

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**

**ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**

**Студиска програма: БАЗИЧНИ И КЛИНИЧКИ ИСТРАЖУВАЊА ВО  
МЕДИЦИНАТА**



**ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА НА СРЦЕВИТЕ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО  
МИОКАРДЕН ИНФАРКТ**

**PROGNOSTIC ROLE OF CARDIAC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH  
MYOCARDIAL INFARCTION**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**м-р д-р Александар Серафимов**

**Штип, 2022 година**

<b>Интерен ментор</b>	Марија Вавлукис, професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински факултет, УКИМ
<b>Екстерен ментор</b>	Сашко Кедев, професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински факултет, УКИМ
<b>Членови на Комисија за оценка и одбрана</b>	
<b>Претседател</b>	Милка Здравковска, професор, Факултет за медицински науки, УГД
<b>Член</b>	Марија Вавлукис, професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, УКИМ
<b>Член</b>	Сашко Кедев, професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија Медицински факултет, УКИМ
<b>Член</b>	Гордана Камчева Михаилова, професор, Факултет за медицински науки, УГД
<b>Член</b>	Јорго Костов, професор, ЈЗУ Универзитетска клиника за кардиологија, Медицински факултет, УКИМ

<b>Научно поле</b>	Клиничка медицина
<b>Научна област / назив на научната област</b>	Кардиологија

Датум на одбрана \_\_\_\_\_

Датум на промоција \_\_\_\_\_

*На Елена и Никола,  
на Кристина<sup>2</sup>, Јована и Никола.  
Едните ми го дадоа животот, другите го осмислија...*

*Благодарност до професорите, членови на комисијата, за нивната поддршка и  
насока низ мојот професионален пат.*

*„A teacher is a compass that activates the magnets of curiosity, knowledge, and wisdom  
in the pupils.“ – Ever Garrison*

## **СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ И ПРЕЗЕНТИРАНИ ТРУДОВИ ОД ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА**

Serafimov A, Taravari H, Shehu E, Kitanoski D, Miftari V, Georgievska-Ismail L, Kedev S, Vavlukis M. Added Value of Modified Anderson–Wilkins Acuteness Score in Prognostication of Patients with Acute Myocardial Infarction. Open Access Maced J Med Sci. 2020 Nov 10; 8(B):1171-1179. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.5425>

Serafimov A, Donevski D, Ilova MK, Joveva E, Serafimova KT, Kedev S, Vavlukis M. Incremental Value of Cardiac Biomarkers in Mid-term Prognosis of Patients with Acute Coronary Syndrome. Open-Access Maced J Med Sci. 2022 Feb 14; 10(B):294-302. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7978>

## ПРОГНОСТИЧКА УЛОГА НА СРЦЕВИТЕ БИОМАРКЕРИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

### АПСТРАКТ

**Позадина:** Во дијагнозата на миокардниот инфаркт, освен електрокардиограмот, голема улога имаат и срцевите биомаркери, кои освен дијагностичка имаат и прогностичка улога. Прогностичката улога на срцевите биомаркери е докажана во светската научна литература, но во нашата земја досега не е опишана. Коронарната артериска болест, вклучително и миокардниот инфаркт претставува водечка причина за смрт во светски рамки и како таква претставува важен проблем за јавното здравје.

**Опис на методологијата:** Испитувањето беше дизајнирано како лонгитудинална, проспективна кохортна клиничка студија и истото беше спроведено на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје.

Во истражувањето беа вклучени 150 пациенти, хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт и третирани со ПКИ реваскуларизација. Клинички податоци, биомаркери како: стрес гликемија, гликемија на гладно, гликолизирани хемоглобин HbA1c, hsTn, NT-proBNP, креатинин, степен на гломеруларна филтрација (eGFR), уреа, крвна слика и електролити беа измерени на прием и при редовните клинички контроли. Исто така, ехокардиографија на прием, и при редовните клинички контроли беше направена за да се класифицираат пациентите со АМИ со редуцирана, лесно редуцирана и/или зачувана ЛВЕФ и да се идентифицира транзицијата на пациенти (особено оние од групата на лесно редуцирана ЛВЕФ). Првата контрола на пациентите беше направена во период од 3 до 6 месеци по индексниот настан, со контрола на варијаблите од интерес (биохемиски, ЕКГ и ехокардиографски параметри).

**Резултати:** Во тек на средниот период на следење од 39,3 месеци, кај пациенти беа регистрирани кардиоваскуларни настани, кои беа поделени во подгрупи – АКС; СС; ЦВИ; смрт (срцева и несрцева). Од вкупно 150, кај 48 (32%) од пациентите беа регистрирани кумулативно 70 MACE, последователно АКС со потреба од хоспитализација и/или реваскуларизација кај 21 (14%), СС со потреба

од хоспитализација кај 19 (12,7%), ЦВИ кај 6 (4%), смртен исход кај 24 (16%), и тоа 11 (7,3%) срцева и 13 (8,7%) несрцева смрт.

30-дневната смртност беше 3,3% (5 пациенти), додека едногодишната смртност во првата година по ИМ беше 6,1% (9 пациенти). Од вкупниот број на пациенти со несрцева смрт, кај 5 пациенти истата настапила во тек на КОВИД-19 болест, додека кај 4 пациенти во склоп на малигна болест.

Како независни предиктори на мајорни несакани срцеви настани се издвоија: времетраење на хоспитализација во тек на индексниот настан, број на заболени КА, ЛК крајно-систолен дијаметар, примање на loop диуретици при испис од болница и биохемиски обележја NTproBNP и неможноста да се постигне добра глико-контрола.

**Заклучок:** Користењето на срцевите биомаркери, заедно со докажаните биохемиски и ехокардиографски варијабли може да се искористи за оптимизирање на терапијата на пациенти со акутен миокарден инфаркт, како и да се превенираат несаканите срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт.

**Клучни зборови:** срцеви биомаркери, акутен миокарден инфаркт, главни несакани срцеви настани, кардиоваскуларни ризик фактори, срцева слабост.

## PROGNOSTIC ROLE OF CARDIAC BIOMARKERS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

### ABSTRACT

**Background:** In the diagnostic protocol of myocardial infarction, besides electrocardiogram, cardiac biomarkers have a great role, not only in diagnosis but also in prognostication. Prognostic role of cardiac biomarkers has been extensively researched as seen in scientific literature, but in our country has not been studied yet. Coronary artery disease, including myocardial infarction, is a leading cause of death worldwide, and represent a major public health problem.

**Methodology Description:** The study was designed as longitudinal, prospective cohort clinical study and was carried out at University Clinic of Cardiology Skopje.

There was a total of 150 patients included in the study, which were admitted for acute myocardial infarction and treated with PCI. Clinical data, biomarkers as: stress glycemia, fasting glycemia, glycolyzed hemoglobin HbA1c, hsTn, NT-proBNP, creatinine, glomerular filtration rate (eGFR), urea, blood analysis and electrolytes were taken at admission and in routine clinical controls. Also, echocardiography was performed at admission and at routine clinical controls, which allowed classification of patients as AMI with reduced, mildly reduced and preserved LVEF and estimate the transition of patients (especially those with mildly reduced LVEF). First clinical control was made in the 3-6 mounts follow up period, with control of the variables of interest (biochemical, EKG and echocardiography parameters).

**Results:** In the mean follow-up period of 39,3 months, a number of cardiovascular events were registered and were divided into subgroups – ACS; HF; CVI; Death (cardiac and non-cardiac). From total of 150, in 48 (32%) of the patients, there were cumulative number of 70 MACE, subsequently ACS with need of hospitalization and/or revascularization in 21 (14%), HF with need of hospitalization in 19 (12,7%), CVI in 6 (4%), death in 24 (16%) – 11 (7,3%) from cardiac death and 13 (8,7%) from non-cardiac death.

30-day mortality was 3,3% (5 patients), while 1-year mortality in the first year after MI was 6,1% (9 patients). From the total number of non-cardiac deaths, in 5 patients was due to COVID-19, while 4 patients had died from malignancy.

As independent predictors of major adverse cardiac events the following were identified: days of hospitalization during indexed event, number of diseased CA, LVESd, use of loop diuretics at discharge, NT-proBNP and inability to achieve good glycemetic control.

**Conclusion:** The use of cardiac biomarkers, along with discussed biochemical and echocardiographic variables can be utilized for optimization of therapy in patients with acute myocardial infarction and also for prevention of adverse cardiac events after an episode of myocardial infarction.

**Key words:** cardiac biomarkers, acute myocardial infarction, major adverse cardiac events, cardiovascular risk factors, heart failure.



## СОДРЖИНА

1. ВОВЕД.....	12
2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА.....	13
2.1. Акутен коронарен синдром.....	13
2.1.1. Развој на атеросклеротична плака и васкуларно ремоделирање.....	16
2.1.2. Руптура на плака.....	18
2.1.3. Хистолошки состав и структура на атеросклеротичната лезија.....	19
2.1.4. Ендотелна повреда како механизам за атеросклероза.....	20
2.1.5. Улога на оксидативен стрес на протеини со ниска густина LDL.....	21
2.2. Клиничка презентација на АКС.....	21
2.2.1. Миокардна повреда и некроза.....	23
2.2.2. Детекција на миокардна повреда и миокарден инфаркт со помош на биомаркери.....	24
2.2.3. Клинички презентации на миокарден инфаркт.....	27
2.2.4. Класификација на миокарден инфаркт.....	27
2.2.4.1. Миокарден инфаркт тип 1.....	28
2.2.4.1.1. Критериуми за тип 1 МИ.....	28
2.2.4.2. Миокарден инфаркт тип 2.....	29
2.2.4.2.1 Критериуми за тип 2 МИ.....	30
2.2.4.3. Миокарден инфаркт тип 3.....	30
2.2.4.3.1. Критериуми за тип 3 МИ.....	31
2.2.4.4. Миокарден инфаркт тип 4а.....	32
2.2.4.4.1. Критериуми за тип 4а МИ.....	32
2.2.4.4.2. Миокарден инфаркт тип 4б.....	33
2.2.4.4.3. Миокарден инфаркт тип 4в.....	33
2.2.4.5. Миокарден инфаркт тип 5.....	34
2.2.4.5.1. Критериуми за тип 5 МИ.....	34
2.2.4.6. Повторен миокарден инфаркт и реинфаркт.....	35
2.2.4.7. Миокарден инфаркт без опструктивни коронарни артерии.....	35
2.2.4.8. Синдром на Такоцубо.....	37
2.2.5. Електрокардиографски промени при миокарден инфаркт.....	38

2.2.6. СТЕМИ еквиваленти.....	41
2.3. Срцеви биомаркери.....	45
2.3.1. Кратка историја на срцевите биомаркери.....	45
2.3.2. Класификација на срцеви биомаркери.....	46
2.3.2.1. Тропонин.....	47
2.3.2.2. Натриуретични пептиди.....	49
2.3.2.3. Други биомаркери.....	54
2.4. Ехокардиографија и нејзина улога при АКС.....	56
2.5. Ризик вредности при АКС.....	57
2.5.1. Ризик вредности кои се користат при презентација на пациентот.....	58
2.5.2. Ризик вредности за време на прием на пациент со АКС.....	59
2.5.3. Долгорочни ризик вредности за АКС.....	62
3. ЦЕЛ И МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	64
4. МЕТОДИ НА ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА.....	65
4.1. Дизајн на студијата.....	65
4.2. Класификација на пациенти.....	66
4.3. Протокол за работа.....	67
4.4. Статистичка анализа.....	68
5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА.....	69
5.1. Карактеристики на испитуваната популација.....	69
5.2. Следени несакани срцеви настани.....	74
5.2.1. Обележја асоцирани со појава на МАСЕ.....	81
5.2.2. Обележја асоцирани со појава на СС.....	94
5.2.3. Обележја асоцирани со појава на АКС (реинфаркт, нестабилна ангина)....	102
5.2.4. Обележја асоцирани со појава на срцева смрт.....	108
5.2.5. Динамика на левокоморна систолна функција во тек на периодот на мониторинг.....	116
6. ЗАКЛУЧОК.....	125
ДОДАТОК.....	127
Додаток бр. 1 Формулар за информирање.....	127
Додаток бр. 2 Потврда за согласност.....	130

Користени кратенки.....	131
КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES).....	135

## **ВОВЕД**

Акутен миокарден инфаркт претставува исхемична некроза на дел од срцевиот мускул, предизвикано од оклузија на коронарна артерија. Миокардниот инфаркт, како една од презентирачките форми на акутен коронарен синдром е најчестата причина за прием во коронарна интензивна единица со висок ризик на смртност и појава на несакани срцеви настани. Во основа на миокардниот инфаркт стои коронарната артериска болест, која зависи од многу ризик фактори, генетски predispozicii и сл.

Сегашните насоки за лекување од страна на Европското здружение за кардиологија, Американскиот Колеџ за кардиологија и Американското здружение за кардиологија даваат практични препораки за оцена на ризикот од кардиоваскуларни настани во општата популација. Затоа, постојат големи очекувања во идентификување и развој на нови биомаркери за прогноза на кардиоваскуларен ризик, особено кај краткорочни и долгорочни клинички исходи.

Постојат неколку срцеви биомаркери кои обично се користат за предвидување на кардиоваскуларни настани. Во нив се вклучени: маркери за миокардна некроза (креатинин киназа изоформа MB и тропонин); маркери за миокарден стрес (NT-proBNP и sTnI) и маркери за инфламација (CRP – C-реактивен протеин и прокалцитонин, поврзан со инфламација – PCT). Во литературата се сретнуваат кратко- и долгорочни прогностички студии, кои се направени врз пациенти со миокарден инфаркт, со користење на еден или комбинација од повеќе срцеви биомаркери.

До моментот, колку што знаеме, во нашата земја не се направени прогностички студии со мултимаркерна стратификација на ризик кај пациенти со миокарден инфаркт. Во нашата студија целиме да идентификуваме биомаркери кои можат да предвидат мајорни несакани срцеви настани, во кратко- и долгорочна перспектива кај пациенти кои преживеале миокарден инфаркт и биле третирани со успешна перкутана коронарна интервенција.

При одредување на ризикот од појава на кардиоваскуларни настани треба да се земат предвид и ризик факторите за појава на кардиоваскуларното заболување. Како главни ризик фактори се вбројуваат: возраста, полот, пушење цигари,

хиперлипидемија, дијабетесот, артериска хипертензија, бубрежна слабост, хронична опструктивна белодробна болест, користење лекови од интерес, фамилијарна историја за кардиоваскуларни заболувања, претходно кардиоваскуларно заболување, генетски нарушувања и др.

Целта на актуелниот труд е да се докаже прогностичката вредност на срцевите биомаркери (миокардна повреда, миокарден стрес и инфламација) во појава на несакани срцеви настани, срцева слабост, срцева смрт, реинфаркт по епизода на миокарден инфаркт. Дополнителна цел е да се докаже прогностичката вредност на биохемиски варијабли и ехокардиографски параметри во појава на несакани срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт.

## **ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА**

### **Акутен коронарен синдром**

Акутниот коронарен синдром (АКС) е резултат од акутна опструкција на коронарна артерија и во себе вклучува три клинички ентитети:

- Нестабилна ангина (НА) – *Unstable angina (UA)*
- Миокарден инфаркт без СТ сегмент елевација – *Non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)*
- Миокарден инфаркт со СТ сегмент елевација – *ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)*.

Сите овие синдроми вклучуваат акутна коронарна исхемија и се разликуваат врз база на симптоми, ЕКГ наод и нивоа на срцеви биомаркери.<sup>1</sup>

АКС најчесто е резултат на руптура на атеросклеротична плака и супониран тромб во една или повеќе коронарни артерии, што води до намален крвоток во миокардот и/или дистална емболизација и последователна миокардна некроза.<sup>2</sup>

Коронарната атеросклероза е главна причина за коронарна артериска болест (КАБ) при која атеросклеротичните промени се локализирани во ѕидот на коронарните артерии. КАБ претставува прогресивна болест што обично започнува во детството и клинички се манифестира во средната возраст.<sup>3</sup>

Зборот „атеросклероза“ има грчко потекло и буквално означува акумулација на липиди и задебелување на интимата на артеријата. Атеросклерозата е болест на големите и средни по големина артерии и се карактеризира со: ендотелна дисфункција; васкуларна инфламација; акумулација на липиди, холестерол, калциум и клеточен дебрис во интимата на крвниот сад.<sup>4</sup>

Со прогресивното акумулирање, атеросклерозата резултира со формирање на плака, васкуларно ремоделирање, акутна и хронична опструкција на луменот на крвниот сад, абнормален крвоток и намален дотур на кислород до засегнатиот орган.

Голем напредок во третманот на коронарната атеросклероза е разбирањето на природата на атеросклеротичната плака и феноменот на руптура на плаката, што е главната причина за акутен коронарен синдром и акутен миокарден инфаркт (АМИ). Во повеќе од половината случаи, руптурираната плака што води до развојот на клинички изразени АКС и АМИ, врши помалку од 50% стеноза на луменот на коронарната артерија. Овие т.н. вулнерабилни плаки, споредени со стабилните плаки, се состојат од големо липидно јадро, инфламаторни клетки и тенка, фиброзна капа, која е подложена на голем биомеханички стрес, што води со руптура и појава на тромбоза и АКС.<sup>4</sup>

Коронарните артерии се состојат од 3 слоја:

- Интима (*tunica intima*)
- Медија (*tunica media*)
- Адвентиција (*tunica adventitia*).

Интимата е внатрешниот монослој од ендотелни клетки, кои го поплочуваат луменот на крвниот сад. Таа е поврзана со медијата преку фенестрирана обвивка од еластични влакна – *lamina elastica interna*. Субендотелниот простор (помеѓу ендотелот и внатрешната обвивка содржи тенки еластични и колагени влакна и неколку мазно-мускулни клетки. Медијата лежи под интимата и внатрешната

обвивка и е одделена од адвентицијата со надворешната обвивка – *lamina elastica externa*. Таа се состои од мазно-мускулни клетки, вплетени во екстрацелуларен матрикс, богат на еластин. Адвентицијата содржи колагени влакна, протеоглици, *vasa vasorum* и нервни завршетоци. Во овој слој клетки се поретко присутни отколку во други слоеви и главно се фибробласти и маст клетки.<sup>1</sup>

Ендотелот има повеќе функции. Тој обезбедува нетромбогена површина преку површина покриена со хепаран сулфат и преку создавање на простагландини деривати, како простациклин – потентен вазодилататор и инхибитор на тромбоцитната агрегација. Ендотелот го секретира најсилниот вазодилататор, ендотел – асоциран релаксирачки фактор (*endothelium - derived relaxing factor EDRF*), кој претставува тиолна форма на азотен оксид – *NO*. Создавањето на EDRF од ендотелот има важна улога во балансот помеѓу вазоконстрикција и вазодилатација во процесот на артериска хомеостаза. Ендотелот, исто така, секретира агенси кои се ефективни во лизирање на тромби: плазминоген и прокоагулантни материји – фактор фон Вилебранд (*von Willebrand*) и тип 1 инхибитор на плазминогената активација (*type 1 plasminogen activator inhibitor*). Дополнително, ендотелот секретира и различни цитокини и адхезиони молекули, како адхезиона молекула за васкуларни клетки (*vascular cell adhesion molecule 1 - VCAM*) и интрацелуларна адхезиона молекула (*intercellular adhesion molecule 1 - ICAM*) и голем број на вазоактивни агенси како ендотелин, ангиотензин II (A-I) и тромбоцит – асоциран фактор на раст (*platelet-derived growth factor - PDGF*) кои имаат улога во вазоконстрикцијата и инфламацијата.<sup>1,5</sup>

Ендотелот преку горенаведените механизми ги регулира:

- Васкуларниот тонус
- Тромбоцитната активација
- Моноцитна адхезија и инфламација
- Формирање на тромб
- Метаболизам на липиди
- Клеточен раст и васкуларно ремоделирање.

## Развој на атеросклеротична плака и васкуларно ремоделирање

Атеросклеротичните лезии не се случуваат произволно и зависат од хемодинамските фактори, кои дејствуваат врз активираниот васкуларен ендотел. Притисокот на движење на крвта во крвните садови влијае врз фенотипот на ендотелните клетки со модулација на генската експресија и регулација на активноста на протеините, сензитивни на движењето на крвта во крвниот сад. Нарушениот притисок на движење на крвта во крвниот сад, исто така влијае врз селективното место за формирање на атеросклеротична плака, како и асоцираното васкуларно ремоделирање, кое е одговорно за вулнерабилноста на плаката, стент рестеноза и интимална хиперплазија на мазно-мускулните клетки.<sup>6</sup>

Атеросклеротичните плаки или атероми целосно се формираат за околу 10-15 години и се развиваат на места на разгранување и назначени кривини на крвните садови, каде движењето на крвта трпи ненадејни промени во брзината и насоката на текот. Овие места ги вклучуваат коронарните артерии, главните гранки на торакалната и абдоминалната аорта и големите крвни садови на долните екстремитети.<sup>1,5,6</sup>

Според *Samady et al.* сегменти на коронарните артерии, кои се подложени на низок притисок на движење на крвта, развиваат поголема плака, имаат прогресија кон некротично јадро и констриктивно ремоделирање, додека сегменти подложени на поголем притисок на движење на крвта имаат поголемо некротично јадро, прогресивна акумулација на калциум, регресија на фиброзно и фиброадипозно ткиво и ексцесивно експанзивно ремоделирање.<sup>7</sup> Кажаното сугерира на трансформација кон поранлив, вулнерабилен фенотип на атеросклеротична плака.

Најраната патолошка лезија на атеросклерозата е т.н. масна нишка (*fatty streak*), која претставува прва, макроскопски видлива лезија во развојот на атеросклерозата, со карактеристична жолтеникаво-белкаста дисколорација на луминалната површина на артеријата. Масната нишка се забележува на аортата и



коронарните артерии кај повеќето индивидуи до 20-годишна возраст и е резултат на фокална акумулација на серумски липопротеини во интимата на крвниот сад.<sup>8</sup> Микроскопски се гледаат макрофаги со акумулирани липиди, Т-лимфоцити и мазно-мускулни клетки. При прогресија на липидната акумулација и миграција и пролиферација на мазно-мускулни клетки, масната нишка може да се трансформира во фиброзна плака.<sup>9</sup>

Тромбоцит – асоциран фактор на раст (*PDGF*), инсулин – сличен фактор на раст (*IGF*), трансформирачки фактор на раст алфа и бета (*TGF  $\alpha$ ,  $\beta$* ), тромбин и ангиотензин II се потентни митогени, кои се продуцираат од страна на активирани тромбоцити, макрофаги и дисфункционални ендотелни клетки, ја карактеризираат раната атерогенеза, васкуларна инфламација и тромбоза, со голем број на тромбоцити на места на ендотелна дисрупција. Релативната инсуфициентност на азотниот оксид придонесува за понатамошно потенцирање на пролиферативната фаза од зреењето на плаката.<sup>7,9</sup>

Мазно-мускулните клетки се одговорни за депозиција на екстраклеточен матрикс и формирање на фиброзна капа, која го покрива јадрото составено од „пенести“ клетки, екстраклеточни липиди и некротичен дебрис. Развојот на фиброзната капа резултира со васкуларно ремоделирање, прогресивно луминално стеснување, нарушувања во крвотокот и дотурот на кислород во засегнатиот орган. Коронарните артерии се зголемуваат како одговор на формирање на плаката и стеноза на луменот може да се случи кога плаката зафаќа повеќе од 40% од напречниот пресек на крвниот сад. За развојот на атеросклеротичната плака потребна е нејзина микроваскуларна мрежа – *vasa vasorum*, која е склona кон хеморагии, со што дополнително придонесува за прогресија на атеросклерозата.<sup>10</sup>

Како што расте атеросклеротичната плака, се одвиваат два вида на васкуларно ремоделирање: позитивно и негативно. Позитивното ремоделирање претставува компензаторно, надворешно ремоделирање (феномен на *Glagov*) при кое артерискиот ѕид се зголемува кон надвор, без засегање на луменот. Овој вид на плаки обично не доведуваат до ангина, бидејќи долго време се хемодинамски

незначајни. Плаката не го засега луменот сè додека се зафатени 40% од напречниот пресек, а за да се предизвика ограничување на крвотокот мора да бидат зафатени најмалку 50-70%. Повеќето вулнерабилни плаки имаат ваков вид на позитивно ремоделирање, растат со години и се посклони кон руптура на плаката и да иницираат АКС, отколку стабилна ангина. Помал дел од атеромите растат кон луменот на артеријата, предизвикувајќи постепена стеноза на крвниот сад. Ова се нарекува негативно ремоделирање и се среќава кај атеросклеротичните плаки кои предизвикуваат стабилна ангина и тие се исто така вулнерабилни кон руптура на плаката и тромбоза.<sup>11</sup>

### **Руптура на плака**

Денудација на покривниот ендотел или руптура на протективната фиброзна капа може да резултира со експозиција на тромбогената содржина на јадрото на плаката во циркулирачката крв. Оваа експозиција претставува напредната или комплицирана лезија. Руптурата на плаката е поради ослабнатата фиброзна капа. Инфламаторни клетки локализирани на работ на фиброзната капа, главно Т-лимфоцити, секретираат интерферон гама (*IFN- $\gamma$* ), важен цитокин, кој ја нарушува пролиферацијата на мазно-мускулните клетки и синтезата на колаген.<sup>12</sup> Понатаму, активираниите макрофаги продуцираат металопроотеинази, кои, пак, го разградуваат колагенот.

Овие механизми ја објаснуваат предиспозицијата за руптура на плаката и ја потенцираат улогата на инфламацијата во создавањето на компликации на фиброзната атеросклеротична плака.

Руптура на плаката може да резултира во формирање на тромб, парцијална или комплетна оклузија на крвниот сад и прогресија на атеросклеротичната лезија поради организација на тромбот и инкорпорирање во плаката.<sup>10,12</sup>

Руптура на плаката е главниот настан што предизвикува акутни клинички презентации, но, сепак, тешко опструктивни коронарни атероми ретко причинуваат

АКС и АМИ. Повеќето атероми, кои предизвикуваат АКС, се помалку од 50% опструктивни, докажано со коронарна ангиографија.<sup>1,12</sup>

### **Хистолошки состав и структура на атеросклеротичната лезија**

Класификација на атеросклеротична лезија според хистолошки состав и структура:<sup>13</sup>

- Тип I лезија – ендотелот експресира адхезиони молекули на површината за E-селектин и P-селектин, со што се привлекуваат повеќе полиморфонуклеарни клетки и моноцити во субендотелниот простор.
- Тип II лезија – макрофагите започнуваат да фагоцитираат големи количини липопротеини со ниска густина – *Low Density Lipoproteins (LDL)* – формирање на масна нишка.
- Тип III лезија – со прогресија на процесот макрофагите стануваат пенести клетки.
- Тип IV лезија – липидите се излеваат во екстрацелуларниот простор и започнуваат да се фузираат за формирање на липидно јадро.
- Тип V лезија – миграција на мазно-мускулни клетки и фибробласти, формирање на меко внатрешно липидно јадро и надворешна фиброзна капа.
- Тип VI лезија – руптура на фиброзна капа со резултирачка тромбоза и АКС.
- Тип VII лезија – со стабилизација на лезија и одлагање на калциум се создава фиброкалцифицирачка лезија.
- Тип VIII лезија – фибротична лезија со голема содржина на колаген.

Недоволно разбрани интеракции се забележани помеѓу главните клеточни елементи на атеросклеротичната лезија. Овие клеточни елементи вклучуваат ендотелни клетки, мазно-мускулни клетки, тромбоцити и леукоцити. Биолошки процеси кои придонесуваат за атерогенеза и клиничка манифестација на атеросклерозата се: вазомоторна функција, тромбогеност на сидот на крвниот сад, активација на коагулационата каскада, состојба на фибролитички систем,

миграција и пролиферација на мазно-мускулни клетки и клеточна инфламација.<sup>1,11,12</sup>

Во средината на 19-тиот век, две спротивставени теории за отпочнување на процесот на атеросклероза биле предложени. Рокитански сугерирал дека атеросклерозата започнува во интимата со депозиција на тромб и негова последователна организација со инфилтрација на фибробласти и секундарна липидна акумулација. Вирхов, од друга страна, предложил дека атеросклерозата започнува со липидна трансудација во артерискиот ѕид и понатамошна интеракција со клеточни и екстраклеточни елементи, предизвикувајќи интимална пролиферација.<sup>1</sup>

### **Ендотелна повреда како механизам за атеросклероза**

Во хипотезата на Ross<sup>14</sup> се вели дека атеросклерозата започнува со ендотелна повреда, која го прави ендотелот податлив на акумулирање на липиди и депозиција на тромб. Механизмите на атерогенезата се недоволно разјаснети, но теоријата одговор-кон-повреда останува најшироко прифатена.

Ендотелната повреда, според горенаведената хипотеза, може да се класифицира во три вида:

1. Тип I – васкуларна повреда, која вклучува функционални промени на ендотелот, со минимални структурни промени (на пр. зголемен пермеабилитет за липопротеини и адхезија на леукоцити).
2. Тип II – васкуларна повреда која вклучува ендотелна дисрупција, со минимална тромбоза.
3. Тип III – васкуларна повреда, која вклучува повреда на медијата, стимулирајќи силно изразена тромбоза која може да резултира со нестабилни коронарни синдроми.

Според одговор-кон-повреда теоријата, повреда на ендотелот од страна на локални нарушувања на крвотокот на места на бифуркации, заедно со системски

ризик фактори, води од отклучување на серија од настани кои кулминираат со развој на атеросклеротична плака.

Ендотелната дисфункција е првиот чекор кој дозволува навлегување на липиди и инфламаторни клетки во ендотелот и субендотелниот простор. Секрецијата на цитокини и фактори на раст води до интимална миграција и пролиферација на мазно-мускулни клетки и акумулација на колаген, моноцити и други леукоцити, формирајќи атерома. Понапредни атероми, иако неоклузивни, можат да руптурираат и да доведат до тромбоза и развој на АКС и АМИ.<sup>1,2,14</sup>

### **Улога на оксидативен стрес на протеини со ниска густина LDL**

Липопротеините со ниска густина имаат најсилно изразени атерогени својства. LDL се модифицирани од страна на процес на оксидација, кога се поврзани за LDL рецептор на површината на клетките и потоа се транспортирани преку ендотелот. LDL првобитно се акумулираат во субендотелниот простор и ги стимулираат ендотелните клетки да создаваат цитокини за регрутација на моноцити, што води до понатамошна оксидација на LDL. Прекумерно оксидираните LDL (oxLDL), кои се силно атерогени, се препознаваат од страна на макрофагите преку т.н. „отстранувач“ рецептор (*scavenger receptor*) и се фагоцитирани. Акумулацијата на липиди од страна на макрофагите се промовира од процесот на оксидација, при што макрофагите стануваат пенести клетки. Дополнително, oxLDL ја зголемуваат ендотелната продукција на леукоцитни адхезиони молекули (citoкени и фактори на раст кои ги регулираат пролиферацијата на мазно-мускулни клетки, деградација на колаген и тромбоза), како на пример VCAM и ICAM. OxLDL ја инхибираат активноста на азотен оксид синтаза и го зголемуваат создавањето на слободните кислородни радикали (супероксид  $O_2^-$ , водороден пероксид  $H_2O_2$ ) редуцирајќи ја ендотел – зависна вазодилатација. Понатаму, oxLDL го променува одговорот на мазно-мускулните клетки кон стимулација од страна на A-II со што се зголемува васкуларната концентрација на A-II. Мазно-мускулните клетки, кои пролиферираат во интимата и формираат атероми, потекнуваат од медијата. Оксидацијата, поточно оксидативниот стрес е признат како најзначаен

контрибутор на атеросклерозата, бидејќи предизвикува оксидација на LDL и го зголемува разлагањето на азотниот оксид.<sup>15,16,17</sup>

## Клиничка презентација на АКС

Клиничката презентација на акутниот коронарен синдром е широка и вклучува од срцев застој, електрична или хемодинамска нестабилност со кардоген шок поради континуирана исхемија, или механички компликации како тешка митрална регургитација, до бессимптоматски пациенти за време на преглед.<sup>18</sup> Главниот симптом, кој иницира дијагностичка и терапевтска каскада кај пациенти суспектни за АКС е акутен дискомфорт во гради, кој се опишува како болка, притисок, стегање и печење. Симптоми, кои се еквиваленти на градната болка вклучуваат диспнеа, епигастрична болка и болки во левата рака. Според електрокардиограмот (ЕКГ), се диференцираат две групи на пациенти:

- Пациенти со акутна градна болка и перзистентна (>20 мин.) СТ-сегмент елевација. Оваа состојба се нарекува АКС со СТ-сегмент елевација (*ST-segment elevation ACS, STEACS*) и се должи на акутна тотална или субтотална коронарна оклузија. Најголем дел од пациентите накрај ќе развијат миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација (*ST-segment elevation myocardial infarction - STEMI*). Третманот кај овие пациенти се состои од итна реперфузија од страна на перкутана коронарна интервенција - ПКИ (*primary coronary intervention - PCI*) или фибринолитичка терапија, ако претходната не е достапна во одредено време.<sup>19</sup>
- Пациенти со акутен дискомфорт во гради, но без перзистентна СТ-сегмент елевација - АКС без СТ-сегмент елевација (*non-ST-segment elevation ACS, NSTEMACS*) кои имаат ЕКГ промени кои вклучуваат транзиторна СТ-сегмент елевација, перзистентна или транзиторна СТ-сегмент депресија, инверзија на Т-бранот, аплатиран Т-бран или псевдонормализација на Т-бранот или нормално ЕКГ.

