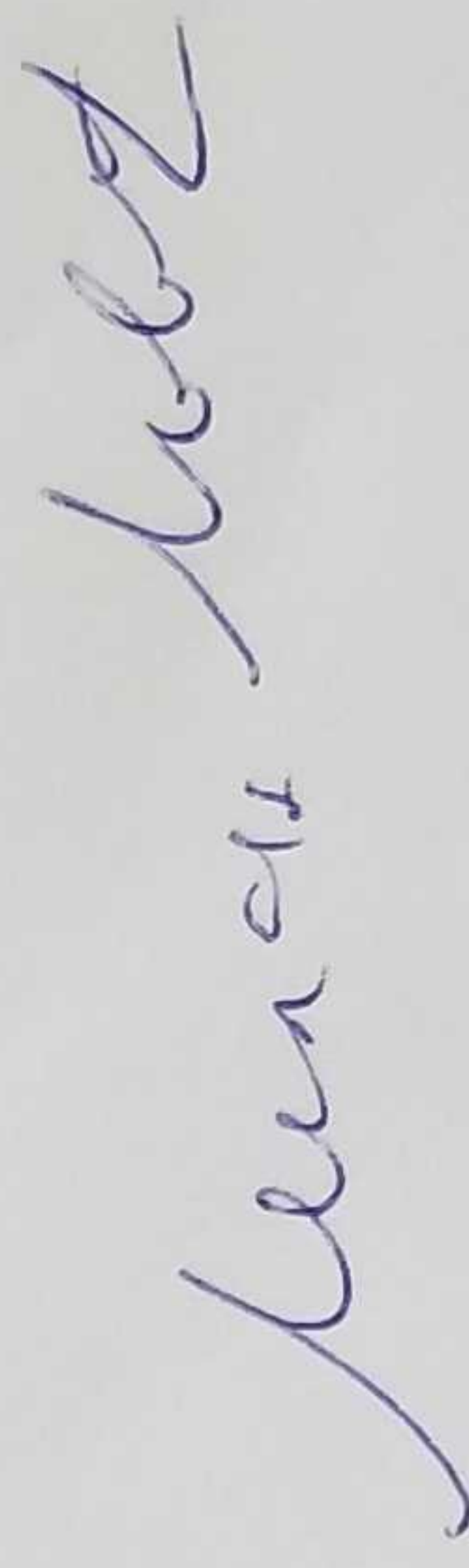
da je doktorska disertacija pod naslovom

Perkutana koronarna intervencija kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST segment elevacijom: povezanost rane intervencije sa mortalitetom i kvalitetom života u dugoročnom periodu

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 24.7.2017. \_\_\_\_\_



Prilog 2.



## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora a \_\_\_\_\_ Milan Lović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program Perkutana koronarna intervencija kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST segment elevacijom: povezanost rane intervencije sa mortalitetom i kvalitetom života u dugoročnom periodu

Naslov rada \_\_\_\_\_

Mentor \_\_\_\_\_ Akademik Prof dr Miodrag Ostojić,

Potpisani \_\_\_\_\_

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu 24.7.2017. \_\_\_\_\_





## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**Perkutana koronarna intervencija kod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST segment elevacijom: povezanost rane intervencije sa mortalitetom i kvaliteto**  
**života u dugoročnom periodu**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 24.7.2017.

Potpis doktoranda