Патолошкиот корелат на ниво на миокардот е некроза на кардиомиоцитот (АМИ) или, поретко, миокардна исхемија без клеточно оштетување (НА).<sup>18</sup>

Уште во 19-тиот век, при извршување на аутопсии била демонстрирана веројатната поврзаност помеѓу тромботска оклузија на коронарна артерија и миокарден инфаркт (МИ). Сепак, дури во почетокот на 20-тиот век се појавиле првите клинички податоци, кои ја опишале асоцираноста помеѓу формирање на тромб во коронарна артерија и резултирачките клинички особини. Клиничкиот ентитет бил наречен коронарна тромбоза, но терминот миокарден инфаркт добил поширок прием. Во период од шестата до осмата декада од 20-тиот век Светската здравствена организација (СЗО) воспоставила дефиниција за МИ врз база на електрокардиографски (ЕКГ) показатели. Со појавата на посензитивни срцеви биомаркери, Европското здружение за кардиологија (ЕЗК) - *European Society of Cardiology (ESC)* и Американскиот колеџ за кардиологија (АКК) - *American College of Cardiology (ACC)* го рedefинираат МИ, користејќи биохемиски и клинички приоди и соопштуваат дека миокардна повреда, детектирана со абнормални биомаркери во услови на акутна миокардна исхемија треба да се означи како миокарден инфаркт. Нова класификација на МИ, во пет супкатегории беше претставена во 2007 година и поддржана од ЕЗК, АКК, Американската срцева организација (АКО) - *American Heart Association (AHA)* и Светската срцева организација (ССО) - *World Heart Association (WHA)* и СЗО.<sup>20</sup> Последната, четврта универзална дефиниција за миокарден инфаркт е објавена во 2018 година.<sup>21</sup>

Истражувањата покажале дека миокардната повреда, дефинирана со зголемени вредности на срцевиот тропонин – *cardiac troponin (cTn)* често се сретнува и е предуслов за поставување дијагноза на миокарден инфаркт, но, истовремено, таа е и самостоен ентитет.<sup>22</sup> Неисхемична миокардна повреда може да се појави секундарно при многу срцеви заболувања, како миокардит или да биде поврзана со несрцеви заболувања, како бубрежна слабост.<sup>23</sup> Поради тоа, кај пациенти кои се презентираат со зголемени вредности на cTn, клиничарите мора да разграничат дали тие претрпеле неисхемична миокардна повреда или еден од

поттиповите на МИ. Ако не постои доказ за присуство на миокардна исхемија, треба да се постави дијагноза на миокардна повреда.<sup>21</sup>

### **Миокардна повреда и некроза**

Еволуцијата и степенот на ирверзибилна повреда по коронарна оклузија се варијабилни и зависат од локализација, резидуален коронарен крвоток и хемодинамски детерминанти на кислородна потрошувачка. Ирверзибилната миокардна повреда започнува 20 минути по коронарната оклузија во отсуство на значајни колатерали. Промените започнуваат во субендокардот и прогресираат брановидно со тек на време, од субендокардните слоеви до субепикардните. Ова ја рефлектира поголемата кислородна потрошувачка во субендокардот и редистрибуцијата на колатерален крвоток кон надворешните слоеви на срцето од страна на компресивните детерминанти на крвотокот при редуциран коронарен притисок. При експериментален инфаркт, целиот субендокард е ирверзибилно оштетен во рамките на првиот час од оклузијата, додека трансмуралната прогресија на инфарктот завршува четири до шест часа по коронарната оклузија. Факторите што водат до зголемување на кислородната потрошувачка на миокардот (на пр. тахикардија) или до редукција на кислороден дотур (на пр. анемија, артериска хипертензија) ја забрзуваат прогресијата на ирверзибилната повреда. Бидејќи кислороден дотур на срцето е силно поврзан со коронарниот крвоток, ненадеен прекин на регионална перфузија по тромботска коронарна оклузија брзо води до прекин на аеробниот метаболизам, деплеција на креатин фосфат и започнување на анаеробна гликолиза. Следи акумулација на лактати, прогресивна редукција на нивото на аденозин-три-фосфат (АТФ) и акумулација на катаболити. Нивоата на АТФ паѓаат многу ниско, под прагот потребен за одржување на клеточната мембрана, што резултира со миоцитна некроза.<sup>1,14</sup>

### **Детекција на миокардна повреда и миокарден инфаркт со помош на биомаркери**



Срцев тропонин I (cTnI) и T (cTnT) се компоненти на контрактилниот апарат на миокардните клетки и се експресираат скоро ексклузивно во срцето.<sup>24</sup> cTnI и cTnT се претпочитани биомаркери за евалуација на миокардна повреда и високо сензитивниот тропонин – *high sensitivity (hs) – cTn* се препорачува за рутинско користење во клиничката пракса. Други биомаркери, како изоформата MB на креатин киназата (CK-MB) се помалку сензитивни и помалку специфични. Миокардната повреда е присутна кога серумското ниво на cTn е зголемено над 99-тиот перцентил на горната референтна граница – ГРГ (*upper reference limit - URL*). Повредата може да биде акутна, при што има докази за новодетектирано динамичко зголемување и/или образец на паѓање на вредноста на cTn над 99-тиот перцентил ГРГ или хронична, во услови на постојано зголемени нивоа на cTn.<sup>18,19,21</sup>

Критериум за миокардна повреда – детекција на зголемени нивоа на cTn над 99-тиот перцентил. Повредата се смета за акутна ако постои зголемување и/или опаѓање на вредноста на cTn.<sup>21</sup>

Клинички критериум за миокарден инфаркт – присуство на акутна миокардна повреда, детектирана со абнормална вредност на срцев биомаркер во услови на докажана акутна миокардна исхемија.<sup>21</sup>

Постојат многу механизми за појава на акутна миокардна повреда, но, сепак, без разлика на механизмот, кога повредата се асоцира со зголемување и/или опаѓање на вредностите на cTn со барем една вредност над 99-тиот перцентил на ГРГ и е предизвикана од миокардна исхемија, тогаш се означува како акутен миокарден инфаркт (АМИ).<sup>21,24</sup>

Миокардни исхемични или неисхемични состојби асоцирани со зголемени вредности на cTn се набројани подолу:<sup>21</sup>

1. Миокардна повреда поврзана со акутна миокардна исхемија
  - Дисрупција на атеросклеротична плака со тромбоза

2. Миокардна повреда поврзана со акутна миокардна исхемија поради нарушен сооднос на кислороден дотур и потреба

### 2.1. Редуцирана миокардна перфузија

- Спазам на коронарна артерија, микроваскуларна дисфункција
- Коронарна емболија
- Дисекција на коронарна артерија
- Опстојувачка брадиаритмија
- Хипотензија или шок
- Респираторна слабост
- Тешка анемија

### 2.2. Зголемена миокардна побарувачка на кислород

- Опстојувачка тахиаритмија
- Тешка хипертензија со или без хипертрофија на лева комора

3. Други причини за миокардна повреда

### 3.1. Кардијални состојби

- Срцева слабост
- Миокардит
- Кардиомиопатија
- Такоцубо синдром
- Коронарна ревакуларизација
- Катетер аблација
- Дефибрилација
- Срцева контузија

### 3.2. Системски состојби

- Сепса, инфективно заболување
- Хронична бубрежна слабост

- Мозочен удар, субарахноидално крвавење
- Белодробна тромбемболија, белодробна хипертензија
- Инфилтративни болести, амилоидоза, саркоидоза
- Хемотерапија
- Тешко болни пациенти
- Екстремна физичка активност.

### **Клинички презентации на миокарден инфаркт**

Појавата на миокардна исхемија претставува иницијален чекор во развојот на МИ и резултира од нарушениот баланс помеѓу дотур и побарувачката на кислород. Миокардната исхемија во клинички услови може да се идентификува од анамнезата на пациентот и од електрокардиограмот. Возможни исхемични симптоми вклучуваат различни комбинации од дискомфорт во гради, горни екстремитети, мандибула или во епигастриум за време на физичка активност или во мир или исхемичен еквивалент, како што е диспнеа или замор. Сепак, овие симптоми не се специфични за миокардна исхемија и можат да бидат забележани и при други состојби, како гастроинтестинални, невролошки, пулмонални или мускулно-скелетни тегоби. Миокардниот инфаркт може да се манифестира со атипични симптоми како палпитации или срцев застој или, пак, дури и без симптоми.<sup>25,26</sup>

Епизоди на исхемија, кои се краткотрајни за да предизвикаат некроза, можат да предизвикаат ослободување на cTn и зголемени вредности. Засегнатите миоцити, во голем дел се подложени на апоптоза.<sup>27</sup> Ако миокардната исхемија е присутна клинички или детектирана со ЕКГ промени, заедно со миокардна повреда која се манифестира со зголемување и/или опаѓање на вредностите на cTn, тогаш дијагнозата акутен миокарден инфаркт е соодветна. Во спротивно, ако клинички не е присутна миокардна исхемија, тогаш зголемените вредности на cTn можат да посочуваат кон акутна миокардна повреда ако вредностите се зголемуваат и/или опаѓаат или, пак, е поврзана со хронична повреда ако образецот на движење на вредностите на cTn е непроменет.<sup>22</sup>

Пациенти со суспектен АКС, кај кои се исклучува дијагнозата МИ поради нормални срцеви биомаркери (<99-тиот перцентил ГРГ) може да имаат нестабилна ангина или некоја друга дијагноза и треба да бидат клинички третирани соодветно.<sup>28</sup>

### **Класификација на миокарден инфаркт**

Во зависност од ЕКГ промените и вредностите на срцевите биомаркери, пациентите со акутен коронарен синдром се делат на пациенти со СТЕМИ, НСТЕМИ или нестабилна ангина. Дополнително, пациентите со миокарден инфаркт можат да се класифицираат во различни подвидови според патолошки, клинички и прогностички разлики, кои вклучуваат и различни стратегии за лекување.<sup>20</sup>

### **Миокарден инфаркт тип 1**

МИ предизвикан од атеротромботска коронарна артериска болест (КАБ) и на кој обично му претходи дисрупција на атеросклеротична плака (руптура или ерозија) е класифициран како тип 1 миокарден инфаркт. Оштетувањето предизвикано од атеросклерозата и тромбозата во главната лезија значително варира и динамичната тромботична компонента може да доведе до дистална коронарна емболизација што ќе резултира во миоцитна некроза.<sup>29,30</sup>

Важно е да се интегрираат ЕКГ наодите во класификацијата на тип 1 МИ во СТЕМИ или НСТЕМИ со цел овозможување на соодветен третман според современите насоки за лекување.<sup>18,19</sup>

### **Критериуми за тип 1 МИ<sup>20</sup>**

Зголемување и/или опаѓање на вредностите на сТп со барем една вредност над 99-тиот перцентил на ГРГ и барем едно од следните:

- Симптоми на акутна миокардна исхемија;
- Нови исхемични ЕКГ промени;
- Појава на патолошки Q запци;

- Докази од сликовни дијагностички методи за загуба на вијабилен миокард или нова регионална абнормалност во движење на сидот по образец карактеристичен за исхемична етиологија;
- Идентификација на коронарен тромб од страна на коронарна ангиографија или аутопсија.

## Миокарден инфаркт тип 2

Патофизиолошкиот механизам кој води до исхемична миокардна повреда, во контекст на несогласување помеѓу побарувачката и доставување кислород за потребите на миокардот се класифицира како миокарден инфаркт тип 2.<sup>20</sup> Според оваа дефиниција, акутната дисрупција на атеросклеротична плака не е карактеристика на тип 2 МИ. Кај пациенти со претходно позната стабилна или суспектна КАБ, акутен стресор, како што е акутно гастроинтестинално крвавење со рапидно опаѓање на нивото на хемоглобинот или опстојувачка тахиаритмија со резултирачка миокардна исхемија, можат да доведат до миокардна повреда и тип 2 МИ. Овие ефекти се поради недоволниот крвоток кон исхемичниот миокард кој не може да ја задоволи зголемената потреба за кислород на миокардот предизвикана од стресорот. Прагот на исхемија има индивидуални разлики кои зависат од силата на стресорот, присуството на некардиолошки коморбидитети и степенот на КАБ и срцевите структурни абнормалности. Повеќето студии укажуваат на повисока инциденца на тип 2 МИ кај жени, како и дека смртноста, кратко- и долгорочна за тип 2 МИ е повисока отколку за пациенти со тип 1 МИ.<sup>31</sup> Коронарна атеросклероза е чест наод кај пациенти со тип 2 МИ и генерално овие пациенти имаат полоша прогноза од оние без КАБ.<sup>32,33</sup> Во некои случаи коронарен емболус, причинет од тромб, калциум или вегетација од преткоморите или коморите или акутна дисекција на аортата може да предизвикаат тип 2 МИ.

Спонтаната дисекција на коронарна артерија (*Spontaneous coronary artery dissection* - SCAD) со или без интрамурален хематом претставува уште една неатеросклеротична состојба, особено кај млади жени. СКАД се дефинира како неатеросклеротична, нетрауматска или јатрогена сепарација на обвивките на

коронарна артерија поради крвавење од *vasa vasorum* или интимален расцеп, кој создава лажен лумен, коронарна компресија и дистална миокардна исхемија.<sup>34</sup> Околу 50% од пациентите со СКАД се презентираат со СТ-сегмент елевација на ЕКГ и поголемиот дел имаат зголемени вредности на cTn. Како рани компликации се посочуваат вентрикуларни аритмии и ненадејна срцева смрт. Дијагнозата се поставува за време на коронарна ангиографија. Наодите се делат на три типа:<sup>35,36</sup>

- Тип 1 СКАД – лонгитудинален дефект во полнење, кој претставува радиолуцентен интимален флап.
- Тип 2 СКАД – дифузна долга и мазна тубуларна лезија (поради интрамурален хематом) без видлива рамнина на дисекција, што може да доведе до комплетна оклузија на крвниот сад. Лезијата, обично е долга >30 mm со ненадејна промена на дијаметарот на крвниот сад на преод од нормален до зафатен сад.
- Тип 3 СКАД – мултипни фокални тубуларни лезии кои имитираат атеросклероза.

Нарушената рамнотежа на миокардната кислородна побарувачка/дотур која се препишува на акутната миокардна исхемија, може да биде мултифакторна и поврзана со: редуцирана миокардна перфузија поради фиксна коронарна атеросклероза без руптура на плаката, спазам на коронарна артерија, коронарна микроваскуларна дисфункција (вклучително и ендотелна дисфункција, дисфункција на мазно-мускулни клетки и дисрегулација на симпатична инервација), коронарна емболија, дисекција на коронарна артерија со или без интрамурален хематом или други механизми кои го редуцираат дотурот на кислород, како тешка брадиаритмија, респираторна слабост со тешка хипоксемија, тешка анемија и хипотензија/шок; или механизми што водат до зголемена миокардна кислородна побарувачка, како опстојувачка тахиаритмија или тешка артериска хипертензија со или без хипертрофија на левата комора.<sup>18,19,20</sup> Во услови на акутен настан потребно е да се третира исхемичната нарушена рамнотежа на кислородната побарувачка/дотур. Овој третман може да вклучува корекција на волумен, третирање на артерискиот притисок, супститутивна

терапија, контрола на срцева фреквенција и респираторна поддршка.<sup>18,31</sup> Во зависност од клиничката состојба, може да има индикација за евалуација на коронарните артерии за присуство на КАБ, што доколку е присутна, се пристапува кон третирање според насоките за третирање на СТЕМИ или НСТЕМИ.<sup>18,19</sup>

Критериуми за тип 2 МИ<sup>20</sup>

Зголемување и/или опаѓање на вредностите на сТп со барем една вредност над 99-тиот перцентил на ГРГ и докази за нарушена рамнотежа помеѓу миокарден кислороден дотур и побарувачка, која не е поврзана со акутна атеротромбоза и едно од следните:

- Симптоми на акутна миокардна исхемија;
- Нови исхемични ЕКГ промени;
- Појава на патолошки Q запци;
- Докази од сликовити дијагностички методи за загуба на вијабилен миокард или нова регионална абнормалност во движење на ѕидот по образец карактеристичен за исхемична етиологија.

### **Миокарден инфаркт тип 3**

Детекцијата на срцеви биомаркери во серумска крв е фундаментално за поставување на дијагнозата *миокарден инфаркт*. Пациенти можат да имаат типична презентација на миокардна исхемија/МИ, вклучително и нови исхемични промени на ЕКГ или вентрикуларна фибрилација и да починат пред да се земе крв за лабораториски испитувања на вредности на срцеви биомаркери или пациентот да почине веднаш по појавата на симптоми пред да се случи елевацијата на нивоата на биомаркерите. Тие пациенти спаѓаат во групата на тип 3 МИ, кога има сомневање за акутен миокарден исхемичен настан, дури и без докази за зголемени вредности на срцевите биомаркери. Потребно е да се прави разлика помеѓу групи на пациенти со фатален МИ и поголемата група на ненадејна срцева смрт, за која причините можат да бидат кардиолошки (неисхемични) и некардиолошки.<sup>20</sup>

Кога е поставена дијагнозата *тип 3 миокарден инфаркт*, а подоцна на аутопсија се откријат докази за присуство на МИ, со свеж или неодамнешен тромб во засегнатата коронарна артерија, дијагнозата тип 3 МИ треба да се рекласифицира како тип 1 МИ.<sup>37</sup>

Ретки се студиите кои го истражуваат тип 3 МИ, но достапните податоци зборуваат за фреквенција од 3-4% помеѓу сите видови на миокарден инфаркт.<sup>37</sup>

Критериуми за тип 3 МИ<sup>20</sup>

Пациенти кои починале од срцева смрт, со симптоми сугестивни за миокардна исхемија придружени со веројатно нови исхемични ЕКГ промени или вентрикуларна фибрилација, но починале пред да бидат земени примероци од крв за лабораториско испитување на срцеви биомаркери или пред да настапи зголемување на вредностите на истите или МИ е докажан при аутопсија.

### **Миокарден инфаркт тип 4а – МИ, асоциран со перкутана коронарна интервенција**

За дијагноза МИ тип 4а потребна е елевација во вредностите на сТп за над пет пати 99-тиот перцентил на URL кај пациенти со претходно нормални вредности на тропонин или кај пациенти со зголемени вредности на сТп препроцедурално, кај кои сТп се стабилни ( $\leq 20\%$  разлика) или во опаѓање, постпроцедуралните нивоа мора да се зголемат  $\geq 20\%$  до апсолутна вредност повеќе од пет пати од 99-тиот перцентил ГРГ. Дополнително, треба да има докази за нова миокардна исхемија, или според ЕКГ промени, сликовити дијагностички методи или од поврзани со процедурата компликации асоцирани со редуциран коронарен крвоток како коронарна дисекција, оклузија на главна епикардна артерија/тромб, дисрупција на колатерален крвоток, бавен крвоток или без повторен крвоток (*no-reflow*) или дистална емболија. Други критериуми кои одговараат на дефиницијата на МИ тип 4а, без оглед на вредностите на hs-сТп или сТп, се појава на нови патолошки Q запци или докази од аутопсија за скорешен, поврзан со процедурата тромб во голем коронарен крвен сад.<sup>20</sup>



Критериуми за МИ поврзан со ПКИ  $\leq 48$  часа по првичната процедура (МИ тип 4a)<sup>20,38</sup>

МИ, поврзан со коронарна интервенција се дефинира како зголемување на вредностите на cTn за повеќе од пет пати од 99-тиот перцентил ГРГ кај пациенти со нормални почетни вредности. Кај пациенти со зголемени вредности препроцедурални вредности на тропонинот, кај кои нивоата на cTn се стабилни ( $\leq 20\%$  разлика) или се во опаѓање, постпроцедуралното зголемување на тропонинот мора да биде  $\geq 20\%$ . Сепак, апсолутните постпроцедурални вредности мора да се најмалку петкратно зголемени од 99-тиот перцентил ГРГ. Дополнително, потребен е еден од следните елементи:

- Нови исхемични ЕКГ промени;
- Појава на нови патолошки Q запци;
- Докази од сликовни дијагностички методи за нова загуба на вијабилен миокард или нова регионална абнормалност во движењето на ѕидот по образец конзистентен со исхемична етиологија;
- Ангиографски наоди конзистентни со процедурални компликации, што го ограничуваат крвотокот како што е коронарна дисекција, оклузија на голема епикардна артерија/тромб, дисрупција на колатерален крвоток или дистална емболизација.

### **Миокарден инфаркт тип 4б – Стент / скафолд тромбоза, поврзана со перкутана коронарна интервенција**

Поткатегорија на МИ, поврзан со ПКИ е стент / скафолд тромбоза или МИ тип 4б, документирана со помош на ангиографија или аутопсија, користејќи го истиот критериум за тип 1 МИ. Важно е да се нотира времето на појава на стент / скафолд тромбозата во однос на ПКИ процедурата. Следните временски категории се предложени: акутна 0 – 24 часа; субакутна >24 – 30 дена; доцна >30 дена и многу доцна >1 година по имплантација на стентот / скафолдот.<sup>20,39,40</sup>

## **Миокарден инфаркт тип 4в – Рестеноза, асоцирана со перкутана коронарна интервенција**

Поткатегорија на МИ, кој е поврзан со рестеноза без други значајни лезии или тромботски причини за негова појава. Се дефинира како фокална или дифузна рестеноза или комплексна лезија, асоцирана со зголемување и/или опаѓање на вредностите на сТп над 99-тиот перцентил ГРГ, како и кај тип 1 МИ. Тип 4в има полоша прогноза во споредба со тип 1 МИ.<sup>20,41</sup>

## **Миокарден инфаркт тип 5 – МИ поврзан со коронарен артериски бајпас графтинг (КАБГ)**

Бројни фактори можат да доведат до миокардна повреда за време на бајпас процедурата. Многу од нив се поврзани со деталите на срцевата презервација, степенот на директна трауматска повреда на миокардот, како и која било потенцијална исхемична повреда. Поради таа причина, зголемување во вредностите на сТп се очекува по коронарна бајпас процедура<sup>42,43</sup> и треба да се земаат предвид при оценувањето на степенот на миокардна повреда по срцева операција.

Вредности на сТп над 10 пати над 99-тиот перцентил ГРГ се сметаат за пресечна точка (*cut-off point*) во првите 48 часа по КАБГ, под услов почетните вредности да бидат во нормални граници (<99-тиот перцентил ГРГ) – тип 5 МИ. Важно е постпроцедуралното зголемување на тропонинот да е придружено со докази од страна на ЕКГ промени, ангиографски или докази од сликовити дијагностички методи за нова миокардна исхемија / нова загуба на вијабилен миокард.<sup>20</sup>

Потребно е да се одбележи дека девијации во СТ-сегментот и промени во Т бранот се чести по КАБГ поради епикардна повреда и не се веродостојни индикатори за миокардна исхемија во тие услови. Сепак, СТ-сегмент елевација заедно со реципрочна СТ-сегмент депресија или други специфични ЕКГ промени може да укажува на потенцијален исхемички настан.<sup>44</sup>

Назначена изолирана елевација во вредностите на сТп во првите 48 часа постоперативен период, дури и во отсуство на МИ докази од ЕКГ, ангиографија или сликовити дијагностички методи сугерира на прогностички значајна срцева

процедурална миокардна повреда и бара клиничка ревизија на процедурата и/или дополнителни дијагностички тестирања за евентуален тип 5 МИ.<sup>20,44</sup>

Критериуми за МИ, поврзан со КАБГ <48 часа по првичната процедура<sup>20</sup>

КАБГ-поврзан МИ се дефинира како зголемување на вредностите на сТп >10 пати од 99-тиот перцентил ГРГ кај пациенти со нормални почетни вредности на тропонинот. Кај пациенти со препроцедурално зголемени вредности на сТп, кај кои нивоата на тропонин се стабилни ( $\leq 20\%$  разлика) или опаѓаат, постпроцедуралното зголемување на тропонинот мора да е >20%, при што апсолутната постпроцедурална вредност на сТп мора да е повеќе од 10 пати од 99-тиот перцентил ГРГ. Дополнително, потребен е еден од следните елементи:

- Појава на нови патолошки Q запки;
- Нова оклузија на графт или нова оклузија на коронарна артерија, докажана со ангиографија;
- Докази од сликовити дијагностички методи за нова загуба на вијабилен миокарден инфаркт или ново регионална нарушување на движење на сидот по образец конзистентен со исхемична етиологија.

### **Повторен миокарден инфаркт и реинфаркт**

Инцидентен МИ се дефинира како прв МИ на пациентот. Ако во рамките на првите 28 дена од иницијалниот МИ се случи акутен миокарден инфаркт, тогаш тој се нарекува реинфаркт. Доколку МИ се случи по 28 дена од иницијалниот настан, тогаш станува збор за повторен миокарден инфаркт.<sup>20</sup>

### **Миокарден инфаркт без опструктивни коронарни артерии**

Миокардниот инфаркт без опструктивни коронарни артерии (*Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries - MINOCA*) претставува хетероген клинички ентитет, кој се карактеризира со клиничка слика на миокарден инфаркт без опструктивни коронарни артерии ( $\leq 50\%$  стеноза) и без видлива причина за МИ, како срцева траума или повреда.<sup>45</sup> Дијагнозата MINOCA првобитно се поставува

за време на ангиографија како работна дијагноза сè додека дополнителните испитувања ги исклучат другите можни причини за зголемување на вредностите на срцевите тропонини. Од кажаното следи дека дефиницијата за MINOCA во себе вклучува хетерогена група на состојби, со или без засегање на коронарните артерии, од кои последните можат да бидат кардијални и екстракардијални заболувања.<sup>21</sup> Во споредба со пациенти со опструктивна КАБ, пациентите со MINOCA имаат помлада возраст, женски пол и помалку коморбидитети, како на пример дијабес мелитус, артериска хипертензија или дислипидемија.<sup>18,21</sup>

Терминот MINOCA е широко користен во минатото и често несоодветно класифициран со што се ограничува и самиот третман на заболувањето, затоа Европското кардиолошко здружение (ESC) ги има предложено следните критериуми за MINOCA:<sup>21</sup>

- Акутен миокарден инфаркт, дефиниран со 3-та универзална дефиниција за МИ;
- Коронарни артерии со стенози <50% во главни епикардни крвни садови;
- Без јасно воочлива специфична причина за акутната презентација.

Според оваа дефиниција, состојби како миокардитис и синдром на Такоцубо и други беа вклучени во дијагнозата MINOCA, но според понови истражувања од Американската срцева асоцијација (AHA)<sup>46</sup> овие состојби не се повеќе вклучени.

Дијагностички критериуми за МИ без опструктивни коронарни артерии:<sup>18,45</sup>

- Акутен миокарден инфаркт според 4-та универзална дефиниција за МИ
  - Зголемување или опаѓање на срцевиот тропонин со барем една вредност на 99-тиот перцентил на ГРГ
  - Клинички докази за инфаркт
    - ◆ Симптоми на миокардна исхемија
    - ◆ Нови исхемични ЕКГ промени
    - ◆ Појава на патолошки Q запци
    - ◆ Докази од сликовити дијагностички методи за загуба на вијабилен миокард или ново регионално нарушено движење на сидот на комората по образец конзистентен со исхемична причина

- ◆ Коронарен тромб, идентификуван со ангиографија или на аутопсија
- Коронарни артерии без опструкција на ангиографија:
  - Нормални коронарни артерии (без ангиографски докази за опструкција)
  - Лесни нерегуларности на луменот (ангиографски докажана стеноза <30%)
  - Умерена коронарна атеросклеротична лезија (ангиографски докажана стеноза >30% но <50%)
- Без специфична алтернативна дијагноза на презентација:
  - Алтернативни дијагнози вклучуваат сепса, белодробна тромбемболија и миокардитис

Пациентите со иницијална дијагноза MINOCA и последователна детектирана причина за акутна презентација (за време на дијагностичкиот алгоритам) треба да се третираат согласно со препораките за специфичната дијагноза. Сепак, кај голем дел од пациентите причината за појава на MINOCA останува нејасна.<sup>47</sup> Третманот треба да ги таргетира најверојатните причини за MINOCA, вклучително вазоспастична ангина, дисрупција на коронарна плака и тромбемболија.<sup>48,49</sup>

### **Синдром на Такоцубо**

Синдромот на Такоцубо (ТС) може да имитира миокарден инфаркт и претставува околу 2% од пациентите суспектни за СТЕМИ.<sup>21</sup> Најчесто почетен стимул (тригер) е интензивен емоционален или физички стрес. Над 90% од пациентите се жени во менопауза.<sup>51</sup> Кардиоваскуларни компликации се случуваат во околу 50% од пациентите со ТС и интрахоспиталната смртност е слична со таа на СТЕМИ (4-5%) поради кардиоген шок, руптура на комора или малигни аритмии.<sup>21</sup> Клиничката презентација е слична со акутен коронарен синдром. Често е присутна СТ-сегмент елевација (44%), која е дифузно распространета во латерални и прекордијални одводи и ја надминува елевацијата која би се појавила при опструкција на една коронарна артерија. СТ-сегмент депресија се забележува во <10% од пациентите и по 12 – 24 часа доаѓа до појава на длабоки, симетрични и инверзни Т бранови, како и пролонгација на QT интервалот.<sup>52</sup> ТС е проследен со транзиторно зголемување на вредностите на cTn (во 95% од случаите), но вредностите се мали во однос на ЕКГ промените со дифузни СТ-сегмент елевации или

дисфункција на левата комора. Зголемувањето и опаѓањето на вредностите на тропонинот одат во прилог на акутна миокардна повреда, секундарно на високите нивоа на катехоламините, кои можат да бидат причина за ослободувањето на тропонините од кардиомиоцитите. Коронарен вазоспазам или зголемено постоптоварување на левата комора придонесуваат за миокардната исхемија. За дијагноза на синдром на Такоцубо треба да се мисли кога клиничките манифестации и ЕКГ промените не се складни со зголемувањето на тропонинот и кога нарушувањето во кинетиката на левата комора не одговара или не може да се објасни со засегање на ниту една од коронарните артерии. Сепак, за дефинитивна дијагноза потребна е ангиографија или вентрикулографија. Во повеќето случаи, ангиографијата покажува нормални коронарни артерии, додека КАБ е присутна во околу 15% од случаите, кои сепак не можат да ги објаснат промените во кинетиката на комората.<sup>53</sup>

Вентрикулографија за време на катетеризација и/или ехокардиографија може да покаже различни по степен аномалии во кинетиката на ѕидот на комората, вклучително апикална (82%), средна третина на комората (14,6%), базална (2,2%) или фокална (1,5%) акинезија или хипокинезија по циркумферентен образец, кој вклучува повеќе од една територија на коронарните артерии.<sup>51,52</sup>

Да се направи разлика помеѓу синдром на Такоцубо и миокарден инфаркт понекогаш е тешко, особено ако е присутна и коронарна артериска болест. Две карактеристики кои помагаат за разграничување на двете состојби се: пролонгација на QT интервалот >500 ms за време на акутна фаза и повраток на функцијата на левата комора за период од 2 до 4 недели.<sup>21</sup>

### **Електрокардиографски промени при миокарден инфаркт**

Електрокардиограмот е интегрален дел од дијагностичкиот алгоритам кај пациенти, суспектни за миокарден инфаркт и треба да биде направен и анализиран брзо, во рамка 5-10 минути од првиот медицински контакт. Прехоспиталното ЕКГ го редуцира времето за дијагноза и третман и овозможува подобра тријажа на пациенти со СТЕМИ кон болница или центар со ПКИ можност во рамки на препорачаниот временски интервал (120 минути од поставување на

СТЕМИ дијагноза).<sup>19</sup> Акутната миокардна исхемија е често асоцирана со динамични ЕКГ промени и понекогаш потребни се сериски електрокардиограми за евалуација на промените или кога иницијалниот електрокардиограм не е дијагностички или за одредување на статусот на реперфузија и реоклузија. Реперфузијата обично е придружена со голема и брза редукција во СТ-сегмент елевацијата. Поголеми промени во СТ-сегментот или инверзија на Т-брановите забележливи во повеќе одводи се асоцирани со поголем степен на миокардна исхемија и според тоа и со полоша прогноза.<sup>21</sup> Пример може да е СТ-сегмент депресија  $\geq 1\text{mm}$  во шест одводи, асоцирана со СТ-сегмент елевација во aVR или во V1 одводот и хемодинамско нарушување – наод што силно сугерира на повеќесадовна коронарна болест или оклузија на главната лева коронарна артерија. Појавата на патолошки Q запци, обично неколку часови по акутната епизода, исто така, ја влошуваат прогнозата.<sup>18,19,21</sup>

Други ЕКГ знаци асоцирани со акутна миокардна исхемија вклучуваат срцеви аритмии, интравентрикуларен блок на гранка, забавена атрио-вентрикуларна кондукција и загуба на амплитуда на R забец во прекордијални одводи.

Самиот електрокардиограм честопати е недоволен за дијагноза на акутна миокардна исхемија / инфаркт, бидејќи девијација во СТ-сегментот се забележува и при други состојби како акутен перикардитис, хипертрофија на лева комора, блок на левата гранка на Хисовиот сноп, синдром на Бругада, синдром на Такоцубо и обрасци на рана реполаризација.<sup>54</sup>

Пролонгирана, нова СТ-сегмент елевација, особено кога е асоцирана со реципрочна СТ-сегмент депресија најчесто означува акутна коронарна оклузија и води во миокардна повреда и некроза. Реципрочните промени помагаат во диференцирање на СТЕМИ од перикардитис или рана реполаризација. Некои од раните манифестации на миокардна исхемија се презентираат со типични промени во Т-бранот и СТ-сегментот. Проминентни и симетрични Т-бранови со зголемена амплитуда – хиперакутни Т-бранови, забележани во 2 последователни одводи се ран знак за миокардна повреда / некроза и претходат на елевацијата на СТ-сегментот.

Точката J, која го означува крајот на QRS комплексот и почетокот на ST-сегментот, се користи за одредување на девијацијата на ST-сегментот. Нова или суспектно нова елевација на J-точката  $\geq 1\text{mm}$  ( $1\text{mm}=0,1\text{mV}$ ) во сите одводи, освен V2 и V3 се смета за одговор на исхемија.<sup>21</sup>

Девијација на ST-сегментот присутна во два или повеќе соседни одводи се смета за клинички значајна ЕКГ промена. Така, на пр. елевација на ST-сегментот  $\geq 2\text{mm}$  во одвод V2 и  $\geq 1\text{mm}$  во одвод V1 одговара на ЕКГ значајна промена во два соседни одводи, но елевација во ST-сегментот  $\geq 1\text{mm}$  и  $< 2\text{mm}$  забележана во одводите V2 и V3 кај мажи ( $< 1,5\text{mm}$  кај жени) може да биде нормален наод. Треба да се одбележи дека и помал степен на девијација на ST-сегментот или инверзија на T-бран може да претставува одговор на акутна миокардна исхемија. Кај пациенти со претходно позната КАБ, клиничката презентација има важна улога во зголемување на специфичноста на опишаните ЕКГ промени. Отсуство на ST-сегмент елевација во прекордијални одводи, високи, проминентни, симетрични T-бранови во прекордијални одводи, нагорна ST-сегмент депресија  $> 1\text{mm}$  во J-точката во прекордијални одводи и во најголем број случаи ST-сегмент елевација ( $> 1\text{mm}$ ) во aVR одводот или симитрични, често длабоки ( $> 2\text{mm}$ ) инверзии на T-бранот во антериони прекордијални одводи се асоцирани со значајна, честопати критична оклузија на левата антериорна десцендентна артерија (ЛАД).<sup>18,19,21</sup>

Белодробна тромбемболија, интрацеребрални крварења, електролитни нарушувања, хипотермија или перимиокардитис можат да доведат до абнормалности на ST-сегментот и T-бранот и треба да бидат во прва линија за диференцијална дијагноза.<sup>20</sup>

Постојат неколку карактеристични обрасци на ЕКГ промени, кои отстапуваат од критериумот за акутна миокардна повреда/некроза и се сметаат за еквиваленти на акутен миокарден инфаркт, поточно СТЕМИ.<sup>19</sup> Истите се опишани подолу.

ЕКГ промените при миокарден инфаркт (СТЕМИ или НСТЕМИ) освен во дијагнозата и третманот на МИ имаат и прогностичка вредност за клиничкиот исход на пациентите.<sup>55,56,57,58</sup>



## **СТЕМИ еквиваленти**

СТЕМИ еквиваленти претставуваат хетерогена група на состојби или карактеристични ЕКГ промени, кои не одговараат на критериумот за „класичен“ миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација, но се поврзани со оклузија на коронарна артерија.<sup>59</sup> Брзото и точно препознавање на овие ЕКГ промени, придружени со или без перзистирачка градна болка и/или хемодинамска нарушеност се важни за навремениот третман и намалување на морбидитетот и морталитетот.

## **De Winter електрокардиограм**

За прв пат овој ЕКГ образец е опишан од проф. Robbert J. de Winter во 2008 година и претставува еквивалент на антериорен СТЕМИ, кој се презентира без очигледна елевација на СТ-сегмент.<sup>59</sup> Пациентите со De Winter ЕКГ имаат потреба од итна реперфузиона терапија.

ЕКГ критериуми за дијагноза<sup>21,59</sup>

- Високи, проминенти, симетрични Т-бранови во прекордијални одводи;
- Нагорна СТ-сегмент депресија >1mm во J-точката во прекордијалните одводи;
- Отсуство на СТ-сегмент елевација во прекордијални одводи;
- Реципрочна СТ-сегмент елевација (0,5-1mm) во aVR одводот;
- Типична СТЕМИ морфологија може да биде претходник или да го следи De Winter образецот;

Образецот на De Winter се забележува во околу 2% од сите акутни оклузии на ЛАД и често останува непрепознаен, што може да доведе до бавен терапевтски одговор (доцнежнo или неактивирање на ангиографската сала) со негативен ефект врз морбидитетот и морталитетот.<sup>60</sup>

## **Синдром на Wellens**

Синдромот на Wellens претставува клинички синдром, кој се карактеризира со бифазни или длабоки инверзни Т-бранови во V2 и V3 одводите, заедно со

историја за претходна градна болка, која за време на презентација обично не е присутна. Синдромот има висока специфичност за критична стеноза на левата anteriorna десцендентна артерија (ЛАД).<sup>61</sup>

Пациентите најчесто се без градна болка за време на ЕКГ и имаат нормални или минимално зголемени вредности на срцевите тропонини, но се во голем ризик за развој на екстензивен anterioren миокарден инфаркт во рамките на неколку дена до недели.<sup>21</sup>

ЕКГ критериуми за дијагноза<sup>62</sup>

- Длабоки инверзни или бифазни Т-бранови во V2 и V3 одводи (можат да бидат присутни од V1 – V6);
- ЕКГ образецот е присутен во состојба без градна болка;
- Изоелектричен или минимално елевирани СТ-сегмент (<1mm);
- Без прекордијални Q запци;
- Скорешна градна болка;
- Нормални или минимално зголемени вредности на срцеви тропонини.

Постојат два типа обрасци на абнормалност на Т-бранот кај синдромот на Wellens:

- Тип А – бифазни Т-бранови, со почетна позитивна фаза и терминална негативна фаза (25% од случаите);
- Тип Б – длабоки и симетрично инверзни Т-бранови (75% од случаите).

Претходно за тип А и Б се сметало дека се различни форми на синдромот, но сега е прифатено дека се работи за една еволутивна бранова форма, со почетни бифазни Т-бранови кои подоцна стануваат симетрични, длабоки (>2mm) инверзни во anteriornите прекордијални одводи.<sup>63</sup>

### **Постериорен миокарден инфаркт**

Постериорниот МИ (инфаркт на постериорниот ѕид на левата комора) ги придружува во 15-20% од случаите со инфериорен или латерален МИ. Изолиран постериорен МИ со јавува во околу 3-11% од случаите со МИ и е индикација за

итна коронарна реперфузија, но поради недостаток на очигледна СТ-сегмент елевација на ЕКГ, често дијагнозата е промашена. Дополнително, постериорна експанзија на инфериорен или латерален МИ имплицира поголема зона на миокардно оштетување со зголемен ризик од дисфункција на лева комора и смрт.<sup>64</sup>

Бидејќи постериорниот ѕид на миокардот не се визуелизира директно на стандардно 12-канално ЕКГ, се бараат реципрочни промени на СТЕМИ во антеросепталните одводи V1-V3, кои можат да бидат:<sup>65</sup>

- Хоризонтална депресија на СТ-сегментот;
- Високи, широки R-бранови (>30ms);
- Позитивен T-бран;
- Доминантен R-бран (сооднос R/S >1) во V2 одвод.

Кај пациенти со исхемични симптоми, хоризонтална СТ-сегмент депресија во антеросептални одводи секогаш треба да биде суспектна за постериорен инфаркт. Следен чекор при суспектен постериорен МИ е да се направи ЕКГ со т.н. „постериорни одводи“ (V7-V9) кои се поставуваат на постериорната страна на градниот кош на исто хоризонтално ниво со V6 одводот. Ако се работи за постериорен МИ, СТ-сегмент депресијата видена во прекордијалните V1-V3 одводи, ќе се види како СТ-сегмент елевација во постериорните одводи, која, пак, обично е умерено изразена. За поставување на дијагнозата постериорен МИ СТ-сегмент елевација доволно е да биде 0,5mm.<sup>66</sup>

### **Миокарден инфаркт на десната комора**

Изолиран инфаркт на десната комора (МИДК) е многу редок, но затоа, пак, се јавува како компликација на инфериорен СТЕМИ во околу 40% од случаите. За МИДК треба да се мисли секогаш кога има инфериорен СТЕМИ.<sup>67</sup>

Кај пациенти со инфериорен СТЕМИ, инфаркт на десна комора е суспектен при:

- СТ-сегмент елевација во V1 одвод;
- СТ-сегмент елевација во V1 одвод и СТ-сегмент депресија во V2 одвод (висока специфичност за МИДК);

- Изоелектричен СТ-сегмент во V1 одвод со назначена СТ-сегмент депресија во V2 одвод;
- СТ-сегмент елевација во III одвод поголема од II одвод (STE III>II).

V1 одводот е единствениот стандарден ЕКГ одвод што директно стои над десната комора и III одвод е подесно поставен од II одвод и затоа е повеќе сензитивен на повреда, што потекнува од десната комора.<sup>21</sup>

Дијагнозата МИДК се потврдува со присуство на СТ-сегмент елевација во „десни одводи“ (V3R-V6R). Од овие одводи најкорисен е одводот V4R (се добива со поставување на V4 електродата во 5-тиот десен интеркостален простор на средната клавикуларна линија) и СТ-сегмент елевација во овој одвод има сензитивност од 88%, специфичност 78% и дијагностичка точност од 83% за дијагнозата на миокарден инфаркт на десната комора.<sup>68</sup>

### **Изолирана инверзија на Т-бран во aVL одвод (TWI aVL)**

Изолирана инверзија на Т-бранот во aVL, без придружни девијации во СТ-сегментот во кои било одводи и/или други абнормалности на Т-бранот во други одводи е асоцирана со иден инфаркт на инфериорниот ѕид на комората и лезија во средниот дел на ЛАД.<sup>69,70,71</sup>

### **Блок на лева гранка на Хисовиот сноп како СТЕМИ еквивалент**

Претходно, нов или суспектен нов LBBB се сметал за СТЕМИ еквивалент, но понови истражувања укажале дека не треба да се смета за таков.<sup>19</sup>

Ако постои сомнение за миокарден инфаркт, кај пациент со LBBB треба да се употребат специфични (*Sgarbossa*) критериуми:<sup>72</sup>

- СТ-сегмент елевација  $\geq 1\text{mm}$  во одвод со позитивен QRS комплекс (конкордантен) – 5 поени;
- СТ-сегмент депресија  $\geq 1\text{mm}$  во V1, V2 или V3 одводи – 3 поени;
- СТ-сегмент елевација  $\geq 5\text{mm}$  во одвод со негативен QRS комплекс (дисконкордантен) – 2 поени.

Резултат  $\geq 3$  поени – 98% веројатност за СТЕМИ.

Дополнително, *Smith et al.*, го модифицирале 3-от дел од *Sgarbossa* критериумите со што е зголемена сензитивноста од 52% на 91%, за сметка на редуцирање на специфичноста од 98% на 90%.<sup>73</sup> Модифицираниот критериум гласи:

- СТ-сегмент депресија или елевација дисконкордантна со QRS комплексот и со магнитуда барем 25% од тој комплекс;

Останатите СТЕМИ еквиваленти вклучуваат: дифузна СТ-сегмент депресија во повеќе одводи и СТ-сегмент елевација во aVR и хиперакутни Т-бранови. И двата ентитети се опишани погоре во текстот.

### **Срцеви биомаркери**

Во дијагнозата на миокардниот инфаркт освен електрокардиограмот, голема улога имаат и срцевите биомаркери, кои освен дијагностичка имаат и прогностичка улога.

Биомаркер претставува супстанца која се користи како индикатор за биолошка состојба на органот или ткивото од интерес, може да биде објективно измерена и има зголемени вредности како резултат на нормален биолошки процес, патолошки процес или фармаколошки одговор кон терапевтски процес.<sup>74</sup>

Срцев биомаркер е биомаркер кој се ослободува од срцевиот мускул, кога истиот е оштетен. Биомаркерот е присутен во секое време, но при оштетување на срцевиот мускул неговите вредности се значително зголемени.<sup>75</sup> Идеалниот срцев биомаркер треба да има добра специфичност и да детектира само срцево оштетување, оптимална сензитивност и да може да се детектира додека повредата е реверзибилна или превентивна, да корелира со степенот на повреда и да овозможува предвидување на прогноза. Ниту еден маркер не ги исполнува сите критериуми.

### **Кратка историја на срцевите биомаркери**

Историски гледано, аспартат аминотрансферазата (*aspartate aminotransferase* – AST) и лактат дехидрогеназата (*lactate dehydrogenase* – LDH) се првите ензими користени за дијагноза на акутен миокарден инфаркт. Бидејќи ги немаат

карактеристиките на идеален срцев биомаркер, опаднал интересот за нивна употреба во дијагнозата на АМИ, но, затоа, пак, имаат капацитет заедно со историјата на пациентот да дадат добра насока на лекарот при сомневање за АМИ.<sup>76</sup>

Во 1954 година било соопштено дека AST се ослободува во циркулацијата од страна од некротизираните кардиомиоцити и може да помогне во дијагнозата на АМИ, но денес веќе не се користи бидејќи не е специфичен само за срцето. Со ова започнала ерата на ензимска дијагноза на акутниот миокарден инфаркт. Една година подоцна, лактат дехидрогенезата била поставена како корисен маркер за дијагноза на АМИ. ЛДХ се експресира во многу органи, вклучително скелетни мускули, бубрези, хепар, срце, бели дробови и еритроцити. Има пет изоформи, од кои ЛДХ1 се наоѓа во срцето, но не е специфична за него. При појава на градна болка вредностите се зголемуваат за време 6-12 часа, пикова вредност 1-3 дена и се враќа во нормала за околу 14 дена. Соодносот на ЛДХ1 : ЛДХ2 > 1 сугерира за акутен миокарден инфаркт. Во денешно време ЛДХ се користи за диференцирање на акутен од субакутен МИ кај пациенти кои хоспитализираат во доцна фаза, со позитивни тропонини и нормални СК и СК-МВ вредности.<sup>77</sup>

Вредностите на креатин киназата (*creatine kinase* - СК) се сметале за подобар предиктор на оштетување на срцевиот мускул и се незаменлив параметар за дијагноза на АМИ во лабораториите во последните декади. СК претставува ензим димер, кој се состои од две субединици М и В и има три изоформи: СК-ВВ (СК1), СК-МВ (СК2) и СК-ММ (СК3). Последната изоформа е доминантна и се наоѓа во сите ткива. СК-МВ се наоѓа во срцето, скелетните мускули, тенките црева, дијафрагма, утерус, јазик и простата. Околу 20% од вкупниот СК во миокардот е под формата на МВ, што ѝ дава сензитивност и специфичност за дијагноза на АМИ. Од вкупната количина СК-МВ во телото, 5% се наоѓа во скелетните мускули и поради тоа зголемените вредности при траума и воспаление ја редуцираат неговата специфичност. Друго ограничување е поради неговата висока молекуларна тежина – не може да открива мало миокардно оштетување. СК-МВ се зголемува во првите 4-9 часа по миокардна повреда, го достигнува пикот за 24

часа и се враќа во нормала за 48-72 часа. Вкупните нивоа на СК и СК-МБ корелираат со големината на инфарктот и се важни предиктори.<sup>78,79</sup>

## Класификација на срцеви биомаркери

Срцевите биомаркери, и покрај значајно препокривање, можат да се поделат во неколку групи:

### 1. Миокардна повреда / стрес

- Миоцитно растегање (*stretch*) – *NT-proBNP, BNP, MR-proANP*;
- Миокардна повреда – *Troponin T, Troponin I, myosin light chain, heart type fatty acid protein, CK-MB*;
- Оксидативен стрес – *myeloperoxidase, uric acid, oxidized low-density lipoproteins, urinary biopyrrins, urinary and plasma isoprostanes*;

### 2. Неурохуморална активација

- Ренин ангиотензин систем – *renin, angiotensin II, aldosterone*;
- Симпатичен нервен систем – *norepinefrin, chromogranine A, MR-proADM*;
- Аргинин вазопресин систем – *arginine vasopressin, copeptin*;
- Ендотелини – *ET-1, big proET-1*;

### 3. Ремоделирање

- Инфламација – *C-reactive protein, TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors, Fas, interleukins (1, 6 and 18), osteoprotegerin, adiponectin*;
- Хипертрофија / фиброза – *matrix metalloproteinases, collagen propeptides, galectin-3, soluble ST2*;
- Апоптоза – *GDF-15*.

## Тропонин

Тропонин или тропонинов комплекс е составен од три регулаторни протеини (*troponin C, troponin I* и *troponin T*) и е од голема важност за мускулната контракција на скелетните и срцевиот мускул, но не и за мазни мускули.

## Функција

Тропонинот е поврзан со протеинот тропомиозин (*tropomyosin*) и лежи помеѓу актиновите филаменти во мускулното ткиво. Во релаксиран мускул, тропомиозинот го блокира местото на поврзување на миозинот, спречувајќи мускулна контракција. Кога мускулната клетка е стимулирана за контракција од страна на акцискиот потенцијал, калциумови канали се отвораат во саркоплазматската мембрана и доаѓа до ослободување на калциум во саркоплазмата. Дел од овој калциум се поврзува со тропонинот, што води до промена на неговата форма и откривање на местата за поврзување на миозинот (активни места) на актиновите филаменти. Поврзувањето на миозинот со актинот е почетокот на мускулната контракција. Во скелетните и срцевиот мускул, создавањето на мускулната сила се контролира главно од промени во интрацелуларната концентрација на калциум. Генерално кажано, кога се зголемува концентрацијата на калциум – мускулот се контрахира, кога опаѓа – мускулот се релаксира.<sup>80</sup>

Тропоновиите субединици имаат различна физиолошка улога: тропонин С ги врзува калциумовите јони и со тоа предизвикува промена во формата на тропонин I; тропонин Т се врзува со тропомиозинот и се формира тропонин-тропомиозин комплекс; тропонин I се поврзува со актинот во миофиламентите за да го држи актин-тропомиозин комплексот.

Срцевиот тропонин (I и Т) се сензитивни и специфични индикатори за оштетување на миокардот.<sup>21</sup> Истите се користат во рутинската клиничка пракса за потврдување на дијагнозата *миокарден инфаркт*.<sup>18,19</sup>

Освен при АМИ, срцевите тропонини можат да бидат со зголемени вредности при останати кардиолошки и некардиолошки заболувања.

Кардиолошки заболувања:<sup>81</sup>

- Дисекција на аорта;
- Аритмии;
- Срцева слабост;
- Воспалителни заболувања на срцето (ендокардитис, миокардитис, перикардитис);



- Хипертрофија на лева комора;
- Кардиомиопатији;
- Срцева операција;
- Траума/контузија на срце.

Некардиолошки заболувања:

- Рабдомиолиза;
- Употреба на наркотици/интоксикација од лекаства;
- Белодробна тромбемболија;
- Хронична опструктивна белодробна болест – ХОББ;
- Сепса;
- Тешко крвавење од ГИТ;
- Мозочен удар;
- Хронична бубрежна болест;
- Екскесивно вежбање.

Во последните години се препорачува користењето на високо сензитивен тропонин тест (hs-TnT) за дијагноза на миокарден инфаркт.<sup>82</sup> Високо сензитивниот тропонин детектира вредности и при навидум здрави индивидуи со субклиничка срцева болест, додека пациенти со можен АКС би имале вредности над 99-тиот перцентил на ГРГ. Затоа според насоките за лекување за АМИ<sup>18,19</sup> препорачливо е сериско испитување на тропонинот за да се забележи зголемување и/или опаѓање на вредностите во клинички услови со голема веројатност за АКС.

Срцевиот тропонин, освен за дијагнозата на миокарден инфаркт, има и голема прогностичка вредност што е докажана во голем број на студии. Според *Stabile et al.*, високо сензитивниот тропонин Т (*hs-cTnT*) е независен предиктор за смрт и срцева слабост кај пациенти со градна болка и акутен коронарен синдром.<sup>83</sup> Во друго истражување се докажала поврзаност на вредности на срцев тропонин со 30-дневна смрт поради срцева причина и реинфаркт.<sup>84</sup> Тропонинот е одличен предиктор за хоспитализација поради срцева слабост кај пациенти суспектни за акутен коронарен синдром, со најсилна поврзаност кај пациенти со нормални референтни вредности на тропонин, кај кои високо сензитивниот тропонин

покажал зголемен ризик од срцева слабост.<sup>85</sup> Вредностите на *hs-cTnT* се асоцирани со инцидентен голем и непосакуван кардиоваскуларен настан (*major adverse cardiac events – MACE*) во рамките на три години по мал мозочен удар или транзиторен исхемичен напад (*transitory ischemic attack - TIA*).<sup>86</sup> Според *Bluro et al.*, пациенти со познат дијабетес мелитус тип 2 кои имале зголемени вредности на тропонин (над референтната вредност), имале три пати поголем ризик од појава на MACE.<sup>87</sup>

### **Натриуретични пептиди**

Натриуретичните пептиди (НП) се хормони кои главно се секретираат од страна на срцето и имаат важни натриуретични и калиуретични својства. Досега се идентификувани четири различни видови на НП: атријален натриуретичен пептид (*atrial natriuretic peptide - ANP*), В-тип натриуретичен пептид (*B-type natriuretic peptide - BNP*), С-тип натриуретичен пептид (*C-type natriuretic peptide - CNP*) и дендроаспис натриуретичен пептид (*dendroaspis natriuretic peptide - DNP*) од кои секој има свои посебни карактеристики.

Во 1979 година е откриен и изолиран атријален натриуретичен пептид – ANP, полипептиден хормон, кој се секретира од кардиомиоцитите.<sup>88</sup> Со ова срцето се етаблира како ендокрин орган. Семејството на натриуретични пептиди се состои од барем осум, структурно поврзани аминокиселински пептиди, групирани како три различни прохормони: 126-аминокиселински атријален натриуретичен пептид (ANP) прохормон, 108-аминокиселински Б-тип натриуретичен пептид (BNP) прохормон и 126-аминокиселински С-тип натриуретичен пептид (CNP) прохормон. Функцијата на дендроаспис натриуретичниот пептид (DNP), последно додаден и изолиран од отров на змијата зелена мамба, кај луѓето останува нејасна иако некои испитувања упатуваат на поврзаност на DNP со инхибиција на активноста на L-тип калциумовите канали.<sup>89</sup>

Атријалниот натриуретичен пептид (ANP) се синтетизира како неактивен препрохормон (*preproANP*), кодиран од *NPPA* генот, локализиран на краткото рамо на хромозом 1. Генот е експресиран главно во атријални миоцити.

Препрохормонот се активира преку посттранслаторна модификација, која вклучува отсекување на 25 аминокиселински секвенци и доаѓа до создавање на proANP, пептид составен од 126 аминокиселини, што претставува главна форма на ANP во интрацелуларните гранули на атриумите. По стимулација на атријалните миоцити, се ослободува proANP и брзо се конвертира во 28-аминокиселински C-терминален матурен ANP кој претставува активна форма на пептидот. ANP се секретира како одговор на: растегање на атријалниот ѕид, зголемена симпатична стимулација од страна на  $\beta$ -адренорецептори, зголемена концентрација на натриум (хипернатриемија), зголемена активност на ендотелин (потентен вазоконстриктор).<sup>90,91</sup>

Еден од главните ефекти на ANP е зголемување на екскрецијата на натриум и вода (натриуреза). Понатаму, ја редуцира секрецијата на алдостерон; ги релаксира васкуларните мазни мускули на артериолите и венулите; ја инхибира хипертрофијата на срцето при срцева слабост, како и срцевата фиброза; го зголемува ослободувањето на слободни масни киселини од адипозното ткиво.<sup>90</sup>

Модулација на ефектите на ANP се постигнува преку постепена деградација на пептидот од страна на неутрална ендопептидаза (NEP). Инхибитори на NEP (сакубитил и во форма на сакубитрил/валсартан) се користат кај пациенти со срцева слабост со редуцирана ежекциона фракција.<sup>92</sup>

Специфичен прекурсор на ANP, наречен *mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MRproANP)* претставува високо сензитивен биомаркер за срцева слабост. Вредности на MRproANP <120 pmol/L се користат за ефективно исклучување на срцева слабост.<sup>93</sup>

Б-тип натриуретичен пептид (BNP) иницијално бил откриен во мозок од свиња, каде се мислело дека има функција на невротрансмитер, оттаму и неговото оригинално име мозочен натриуретичен пептид (*brain natriuretic peptide*).<sup>94</sup>

Последователно, се покажало дека неговата концентрација е десет пати поголема во срцето, отколку во мозокот. Прохормонот BNP се процесира во срцето и формира BNP, кој се состои од 32 аминокиселини (биолошки активна форма) и N-терминален крај proBNP пептид, составен од 76 аминокиселини (*N-terminal proBNP peptide*), од кои и двата циркулираат во крвта. BNP директно се

синтетизира како резултат на степенот на коморно растегање и прогресивно се зголемува како што опаѓа функцијата на комората. BNP е стабилен маркер за коморна дилатација.<sup>95</sup> Бидејќи дејството на BNP се посредува од страна на ANP рецептори, физиолошките ефекти се идентични со оние на атријалниот натриуретичен пептид.

C-тип натриуретичен пептид (CNP), исто така, иницијално бил откриен во мозокот, а подоцна и во срцето, во коронарните артерии и во периферна циркулација на ендотелни клетки на вени и артерии на различни места. Постојат две молекули на CNP, од 22 и од 53 аминокиселини. Формата со 22 аминокиселини е доминантна и попотентна од другата форма. CNP има послаби натриуретични својства и служи како регулатор на васкуларниот тонус.<sup>96</sup>

#### Функции на циркулирачки натриуретични пептиди

Освен хипотензивни, натриуретични и диуретични својства на натриуретичните пептиди, кои потекнуваат од ANP и BNP, ним им се препишуваат и инхибиција на: ренин – ангиотензин системот, симпатичниот систем и васкуларните мазни мускули, како и пролиферација на ендотелни клетки.<sup>95,97</sup>

Вкупниот ефект на дејството на натриуретичните пептиди е намалување на срцевото пред- и постоптоварување.

Зголемени вредности на циркулирачки натриуретични пептиди се опишани кај пациенти со конгестивна срцева слабост и се директно правопрпорционални со тежината на срцевата слабост како што е класифицирана по NYHA (*New York Heart Association*).<sup>98</sup>

Причини за зголемени вредности на натриуретични пептиди (главно BNP):<sup>97,98</sup>

##### 1. Срцеви причини

- Срцева слабост;
- Дијастолна дисфункција;
- Артериска хипертензија придружена со хипертрофија на лева комора;
- Акутен коронарен синдром;
- Аритмија;

- Заболувања на срцевите валвули.

## 2. Несрцеви причини

- Примарна или секундарна пулмонална хипертензија;
- Белодробна тромбемболија;
- ХОББ, следен со респираторна слабост и „белодробно срце“ (*cor pulmonale*);
- Хипертироидизам;
- Сепса;
- Акутна или хронична бубрежна траума;
- Задршка на вода и натриум предизвикана од лекови или бубрежно нарушување.

BNP и NT-proBNP се покажале како корисни маркери за прогноза кај пациенти со асимптоматска дисфункција на левата комора и за различни степени на конгестивна срцева слабост.<sup>98</sup>

Во ургентни услови, понекогаш е тешко да се направи разлика помеѓу кардијални и пулмолошки причини за диспнеа. Клиничките знаци, рутинските лабораториски испитувања, ЕКГ и рендгенографија на граден кош не се дијагностички конзистентни за диференцирање на срцева слабост од други заболувања, на пр. белодробни. Брзи тестови за BNP и NT-proBNP можат да диференцираат белодробна од срцева етиологија. Сепак, некои белодробни заболувања, како белодробно срце, белодробна тромбемболија и белодробен карцином, исто така, се асоцирани со зголемени вредности на BNP/NT-proBNP.<sup>99</sup>

Улогата на BNP како предиктор била истражувана во една студија<sup>100</sup> каде се докажал како еден од најсилните предиктори за кардиоваскуларни настани, смрт и срцева слабост. Вредностите на BNP можат да го прогнозираат одговорот кон терапија со бета блокатор (карведилол)<sup>101</sup> и кон ангиотензин II рецептор антагонист (валсартан).<sup>102</sup>

Вредностите на NT-proBNP се независен предиктор на срцева слабост и кардиоваскуларна смрт кај повозрасни пациенти. NT-proBNP често динамички се

менува и овие флукуации ги отсликуваат динамичките промени во кардиоваскуларниот ризик.<sup>103</sup>

Во други студии е докажано дека и BNP и NT-proBNP се силни, независни, прогностички индикатори кај пациенти со стабилна коронарна болест и истите обезбедуваат прогностичка информација за конвенционалните ризик фактори, вклучително маркери за вентрикуларна функција и исхемија.<sup>104</sup>

NT-proBNP претставува важен предикативен биомаркер кај пациенти со акутен коронарен синдром без СТ-сегмент елевација (НСТЕАКС) и по клиничка стабилизација и може да се користи како дополнение кон стандардниот период на следење.<sup>99</sup> Исто така, NT-proBNP е независен предиктор за среднорочна прогноза кај пациенти кој преживеале инфаркт и биле третирани со ПКИ,<sup>105</sup> како и силен независен предиктор за несакани кардиоваскуларни настани по несрцева операција, заедно со BNP, во првите 30 дена по операцијата.<sup>106</sup>

Вредностите на NT-proBNP се зголемени кај пациенти со ревматска митрална стеноза и се намалуваат по успешна перкутана трансвенозна митрална комисуротомија (*percutaneous transvenous mitral commissurotomy - PTMC*).<sup>107</sup>

## **Други биомаркери**

### **Стрес хипергликемија**

Стрес хипергликемија се дефинира како зголемени вредности на гликемија на гладно  $\geq 7\text{mmol/L}$  или 2-часовна постпрандијална гликемија  $\geq 11\text{mmol/L}$  кај пациенти без докази за претходно постоечки дијабетес мелитус. Гликолизираниот хемоглобин (*HbA1c*) се препорачува за разграничување помеѓу пациенти со стрес хипергликемија и оние со претходен дијабетес. Вредности на *HbA1c*  $\geq 6,5\%$  оди во прилог на непрепознат дијабетес, додека вредности  $\leq 6,5\%$  говорат за стрес – индуцирана хипергликемија. Постојат докази дека кај повозрасни пациенти, хоспитализирани поради акутен коронарен синдром, стрес хипергликемијата се движи околу 41%.<sup>108</sup>

Пациенти со акутен миокарден инфаркт и стрес хипергликемија, без претходна историја за дијабетес мелитус имаат полош клинички исход во споредба со оние со преегзистирачки дијабетес, како и повисока стапка на смртност и подолг период

на хоспитализација во споредба со оние со претходно познат дијабетес или нормогликемија.<sup>109,110</sup>

### **Серумски уреа и креатинин**

Уреата и креатининот претставуваат деградациони продукти кои се создаваат при метаболизам на протеините. Овие деградациони продукти се екскретираат преку бубрезите, т.е. урината. Нивните нивоа ја отсликуваат работата на бубрезите, при што зголемените нивоа одат во прилог за бубрежна повреда, која може да биде акутна или хронична.<sup>111</sup> Акутната бубрежна повреда е честа компликација на акутниот коронарен синдром и е поврзана со повисока смртност и подолг период на хоспитализација.<sup>112</sup> Хроничната бубрежна повреда има поголема преваленца од акутната и е поврзана со зголемен ризик од несакани или полоши исходи кај пациенти, хоспитализирани поради АМИ.<sup>113</sup>

Уреата и креатининот, поради фактот дека се силно поврзани со работата на бубрезите и диурезата претставуваат независни ризик фактори за кардиоваскуларни болести. Бубрежната функција е силен и независен долгорочен предиктор во првите 10-12 години по епизода на миокарден инфаркт.<sup>114</sup>

Зголемените вредности на уреата се позначаен ризик фактор за акутен коронарен синдром отколку креатининот и е поврзано со зголемена кардиоваскуларна смртност.<sup>115</sup>

Пациентите, хоспитализирани поради АКС, кои на прием имале зголемени вредности на креатинин во серум имале зголемен ризик од смрт првата година по индексниот настан.<sup>116</sup>

### **Инфламаторни маркери**

Инфламацијата има важна улога во развојот на атеросклерозата и во патогенезата на акутниот коронарен синдром. Леукоцитите и соодносите на различните групи на леукоцитите се препознати како инфламаторни маркери, кои имаат предикативна вредност за присуство, тежина и идни настани на АКС.<sup>117</sup> Зголемен број на леукоцити (леукоцитоза) е асоциран со зголемен ризик од исхемични настани кај пациенти со акутен коронарен синдром во првите 30 дена

од настанот, но не во првата година.<sup>118</sup> Леукоцитоза, измерена на прием кај пациенти со АКС е асоцирана со повисока инциденца од кардиоваскуларни несакани настани (MACE) во идните шест месеци од индексниот настан.<sup>119</sup> Системска инфламација, ако е присутна во акутната фаза на миокардниот инфаркт, претставува независен предиктор за кардиоваскуларни настани.<sup>120</sup> Повисоки вредности на високо сензитивен С-реактивен протеин (*hsCRP*) по епизода на акутен коронарен синдром се асоцирани со несакани кардиоваскуларни настани во наредните 4-6 месеци по индексниот настан. Сериско мерење на *hsCRP* за време на клиничко следење по АКС може да идентификува пациенти со повисок ризик на морбидитет и морталитет.<sup>121</sup>

### **Ехокардиографија и нејзина улога при АКС**

Ехокардиографијата претставува неинвазивна дијагностичка техника, која обезбедува информација за срцевата функција и хемодинамика. Таа е најчесто користениот кардиолошки дијагностички тест по електрокардиографијата. Кај пациент со акутна градна болка, трансторакалната ехокардиографија е важна за дијагноза на акутен коронарен синдром, евалуација на вентрикуларната функција и присуство на регионална абнормалност во движењето на ѕидот на комората и за исклучување на друга етиологија за акутна градна болка или диспнеа, вклучително дисекција на аорта и ефузија на перикардот. По трансмурален миокарден инфаркт, алтерации во структурата и функција на левата комора водат до прогресивна дилатација на комората и нарушување на систолната функција, што обично се нарекува ремоделирање на левата комора (ЛК ремоделирање). Како што комората се дилатира и придобива сферична форма, ежекционата фракција се редуцира, папиларните мускули се изместуваат апикално и латерално, со што се формираат услови за митрална регургитација; сите овие предуслови водат до егзацербација на срцевата слабост и пораст во честотата на смртност. Раната фаза на ЛК ремоделирање се состои примарно од зоната на инфаркт и е ограничена само во таа зона, додека во доцната фаза, која може да трае неколку месеци, целиот миокард може да биде зафатен од процесот. Големината и времетраењето на ремоделирањето е детерминирано од



големината и локализацијата на инфарктот, ресторација на крвотокот во засегнатата зона и можноста за формирање на лузни. Ехокардиографијата обезбедува круцијална информација за предвидување на вентрикуларното ремоделирање и функционалното оздравување, големината и волумен на левата комора, регионални абнормалности во движењето на сидот на комората, вијабилност на миокардот, притисоци на полнење на комората, тежина на митрална регургитација и систолен притисок во пулмоналната артерија.<sup>122</sup>

Ежекционата фракција (ЕФ) и волуменот на левата комора се добро познати предиктори кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Колку пониска е ежекционата фракција и поголем е волуменот, дотолку полоша е прогнозата во однос на морбидитет и морталитет. Повеќе автори соопштуваат дека пост-АМИ пациенти со ежекциона фракција помалку од 40% и краен систолен волумен (*end-systolic volume ESV*) над 130 cm<sup>3</sup> имаат 5-годишна стапка на преживување 52%<sup>123</sup> и 65%<sup>124</sup> соодветно.

Во една студија се соопштува дека поголемата зона на инфаркт кореспондира со поголемо нарушување во формата на левата комора и предвидува прогресивна дилатација на комората, дисфункција и срцева смрт.<sup>125</sup>

Ехокардиографијата не само што ја предвидува прогнозата, таа може и соодветно да ја оптимизира терапијата кај пациенти по епизода на миокарден инфаркт. Пациенти кои се класифицирани рано по МИ дали според ехокардиографски параметри или според срцева катетеризација и биле подложени на оптимална медикаментозна терапија, покажале подобро преживување.<sup>126</sup>

Ехокардиографијата е многу добар предиктор во краток и долг временски период кај пациенти по епизода на акутен миокарден инфаркт.<sup>127</sup>

### **Ризик вредности при АКС**

Сите претходно споменати биомаркери, заедно со дијагностичките методи кои се користат при акутен коронарен синдром во различен степен се застапени во ризик вредностите, кои наоѓаат широка примена кај пациенти со АКС при поставување дијагноза и одлука за најдобра стратегија за терапија во различен период од време.

За време на презентација во болнички услови, ризик вредностите се користат за оценка на ризик за појава на MACE и можат да ги водат клиничарите за испис на пациенти со низок ризик или брз прием и третман на пациенти со висок ризик за MACE. За време на хоспитализацијата, анализа на ризик се прави за оценување на смртност, резидуален исхемичен напад и ризик од крвавење за подобро интрахоспитално менаџирање (на пр. време на коронарна ангиографија) и по испишување на пациентот (на пр. времетраење на двојна антиромботична терапија). Месеци и години по епизода на АКС, долгорочниот ризик се оценува за бенефит од сегашните стратегии за третман (на пр. за зголемување или редуцирање на фармаколошката терапија). Ризик моделите се развиваат од предиктори кои се идентификуваат од големи бази на податоци, кои подоцна се симплифицираат во ризик вредности, каде кон секој ризик фактор се доделуваат поени, кои отсликуваат одреден исход. Ова овозможува лесна калкулација и интерпретација и секојдневно користење во клиничката пракса.<sup>128,129</sup>

Во различни моменти од временската линија на акутниот коронарен синдром, ризик вредностите можат да се користат за стратификација на ризикот.

### **Ризик вредности кои се користат при презентација на пациентот**

Иницијална диференцијација помеѓу НСТЕАКС и други, бенигни причини за градна болка не е секогаш јасна. Затоа, во клиничката пракса се прави адекватна оценка на ризик врз база на објективни параметри, клиничко размислување и ризик вредности. Подолу кратко ќе бидат опишани најчесто користени ризик вредности кај пациенти со акутен коронарен синдром без СТ-сегмент елевација (НСТЕАКС).

Историја на болеста, електрокардиограм, возраст, ризик фактори, тропонин се основните градивни елементи на HEART вредноста (*History, Electrocardiogram, Age, Risk factors, Troponin - HEART*). HEART вредноста претставува едноставна ризик вредност, составена од пет варијабли, кои се избрани врз база на клиничко искуство и медицинска литература.<sup>130</sup> Оваа ризик вредност ги дели пациентите во три групи: со низок, умерен и висок ризик за развој на големи несакани кардијални настани (MACE) до шест недели по индексниот настан и се користи како помошна алатка во рано испишување на пациенти со низок ризик. HEART вредноста ги

надминува GRACE и TIMI ризик вредностите (види подолу) кај пациенти со нестабилна ангина (НА) и акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација (НСТЕМИ) во предикција на MACE, но има и свои ограничувања бидејќи вредноста се базира врз постара генерација на тропонин тест и не ги зема во обзир сериските мерења на тропонинот.<sup>131</sup>

Други ризик вредности или правила за одлучување, како што се EDACS<sup>132</sup> (*Emergency Department Assessment of Chest Pain*) или T-MACS<sup>133</sup> (*Troponin-only Manchester Acute Coronary SYndromes*) покажале позитивни резултати и слични, па дури и подобри перформанси во однос на HEART вредноста. Сите овие резултати имаат висока сензитивност и негативна предикативна вредност по цена на специфичност и позитивна предикативна вредност за клиничкиот исход и сите се подобри при користење на стратегијата „само тропонин“ за исклучување на акутен коронарен синдром.<sup>128</sup> Комбинација од овие ризик вредности со сериски мерења на тропонинот води до подобрување на дијагностичката и предикативната вредност. Европското здружение за кардиологија (ESC) во насоките за лекување на НСТЕАКС препорачува користење на протоколот „брзо вклучување – брзо исклучување“ (*rapid rule-in and rule-out*) доколку е достапен високо сензитивниот тропонин.<sup>18</sup> Оперативната група за градна болка при ESC препорачува користење на HEART вредноста кај пациенти суспектни за АКЦ, бидејќи самата вредност го следи клиничкиот процес во дијагноза на акутна градна болка.<sup>134</sup>

### **Ризик вредности за време на прием на пациент со АКЦ**

Во моменталните насоки за лекување се советува да се користат прогностички ризик вредности за рана стратификација на ризик, на пр. оценка на ризик за исхемична епизода или крвавење во почетокот на болничкото лекување.<sup>129</sup> Се препорачува употребата на GRACE вредноста (*Global Registry of Acute Coronary Events*), која ја оценува интрахоспиталната смртноста, како и смртноста од прием до шест месеци по индексниот настан и комбинирана смртност и миокарден инфаркт. Дополнително, надградената GRACE 2.0 вредност е предикативна за 1 до 3-годишен ризик за претходно спомнатите исходи.<sup>135</sup> GRACE вредноста во себе ги инкорпорира следните варијабли: возраст; срцева фреквенција; систолен

артериски притисок; креатинин во серум; срцев застој пред прием; СТ-сегмент девијација на ЕКГ; абнормални срцеви биомаркери; Killip класа; вредности од 0 – 300; од кои >140 се смета за висок ризик од смрт (10%). Споредено со TIMI за НСТЕАКС, GRACE вредноста се покажала како супериорна во однос на дискриминација за предвидување и на интрахоспитални и долгорочни кардиоваскуларни настани<sup>129</sup> и исходот од него може да помогне во одредување на оптималното време за инвазивна стратегија кај пациенти со НСТЕАКС и СТЕАКС.<sup>128</sup> Одредување на GRACE вредноста може да се користи како квалитативен индикатор и стратегии кои се темелат врз резултатот покажале редуција во честотата на MACE во споредба со стандардните стратегии.<sup>136</sup>

TIMI вредноста (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) била создадена пред околу две декади, со два различни подвида: TIMI вредност за НА/НСТЕМИ, која го предвидува ризикот од комбинирана смртност, миокарден инфаркт или итна реваскуларизација во рамките на две недели по презентација и TIMI вредност за СТЕМИ, која го предвидува ризикот од смртност во првите 30 дена. TIMI вредноста за СТЕМИ има слични предикативни карактеристики споредено со GRACE, но сепак, во рутинската клиничка пракса GRACE вредноста е преферирана бидејќи може да се приложи на целиот спектар на АКС, не само на СТЕМИ.<sup>137,138</sup>

Од една проспективна, мултицентрична, опсервациска студија на пациенти подложени на ПКИ е направена PARIS (*Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients*) ризик вредноста за големи крварења и коронарни тромботски настани СТЕ (*Coronary Thrombotic Events*). Вредноста PARIS СТЕ го предвидува ризикот од стент тромбоза и миокарден инфаркт до две години по перкутаната коронарна интервенција и дава помош при избор на оптимална антиромботска терапија во смисла на вид на лекарство, број на антикоагуланти и времетраење на антиромботската терапија.<sup>128</sup>

Слично како при оцена на ризикот од исхемија, анализа на ризикот од крвање треба да се направи на прием на пациент со АКС, како и при испис на пациентот, бидејќи голем дел од нив се испишуваат со двојна антиромботска терапија (*dual antiplatelet therapy - DAPT*) и ризикот од крвање го одредува времетраењето на

терапијата.<sup>18</sup> Важноста од оцена на ризикот од крвање е поради значајните коморбидитети и високите стапки на смртност кај пациентите кои страдале од големо крвање.<sup>128</sup>

Една од често користените вредности за ризик од крвање е CRUSADE (*Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Pectoris Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines Quality Improvement Initiative*) која е направена од голема ретроспективна база на податоци за пациенти со НСТЕАКС со висок ризик и служи за оценување на веројатноста од големо крвање за време на прием.<sup>18,139</sup>

Според насоките за лекување на ESC, вредноста CRUSADE може да се искористи кај пациенти со НСТЕАКС, кои се подложени на коронарна ангиографија за да се квантификува ризикот од крвање.<sup>18</sup> CRUSADE вредноста е составена од следните варијабли: срцева фреквенција; систолен артериски притисок; хематокрит; клиренс на креатинин; пол; конгестивна срцева слабост на прием; претходна васкуларна болест; претходен дијабетес мелитус; Вредност 0-96 поени, висок ризик од крвање >31 поен (11,9%).

Вредност за предвидување крвање кај пациенти, кои биле подложени на имплантација на стент и последователно двојна антиромботска терапија, била развиена од осум рандомизирани испитувања на ПКИ пациенти кои примале DAPT (*Predicting Bleeding in Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual AntiPlatelet Therapy – PRECISE-DAPT*); испитувањата имале различно времетраење на двојната антиромботска терапија, од 3 до 24 месеци.<sup>140</sup> Вредноста била оценувана кај пациенти, кои биле рандомизирани за краток временски период (3 до 6 месеци) и долг временски период (12 до 24 месеци) за кој период биле на DAPT и се покажало дека пациенти со висок ризик за крвање со долготрајна DAPT во споредба со краткотрајна терапија имале зголемени стапки на крвање, без какви било разлики во исхемични настани, додека пациенти со низок или умерен ризик за крвање, кои биле на долготрајна DAPT имале слични стапки на крвање и значајна редукција на исхемични настани во споредба со оние кои биле на краткотрајна DAPT.<sup>128,140</sup>

PRECISE-DAPT вредноста е вклучена во препораките на ESC за фокусирана надградба на DAPT и користењето на оваа вредност се смета за одлучувачка за оптимално времетраење на DAPT.<sup>141</sup> PRECISE-DAPT во себе вклучува 5 компоненти: хемоглобин; возраст; леукоцити; клиренс на креатинин и претходно крвавење.

BleeMACS претставува вредност, специјално дизајнирана за пациенти со акутен коронарен синдром (*Bleeding Complications in a Multicenter Registry of Patients Discharged with Diagnosis of Acute Coronary Syndrome - BleeMACS*) која била развиена од голем интернационален регистар (над 15 000 пациенти) и потврдена во националниот шведски регистар (>90 000 пациенти), а ги идентификува пациентите со висок ризик за сериозни спонтани крвавења по испис од болничко лекување.<sup>142</sup> Има предикативна вредност за развој на сериозни крвавења кај пациенти со АКС во рамките на 1 година по испис. Варијабли вклучени во BleeMACS вредноста се: времетраење на хоспитализација; возраст; пол; дијабетес мелитус; артериска хипертензија; дислипидемија; канцер; претходно крвавење; претходен мозочен удар; претходна ПКИ или срцева бајпас операција; вид на АКС; ПКИ; повеќесадовна болест; ежекциона фракција на левата комора пред и по епизода на АКС; крвавење или повторен МИ за време на хоспитализација; смрт во период на контрола; реинфаркт; вредности 0-100 поени, висок ризик од крвавење  $\geq 25$  поени ( $\geq 1,8\%$  ризик).

### **Долгорочни ризик вредности за АКС**

Пациентите со АКС имаат повисок ризик за смртност, последователни исхемични и крвавечки настани од пациентите со стабилна коронарна артериска болест (КАБ). Ризик вредност дизајнирана за долгорочен ризик кај пациенти со акутен коронарен синдром е DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*). DAPT вредноста ги комбинира индивидуалниот исхемичен и ризикот од крвавење во едноставна вредност и била развиена од рандомизирана DAPT студија, во која пациенти по ПКИ и 12 месеци DAPT биле рандомизирани со аспирин со P2Y12-инхибитор или аспирин со плацебо за дополнителни 18 месеци. Во оваа студија, временски

подолга DAPT значајно ги редуцирала МИ и стент тромбозата по цена на големо крвавење.<sup>143-145</sup>

Европското здружение по кардиологија (ESC) и фокусираната надградба на DAPT препорачува користење на DAPT вредноста за одредување на оптимално времетраење на двојната терапија, слично како и со PRECISE-DAPT вредноста.<sup>141</sup>

DAPT вредноста е составена од осум компоненти: возраст; пушење цигари во последните 2 години; дијабетес; МИ на презентација; претходна ПКИ или МИ; дијаметар на стент <3mm; срцева слабост или LVEF<30%; венски графт; вредности од 2 до 10 поени; бенефит за подолга DAPT  $\geq 2$  поени ( $\geq 1,5\%$  апсолутна редукција на МИ/стент тромбоза).

Постојат и други вредности кои покажале ветувачки резултати. Една од нив е ризик вредноста базирана на биомаркери, ABC-CHD (*Age, Biomarkers, Clinical history*) ги користи NT-proBNP, hs-cTnT и LDL како докажани биомаркери и клинички варијабли (пушење цигари, дијабетес и периферна артериска болест – ПАБ) за одредување на ризик од кардиоваскуларна смрт кај пациенти со стабилна коронарна болест.<sup>146</sup> Алатка со висок потенцијал за оцена на ризик на долг временски период е SMART (*Secondary Manifestations of ARterial disease*) и SMART-REACH (*SMART-Reduction of Atherothrombosis for Continued Health*) кои го оценуваат 10-годишниот ризик и животниот ризик од смрт кај пациенти со докажана КАБ.<sup>147-149</sup>

### **3. МОТИВ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Во литературата се среќаваат резултати од голем број на студии за зголемените вредности на кардијалните биомаркери: срцев тропонин (сTn), натриуретичните пептиди, како и стрес гликемија, гликолизирани хемоглобин, еГФР, број на леукоцити и сл. при епизода на акутен коронарен синдром.

Голем е бројот на студии со кои се докажува дека зголемените вредности на кардијалните биомаркери имаат прогностичка вредност за развој на срцева слабост, морбидитет и морталитет на пациенти по епизода на акутен миокарден инфаркт.

Дополнителен мотив за едно вакво истражување е поврзаноста на нивоата на кардијалните биомаркери кои се регистрираат во крвта при АМИ и ехокардиографските податоци за функцијата на лева комора (главно ЕФ) и ризикот од појава на срцева слабост, вклучително и срцева смрт.

Како дополнителен мотив се вбројува и поврзаноста на модифицираната Андерсон-Вилкинс акутна вредност, која ја оценува акутноста на миокардната исхемија кај пациенти со акутен коронарен синдром и се базира врз стандарден 12-канален електрокардиограм со кардијалните биомаркери и биохемиските варијабли и служи како ран маркер за ремоделирање на левата комора.

### **ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

1. Да се докаже прогностичката вредност на натриуретичните пептиди (NT-proBNP) како самостоен биомаркер при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.
2. Да се докаже прогностичката вредност на срцевиот тропонин како самостоен биомаркер при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.
3. Да се докаже прогностичката вредност на биохемиски варијабли (стрес гликемијата, уреа, креатинин) при развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.



4. Да се докаже поврзаноста на кардијалните биомаркери, биохемиските варијабли и ехокардиографските параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на несакани срцеви настани по епизода на акутен миокарден инфаркт.

5. Да се докаже поврзаноста на модифицираната Андерсон-Вилкинс акутна вредност со кардијалните биомаркери и биохемиски варијабли и ехокардиографски параметри и нивната кумулативна прогноза во развој на срцева слабост и mortalitet по епизода на акутен миокарден инфаркт.

## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ**

### **4.1. Дизајн на студијата**

Испитувањето беше дизајнирано како лонгитудинална, проспективна кохортна клиничка студија и истото беше спроведено на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје. Сите процедури во студијата ги задоволуваат етичките стандарди за истражување во кое се вклучени луѓе, дефинирани со Декларацијата од Хелсинки од 1964 година и нејзините амандмани, а за спроведување на студијата е добиена согласност од Етичката комисија за изведување на истражување на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип и Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје.

Учество во истражувањето им беше понудено на сите пациенти, хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт на Клиниката за кардиологија во Скопје во периодот октомври 2018 – март 2019 година, доколку иницијално ги задоволуваа инклузионите и ексклузионите критериуми.

#### **Инклузиони критериуми**

Сите пациенти хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт во гореспоменатиот период, кои изразиле волја за учество во истражувањето и потпишале информирана согласност.

#### **Ексклузиони критериуми**

Пациенти кои не биле согласни за учество во истражувањето, пациенти кои имаа интрахоспитална смртност за време на индексната хоспитализација и пациенти со

претходно позната срцева слабост и/или акутен миокарден инфаркт беа исклучени од студијата.

#### Информирана согласност

За време на иницијалниот разговор за учество во студијата на пациентите детално (усно и писмено) им беа образложени студијата, целите и условите за учество во студијата. На пациентите кои одлучија да учествуваат во студијата им беше побарано да потпишат писмена информирана согласност за учество во студијата.

Во истражувањето беа вклучени 150 пациенти, хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт и третирани со ПКИ ревакуларизација. Клинички податоци, биомаркери како: стрес гликемија, гликемија на гладно, гликолизиран хемоглобин HbA1c, hsTn, NT-proBNP, креатинин, степен на гломеруларна филтрација (eGFR), уреа, крвна слика, електролити беа измерени на прием и при редовните клинички контроли. Исто така, ехокардиографија на прием и при редовните клинички контроли беше направена за да се класифицираат пациентите со АМИ со редуцирана, лесно редуцирана и/или зачувана ЛВЕФ и да се идентифицира транзицијата на пациенти (особено оние од групата на лесно редуцирана ЛВЕФ). Среден период на следење беше 39,3 месеци (медијана 44).

#### 4.2. Класификација на пациенти

Пациентите врз основа на анамнеза, физикален преглед, неинвазивни методи (електрокардиограм, ехокардиографија), инвазивни методи (перкутани коронарни интервенции) и лабораториските анализи беа поделени во соодветни групи и подгрупи:

##### Акутен коронарен синдром

- 1а. Акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација
- 1б. Акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација
- 1в. Нестабилна ангина пекторис

##### Срцева слабост

- 2а. Срцева инсуфициенција со редуцирана ежекциона фракција

2б. Срцева инсуфициенција со зачувана ежекциона фракција

2в. Срцева слабост со лесно редуцирана ежекциона фракција.

Според Андерсон-Вилкинс акутната вредност сите пациенти вклучени во студијата беа поделени во две групи:

а. Пациенти со ЕКГ акутна вредност  $<3$

б. Пациенти со ЕКГ акутна вредност  $\geq 3$ .

Во истражувањето се евидентирани сите податоци кое се однесуваат на демографските варијабли, професија, коморбидитети, ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања, претходни болести од интерес и други параметри на бихевиоралниот статус.

#### **4.3. Протокол за работа**

На прием, со цел собирање на варијаблите од интерес, секој пациент вклучен во истражувањето беше подложен на детална медицинска историја, физикален преглед, 12-канален електрокардиограм, земање примероци од крв, коронарна ангиографија и ехокардиографија.

Кај различните групи на пациенти, освен крвна слика, беа измерени кардијални биомаркери за некроза (високо сензитивен срцев тропонин, креатинин киназа), за миоцитно растегање (NT-proBNP), гликемичен профил (глукоза, гликолизиран хемоглобин), липиден профил (вкупен холестерол, HDL, LDL, триглицериди), деградациони продукти (уреа, креатинин), електролитен статус (натриум, калиум, калциум). Хемограмот и останатите биохемиски варијабли беа земени при прием, додека примероците од натриуретичниот пептид (NT-proBNP) беа земени помеѓу 24-48 часа од приемот.

Примероците од крв беа собрани со венепункција од пациентите и веднаш обработени во Биохемиската клиничка лабораторија – Скопје и анализирани според соодветните референтни вредности на лабораторијата.

Стратификација на пациентите според тежината и акутноста на исхемијата беше направена според ЕКГ на прием (12-канален електрокардиограм прехоспитален или на прием со добар квалитет 25mm/s, 10mm/mV и 150 Hz). За целта на нашето

истражување беше искористена модифицираната Андерсон-Вилкинс ЕКГ акутна вредност според следната формула:

$$\text{Акутна вредност} = \frac{4(\# \text{одводи 1A}) + 3(\# \text{одводи 1B}) + 2(\# \text{одводи 2A}) + 1(\# \text{одводи 2B})}{\Sigma \# \text{одводи 1A, 2B, 2A, 2B}}$$

Според ЕКГ на прием, пациентите беа поделени во групи во зависност од присуството на СТ-сегмент елевација, и тоа: пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација, пациенти со акутен миокарден инфаркт без СТ-сегмент елевација и пациенти со нестабилна ангина. Дополнително, според локализацијата на инфарктот на ѕидот на левата комора, пациентите беа поделени во групи, и тоа: пациенти со антериорен, инфериорен, латерален и мултиплен (со повеќе од една локализација) миокарден инфаркт.

Коронарна ангиографија и последователна ПКИ беа направени кај сите пациенти, вклучени во истражувањето со клинички и биохемиски докази за миокарден инфаркт, со цел детекција на заболени коронарни артерии и според насоките за третман на миокарден инфаркт од Европското здружение по кардиологија.

Ехокардиографија (2Д трансторакална ехокардиографија) беше направена на сите пациенти, вклучени во истражувањето, со цел детекција на степен на засегнатост на коморната функција и одредување на ежекционата фракција. Ехокардиографски беа оценети срцевите димензии, волумен, состојба на валвуларен апарат, кинетика на ѕидот на комората и евентуални нарушувања во него и други параметри од интерес за истражувањето.

Првата контрола на пациентите беше направена во период од 3-6 месеци по индексниот настан, со контрола на варијаблите од интерес (биохемиски, ЕКГ и ехокардиографски параметри). Средниот период на следење беше до 39,3 месеци од индексниот настан.

#### **4.4. Статистичка анализа**

Сите податоци од интерес за изработка на студијата се прикажани табеларно и графички. Статистичката обработка беше направена со IBM SPSS статистичката програма, верзија 24, со примена на соодветни параметарски и непараметарски тестови. Континуираните обележја се претставени со средни вредности и стандардна девијација, додека категориите обележја се претставени како

фреквенции и проценти. Компаративни статистички тестови како: Chi square test за варијабли со дихотомна дистрибуција, t-test и еднонасочна ANOVA за континуирани варијабли со две или повеќе категории беа искористени. Ризик соодноси со 95% интервал на доверба беа пресметани и значајноста беше одредена со користење на Cochran и Mantel-Haenszel test. За предикторни цели беа искористени ROC curves (receiver operating characteristic curves). Корелации, уни- и мултиваријантни линеарни и анализи на логистичка регресија беа преземени за идентификување на значајно асоцирани обележја. Значајноста беше дефинирана на ниво  $p < 0,05$ .

## 5. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

### 5.1. КАРАКТЕРИСТИКИ НА ИСПИТУВАНАТА ПОПУЛАЦИЈА

Вкупно 150 пациенти со акутен коронарен синдром од типот на СТЕМИ и НСТЕМИ хоспитализирани на Универзитетската клиника за кардиологија во период на шест месеци (октомври 2018 – март 2019) беа следени до јули 2022 година. Беа вклучени 45 (30%) жени и 105 (70%) мажи на возраст од 33 до 92 години, со средна возраст од 61 година (Табела 1 и Графикон 1).

Табела 1. Основни карактеристики на испитуваната популација  
Table 1. Baseline characteristics of the study population

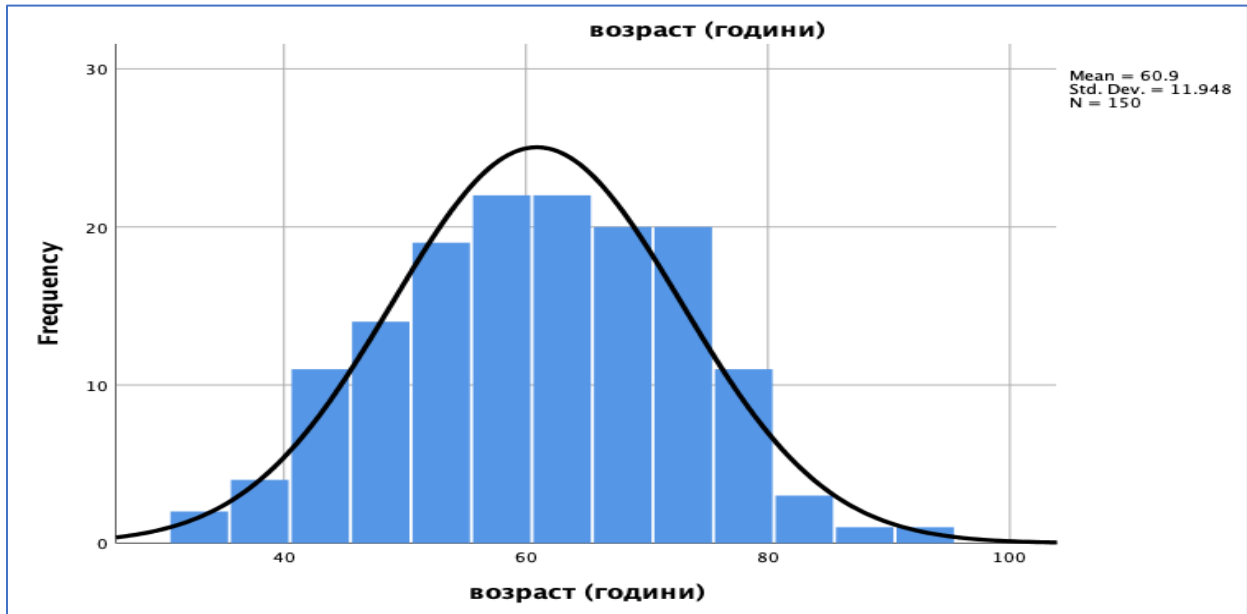
Обележје/characteristic	Вкупно/Total (Н / %) 150 (100%)
Пол / Gender	( $p < 0,000$ )
• Жени / female	45 (30%)
• Мажи / male	105 (70%)
Возраст (години) / Age (years)	60,9±11,9
ИТМ / BMI	28,4±5,1
Гојност (ИТМ >30) / Obesity (BMI>30)	30 (20%)
ХЛП (ХОЛ >5mmol/L) / HLP (Chol >5mmol/L)	104 (69,3%)
Фамилијарна историја / Family history	87 (58%)
Пушење (активни/минати) / Smoking (active/previous)	98 (65,3%)
ХТА / НТА	133 (88,7%)
Дијабетес мелитус (ДМ) / Diabetes mellitus	44 (29,3%)
Стар МИ / previous MI	22 (14,7%)
Преузистирачка ЛК дисфункција / Preexisting LV dysfunction	8 (5,3%)

ХОББ / COPD	18 (12%)
Анемија / Anemia	11 (7,3%)
Употреба на АСА пред индексен настан / Use of ASA before index event	53 (35,3%)
Употреба на RAAS инхибитори пред индексен настан / Use of RAAS inhibitors before index event	100 (66,7%)
Употреба на ББ пред индексен настан / Use of BB before index event	56 (37,3%)
<b>МИ карактеристики / MI characteristics</b>	
МИ локација / MI location	
• антериорен / anterior	67 (44,7%)
• инфериорен / inferior	40 (26,7%)
• мултипли локации / multiple locations	43 (28,7%)
• СТЕМИ / STEMI	100(66,7%)
• НСТЕМИ / NSTEMI	50(33,3%)
Q секвела / Q sequel	73 (48,7%)
sumSTE (mm)	2,1±1,8
MAW score	2,6±1,0
<b>Биохемиски обележја / Biochemical characteristics</b>	
hscTn (Mean)	6769,2±13612,6
Median	842,1
NTproBNP (Mean)	3174,5±5369,7
Median	1201,5
ЛЕ (Mean) / WBC	11,4±3,4
Median (10x10 <sup>6</sup> )	11,0
Стрес гликемија (Mean) / Stress glycemia	9,3±4,6
Median	8,1
HbA1c (%)	6,3±1,5
ТГ (mmol/L) / TG	1,9±1,3
ХОЛ (mmol/L) / Chol	5,7±1,3
ХДЛ-хол. (mmol/L) / HDL-c	1,2±0,3
ЛДЛ-хол. (mmol/L) / LDL-c	3,5±1,1
Ер (10x10 <sup>9</sup> ) / Er	4,8±0,6
Хгб (g/L) / Hgb	141,1±17,8
Хцт (%) / Hct	41,4±4,5
ТР (10x10 <sup>6</sup> ) / PLT	247,1±70,4
Уреа (mmol/L) / Urea	6,3±3,0
Креатинин (Mean) / Creatinine	90,6±37,9
Median (μmol/L)	82,0
Натриум (mmol/L) / Sodium	138,3±3,4
Калиум (mmol/L) / Potassium	4,2±0,5
<b>Ангиографски обележја / Angiographic characteristics</b>	
Број на заболени крвни садови / Number of diseased blood vessels	1,9±0,9
SINTAX score	15,2±7,1

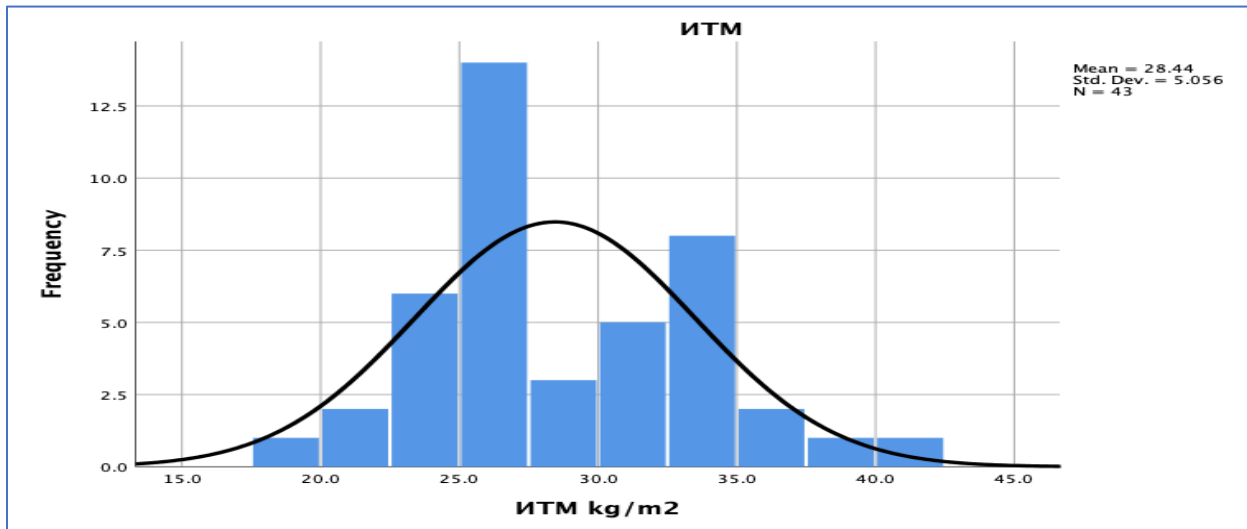
Број на третирани крвни садови / Number of treated blood vessels	0,99±0,33
Кулприт артерија / Culprit artery	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMN</li> <li>• LAD</li> <li>• CX</li> <li>• RCA</li> </ul>	<p style="text-align: right;">4 (2,7%) 70 (46,7%) 22 (14,7%) 54 (36%)</p>
<b>ЛК функционални параметри при индексниот настан / LV functional parameters at index event</b>	
LVEDd (mm)	51,8±5,1
LVESd (mm)	36,4±5,7
EF (%)	52,6±9,4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• EF &lt;40%</li> <li>• Mid-range EF 41-50%</li> <li>• EF &gt;50%</li> </ul>	<p style="text-align: right;">24 (16,1%) 50 (33,6%) 76 (50,3%)</p>
Дијастолна дисфункција / Diastolic dysfunction	51(34%)
Хоспитализација (денови) / Hospitalization (days)	5,2±2,3
Болнички морбидитет / Hospital morbidity	17 (11,3%)
<b>Терапија при испис / Therapy at discharge</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA при испис / ASA at discharge</li> <li>• P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> при испис / P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> at discharge</li> <li>• ББ при испис / BB at discharge</li> <li>• RAAS при испис / RAAS at discharge</li> <li>• MRA при испис / MRA at discharge</li> <li>• Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge</li> </ul>	<p style="text-align: right;">143 (97,3%) 147 (98,6%) 89 (60,5%) 131(89,1%) 38(25,9%) 62(42,2%)</p>
Период на следење (mean/SD) / Follow up period	39,3
Median	44
Време до прв настан / Time to first event	10,5±10,9

*Легенда / Legend: ИТМ – индекс на телесна маса; BMI – body mass index; ХЛП – хиперлипидемија; HLP – hyperlipidemia; ХОЛ – холестерол; Chol – cholesterol; ХТА – артериска хипертензија; HTA – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; MI – myocardial infarction; ЛК дисфункција – левокоморна дисфункција; LV dysfunction – left ventricle dysfunction; ХОББ – хронична опструктивна белодробна болест; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; АСА – ацетилсалицилна киселина; ASA – acetylsalicylic acid; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; ББ – бета блокатори; BB – beta blockers; PCI – percutaneous coronary intervention; CMP isch – ischemic cardiomyopathy; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI – Non ST-segment elevation myocardial infarction; sumSTE – sum of ST-segment elevation in all leads; MAW sc – modified Anderson-Wilkins score; hsTn – high sensitive Troponin; NTproBNP – N-terminal pro B-type natriuretic peptide; ЛЕ – леукоцити; WBC – white blood cells; TG – triglycerides; Chol – cholesterol; HDL-C – high density lipoprotein; LDL-C – low density lipoproteins; Er – erythrocytes; Hgb – haemoglobin; HTC – hematocrit; TP – тромбоцити; PLT – platelets; LMN – left main artery; LAD – left ascending artery; Cx*

– circumflex artery; RCA – right coronary artery; LVEDd – left ventricular end diastolic diameter; LVESd – left ventricular end systolic diameter; EF – ejection fraction; P2y12 - adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonists; MRA - mineralocorticoid receptor antagonists

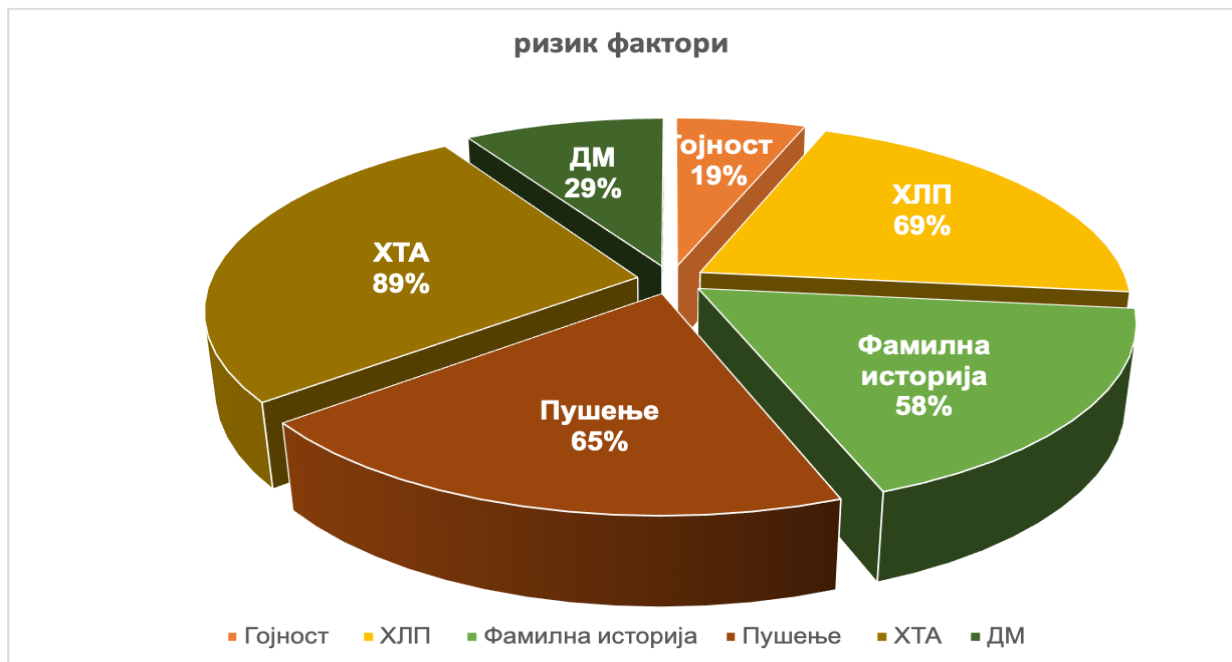


Графикон 1. Дистрибуција на пациентите по возраст  
Graph 1. Patient distribution by age

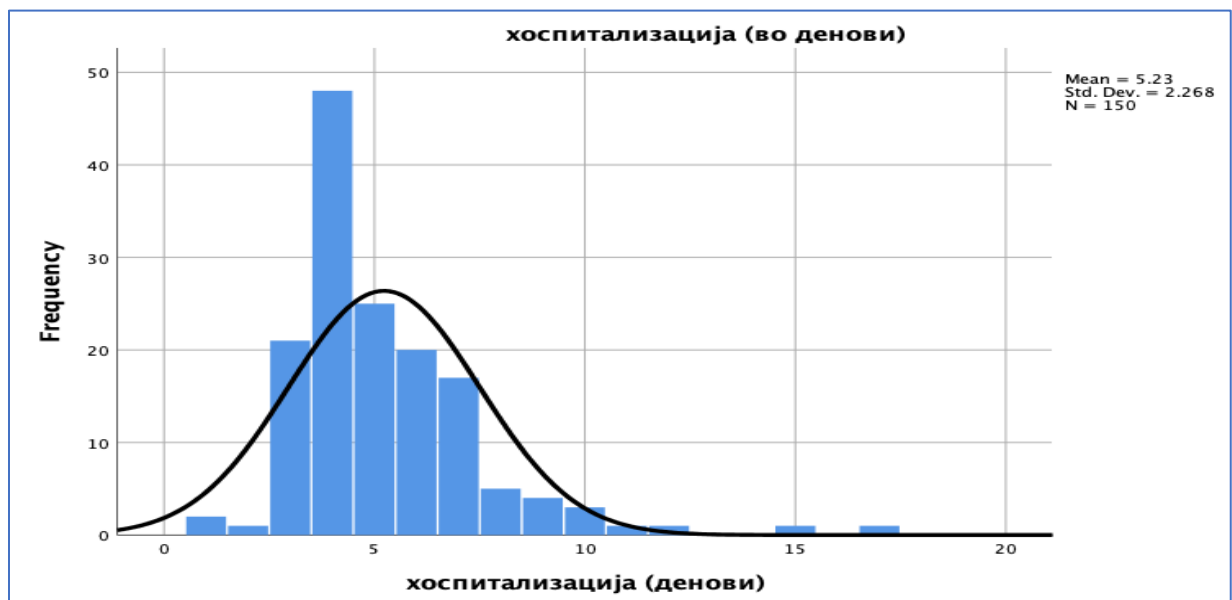


Графикон 2. Дистрибуција на пациентите по ИТМ  
Graph 2. Patient distribution by BMI





Графикон 3. Приказ на оптовареност со ризик фактори кај испитуваната популација  
 Graph 3. Burden of risk factors in study population



Графикон 4. Дистрибуција на пациентите по времетраење на хоспитализацијата  
 Graph 4. Patient distribution according to duration of hospitalization

## 5.2. СЛЕДЕНИ НЕСАКАНИ СРЦЕВИ НАСТАНИ

Во тек на средниот период на следење од 39,3 месеци, (медијана 44) (Графикон 5), кај 70 (46,7%) пациенти беа регистрирани кардиоваскуларни настани. Од нив кај 48 (32%) од пациентите беа регистрирани кумулативно 70 МАСЕ, последователно АКС со потреба од хоспитализација и/или реваскуларизација кај 21 (14%), СС со потреба од хоспитализација кај 19 (12,7%), ЦВИ кај 6 (4%), смртен исход кај 24 (16%), и тоа 11 (7,3%) срцева и 13 (8,7%) несрцева смрт. (Графикон 6). Воедно, кај 28 пациенти е направена реваскуларизација, елективна или заради стабилна АП. Средното време до направена реваскуларизација беше  $13,3 \pm 12,8$  месеци.

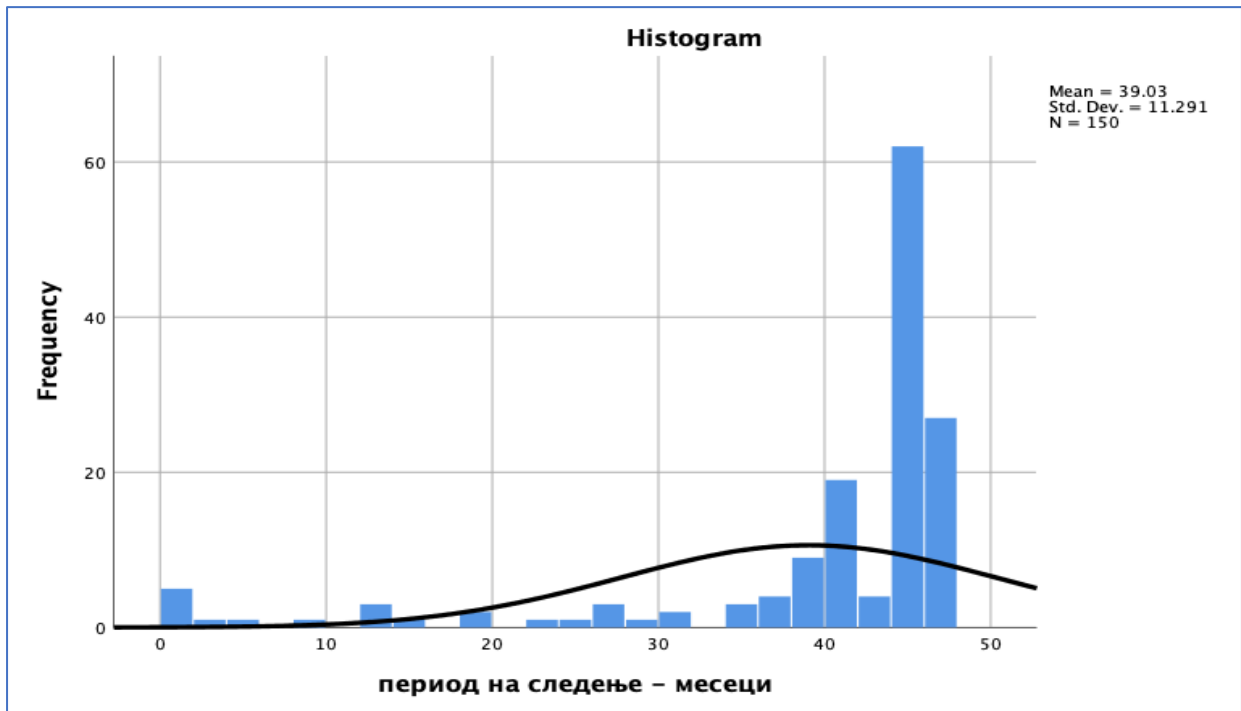
30-дневната смртност беше 3,3% (5 пациенти), додека едногодишната смртност во првата година по ИМ беше 6,1% (9 пациенти). Од вкупниот број на пациенти со несрцева смрт, кај 5 пациенти истата настапила во тек на КОВИД-19 болест, додека кај 4 пациенти во склоп на малигна болест (Табела 2 и Графикон 5, 6 и 7).

Табела 2. Приказ на кардиоваскуларните настани во тек на периодот на следење

Table 2. Cardiovascular events during follow-up period

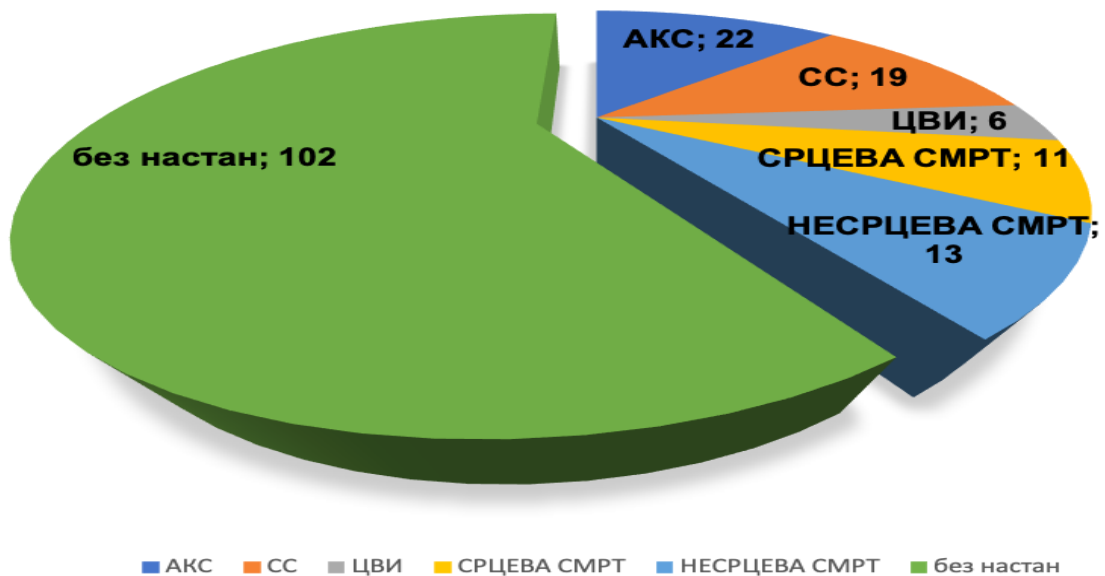
		Време до прв настан / Time to first event	Време до СС / Time to HF	Време до АКС / Time to ACS	Време до ЦВИ / Time to CVI	Време до смрт / Time to death
N		48	19	22	6	24
Mean		11.71	8.68	9.09	7.33	18.96
Median		6.50	5.00	4.50	5.50	19.50
Skewness		1.050	.897	1.757	1.206	.044
Kurtosis		.023	-.514	2.798	1.042	-1.369
Range		40	26	40	18	40
Minimum		1	1	1	1	1
Maximum		41	27	41	19	41
Перцен тили / Percentiles	25	1.00	1.00	1.00	1.75	2.75
	50	6.50	5.00	4.50	5.50	19.50
	75	21.25	16.00	12.00	13.00	29.75

Легенда / Legend: СС – срцева слабост; HF – heart failure; АКС – акутен коронарен синдром; ACS – acute coronary syndrome, ЦВИ – цереброваскуларен инцидент; CVI – cerebrovascular incident

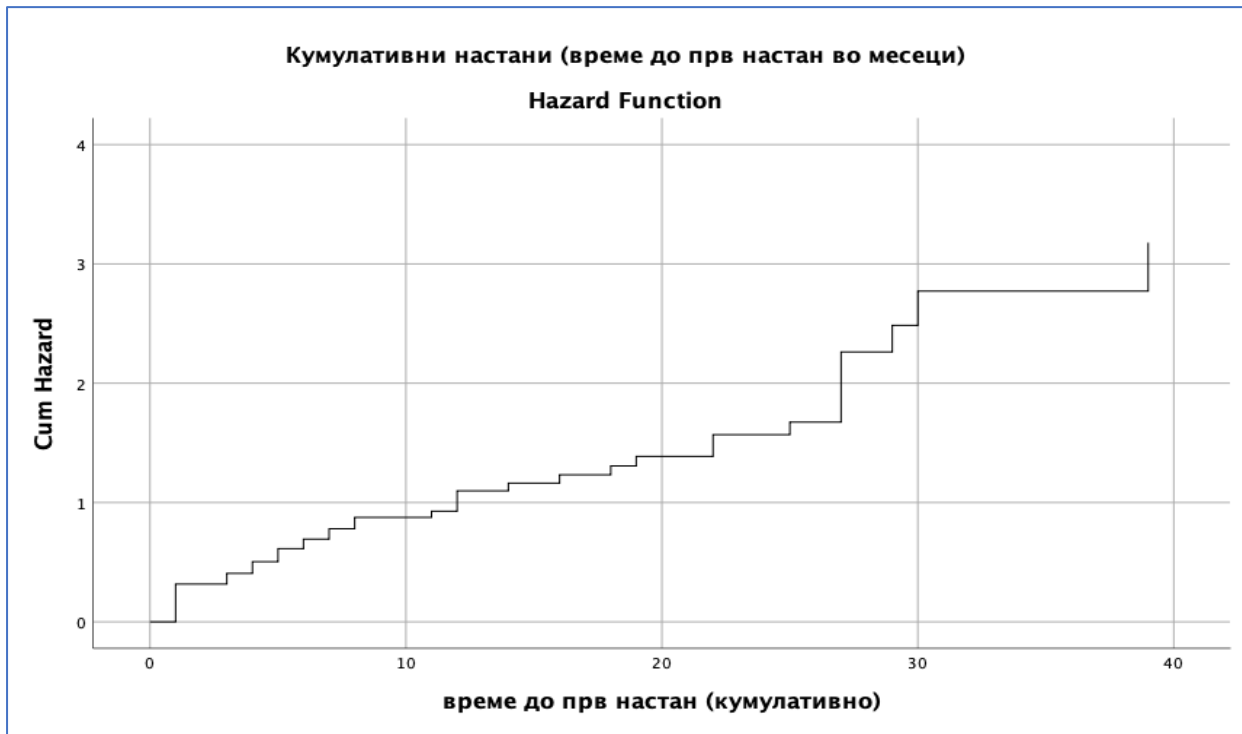


Графикон 5. Дистрибуција на MACE во тек на периодот на следење  
Graph 5. MACE distribution during follow-up period

### Регистрирани КВ настани



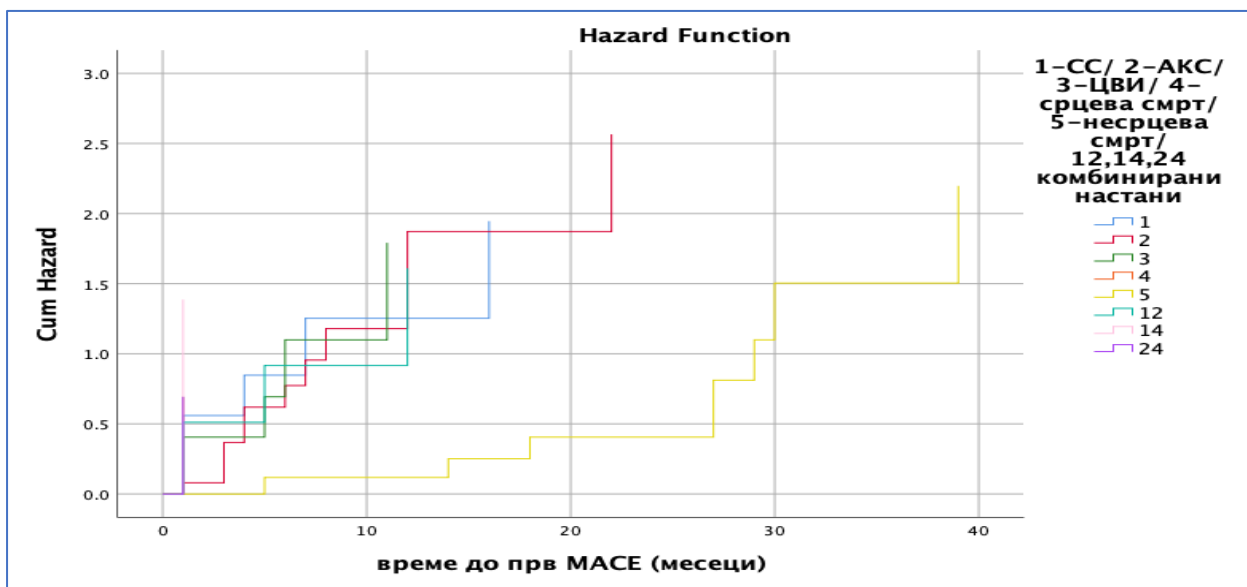
Графикон 6. Приказ на MACE според вид, во апсолутни броеви  
Graph 6. Type of MACE in absolute numbers



Графикон 7. Kaplan-Meier крива на кумулативен хазард во тек на периодот на следење

Graph 7. Kaplan-Meier curve of cumulative hazard in follow-up period

Проценето средно време до прв регистриран мајорен настан (mean) и медијана (median) 11,7 (95% CI 9,4-17,2) и 6,5 (95% CI 1,6-14,3) месеци.



Графикон 8. Kaplan-Meier крива на кумулативен хазард кај 48 пациенти во тек на периодот на следење според вид на MACE

Graph 8. Kaplan-Meier curve of cumulative hazard in 48 patients during follow-up period according MACE type

Од вкупно 150 пациенти со акутен коронарен синдром, кои беа хоспитализирани на Универзитетската клиника за кардиологија во посочениот период, 45 или 30% беа жени и 105 или 70% мажи, на средна возраст од 61 година или од 33 до 92 години (Табела 1 и Графикон 1). Според застапеноста на ризик фактори кај испитувана група на пациенти се добиени следните податоци – средна вредност на ИТМ 28,4 (23,3 – 33,5) што укажува на прекумерна телесна тежина и 30 пациенти или 20% од испитуваната група биле со клиничка гојност (ИТМ >30). Најголем дел од пациентите имале артериска хипертензија, 133 или 88,7%, втор по честота ризик фактор била хиперлипидемијата со вредност на холестерол > 5 mmol/L, која била откриена кај 104 пациенти или 69,3% од испитуваната популација. Следи пушењето цигари, ризик фактор кој се регистрирал кај 98 или 65,3% од пациентите. Кај 87 пациенти или 58% е откриена фамилијарна обременетост за коронарна артериска болест. Во структурата на ризик факторите кај пациентите влегува и дијабетесот со 44 пациенти или 29,3%, ХОББ со 12% или 18 пациенти, анемија кај 11 пациенти или 7,3%, претходен миокарден инфаркт кај 22 пациенти или 14,7% и претходна нарушена функција на левата комора, која е откриена кај 8 пациенти или 5,3% од испитуваната популација. Од фармаколошката анамнеза на пациентите се издвојуваат неколку групи на лекарства кои биле користени пред појава на индексниот настан. Во најголем процент се инхибитори на RAAS, кои биле користени од страна на 100 пациенти или 66,7%, потоа следуваат бета блокатори – 56 пациенти или 37,3% и на последно место АСА, користени од страна на 53 пациенти или 35,3%.

Според некои автори,<sup>150,151</sup> повисоката вредност на ИТМ и гојност се поврзани со зголемен ризик за појава на кардиоваскуларна болест. *Heusch*<sup>152</sup> додава дека гојноста е значаен ризик фактор за појава на миокарден инфаркт. Умерена и тешка гојност е асоцирана со полош исход по епизода на акутен коронарен синдром, со акцент на повисока несрцева смрт, додека морбидната гојност е асоцирана со срцева смрт.<sup>153</sup>

Артериската хипертензија е главен ризик фактор за појава на кардиоваскуларни заболувања како исхемична срцева болест, мозочен удар, миокарден инфаркт, срцева слабост, ненадејна срцева смрт, периферна артериска болест, како и бубрежна слабост, и е главен причинител за прематурна смрт.<sup>154</sup> ХТА е асоцирана со повисока честота на смрт и морбидни

настани за време на кратко- и долгорочна прогресија на АМИ, особено ако се комплицира со левокоморна дисфункција и/или конгестивна срцева слабост.<sup>155</sup> Хиперлипидемијата претставува еден од главните ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања и има главна улога во коронарната артериска болест.<sup>156</sup> Пушењето цигари е ризик фактор за појава на коронарна артериска болест и влијае врз степенот на тежина на истата.<sup>157,158</sup> Активното пушење е асоцирано со полош исход кај пациенти со срцева слабост со редуцирана ежекциона фракција.<sup>159</sup>

Кардиоваскуларните заболувања се главна причина за смрт кај пациенти со дијабетес мелитус (тип 1 и тип 2), со два до четири пати поголем ризик кај пациенти со дијабет<sup>160</sup> отколку кај пациенти без дијабет и постои речиси двапати поголема смртност кај пациенти со дијабет тип 2 во споредба со оние со дијабет тип 1.<sup>161</sup> Според *Einarson*,<sup>162</sup> околу 32,2% од пациенти со дијабет тип 2 се засегнати со кардиоваскуларно заболување и истото е главна причина за смрт кај овие пациенти. Слични заклучоци се објавени во друго истражување од страна на *Strain*.<sup>163</sup>

Од испитуваната популација на пациенти според ЕКГ на прием, 100 или 66,7% имале СТЕМИ, додека 50 пациенти или 33,3% имале НСТЕМИ. Според локализацијата на миокардниот инфаркт, најчест бил МИ на антериорниот ѕид на левата комора со застапеност кај 67 пациенти или 44,7%. Инфаркт на инфериорниот ѕид на левата комора бил дијагностициран кај 40 пациенти или 26,7%, додека инфаркт со повеќе локализации бил откриен кај 43 пациенти или 28,7%. 73 пациенти или 48,7% се презентираа со Q секвела на ЕКГ. Средната вредност на сумата на СТ-сегмент елевација била 2,1 мм со вредности од 0,3 – 3,9 мм. Сумата на СТ-сегмент елевација претставува збирот на СТ-сегмент елевација со сите одводи. Збирот се одредува по претходно договорени алгоритми како збир од елевација на сегментот во одводи V1-6, I и aVL за миокарден инфаркт на антериорниот ѕид и збир од елевација на сегментот во одводите II, III, aVF, V5-6 за неантериорен инфаркт. Сумата на СТ-сегмент елевацијата претставува значаен предиктор за опструкција на коронарен крвен сад, со тоа што збир на елевација >3mm има поголема предикативна вредност.<sup>164,165</sup>

MAW резултатот има средна вредност 2,6 со вредности од 1,6 до 3,6. Самиот резултат се користи за одредување на акутноста на миокардната исхемија кај

пациенти со акутна тромботска оклузија на коронарна артерија, врз база на стандардно 12-канално ЕКГ и вредноста има силна поврзаност со срцевите биомаркери и може да служи како ран маркер за ремоделирање на левата комора.<sup>58</sup>

Според ангиографските карактеристики на испитуваната популација следи дека средниот број на заболени коронарни артерии бил 1,9 (од 1 до 3), средна вредност на SYNTAX била 15,2 со вредности од 8,1 до 22,3, среден број на третирани коронарни артерии 0,99 или 1. При извршување на перкутана коронарна интервенција, кулприт лезија во најголем број од случаите била левата антериорна коронарна артерија со застапеност кај 70 пациенти или 46,7%, по неа следи десната коронарна артерија кај 54 пациенти или 36%. На трето место како кулприт лезија е циркумфлексната коронарна артерија кај 22 пациенти или 14,7%. На последно место по застапеност како кулприт лезија е главната лева коронарна артерија кај 4 пациенти или 2,7%.

Според ехокардиографските параметри за време на индексниот настан пациентите беа поделени на следните подгрупи – пациенти со редуцирана ежекциона фракција (ЕФ<40%) 24 пациенти или 16,1%; пациенти со ЕФ 41-50% (mid-range) 50 или 33,6% и пациенти со сочувана ЕФ>50% 76 или 50,3%. Од сите пациенти 51 или 34% имале дијастолна дисфункција.

Според застапеноста на лекови дадени при испис на пациентите, најголем дел од нив биле со двојна антиромботска терапија (DAPT) со ацетилсалицилна киселина – АСА и аденозин дифосфат рецепторни антагонисти – P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> или 143 пациенти (97,3%) и 147 (98,6%) соодветно. Од останатите лекови во најголем дел се дадени инхибитори на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) кај 131 пациент или 89,1%, потоа следат бета блокатори кај 89 пациенти или 60,5%, диуретици на петелката на Хенле кај 62 пациенти или 42,2% и накрај минералкортикоидни рецепторни антагонисти (MRA) кај 38 пациенти или 25,9%. За време на периодот на следење (Графикон 5) кај 46,7% од пациентите беа регистрирани кардиоваскуларни настани, од кои кај 48 пациенти или 32% беа регистрирани кумулативно 70 несакани кардиоваскуларни настани (MACE) (Графикон 6). Во оваа студија MACE беа дефинирани како: срцева смрт (смрт поради миокарден инфаркт, аритмија или срцева слабост); срцева слабост (ЕФ<40% и присуство на симптоми од II – IV класа според NYHA класификацијата и покрај оптимална медикаментозна терапија); реинфаркт и

мозочен удар кои се случиле по индексниот настан. Несаканите кардиоваскуларни настани беа поделени на акутен коронарен синдром (АКС) со потреба од хоспитализација и/или реваскуларизација кај 21 (14%), срцева слабост (СС) со потреба од хоспитализација кај 19 (12,7%), цереброваскуларен инцидент (ЦВИ) кај 6 (4%), смртен исход кај 24 (16%), и тоа 11 (7,3%) срцева и 13 (8,7%) несрцева смрт (Графикон 6). Според *Poudel et al.*, MACE се едни од најсилните несакани исходи кај пациенти со СТЕМИ, без разлика дали биле подложени на перкутана коронарна интервенција. Инциденцата на MACE варира од 4,2% до 51% без оглед на видот на терапевтски третман, во период на следење до 10 години по индексниот настан.<sup>166</sup> Слични резултати за инциденцата на MACE се покажаа и во нашето испитување. Друго истражување соопштува за висок ризик од MACE во период на хоспитализација и 30 дена по индексниот настан кај пациенти со СТЕМИ.<sup>167</sup> Неодамнешно истражување<sup>168</sup> покажа дека кардиогениот шок и дијабетесот се независни предиктори за MACE кај пациенти кои се подложени на перкутана коронарна интервенција. *Okkonen et al.*<sup>169</sup> ги наведуваат дијабетесот, високиот Charlson индекс и срцевата слабост како најважни ризик фактори за појавата на MACE по прва епизода на акутен коронарен синдром. Во првата година по индексниот настан на пациентите со АКС, 34,4% од нив имале MACE, додека во првите три години процентот се зголемил на 48,4%. Пациентите кои имале реваскуларизација за време на првиот АКС имале помала честота на појава на MACE. Според една рестроспективна студија, пациенти со висок кардиоваскуларен ризик и претходен миокарден инфаркт или мозочен удар покажале многу висок ризик за MACE, без оглед на агресивната медикаментозна терапија. Вкупната честота и честотата во подгрупи за MACE биле највисоки во првите 2 години од индексниот настан со тенденција за опаѓање во понатамошниот период.<sup>170</sup> 30-дневната смртност беше 3,3% (5 пациенти), додека едногодишната смртност во првата година по ИМ беше 6,1% (9 пациенти). Од вкупниот број пациенти со несрцева смрт, кај 5 пациенти истата настапила во тек на КОВИД-19 болест, додека кај 4 пациенти во склоп на малигна болест (Табела 2 и Графикон 5, 6 и 7). Во едно испитување, кое вклучувало 5,832 пациенти, во сооднос на мажи : жени – 2 : 1, 30-дневната смртност по епизода на миокарден инфаркт била 7,99%. Честотата на смрт за време на хоспитализација била значително повисока кај пациентите со СТЕМИ во споредба со НСТЕМИ.<sup>171</sup> Според друго



истражување, жените кои имале прва епизода на СТЕМИ имале слична 30-дневна смртност и компликации во споредба со мажите, но значително пониска честота на 1-годишна смртност.<sup>172</sup> *Samsky et al.* објавиле резултати според кои најголем ризик фактор за 30-дневна смртност кај пациенти со акутен миокарден инфаркт е кардиогениот шок, кој се јавил кај 10% од испитуваните пациенти. Развојот на кардиоген шок по епизода на АМИ бил асоциран со 30-дневната смртност до 40% и 1-годишна смртност од 50%.<sup>173</sup>

Едно големо истражување имало цел да ги истражи 30-дневната смртност и 30-дневната рехоспитализација по епизода на АМИ. Смртноста кај пациенти со АМИ кои биле подложени на ПКИ била 2,8%, додека смртноста кај истите пациенти кои биле подложени на CABG била 2,5% и се намалувала со текот на времето. Рехоспитализацијата по ПКИ била 8,8%, додека по CABG била 11,4%.<sup>174</sup> Во истражувањето на *Cheng et al.* се опишува дека пациентите со акутен миокарден инфаркт, кои имале ниски вредности на LDL и TG и висока Killip класа, имале значително повисока 30-дневна смртност.<sup>175</sup>

Кај 28 пациенти е направена реваскуларизација, елективна или заради стабилна АП. Средното време до направена реваскуларизација беше 13,3±12,8 месеци.

### 5.2.1. ОБЕЛЕЖЈА АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВАТА НА MACE

Споредбената анализа беше направена меѓу пациентите со наспроти пациентите без регистрирани композитни мајорни несакани срцеви настани (MACE) (Табела 3).

Табела 3. Споредбен приказ на обележјата меѓу пациентите со наспроти без MACE

Table 3. Comparative display of patients' characteristics with compared without MACE

Обележје / Characteristic	Вкупно / Total (N / %) 150 (100%)	MACE (+) 48 (32%)	MACE (-) 102 (68%)	Sig (p)
Пол / Gender				
• Жени / female	45 (30%)	16 (35,6%)	29 (64,4%)	ns
• Мажи / male	105 (70%)	26 (29,4%)	79 (70,6%)	
Возраст (години) / Age (years)	60,9±11,9	63,7±9,9	59,6±12,4	0,035
ИТМ / BMI	28,4±5,1	31,2±6,0	27,2±4,3	0,021

Гојност (ИТМ >30) / Obesity (BMI >30)	30 (20%)	8 (19,1%)	22 (20,4%)	ns
ХЛП / HLP	137 (91,3%)	37 (88,1%)	100 (92,6%)	ns
Фамилијарна историја / Family history	87 (58%)	24 (57,1%)	63 (72,4%)	ns
Пушење / Smoking	98 (65,3%)	22 (52,4%)	76 (70,4%)	0,079
ХТА / HTA	133 (88,7%)	38 (90,5%)	95 (95,8%)	ns
ДМ / DM	44 (29,3%)	20 (41,7%)	24 (23,5%)	0,020
Стар МИ / previous MI	22 (14,7%)	8 (19%)	14 (13%)	ns
Преегзистирачка ЛК Дисфункција / Preexisting LV dysfunction	8 (5,3%)	3 (7,1%)	5 (4,6%)	ns
ХОББ / COPD	18 (12%)	6 (14,3%)	12 (11,1%)	ns
Анемија / Anemia	11 (7,3%)	7 (14,6%)	4 (3,9%)	0,029
Употреба на АСА пред индексен настан / Use of ASA before index event	53 (35,3%)	18 (42,9%)	35 (32,4%)	ns
Употреба на RAAS инхибитори пред индексен настан / Use of RAAS before index event	100 (66,7%)	26 (61,9%)	74 (68,5%)	ns
Употреба на ББ пред индексен настан / Use of BB before index event	56 (37,3%)	19(45,2%)	37 (34,3%)	ns
<b>МИ карактеристики / MI characteristics</b>				
МИ локација / MI location				
• антериорен / anterior	60 (40,0%)	16 (38,1%)	44 (40,7%)	ns
• инфериорен / inferior	40 (26,7%)	8 (19%)	32 (29,6%)	
• мултипни локации / multiple locations	50 (33,3%)	18 (42,9%)	32 (29,6%)	
• СТЕМИ / STEMI	100 (66,7%)	28 (66,7%)	72 (66,7%)	ns
• НСТЕМИ / NSTEMI	50 (33,3%)	14 (28,0%)	36 (33,3%)	
Q секвела / Q sequel	73 (48,7%)	19 (45,2%)	54 (50%)	ns
sumSTE (mm)	2,12±1,8	2,14±1,9	2,11±1,7	ns
MAW score	2,6±1,0	2,6±1,1	2,7±1,0	ns
<b>Биохемиски обележја / Biochemical characteristics</b>				
hsTn (Mean)	6769,2±13612,	10013,6±17467	5242,7±1160	0,045
Median	6	,6	0,7	
	842,1	842,1	842,1	
NTproBNP (Mean)	3174,5±5369,7	4602,7±7714,3	2502,4±393	0,025
Median	1201,5	1201,5	7,1	
			1201,5	
WBC (Mean)	11,4±3,4	12,2±3,7	10,9±3,3	0,028
Median (10x10 <sup>6</sup> )	11,0	11,0	11,0	
Stress glycemia (Mean)	9,3±4,6	11,3±4,6	8,6±4,6	0,002
Median	8,1	8,1	8,1	
Без гликорегулација / without	37 (24,7%)	19 (39,6%)	18 (17,7%)	0,008

glicoregulation				
HbA1c (%)	6,3±1,5	6,7±1,9	6,1±1,3	0,041
TG (mmol/L)	1,9±1,3	1,7±1,3	2,0±1,3	ns
Chol (mmol/L)	5,7±1,3	5,9±1,3	5,7±1,3	ns
HDL-C (mmol/L)	1,2±0,3	1,3±0,3	1,2±0,3	ns
LDL-C (mmol/L)	3,5±1,1	3,6±1,1	3,5±1,1	ns
Er (10x10 <sup>9</sup> )	4,8±0,6	4,7±0,6	4,8±0,6	ns
Hgb (g/L)	141,1±17,8	135,9±19,2	143,1±16,8	0,065
HTC (%)	41,4±4,5	40,1±4,7	41,9±4,4	0,041
PLT (10x10 <sup>6</sup> )	247,1±70,4	241,1±64,8	249,1±72,6	ns
BUN (mmol/L)	6,3±3,0	7,7±4,2	5,8±2,0	0,001
Creatinine (Mean)	90,6±37,9	102,7±48,9	85,9±31,8	0,032
Median (µmol/L)	82,0	82,0	82,0	
Sodium (mmol/L)	138,3±3,4	137,2±3,7	138,7±3,2	0,068
Potassium (mmol/L)	4,2±0,5	4,2±0,5	4,1±0,5	ns
<b>Ангиографски обележја / Angiographic characteristics</b>				
Број на заболени крвни садови / No of diseased vessels	1,9±0,9	2,13±0,9	1,75±0,9	0,019
SINTAX score	15,2±7,1	16,8±8,5	14,4±6,5	0,058
Број на третирани крвни садови / No of treated vessels	0,99±0,33	1,00±0,44	0,98±0,27	ns
Кулприт артерија / Culprit artery				
LMN	4 (2,7%)	0	4 (2,7%)	ns
LAD	70 (46,7%)	22 (52,7%)	48 (44,4%)	
CX	22 (14,7%)	6 (14,3%)	16 (14,8%)	
RCA	54 (36%)	14 (33,3%)	40 (37%)	
<b>ЛК функционални параметри при индексниот настан / LV functional parameters at index event</b>				
LVEDd (mm)	51,8±5,1	53,5±5,1	51,1±4,9	0,010
LVESd (mm)	36,4±5,7	39,1±6,4	35,3±5,1	0,001
EF (%)	52,6±9,4	48,9±9,5	54,1±8,9	0,002
EF <40%	24 (16,1%)	14 (29,2%)	10 (9,8%)	0,007
Mid-range EF 41-50%	50 (33,6%)	16 (33,3%)	34 (33,3%)	
EF >50%	76 (50,3%)	18 (37,5%)	58 (56,9%)	
Дијастолна дисфункција / diastolic dysfunction	51(34%)	12 (28,6%)	39 (36,1%)	ns
Хоспитализација (денови) / Hospitalization (days)	5,2±2,3	6,0±2,8	4,9±1,9	0,002
Болнички морбидитет / Hospital morbidity	17 (11,3%)	7 (16,7%)	10 (9,3%)	ns
ASA при испис / ASA at discharge	146 (97,3%)	39 (95,1%)	106 (98,1%)	ns
P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> при испис / P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> at	147 (98,6%)	40 (97,6%)	107 (99,1%)	ns

discharge				
BB при испис / BB at discharge	89 (60,5%)	24 (58,5%)	65 (60,2%)	ns
RAAS при испис / RAAS at discharge	131(89,1%)	35 (85,4%)	96 (88,9%)	ns
MRA при испис / MRA at discharge	38 (25,9%)	13 (31,7%)	25 (23,1%)	ns
Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge	64 (43%)	27 (65,9%)	37 (34,3%)	0,000496
Период на следење (mean/SD) / Follow up period Median	39,3 44	29,4±16,6	42,7±4,6	0,000007
Време до прв настан / Time to first event	10,5±10,9	10,0±10,8	/	

*Легенда / Legend: ИТМ – индекс на телесна маса; BMI – body mass index; HTA – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; MI – myocardial infarction; PCI – percutaneous coronary intervention; CMP isch – ischemic cardiomyopathy; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; ASA – acetylsalicylic acid; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; BB – beta blockers; STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI – Non ST-segment elevation myocardial infarction; sumSTE – sum of ST-segment elevation in all leads; MAW sc – modified Anderson-Wilkins score; hsTn – high sensitive Troponin; NTproBNP - N-terminal pro B-type natriuretic peptide; WBC – white blood cells; TG – triglycerides; Chol – cholesterol; HDL-C – high density lipoprotein; LDL-C – low density lipoproteins; Er – erythrocytes; Hgb – haemoglobin; HTC – hematocrit; PLT – platelets; BUN – blood urea nitrogen; DV – diseased vessels; TV – treated vessels; LMN – left main artery; LAD – left ascending artery; Cx – circumflex artery; RCA – right coronary artery; LV – left ventricle; LVEDd – left ventricular end diastolic diameter; LVEDs – left ventricular end systolic diameter; EF – ejection fraction; P2y12 – adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonists; MRA – mineralocorticoid receptor antagonists; WBC – white blood cells*

Обележјата кои покажаа статистички значајна разлика во дистрибуцијата на вредностите и честотите меѓу пациентите со наспроти пациентите без MACE беа подложени на униваријантна линеарна/логистичка регресиона анализа.

Табела 4. Предиктори на MACE идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација  
Table 4. MACE predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients

Обележје / Characteristic	beta	OR (95% CI) expB	sig	Corr. (r)	sig
Пол (женски) / Gender (female)		1.68 (.79-3,56)	ns (0,179)		ns
Возраст / Age	.159		0,051	.161	0,049
ИТМ / BMI	.365		0,016	.271	ns (0,078)

ДМ / DM		2.32 (1.11-4.84)	0,024	.186	0,023
Анемија / Anemia		4.18 (1.16-15.07)	0,029	.191	0,019
hscTn	.164		0,045		ns
NT-proBNP	.183		0,025		ns
Стрес гликемија / Stress glycemia	.251		0,002	.214**	0,001
Без гликорегулација / No glycoregulation		3.06 (1.42-6.61)	0,004	.241**	0,003
HbA1c (%)	.167		0,041		ns
Hgb (g/L)	-.175		0,065		ns
HTC (%)	-.167		0,041	-.143	0,080
Уреа / Urea	.258		0,001	.194	0,017
Креатинин / Creatinine	.175		0,032	.179	0,028
Натриум / Sodium	-.149		0,068		ns
ЛККДд (mm) / LVEDd (mm)	.182		0,026	.186	0,022
ЛККСд (mm) / LVESd (mm)	.244		0,003	.222**	0,006
EF (%)	-.285		0,000406	-.263**	0,001
EF>50% (indicator)			0,010	-.229**	0,005
EF <40%		4,51 (1.71-11,88)	0,002		
Mildly reduced EF (41-50%)		1.51 (0.68-3.35)	0,305		
EF <50%		2.07 (1,03-4,19)	0,042	.168	0,041
Број на заболени крвни садови / No of diseased vessels	.191		0,019	.196	0,016
SINTAX score	.155		0,068		ns
Хоспитализација (денови) / Hospitalization (days)	.259		0,001	.209	0,010
Болнички морбидитет / Hospital morbidity		1.57 (.56-4,42)	ns (0,392)	.105	ns
Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge		4.67 (2.22-9.80)	0,001	.285**	0,000048

*Легенда / Legend: ИТМ – индекс на телесна маса; BMI – body mass index; ДМ-дијабетес / DM – Diabetes mellitus; hscTn – високосензитивен тропонин; NTpro-BNP - N-terminal pro b-type натриуретичен пептид / natriuretic peptide; HbA1c – гликолизирани хемоглобин / glycolyzed hemoglobin; Hgb – хемоглобин / hemoglobin; HTC – хематокрит / hematocrit; ЛКЕДд – левокоморна крајно-дијастолен дијаметар; LVEDd – left ventricle end – diastolic diameter; ЛКЕСд – левокоморна крајно-систолен дијаметар; LVESd – left ventricle end-systolic diameter; EF – ejection fraction*

*\*\*-значајност на ниво од 0,001*

Споредбената анализа меѓу пациентите со наспроти пациенти без регистрирани композитни мајорни несакани срцеви настани (MACE) покажа статистичка значајност за следните обележја: возраст на пациентите (63,7±9,9

vs 59,6±12,4; p<0,035), ИТМ – индекс на телесна маса (31,2±6,0 vs 27,2±4,3; p<0,021), ДМ – дијабетес (20 - 41,7% vs 24 - 23,5%; p<0,020), анемија (7 - 14,6% vs 4 - 3,9%; p<0,029), hsTn (високосензитивен тропонин (10013,6±17467,6 vs 5242,7±11600,7; p<0,045), NT-proBNP (4602,7±7714,3 vs 2502,4±3937,1; p<0,025), WBC – леукоцити 12,2±3,7 vs 10,9±3,3; p<0,028), Stress glycemia (11,3±4,6 vs 8,6±4,6; p<0,002), непостигната гликорегулација (19 - 39,6% vs 18 - 17,7%; p<0,008), HbA1c – гликолизирани хемоглобин (6,7±1,9 vs 6,1±1,3; p<0,041), HCT – хематокрит (40,1±4,7 vs 41,9±4,4; p<0,041), уреа во серум (7,7±4,2 vs 5,8±2,0; p<0,001), креатинин во серум 102,7±48,9 vs 85,9±31,8; p<0,032), број на заболени крвни садови (2,13±0,9 vs 1,75±0,9; p<0,019), LVEDd (53,5±5,1 vs 51,1±4,9; p<0,010), LVESd (39,1±6,4 vs 35,3±5,1; p<0,001), EF - 48,9±9,5 vs 54,1±8,9; p<0,002), EF<40% (14 – 29,2% vs 10 – 9,8%; p<0,007), EF 41-50% Mid-range (16 – 33,3% vs 34 – 33,3%, p<0,007), EF>50% (18 – 37,5 vs 58 – 56,9%; p<0,007), хоспитализација – денови (6,0±2,8 vs 4,9±1,9; p<0,002), Loop (јамка на Хенле) диуретици (27-65,9% vs 37-34,3%; p<0,000496).

Статистички значајните обележја беа споредени во униваријантна анализа / логистички регресиона и како предиктори на MACE се покажаа: возраст, дијабетес, стрес гликемија, пациенти со лоша гликорегулација, уреа, креатинин, крајно дијастолен дијаметар на лева комора, крајно систолен дијаметар на лева комора, EF, левокоморна систолна функција/дисфункција, број на заболени крвни садови, должина на хоспитализација и користење на диуретици за време на хоспитализација.

*Fam et al.*<sup>176</sup> во своето истражување меѓу пациенти на дијализа, кои биле подложени на перкутана коронарна интервенција поради миокарден инфаркт, покажале дека возраста, дијабетесот и ЛКЕФ се независни предиктори за MACE во период од две години од индексниот настан. Во друго истражување, кое ги следело 5-годишните исходи и појава на MACE кај дијабетичари со повеќесадовна болест и кои биле подложени на ПКИ или аорто-коронарна байпас операција, се докажало дека пациентите со дијабетес кои биле подложени на ПКИ имале поголема стапка на MACE.<sup>177</sup> Пациенти со дијабетес, кои имале оптимална гликорегулација за време на хоспитализација поради миокарден инфаркт имале подобра прогноза и помала честота на појава на MACE во наредните 3 години од индексниот настан.<sup>178</sup>

*Cinar et al.*<sup>179</sup> во нивната студија за стрес хипергликемијата кај пациенти со акутен миокарден инфаркт укажуваат дека истата е поврзана со рана интрахоспитална смртност. Друго истражување<sup>180</sup> соопштува слични резултати кај пациенти со акутен миокарден инфаркт и хипергликемија на прием, со позитивен линеарен сооднос помеѓу гликемијата и интрахоспиталниот и севкупен морталитет по епизода на АМИ. Во друго истражување за 1-годишна смртност кај пациенти, дијабетичари и недијабетичари со прележан миокарден инфаркт, како независни предиктори за појава на MACE се издвоиле HbA1c, сооднос гликемија со HbA1c и стрес хипергликемијата, со тоа што стрес гликемијата бил најсилниот независен предиктор за 1-годишна смртност и кај дијабетичари и кај недијабетичари со прележан СТЕМИ, додека гликемијата се покажала како најдобар предиктор за пациенти со НСТЕМИ.<sup>181</sup> *Capes et al.*<sup>182</sup> исто така објавуваат дека стрес хипергликемијата во услови на миокарден инфаркт води до зголемен ризик од појава на интрахоспитална смртност независно од присуството на дијабетес, како и зголемен ризик од појава на конгестивна срцева слабост или кардиоген шок кај пациенти без дијабетес.

*Zhu Y et al.*<sup>183</sup> во нивното испитување за оцена на краткорочна прогноза на уреа во серум (*BUN*) кај пациенти со кардиоген шок како компликација на акутен миокарден инфаркт укажуваат дека вредности на уреа >8,95 mmol/L биле асоцирани со зголемена честота на краткорочна смртност и MACE. Прогностичката вредност на BUN се покажала супериорна во однос на другите ренални маркери и компарирачка со останатите традиционални срцеви маркери. Во друго истражување,<sup>184</sup> кое имало цел превенција на MACE по епизода на миокарден инфаркт, идентификувани се повеќе предиктори со различна застапеност според полот: кај жени предиктори за MACE се покажале гликемија, креатинин, хемоглобин, возраст и BNP, додека кај мажите предикторна вредност имале калиум, гликемија, уреа и креатинин во серум, хематокрит, број на леукоцити и BNP. Периодот на следење бил од 1 до 3 години по индексниот настан. Во други истражувања исто така е потврдена предикторната улога за појава на MACE на серумските уреа и креатинин.<sup>111,113-</sup>

116

Постојат многу научни трудови и истражувања кои ја потврдуваат силната прогностичка улога за MACE на ехокардиографските параметри кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Во нив се вклучени: левокоморната ежекциона

фракција, крајносистолниот и крајнодијастолниот дијаметар, левокоморната дисфункција.<sup>124-127,185</sup>

Поголемата распространетост на атеросклеротичната коронарна болест води до поголем ризик за појава на MACE. *Miao B et al.*<sup>186</sup> во нивното истражување откриле дека честотата на MACE во период од 1 до 4 години по епизода на миокарден инфаркт зависи од бројот на заболените крвни садови, при што колку поголем број на атеросклеротични крвни садови, толку честотата на MACE била повисока. Според друго истражување,<sup>187</sup> пациенти со повеќесадовна коронарна болест имаа поголем ризик од појава на MACE по акутен миокарден инфаркт. Поголемиот дел од MACE настаните во испитуваната популација се случиле во првите 90 дена по индексниот настан за време на првата година на следење. Пациентите со дополнителни ризик фактори имале три пати поголема честота за појава на MACE. Повеќесадовната коронарна болест заедно со имплантација на стент, имплантација на стент и гломеруларна филтрација се идентификувани како независни предиктори на MACE кај пациенти хоспитализирани за акутен миокарден инфаркт, во рамки на тригодишен период на следење.<sup>188</sup> Хоспитализација поради АМИ изразена во денови се појавува како предиктор за појава на MACE. Слично на нашето истражување, во однос на денови на хоспитализација поради миокарден инфаркт и нивната поврзаност со MACE, *Roque et al.*<sup>189</sup> соопштуваат податоци дека должината на хоспитализација има можна правопрпорционална зависност со појавата на MACE. Пациентите со подолг престој во болница поради АМИ имале поголема честота од појава на MACE. Друго истражување<sup>190</sup> вели дека кај пациенти хоспитализирани поради АМИ, со краток (<3 дена) и среден престој (3-5 дена) во болнички услови, нема разлика во 30-дневната смртност или појавата на MACE, додека кај пациентите со подолг болнички престој (>5 дена) имале поголема честота на смртност и MACE.

Користењето на диуретици на петелката на Хенле за време на хоспитализација поради акутен миокарден инфаркт води до зголемен ризик (до три пати<sup>105</sup>) за појава на MACE. Слични податоци соопштуваат и *Cooper et al.*,<sup>191</sup> според кои користењето на диуретици (главно loop диуретици) кај пациенти кои имаат левокоморна систолна дисфункција создава многу голем ризик за појава на MACE, поточно фатални аритмии, додека останатите групи на диуретици не



влијаат врз нивната појава. Препишување на диуретици при испис од болница кај пациенти по епизода на миокарден инфаркт е поврзано со зголемен ризик од 5-годишна смртност.<sup>192</sup>

Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 22 обележја, на чекор 15, во моделот останаа 9 обележја, од кои пет со одлики на независни предиктори: времетраење на хоспитализација во тек на индексниот настан, број на заболени КА, ЛК крајно-систолен дијаметар, примање на loop диуретици при испис и натриуретичниот пептид и неможноста да се постигне добра гликорегулација (Chi square 36,359 (p=0,041 на првиот чекор до 0,015 на чекор 15)) (види Табела 5 и Графикон 9).

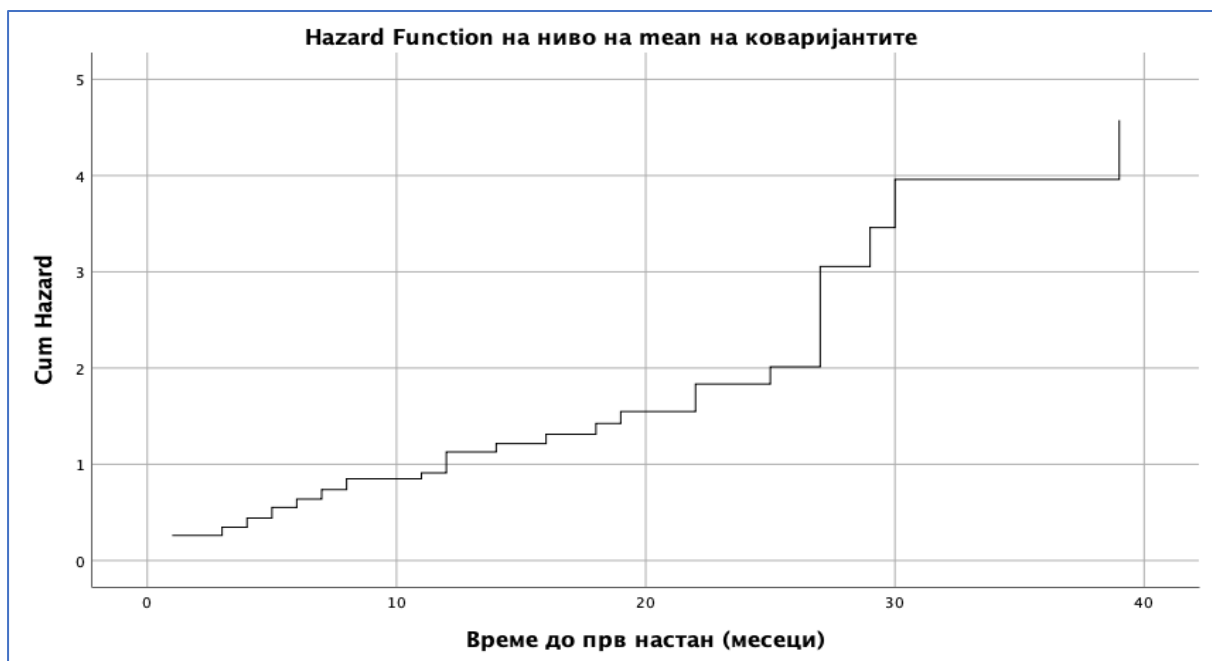
Табела 5. Независни обележја на MACE идентификувани со мултиваријантна анализа (Cox-ова регресиона анализа)

Table 5. Independent characteristics of MACE identified with multivariate analysis (Cox regression analysis)

Step		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
1	age	-.019	.585	.444	.981	.934	1.031
1	HospitalisationDays Хоспитализација (денови)	.299	6.500	.011	1.349	1.072	1.698
	DMno0/oral1/insulin2 DM 0 – нема, DMoral 1 – орална терапија/ DM2insulin2 – инсулинска терапија	-.404	.337	.562	.667	.170	2.615
	Hgb<130males/<120females Хемоглобин<130 мажи, <120 жени	-.631	.657	.418	.532	.116	2.448
	No Diseased vessels број на заболени коронарни артерии	1.008	5.457	.019	2.741	1.176	6.387
	SINTAX	-.073	1.792	.181	.930	.836	1.034
	hscTn (ng/l) високосензитивен тропонин	.000	4.381	.036	1.000	1.000	1.000

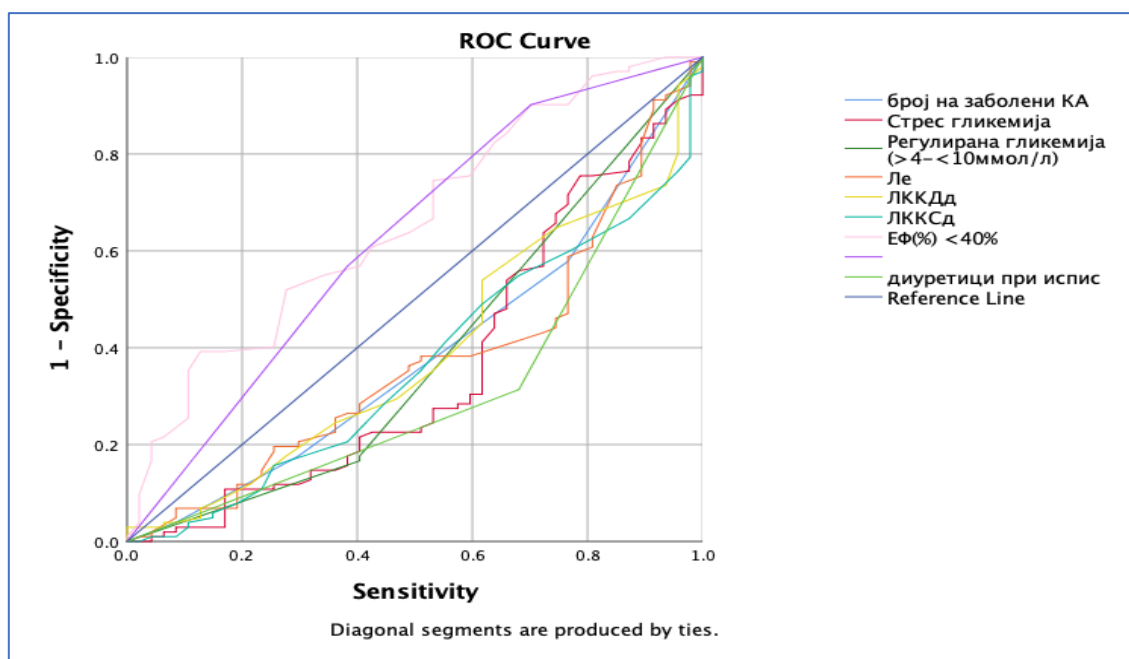
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	11.195	.001	1.000	1.000	1.000
	GL at admission	.053	.863	.353	1.055	.943	1.180
	Гликемија на прием						
	GI<4mmol/L1/GI4-10mmol/L0/GI>10mmol/L	1.572	3.666	.056	4.818	.964	24.09 1
	2						
	HbA1C / Гликолизиран хемоглобин	-.522	5.966	.015	.593	.390	.902
	Hgb (g/L) хемоглобин	-.039	2.543	.111	.962	.917	1.009
	Hct (%)	.156	3.697	.055	1.169	.997	1.371
	Хематокрит						
	WBC/леукоцити	.064	.734	.392	1.066	.921	1.233
	Urea (mmol/L) / уреа	.043	.390	.532	1.044	.913	1.193
	Kreatinin (mikromol/L)	-.006	.805	.370	.994	.981	1.007
	Креатинин						
	Sodium / Натриум	.091	2.870	.090	1.096	.986	1.218
	LVEDdfirst (mm) / ЛК крајнодијастолен дијаметар (mm)	.078	1.734	.188	1.081	.963	1.214
	LVESdfirst (mm)/ ЛК крајносистолен дијаметар (mm)	-.167	8.459	.004	.847	.757	.947
	EFfirst (%) / Ежекциона фракција (%)	-.043	.463	.496	.957	.845	1.085
	EF >50%		4.394	.111			
	EF<40%	1.295	1.811	.178	3.652	.554	24.08 5
	EF40-50%	.362	.077	.782	1.436	.111	18.64 1
	Diuretic at discharge / диуретици при испис	-1.064	5.389	.020	.345	.140	.847
Step 15	HospitalisationDays	.216	5.066	<b>.024</b>	1.242	1.028	1.499
	Хоспитализација (денови)						
	No Diseased vessels	.411	5.460	<b>.019</b>	1.509	1.069	2.130
	број на заболени коронарни артерии						
	hsTn (ng/l) / високосензитивен тропонин	.000	3.458	.063	1.000	1.000	1.000
	NtproBNP (pg/ml)	.000	7.892	<b>.005</b>	1.000	1.000	1.000

Gl<4mmol/L1/Gl4-10mmol/L0/Gl>10mmol/L2 / Гликемија	1.034	5.423	<b>.020</b>	2.811	1.178	6.710
HbA1C / гликолизирани хемоглобин	-.168	2.241	.134	.846	.679	1.053
Sodium / натриум	.069	2.378	.123	1.071	.982	1.169
LVESdfirst (mm)/ ЛК крајносистолни дијаметар (mm)	-.098	8.884	<b>.003</b>	.907	.851	.967
Diuretic at discharge / диуретици при испус	-.677	3.375	.066	.508	.247	1.046



Графикон 9. Cox regression – време до прв MACE настан

Graph 9. Cox regression – time to first MACE event



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
Број на заболени КА / No of diseased CA	.614	.049	.025	.518	.711
Стрес гликемија / Stress glycemia	.639	.051	.007	.539	.738
Глико-контрола / Glicoregulation	.616	.052	.023	.515	.717
WBC	.626	.049	.014	.530	.722
LVEDd (мм)	.611	.049	.029	.516	.707
LVESd (мм)	.636	.048	.008	.543	.729
EF (%)	.342	.047	.002	.249	.435
EF (категориска) / (category)	.373	.051	.013	.273	.473
Диуретик при испис / Diuretics at discharge	.684	.048	.000	.590	.777

Графикон 10. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за MACE

Graph 10. ROC curve for discriminatory function of different characteristics of MACE

Беше направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за несакани срцеви настани. Статистички значајни дискриминаторни функции за MACE покажаа: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.614,  $p=0,025$ ), стрес гликемија (AUC 0.639,  $p=0,007$ ),

гликорегулација (AUC 0.616,  $p=0,023$ ), број на леукоцити (AUC 0.626,  $p=0,014$ ), левокоморен крајно-дијастолен и крајно-систолен дијаметар (AUC 0.611 и 0.636,  $p=0,029$  и  $p=0,008$  соодветно), користење на loop диуретици за време на индексен настан (AUC 0.684,  $p<0,001$ ).

Од моделот на мултиваријантна анализа за појава на MACE, како независни предиктори се покажаа: времетраење на хоспитализација во тек на индексниот настан, број на заболени коронарни артерии, ЛК крајно-систолен дијаметар, примање на loop диуретици при испис од болница, NT-proBNP и неможноста за оптимална гликорегулација. Резултатите од нашата мултиваријантна анализа се слични со горенаведените резултати во литературата.

Постојат многу истражувања за предикторната улога на NT-proBNP во појавата на MACE. *Somuncu et al.*<sup>193</sup> го анализирале групниот ефект на срцевите биомаркери за предикција на MACE. Авторите, слично на нашата студија, откриле дека маркерите за миокардна повреда не можат да се користат како предиктори за MACE; но, маркерите за миокарден стрес и инфламаторните маркери се покажале како независни предиктори за MACE. Во неодамна објавена студија<sup>194</sup> за поврзаноста на NT-proBNP и појава на MACE во период од 12 месеци по епизода на НСТЕМИ се заклучува дека NT-proBNP претставува долгорочен прогностички биомаркер за висок ризик од MACE во првите 12 месеци по НСТЕМИ, особено кај постари пациенти и оние со редуцирана левокоморна ежекциона фракција. Една студија,<sup>195</sup> која имала цел да ја открие асоцијацијата помеѓу инфламацијата, натриуретични пептиди и инциденца од срцева слабост кај постари пациенти, сугерира дека зголемени нивоа на NT-proBNP се асоцирани со маркери за инфламација и ризикот од појава на срцева слабост. Според *Oleynikov et al.*<sup>196</sup> зголемени нивоа на NT-proBNP се прогностички за прогресија на срцева слабост кај пациенти кои преживеале епизода на СТЕМИ. Друга студија,<sup>197</sup> направена кај пациенти кои преживеале СТЕМИ и биле подложени на перкутана коронарна интервенција, индицира дека нивоата на натриуретични пептиди, заедно со постара возраст (>80 год), Killip класа >II и ИТМ се независни предиктори за појава на MACE кај тие пациенти. Во труд објавен од *Chen et al.*,<sup>57</sup> каде се испитувани срцеви биомаркери за повреда, стрес и инфламација и нивната предикторна моќ за MACE, се покажало дека hscTn ја губи својата статистичка значајност, додека

NT-proBNP и бројот на леукоцити остануваат како предиктори за појава на MACE, при што NT-proBNP се покажал како најсилен предиктор.

### 5.2.2. ОБЕЛЕЖЈА АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА СРЦЕВА СЛАБОСТ (СС)

Карактеристиките на испитуваната популација беа подложени на униваријантна анализа и коефициенти на корелација со цел да се идентификуваат предикторите за појава на срцева слабост по епизода на миокарден инфаркт (Табела 6).

Табела 6. Предиктори на СС идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација

Table 6. HF predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients

Обележје	beta	OR (95% CI) expB	sig	Corr. (r)	sig
Анемија / Anemia		7,44 (.2.01-27.55)	<b>0,003</b>	.289	0,000
Број на заболени КА / No of diseased CA	.231		<b>0,005</b>	.223**	0,006
SINTAX score	.228		<b>0,005</b>	.166	0,042
hscTn (pg/ml)	.269		<b>0,001</b>	.284	0,000
hscTn (median) 842 (pg/ml)		2,41 (.86-6,73)	ns (0,093)		
NT-proBNP (pg/ml)	.234		<b>0,004</b>	.241	0,003
NT-proBNP (median 1201pg.ml)		3,21 (1,09-9,44)	<b>0,034</b>	.167	0,041
Глико-контрола / Glicoregulation		1,62 (.98-2,68)	<b>0,050</b>	.175	0,035
WBC	.165		<b>0,043</b>	.187	0,022
Уреа / Urea	.246		<b>0,002</b>	.220	0,007
ЛККДд (mm) / LVEDd	.220		<b>0,007</b>	.214	0,009
ЛККСд (mm) / LVESd	.295		<b>0,000245</b>	.295**	0,0002 45
EF (%)	-.220		<b>0,007</b>	-.211	0,010
EF >50% (индикатор) EF <40%		4,80 (1.43-16,15)	<b>0,035</b>	-.202	0,013
Лесно намалена EF (41-50%) / mid-range EF		1.59 (0.48-5.24)	<b>ns</b>		
Дијастолна дисфункција / Diastolic dysfunction		.32 (.09-1.17)	0,085		
Хоспитализација (денови) / Hospitalization (days)	.432		<b>0,00006</b>	.423**	0,0000 5

Болнички морбидитет / Hospital morbidity		2.42 (.70-8.39)	ns (0,163)		ns
Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge		4,08 (1.37-12.12)	<b>0,011</b>	-.219	0,007

*Легенда / Legend: КА – коронарна артерија; СА – coronary artery; hscTn – високо-сензитивен тропонин / high sensitive troponin; NTpro-BNP – N-terminal pro B-type натриуретичен пептид / natriuretic peptide; ЛКЕДд-левокоморна крајно-дијастолна дијаметар; LVEDd – left ventricle end-diastolic diameter; ЛКЕСд-левокоморна крајно-систолен дијаметар; LVESd – left ventricle end-systolic diameter; EF – Ejection Fraction*

\*\*-значајност на ниво од 0,001

Униваријантната анализа ги покажа следните обележја како независни предиктори на срцева слабост: анемија при индексен настан, број на заболени коронарни артерии, SINTAX вредност, кардијални биомаркери: тропонин и натриуретичен пептид, број на леукоцити при индексен настан, уреа, левокоморен краен-систолен и дијастолен дијаметар, ЕФ и степен на редукција на ЕФ при индексен настан, денови на хоспитализација при индексен настан и користење на loop диуретици при испис од болничко лекување.

Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 14 обележја, на чекор 7, во моделот останаа 8 обележја од кои шест со одлики на независни предиктори: присуство на анемија при индексниот настан, степен на распространетост на КАБ, кардијалните биомаркери: тропонин и натриуретичен пептид, број на леукоцити при индексниот настан и степенот на редукција на ЕФ како категориско обележје (ЕФ <40% при индексниот настан) (Chi square 32,868 (p=0,005 на првиот чекор до 0,000332 на чекор 7) (види Табела 7 и Графикон 10).

Табела 7. Независни обележја на СС идентификувани со мултиваријантна анализа (Cox-ова регресиона анализа)

Table 7. Independent characteristics of HF identified with multivariate analysis (Cox regression analysis)

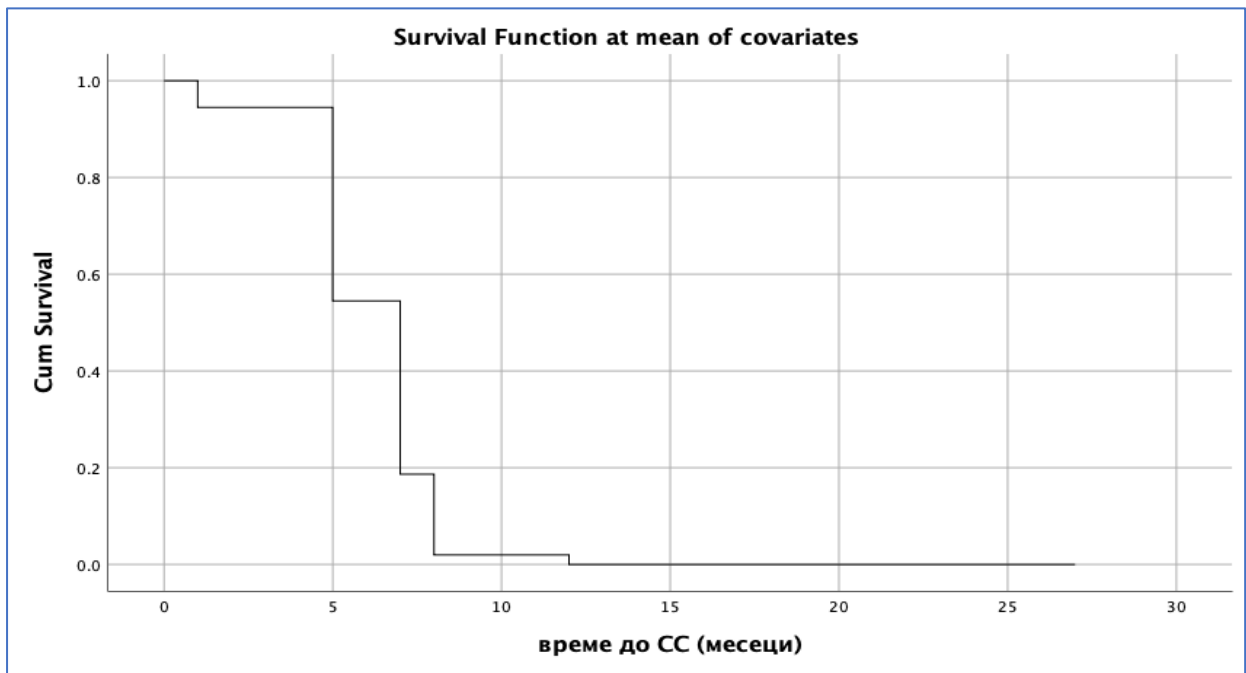
	B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI for Exp(B)		
					Lower	Upper	
Step 1	Анемија	4.101	4.960	.026	60.42	1.64	2231.44
	Број на заболени КА / No of diseased CA	2.619	2.201	.138	13.72	.43	436.46

	SINTAX скор	-.099	.329	.566	.91	.65	1.27
	hsTn (ng/l)	.000	5.245	.022	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	1.669	.196	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP >1201 (median)	6.151	3.996	.046	469.11	1.13	195129.21
	Глико-контрола / Glicoregulation	1.978	.779	.378	7.23	.09	585.08
	WBC	.731	6.317	.012	2.08	1.17	3.67
	Urea (mmol/l)	.562	3.834	.050	1.76	.99	3.08
	LVEDd (мм)	-.145	.297	.586	.86	.51	1.46
	LVESd (мм)	.212	.596	.440	1.24	.72	2.12
	EF (%)	.021	.007	.932	1.02	.63	1.66
	EF категориска / category		6.803	.033			
	EF 40%-50%	-4.621	1.421	.233	.010	.00	19.62
	EF <40%	9.094	4.314	.038	8905.08	1.67	4748978.55
	Диуретик при испис / Diuretic at discharge	-.786	.171	.680	.45	.01	19.03
Step 7	Анемија / Anemia	3.686	6.527	<b>.011</b>	39.89	2.36	674.81
	Број на заболени КА / No of diseased CA	1.212	5.178	<b>.023</b>	3.36	1.18	9.55
	hsTn (ng/l)	.000	8.075	<b>.004</b>	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	7.184	<b>.007</b>	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP >1201(median)	6.235	6.648	<b>.010</b>	510.35	4.46	58385.16
	WBC	.622	6.501	<b>.011</b>	1.86	1.15	3.01
	Urea (mmol/l)	.391	3.660	.056	1.48	.99	2.21
	EF категориска / category		7.052	<b>.029</b>			
	EF 40%-50%	-3.319	4.491	<b>.034</b>	.04	.00	.78
	EF <40%	8.168	3.976	<b>.046</b>	3525.46	1.15	1081323.01

Легенда / Legend; КА – коронарна артерија; СА – coronary artery; hscTn – високосензитивен тропонин / high sensitive troponin; NTpro-BNP – N-terminal pro B-type натриуретичен пептид / natriuretic peptide; ЛКЕДд-левокоморна крајно-дијастолен дијаметар; LVEDd – left ventricle end-diastolic diameter;

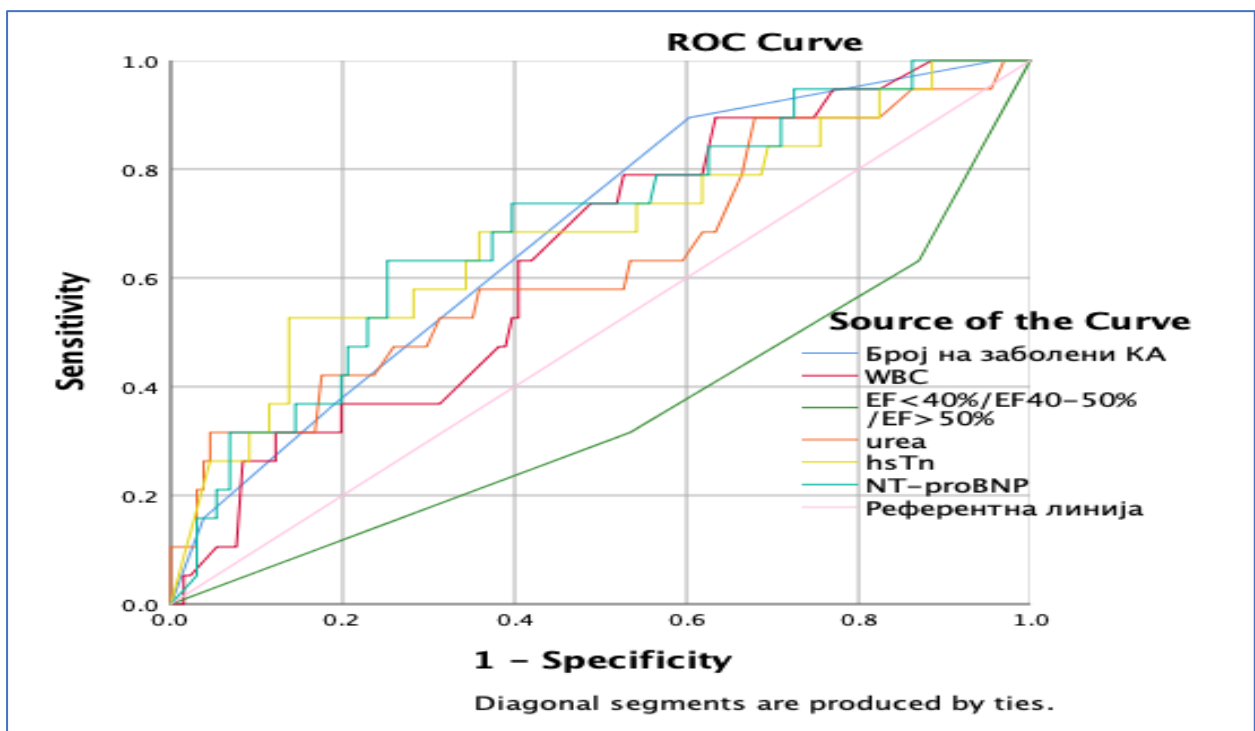


ЛКЕСд-левокоморна крајно-систолен дијаметар; LVESd – left ventricle end-systolic diameter; EF – Ejection Fraction



Графикон 11. Cox regression – време до прва епизода на СС која побарува хоспитализација

Graph 11. Cox regression – time to first episode of HF which requires hospitalization



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
Број на заболени КА	.682	.061	.011	.562	.801
WBC	.642	.062	.046	.519	.764
EF<40%/EF40-50%/EF>50%	.349	.072	.034	.209	.490
Urea (mmol/l)	.633	.074	.062	.487	.778
hsTn (ng/l)	.682	.071	.010	.543	.822
NTproBNP (pg/ml)	.694	.064	.006	.568	.821

Графикон 12. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за СС

Graph 12. ROC curve for discriminatory function of different characteristics for HF

Беше направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за срцева слабост. Статистички значајни дискриминаторни функции за срцева слабост покажаа: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.682,  $p=0,011$ ), број на леукоцити (AUC 0.642,  $p=0,046$ ), високосензитивен тропонин – hsTn (AUC 0.682,  $p=0,010$ ), натриуретичен пептид – NT-proBNP (AUC 0.694,  $p=0,006$ ).

Во истражувањето на *Sabah et al.*,<sup>198</sup> каде се истражувала поврзаноста на анемијата со појава и влошување на срцева слабост, се покажало дека анемијата е независен маркер за повисока инциденца на влошување на срцевата слабост. Во друго истражување<sup>199</sup> анемијата се посочува како значаен фактор за исхемична срцева болест, срцева слабост, нарушувања на ритам и повисока стапка на смртност. Според *Vlagopoulos et al.*,<sup>200</sup> кај пациенти со дијабетес, анемијата е примарен ризик фактор за кардиоваскуларни заболувања и смртност, особено кај оние пациенти кои имаат и хронична бубрежна инсуфициенција. *Silverberg*<sup>201</sup> соопштува дека анемијата го зголемува ризикот од смрт, хоспитализација и морбидни настани кај пациенти без претходно позната коронарна болест, кај пациенти со хронична бубрежна слабост, кај пациенти со конгестивна срцева слабост и кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Кај овие пациенти, присуството на анемија води до два пати поголеми инциденци на смртност, хоспитализација и морбидитет. Во *CADILLAC* студијата,<sup>202</sup> анемијата за време на индексен настан кај пациенти со акутен миокарден инфаркт, кои биле подложени на перкутана коронарна

интервенција е чест наод и е силно поврзана со несакани настани и зголемена смртност. Слични наоди објавува и Colombo,<sup>203</sup> каде анемијата е докажана дека силно влијае врз долгорочното преживување по епизода на акутен миокарден инфаркт. Анемијата високо превладува во услови на акутен коронарен синдром и е асоцирана со поголема стапка на лоши исходи, особено смртност.<sup>204</sup> Анемијата, поради дефицит на железо, може да предизвика левокоморна дисфункција што води до срцева слабост.<sup>205</sup>

Повеќесадовната коронарна болест е докажан предиктор на MACE и срцева слабост. Во литературата се среќаваат голем број на истражувања кои го докажуваат ова.<sup>186-188</sup>

Слично на нашата студија, во едно истражување,<sup>206</sup> *British Regional Study*, во кое биле испитувани 3852 пациенти без срцева слабост на прием и на возраст 60-79 години, и следени во просек 12,6 години, се докажало дека зголемени вредности на hsTnT биле поврзани со ризик од појава на срцева слабост. *Sato et al.*<sup>207</sup> соопштуваат дека тропонинот може да се искористи за одредување на ризик од појава на срцева слабост, евалуација на постоечка срцева слабост и болести на миокардот кои водат до срцева слабост. Слични прогностички импликации на срцевиот тропонин сугерира и *Kociol et al.*<sup>208</sup> во нивната студија за поврзаноста на тропонинот со акутна и хронична срцева слабост. Зголемени вредности на hsTnT се јавуваат како независен прогностичен фактор за несакани срцеви настани кај хоспитализирани пациенти со декомпензирана срцева слабост.<sup>209</sup> Друга студија, исто така, ја потврдува прогностичката вредност на срцевиот тропонин во појавата и следење на клиничкиот тек на срцевата слабост.<sup>210</sup> Во една метаанализа<sup>211</sup> на проспективни студии се сугерира силна поврзаност на hscTn со ризик од појава на срцева слабост de novo и значајни подобрувања во предикција на срцева слабост. Податоците биле собирани од 16 студии со вкупен број 67063 пациенти и 4165 настани на срцева слабост, со средна возраст од 57 години и 47% од пациентите биле жени.

Во друга мета-анализа,<sup>212</sup> која вклучувала 16 студии направени во општата популација и 6 студии во популација со висок ризик за кардиоваскуларни заболувања, се открива силна корелација помеѓу вредностите на hscTn и ризик од примарен настан на срцева слабост или друг несакан срцев настан.

Мета-анализа, која вклучувала 79 студии, со период на следење од 14 дена до 7 години, со предмет на истражување – ниво во серум на BNP или NT-proBNP или и двете, кај пациенти со акутна декомпензирана срцева слабост, била направена со цел да се оценат натриуретичните пептиди како независни предиктори на смртност, морбидитет или комбинирани модалитети на смртност и морбидитет како исход кај пациенти со акутна декомпензирана срцева слабост. Генерално, повисоки вредности на натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP) предвидувале поголем ризик за сите исходи. Намалени нивоа постприем предвидувале намален ризик. Мета-анализата ги потврдила натриуретичните пептиди како независни предиктори при акутна декомпензирана срцева слабост за смртност (срцева и несрцева).<sup>213</sup> Во една мултицентрична, интернационална студија,<sup>214</sup> NT-proBNP се покажал како дијагностички алат и независен краткорочен предиктор за појава на акутна срцева слабост. Натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP) се покажале како силни независни долгорочни предиктори за смртност и морбидитет за срцева слабост.<sup>215</sup>

Во друго испитување, направено кај пациенти со сочувана ежекциона фракција (HFpEF), хоспитализирани поради акутна срцева слабост, биле испитувани левокоморни ехографски параметри и NT-proBNP на испис. Било откриено дека натриуретичниот пептид дава прогностичка информација и овозможува полесна идентификација на пациентите со висок ризик од последователна смрт или рехоспитализација поради срцева слабост за среднорочен период на следење.<sup>216</sup> Со слични резултати е и истражувањето на *Cao et al.*<sup>217</sup> за прогностичката вредност на NT-proBNP кај пациенти со сочувана левокоморна ежекциона фракција. Биле испитувани 1846 пациенти со среден период на следење од 34 месеци. Зголемените нивоа на NT-proBNP на прием се покажале како независен предиктор за несрцева и срцева смртност кај испитувани пациенти.

Во една студија за ризик од срцева слабост,<sup>218</sup> *The Copenhagen heart failure risk study*, биле испитувани натриуретични пептиди (MR-proANP и NT-proBNP) за дијагноза и прогноза на срцева слабост или асимптоматска левокоморна систолна дисфункција во неакутни услови. Во споредба со MR-proANP, NT-proBNP имал посилен дијагностички и прогностички улога.

Во студија<sup>219</sup> во која биле вклучени 1088 пациенти со редуцирана левокоморна систолна функција (HF<sub>r</sub>EF, LVEF<40%) и со средно редуцирана левокоморна систолна функција (HF<sub>mr</sub>EF, LVEF 40-49%) биле испитувани 2-годишната смртност (срцева и несрцева), потребата од срцева трансплантација и имплантација од LVAD (*Left ventricular assisted device*). NT-proBNP се покажал како независен предиктор за влошување на срцевата слабост и срцева и несрцева смртност за време на периодот на следење.

Во мета-анализа<sup>220</sup> која имала цел да ја открие поврзаноста на натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP) и нивната дијагностичка можност за срцева слабост, како и да се одреди нивната предикативна можност во поглед на смртност и други несакани срцеви настани се открило дека BNP и NT-proBNP претставуваат конзистентни независни предиктори на смртност и други кардијални настани за пациенти со ризик од коронарна артериска болест, со докажана коронарна артериска болест и срцева слабост.

Во нашата студија, бројот на леукоцити на прием, како сурогатен маркер за инфламација е докажан како предиктор за појава на MACE, вклучително и срцева слабост, што е слично на горенаведените истражувања.<sup>117-120</sup> *Fiechter et al.*<sup>221</sup> соопштуваат дека инфламаторни маркери како CRP и WBC самостојно и особено во комбинација се силни и независни предиктори на исход кај пациенти со акутен коронарен синдром. Во една голема студија,<sup>222</sup> *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*, која испитувала наводно здрави пациенти, 7195 мажи и 8816 жени, на возраст од 39 – 79 години и среден период на следење 12,4 години, се случиле 935 инциденти на срцева слабост. Инфламацијата, измерена како број на леукоцити, била независно поврзана со инциденцата на срцева слабост кај наводно здрави мажи, но не и жени. Анализа на суппопулацијата на леукоцитите покажала зголемена инциденца при зголемен број на гранулоцити и, независно од ова, намалена инциденца при зголемен број на моноцити, додека бројот на лимфоцити не бил значајно поврзан со срцева слабост. Во една студија<sup>223</sup> во која се истражувала улогата на леукоцитите во дијагноза на срцева слабост се сугерира дека леукоцитите можат да се применат како биолошки маркери за дијагноза на срцева слабост. Според *Haim et al.*,<sup>224</sup> бројот на леукоцити е асоциран со зголемен 6-годишен ризик од миокарден инфаркт, срцева смрт и вкупна смртност. Зголемениот број на леукоцити кај пациенти со коронарна артериска

болест се поврзува со повисок долготраен ризик од смртност (срцева и несрцева).

Во едно истражување<sup>225</sup> во кое се оценувала поврзаноста на редуцираната левокоморна ежекциона фракција и срцева слабост со појавата на несакани срцеви настани,  $E\Phi < 40\%$  се покажала како значаен и независен предиктор за сите исходи. Ризикот на исходи се зголемувал како што се намалувала ежекционата фракција. Секоја редукција за 5% во левокоморната ежекциона фракција била асоцирана со 9% зголемен ризик за кардиоваскуларна смрт или хоспитализација поради срцева слабост и 7% зголемен ризик за несрцева и срцева смрт. Срцева слабост со редуцирана ежекциона фракција носи значаен ризик од морбидитет и морталитет, со 5-годишно преживување од 25% по хоспитализација за HFrEF.<sup>226</sup> Во едно истражување<sup>227</sup> се споредуваат стапките на хоспитализација поради акутна декомпензација на срцева слабост кај пациенти со срцева слабост со редуцирана левокоморна ежекциона фракција и пациенти со сочувана левокоморна ежекциона фракција. Пациентите со редуцирана ЕФ имале 40% зголемен ризик за хоспитализација поради акутна декомпензација на срцева слабост во споредба со оние со сочувана ЕФ и во краткорочниот и долгорочниот период на следење.

Слично на нашето истражување, во еден систематски преглед на литература, *Jenča et al.* ги идентификуваат предикторите на срцева слабост по епизода на миокарден инфаркт. Авторите ги идентификуваат следните независни предиктори на СС: возраст, женски пол, повеќесадовна болест, претходен миокарден инфаркт, ХТА, атријална фибрилација, дијабетес мелитус, хронична бубрежна слабост, COVID 19 инфекција, hscTn, NT-proBNP, CRP, IL-2, IL-32, уреа, креатинин и генетски фактори.<sup>228</sup>

### **5.2.3. ОБЕЛЕЖЈА АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА АКУТЕН КОРОНАРЕН СИНДРОМ (РЕИНФАРКТ, НЕСТАБИЛНА АНГИНА)**

Карактеристиките на испитуваната популација беа подложени на униваријантна анализа и коефициенти на корелација со цел да се идентификуваат предикторите за појава на акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина) по епизода на миокарден инфаркт (Табела 8).

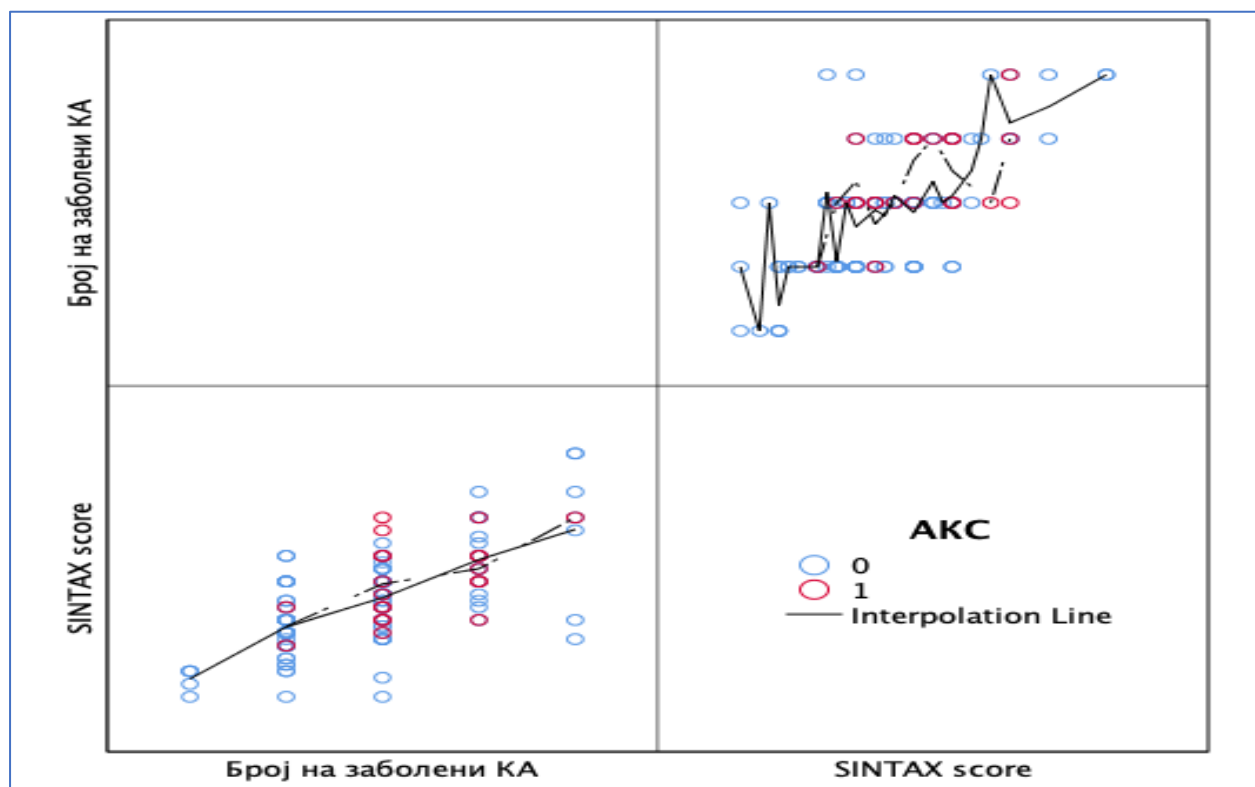
Табела 8. Предиктори на АКС идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација

Table 8. ACS predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients

Обележје	beta	OR (95% CI) expB	sig	Corr. (r)	sig
ИТМ / BMI	.509		0,000486	.509	0,000586
ДМ / DM		2.54 (.99-6.51)	0,050	.162	0,048
Анемија / Anemia		4.18 (1.16-15.07)	0,029	.191	ns
Леукоцити / WBC	.147		0,073	.178	0,028
Калиум / Potassium	.140		0,087	.172	0,084 (ns)
Број на заболени КА / No of diseased CA	.205		0,012	.229**	0,005
SINTAX score	.176		0,031	.191	0,019
Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge		4.67 (2.22-9.80)	0,004	.233	0,004
ББ пред индексниот настан / BB before index event		2.58 (1.01-6.58)	0,048	.164	0,046

Легенда / Legend: ИТМ – индекс на телесна маса; BMI – body mass index; ДМ – дијабетес мелитус; DM – Diabetes mellitus; КА – каротидна артерија; CA – carotid artery; ББ – бета блокатори; BB – beta blockers;

\*\* -значајност на ниво од 0,001



Графикон 13. Корелации на АКС со ангиографските обележја на пациентите  
Graph 13. ACS correlations with patients' angiographic characteristics

Униваријантната анализа ги покажа следните обележја како независни предиктори на акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина): индекс на телесна маса, дијабетес мелитус, анемија, број на заболени коронарни артерии, SINTAX вредност, диуретици кои делуваат на јамката на Хенле – loop диуретици за време на индексен настан, употреба на бета блокатори пред индексниот настан. Обележјето – ниво на калиум во униваријантната анализа не покажа статистичка значајност, но во модел на мултиваријантна анализа се покажа со одлики на независен предиктор.

Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 8 обележја, на чекор 5, во моделот останаа 4 обележја од кои три со одлики на независни предиктори: нивото на калиум, број на заболени КА, примена на диуретици при индексниот настан, бројот на леукоцити останаа во моделот, но без одлики на независен предиктор (Chi square 21,091,  $p=0,007$  на првиот чекор до 0,001 на чекор 5) (види Табела 9 и Графикон 13).

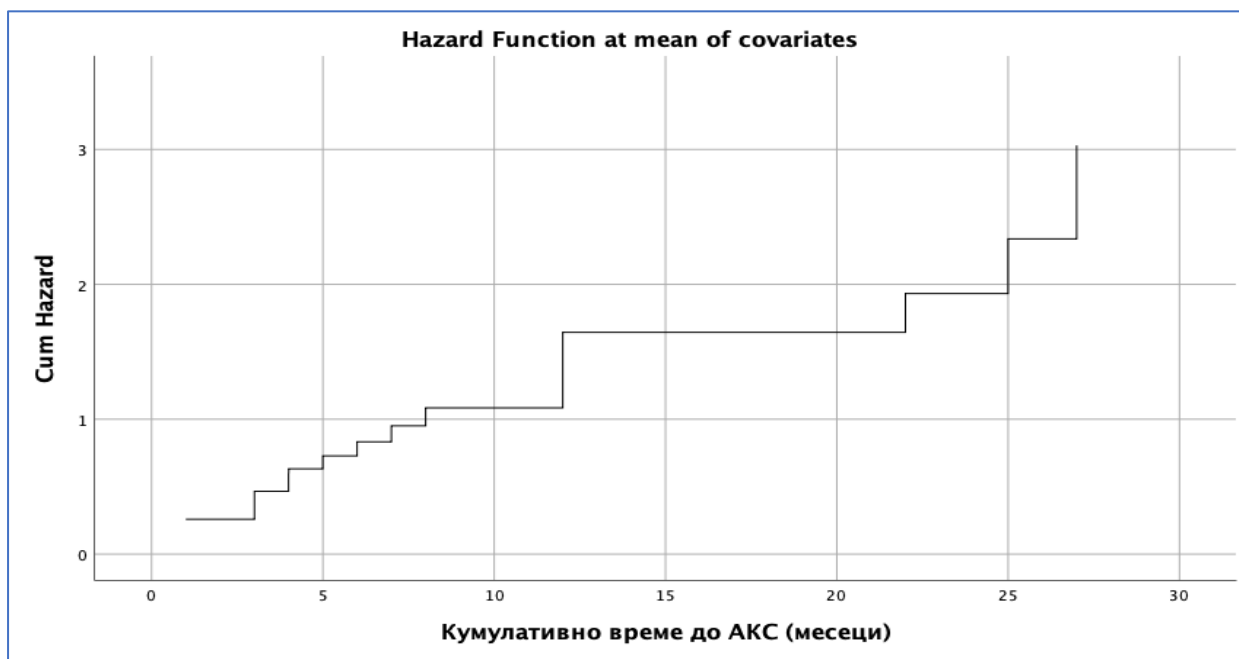
Табела 9. Независни обележја на АКС идентификувани со мултиваријантна анализа (Сох-ова регресиона анализа)

Table 9. Independent characteristics of ACS identified with multivariate analysis (Cox regression analysis)

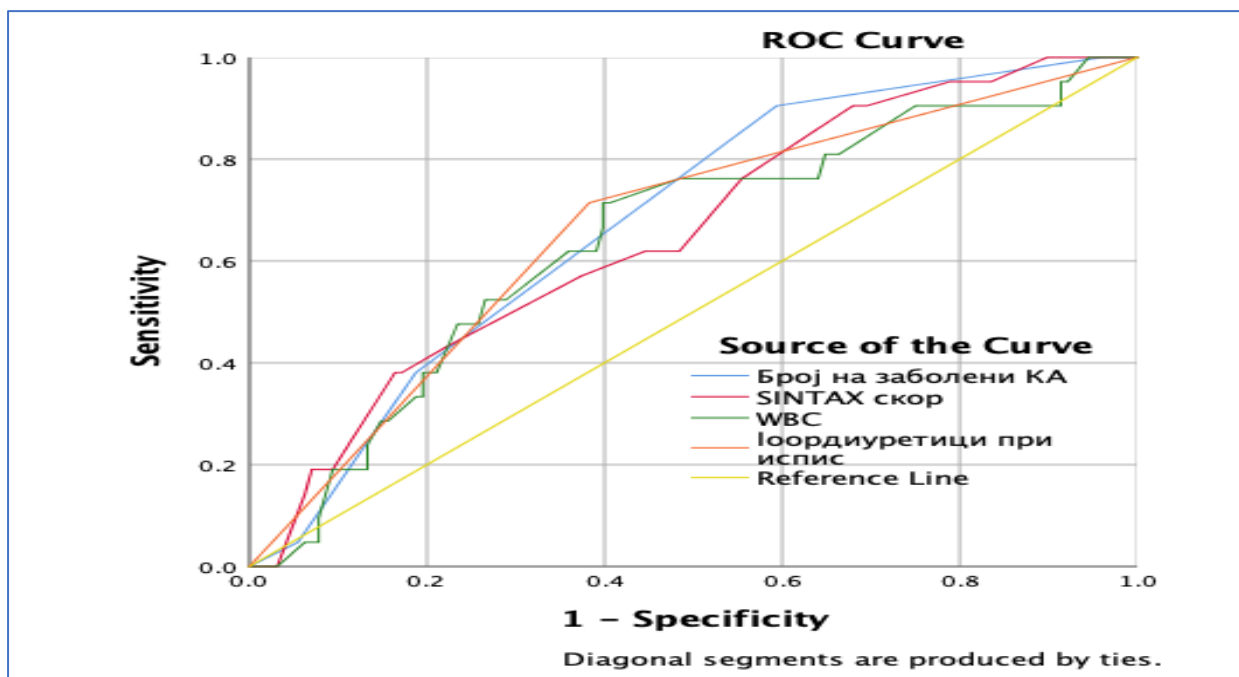
Step		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	Дијабетес / Diabetes mellitus	-.041	.005	.945	.960	.296	3.115
	Анемија / Anemia	.707	.640	.424	2.027	.359	11.457
	WBC	.085	1.381	.240	1.089	.945	1.255
	Калиум / Potassium	.871	3.514	.061	2.389	.961	5.938
	Број на заболени КА / No of diseased CA	.525	1.885	.170	1.691	.799	3.579
	SINTAX вредност	.025	.267	.606	1.025	.932	1.128
	Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge	1.280	4.835	.028	3.597	1.149	11.257



	Примена на ББ пред индексниот настан / Use of BB before index event	.545	.940	.332	1.725	.573	5.192
	Constant	-9.007	12.523	.000	.000		
Step	WBC	.075	1.167	.280	1.078	.941	1.236
5 <sup>a</sup>	Калиум / Potassium	.865	3.918	.048	2.375	1.009	5.592
	Број на заболени КА / No of diseased CA	.707	6.333	.012	2.028	1.169	3.516
	Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge	1.445	6.758	.009	4.244	1.427	12.619
	Constant	-8.641	13.695	.000	.000		



Графикон 13. Cox regression – кумулативна крива на време до прв АКС настан  
Graph 13. Cox regression – cumulative curve of time to first ACS event



### Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% CI Lower Bound	Asymptotic 95% CI Upper Bound
Број на заболени КА	.680	.056	.008	.571	.789
SINTAX скор	.655	.061	.023	.536	.774
WBC	.646	.064	.032	.520	.771
Loop диуретик при испис	.666	.063	.015	.543	.789

Графикон 14. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за АКЦ

Graph 14. ROC curve for discriminatory function of different characteristics of ACS

Беше направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина). Статистички значајни дискриминаторни функции за АКЦ покажаа: број на заболени коронарни артерии (AUC 0.680,  $p=0,008$ ), SINTAX вредност (AUC 0.655,  $p=0,023$ ), број на леукоцити (AUC 0.646,  $p=0,032$ ), користење на loop диуретици за време на индексен настан (AUC 0.666,  $p=0,015$ ).

Според *Faxén et al.*,<sup>229</sup> во услови на акутен коронарен синдром, нарушениот баланс на калиум на прием е поврзан со интрахоспитални артими, срцев застој и срцева и несрцева смртност. Хиперкалемија на прием е асоцирана со поголема стапка на интрахоспитална смртност, додека

хипокалемијата е асоцирана со поголема стапка на атријална фибрилација и срцев застој кај пациенти примени за АКС. Во една студија<sup>230</sup> која ја испитувала преваленцата и прогнозата на хиперкалемија кај пациенти со акутен миокарден инфаркт се соопштува дека хиперкалемијата е честа кај пациенти со АМИ и повисоки вредности на калиум се поврзани со зголемување во честотата на mortalitet, како и со зголемен ризик од појава на несакани настани. Во објавениот систематски преглед на литература, *Palaka*<sup>231</sup> сугерира дека постои асоцираност помеѓу вредностите на калиум и несакани клинички исходи, со главен акцент дека дискалемијата (хипо- и хиперкалемија) води до зголемен ризик од mortalitet, хоспитализација и MACE. Во едно големо истражување<sup>232</sup> кое вклучува 4031 пациенти, хоспитализирани за срцева слабост, било извршено испитување на ефектите од хиперкалемија врз mortalitetот за период на следење од 1 – 10 години. Калиум со вредности >5,5 mmol/L бил независно поврзан со зголемена краткорочна и долгорочна смртност, додека калиум >5, но <5,5mmol/L не бил независно поврзан со лош клинички исход.

Повеќесадовната коронарна болест е докажан предиктор на MACE и акутен коронарен синдром. Во литературата се среќаваат голем број на истражувања кои го докажуваат ова.<sup>186-188</sup> Во една мета-анализа<sup>233</sup> се споредува повеќесадовната перкутана коронарна интервенција наспроти перкутана коронарна интервенција на кулприт лезијата кај пациенти во кардиоген шок. Биле вклучени девет рандомизирани контролирани студии со вкупен број од 6930 пациенти. Во студијата биле споредувани смртност (срцева и несрцева), реинфаркт, реваскуларизација и MACE. ПКИ на повеќе од една коронарна артерија имала бенефит во редуцирање на срцева смртност, појава на реинфаркт, повторна реваскуларизација и MACE, но без бенефит во несрцевата смртност во споредба со ПКИ на кулприт лезијата.

Примената на диуретици при индексен настан е докажан предиктор за појава на акутен коронарен синдром (реинфаркт, нестабилна ангина) и MACE. Во литературата се среќаваат голем број на истражувања кои го докажуваат ова.<sup>105,191,192</sup>

## 5.2.4. ОБЕЛЕЖЈА АСОЦИРАНИ СО ПОЈАВА НА СРЦЕВА СМРТ

Карактеристиките на испитуваната популација беа подложени на униваријантна анализа и корелациона анализа со цел да се идентификуваат предикторите за појава на срцева смрт по епизода на миокарден инфаркт (Табела 10).

Табела 10. Предиктори на срцева смрт идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација

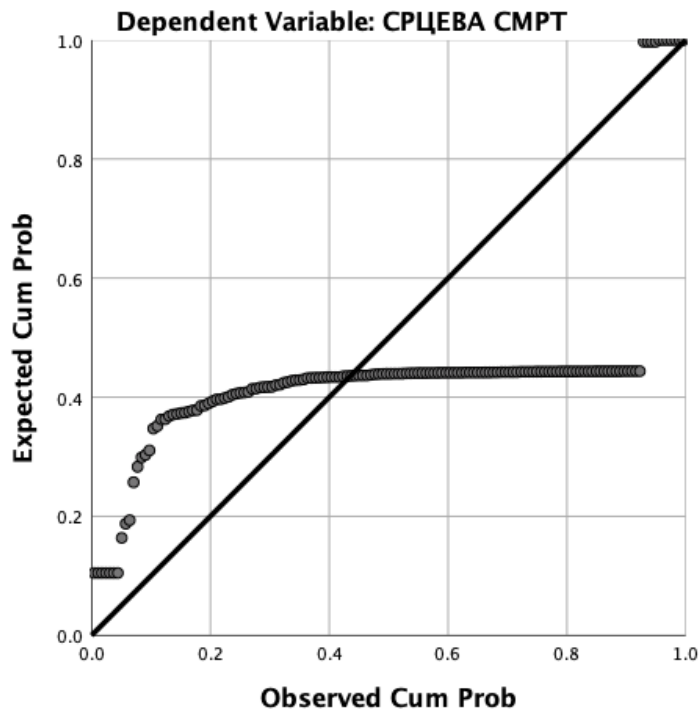
Table 10. HF predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients

Обележје	beta	OR (95% CI) expB	sig	Corr. (r)	sig
ИТМ / BMI	.345		0,024	.345	0,034
Стар МИ / Previous MI		3.84 (1.02-14.44)	0,046	.102	ns
Претходна ПЦИ / Previous PCI		4.10 (1.09-15.42)	0,037	.134	ns
hscTn	.291		0,000305	.237	ns
NT-proBNP	.448		0,000034	.461	0,002
Глико-контрола / Glicoregulation		3.06 (1.42-6.61)	0,004	.095	ns
HbA1c (%)	.142		0,082	.164	0,060
WBC	.235		0,004	.155	0,058
Уреа / Urea	.436		0,000054	.347	0,0000 14
Креатинин / Creatinine	.328		0,000042	.162	0,047
ЛККДд (mm) / LVEDd (mm)	.182		0,026	.200	0,014
ЛККСд (mm) / LFESd (mm)	.264		0,001	.292**	0,0002 87
EF (%)	-.254		0,002	-.292**	0,0002 83
EF >50% (indicator)			0,006	-.306**	0,0001
EF <40%		12.33 (2.30-66.25)	0,003		39
Mildly reduced EF (41-50%)		2.36 (0.38-14.67)	0,356		
ЕФ <50%		4.90 (1,02-23.55)	0,047	.214	0,009
Хоспитализација (денови) / Hospitalization (days)	.200		0,000192	.068	ns
Болнички морбидитет / Hospital morbidity		5.54 (1.43-21,46)	0,013	.157	0,053
Loop диуретици при испис / Loop diuretics at discharge		13,75 (1.69- 11.65)	0,014	.202	0,013

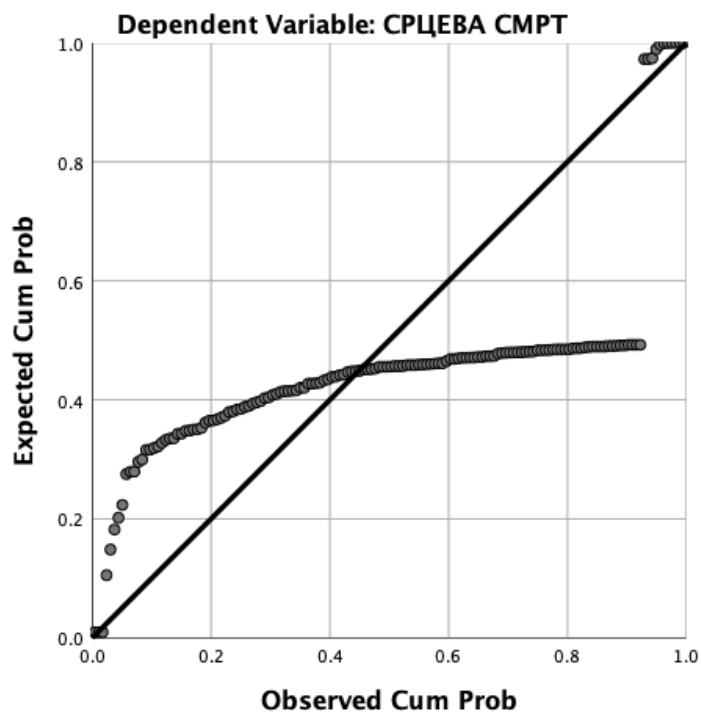
Легенда / Legend: ИТМ – индекс на телесна маса; BMI – body mass index; МИ – миокарден инфаркт; MI – Myocardial Infarction; ПЦИ – перкутана коронарна

интервенција; PCI – percutaneous coronary intervention; HbA1c – glycolyzed hemoglobin; WBC – white blood cells; ЛКЕДд-левокоморен крајно-дијастолен дијаметар; LVEDd – left ventricle end-diastolic diameter; ЛКЕСд-левокоморен крајно-систолен дијаметар; LVEsд – left ventricle end-systolic diameter; EF – Ejection Fraction

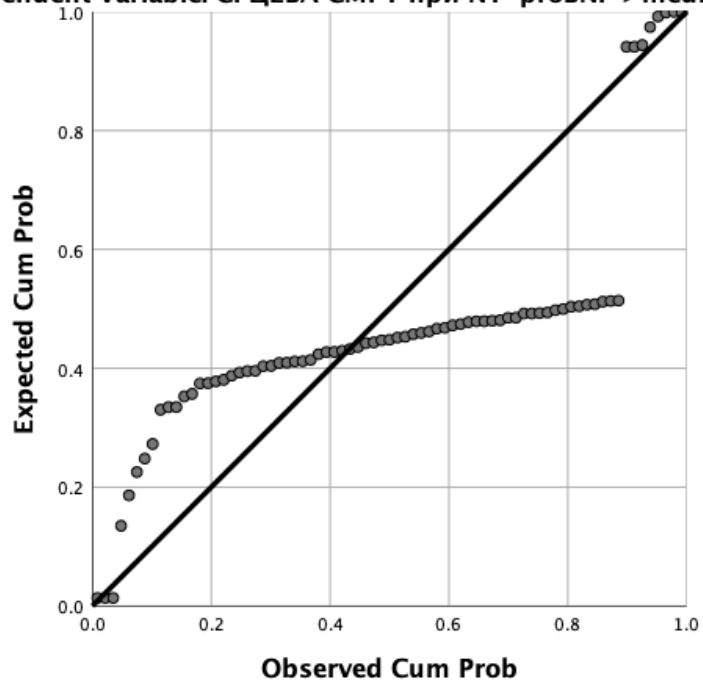
**Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual**



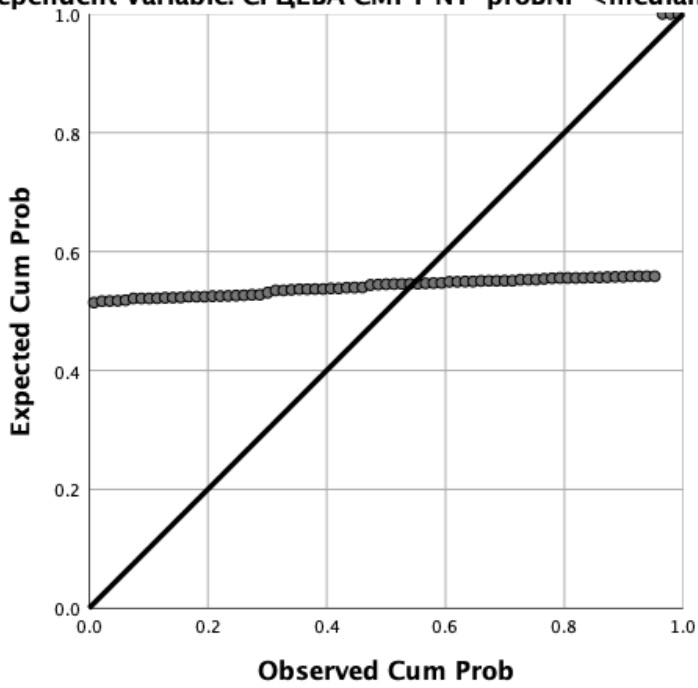
**Normal P-P Plot of Regression Standardized Residual**



**Normal P-P Plot of Standardized Residual for Selected Cases**  
Dependent Variable: СРЦЕВА CMPT при NT-proBNP > median

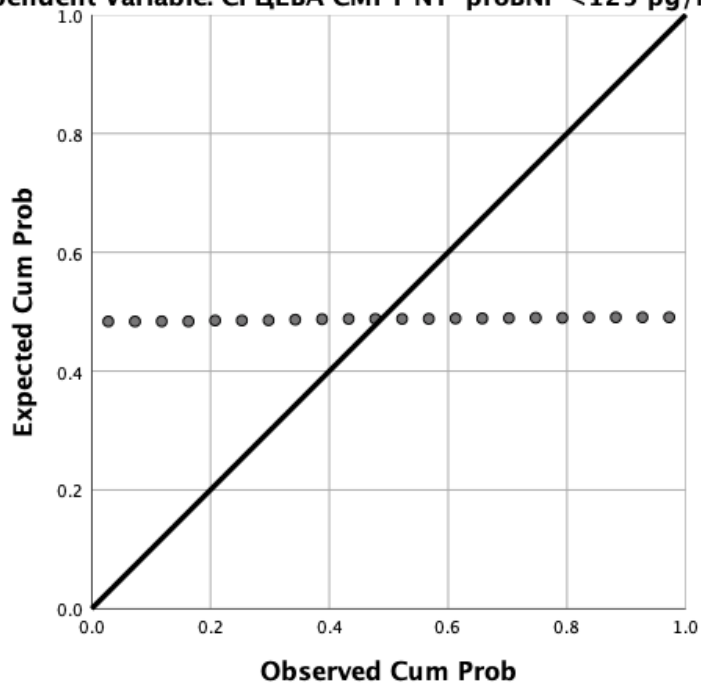


**Normal P-P Plot of Standardized Residual for Unselected Cases**  
Dependent Variable: СРЦЕВА CMPT NT-proBNP < median



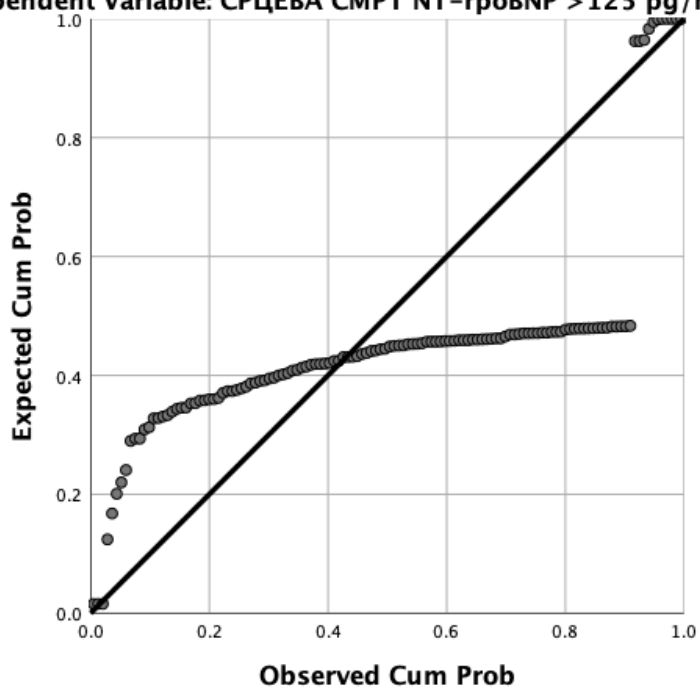
**Normal P-P Plot of Standardized Residual for Unselected Cases**

**Dependent Variable: CPЦЕВА CMPT NT-proBNP <125 pg/ml**



**Normal P-P Plot of Standardized Residual for Selected Cases**

**Dependent Variable: CPЦЕВА CMPT NT-proBNP >125 pg/ml**



Графикон 15 . Дистрибуции на hscTn и NT-proBNP во распонот на пациенти без и со срцева смрт

Graph 15. Distribution of hscTn and NT-proBNP across the span of patients with and without cardiac death

Униваријантната анализа ги покажа следните обележја како независни предиктори на срцева смрт: индекс на телесна маса, натриуретичен пептид NT-proBNP, уреа, креатинин, левокоморен крајно-дијастолен дијаметар, левокоморен крајно-систолен дијаметар, левокоморна ежекциона фракција, левокоморна ежекциона фракција <50% (категориска), користење на loop диуретици при индексен настан.

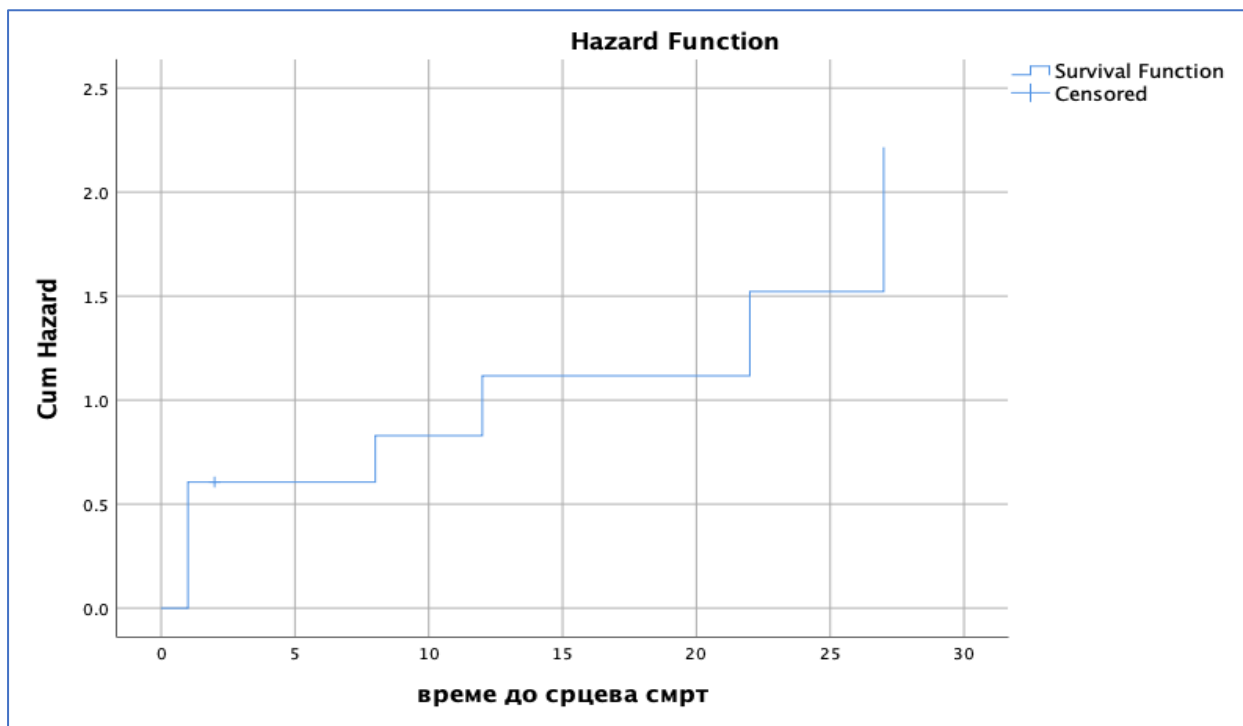
Во модел на мултиваријантна анализа со внесени 18 обележја, на чекор 11; во моделот останаа 4 обележја, од кои три со одлики на независни предиктори: стар МИ, број на заболени КА, примена на диуретици при индексниот настан, леукоцитите останаа во моделот, но без одлики на независен предиктор (Chi square 36,008,  $p=0,007$  на првиот чекор до 0,000 на чекор 5), со процент на точно предвидување од 94,7% (види Табела 11 и Графикон 15).

Табела 11. Независни обележја на АКС идентификувани со мултиваријантна анализа (бинарна логистичка регресиона анализа – backward conditional)  
Table 11. Independent characteristics of ACS identified with multivariate analysis (binary logistic regression analysis – backward conditional)

Step		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
						Lower	Upper
1 <sup>a</sup>	Хоспитализација (во денови) / Hospitalization (in days)	-.113	.280	.597	.894	.589	1.356
	Стар МИ / Previous MI	-3.151	.969	.325	.043	.000	22.716
	hsTn (ng/l)	.000	.807	.369	1.000	1.000	1.000
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	.344	.557	1.000	1.000	1.000
	Глико-контрола / Glicoregulation	3.328	3.356	.067	27.894	.792	982.007
	HbA1C (%)	.437	1.675	.196	1.548	.799	3.002
	WBC	.029	.030	.863	1.030	.739	1.434
	Urea (mmol/l)	.435	5.706	.017	1.545	1.081	2.208
	Creatinine (mikromol/l)	-.004	.058	.810	.996	.968	1.026
	ЛККДд (мм) / LVEDd	-.025	.026	.871	.975	.723	1.317



	ЛККСд (мм) / LVESd	.066	.195	.659	1.068	.797	1.433
	EF (%)	-.243	1.797	.180	.784	.549	1.119
	Болнички морбидитет / Hospital morbidity	.055	.001	.975	1.056	.032	34.882
	Loop диуретик при испис / Loop diuretic at discharge	-.317	.054	.816	.728	.050	10.555
	Constant	-12.352	.000	1.000	.000		
				0			
Step 11 <sup>a</sup>	Стар МИ / Previous MI	-3.344	6.743	<b>.009</b>	.009	.003	.440
	hsTn (ng/l)	.000	1.166	.180	1.000	1.000	1.000
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	.296	.287	1.000	1.000	1.000
	Глико-контрола / Glycoregulation	3.107	3.532	<b>.040</b>	22.362	.875	571.484
	HbA1C (%)	.454	2.484	.078	1.574	.895	2.767
	Urea (mmol/l)	.367	7.726	<b>.005</b>	1.444	1.114	1.870
	EF (%)	-.181	8.335	<b>.004</b>	.834	.737	.943
	Constant	-.330	.011	.917	.719		



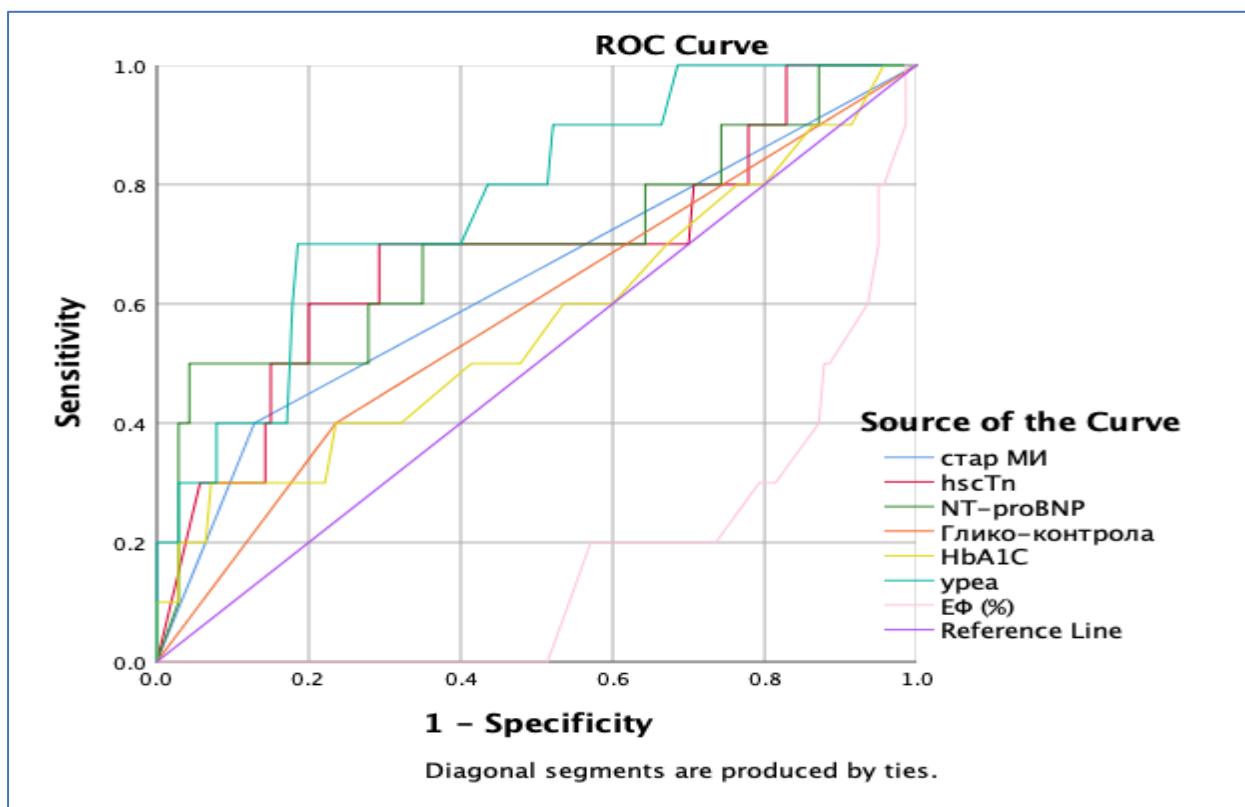
## Means and Medians for Survival Time

Mean <sup>a</sup>				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
12.455	4.479	3.675	21.234	8.000	.	.	.

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Графикон 16. Kaplan-Meier survival curve – кумулативна крива на време до прв настан на срцева смрт

Graph 16. Kaplan-Meier survival curve – cumulative curve at time to first event of cardiac death



Area Under the Curve					
Обележја	Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% CI	
				Lower Bound	Upper Bound
Стар МИ / Previous MI	.636	.102	.152	.437	.835

hscTn (ng/l)	.682	.099	<b>.055</b>	.487	.877
NTproBNP (pg/ml)	.697	.102	<b>.038</b>	.497	.898
Глико-контрола / Glicoregulation	.582	.098	.386	.389	.775
HbA1C (%)	.568	.106	.474	.360	.775
Urea (mmol/l)	.775	.073	<b>.004</b>	.631	.919
EF (%)	.167	.054	<b>.000</b>	.061	.274

Графикон 17. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за срцева смрт

Graph 17. ROC curve for discriminatory function of different characteristics for cardiac death

Беше направена ROC анализа за да се измери дискриминаторната функција на различните обележја за срцева смрт. Статистички значајни дискриминаторни функции за срцева смрт покажаа: NT-proBNP (AUC 0.697,  $p=0,038$ ) и уреа (AUC 0.775,  $p=0,004$ ).

Истражувањето на *Vähätalo et al.*<sup>234</sup> е за поврзаност помеѓу ненадејна срцева смрт и пациенти без клинички изјавена коронарна артериска болест (тивок миокарден инфаркт). Авторите појаснуваат дека миокарден инфаркт без присуство на главни или непознати симптоми се означува како тивок МИ и дека истиот бил детектиран кај 1322 пациенти (42,2% од испитуваната популација) кои имале ненадејна срцева смрт. Претходниот миокарден инфаркт е посочен како главен ризик фактор за ненадејна срцева смрт. Според друго истражување,<sup>235</sup> претходен миокарден инфаркт има зголемен ризик од срцева смрт. Во истражувањето се посочува дека ненадејната срцева смрт, која најчесто е поради вентрикуларна тахикардија или вентрикуларна фибрилација, претставува причина за смрт во 25-50% од пациентите со претходен миокарден инфаркт. *Risgaard*<sup>236</sup> го истражувал ризикот од појава на ненадејна срцева смрт кај млади со претходен миокарден инфаркт. Од истражувањето се заклучува дека претходниот миокарден инфаркт кај млади луѓе предиспонира висок релативен, но низок апсолутен ризик од појава на ненадејна срцева смрт. Во еден систематски преглед на литература за откривање трендови за смртност и морбидитет по 1-годишно следење на пациенти кои преживеале миокарден инфаркт се соопштува дека релативниот ризик за смртност и кардиоваскуларен исход (повторен МИ, срцева смрт) е најмалку 30% повисок од оној во општата

популација 1 – 3 години и 3 – 5 години по епизодата на МИ. Ризик фактори кои водат до полош клинички исход по МИ вклучуваат: дијабетес, ХТА, постара возраст, нарушена бубрежна функција и претходен мозочен удар.

Повеќесадовната коронарна болест е докажан предиктор на МАСЕ, вклучително и срцева смрт. Во литературата се среќаваат голем број на истражувања кои го докажуваат ова.<sup>186-188,233</sup>

Примената на диуретици при индексен настан е докажан предиктор на МАСЕ, вклучително и срцева смрт. Во литературата се среќаваат голем број на истражувања кои го докажуваат ова.<sup>105,191,192</sup>

### 5.2.5. ДИНАМИКА НА ЛЕВОКОМОРНА СИСТОЛНА ФУНКЦИЈА ВО ТЕК НА МОНИТОРИРАНИОТ ПЕРИОД

Во цел на анализа на динамиката на левокоморната систолна функција изразена преку истисната (ежекциона) фракција направивме анализа на глобалната ЛК систолна функција во момент на индексниот настан и во периодот на следење меѓу 3 – 6 месеци, под услов да нема повторен мајорен срцев настан кој би повлијаел на истата. Пациентите ги поделивме на три групи согласно со препораките на Европското здружение за кардиологија за третман на срцева слабост од 2012, 2016 и 2021 година,<sup>98</sup> на пациенти со ЕФ < 40% (HFrEF); ЕФ 40-50% (HFmrEF) и пациенти со ЕФ > 50% (HFpEF) (Табела 12).

Поради инсуфициентни податоци во анализата не вклучивме две важни компоненти, а тоа се дијастолната дисфункција и деснокоморната функција.

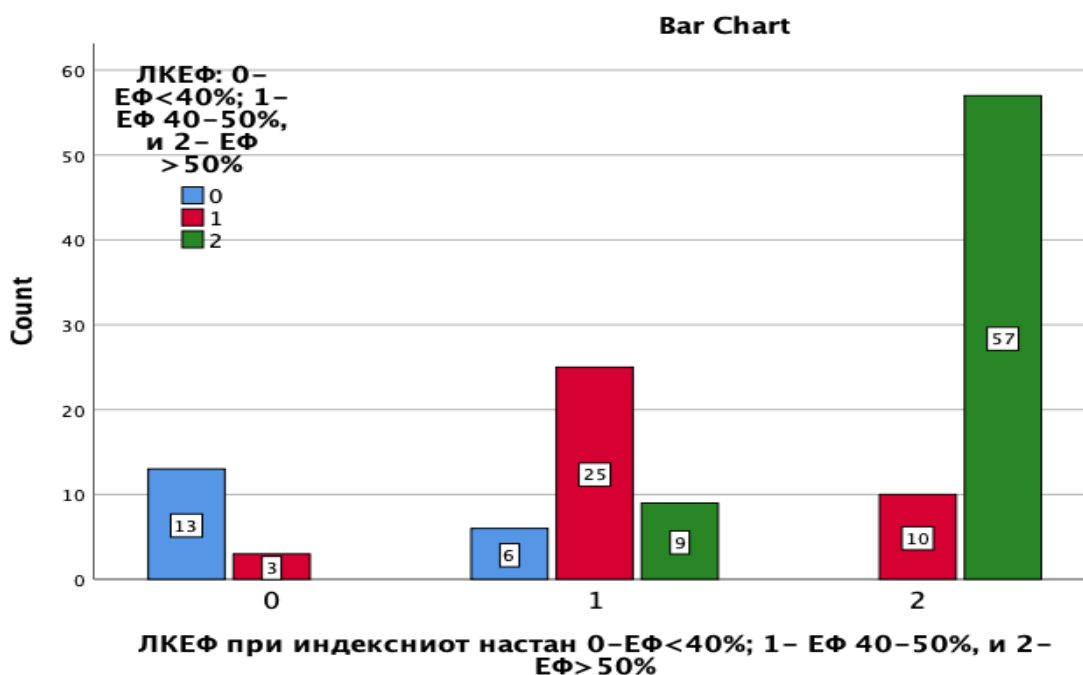
Табела 12. Дистрибуција на пациентите во тек на индексниот настан според левокоморната систолна функција

Table 12. Patients' distribution in the time of indexed event according left ventricular systolic function

		N	Mean	95% CI		Sig. (ANOVA)	Sig. (post hoc Tukey)
				Lower Bound	Upper Bound		
EF (%)	0	24	37.8 ± 3.3	36.41	39.17	0,000002	0 vs 1 0,000006
	1	50	48.4 ± 2.4	47.70	49.06		0 vs 2 0,000007
	2	76	60.1 ± 5.3	58.85	61.29		1 vs 2 0,000005

	Вкупно	150	52.6 ± 9.4	51.10	54.12		
ЛККДд (мм)	0	24	55.7 ± 5.8	53.20	58.13	0,000008	0 vs 1 0,016
	1	50	52.4 ± 4.4	51.13	53.63		0 vs 2 0,000007
	2	76	50.2 ± 4.6	49.15	51.24		1 vs 2 0,033
	Вкупно	150	51.8 ± 5.1	50.98	52.62		
ЛККСд (мм)	0	24	42.8 ± 6.9	39.90	45.77	0,000006	0 vs 1 0,000034
	1	50	37.58 ± 4.1	36.41	38.75		0 vs 2 0,000005
	2	76	33.54 ± 4.1	32.61	34.47		1 vs 2 0,000013
	Вкупно	150	36.37 ± 5.7	35.45	37.30		

Легенда: EF – ejection fraction; ЛККДд (мм) – левокоморен крајно-дијастолен дијаметар (мм); ЛККСд (мм) – левокоморен крајно-систолен дијаметар (мм);  
 Потоа направивме Paired Samples Statistics, со цел да анализираме кај секој поединечен пациент каква била динамиката на ЕФ (Табела 13). 27 пациенти во тек на мониторирањето немаа направено контролна ехокардиографија и тие не беа вклучени во споредбената анализа.



Графикон 18. Приказ на редистрибуцијата на пациентите според ЛКЕФ прикажана како класа

Graph 18. Redistribution of patients according LVEF shown as class

На Графикон 18, групата 0 претставува пациенти кои имале ежекциона фракција <40%, вкупно 16. Група 1 претставува пациенти кои имале ежекциона фракција помеѓу 40 – 50%, додека група 2 се пациентите кои имале ЕФ >50%.

Од пациентите со ЕФ<40%, 3 преминале во група 1, т.е. имале подобрување во ЕФ. Од група 1, 9 пациенти преминале во група 2, додека 6 преминале во група 0, т.е. имале влошување на ЕФ. Од група 2, 10 пациенти преминале во група 1 (Графикон 18). Pearson Chi square test sig 0,000045, McNemar-Bowker test ns (p=607), потврден и со непараметарскиот Wilcoxon signed rank test (p=0,564), кои потврдуваат отсуство на статистички значајна промена во степенот на ЛК систолна функција 3 месеци по индексниот настан.

Отсуство на статистички значајна рекласификација според степенот на систолна функција беше потврдено и со Wilcoxon Signed Ranks Test, Табела 13.

Табела 13. Непараметарски тест (Wilcoxon Signed Ranks Test) направен со цел да се идентификува значајноста на промена (преминување од една во друга категорија на ЛК систолна функција)

Table 13. Non-parametric test (Wilcoxon Signed Ranks Test) aiming to identify significance of change (transiting from one to another category of LV systolic function)

		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Z	Sig (2-tailed)
ЛКЕФ 0 - <40% 1 – 40-50% 2 - >50%	Negative Ranks	12 <sup>a</sup>	14.50	143.00	-.756 <sup>b</sup>	.450 (ns)
	Positive Ranks	16 <sup>b</sup>	14.50	182.00		
	Ties	95 <sup>c</sup>				
	Total	123				

a. ЛКЕФ опаѓа

b. ЛКЕФ расте

c. ЛКЕФ останува непроменета

Во Табела 13 се гледа дека кај вкупно 12 пациенти од испитаната популација, во периодот на следење дошло до влошување или намалување на ежекционата фракција, додека кај вкупно 16 пациенти дошло до подобрување или зголемување на ЕФ. Кај 95 пациенти ЕФ останала непроменета во споредба со индексниот настан.

Но, од друга страна, степенот на негативно ремоделирање на левата комора е присутен со статистичка значајност изразено преку средните вредности на левокоморните димезии и ЛК систолна функција изразена преку ЕФ (Табела 14).

Табела 14. Споредбена анализа на секој од поединечните пациенти во моментот на индексниот настан и контролниот ехокардиографски преглед

Table 14. Comparative analysis of each patient in the time of index event and control echocardiography

	N	Mean	SD	Sig.
Pair 1 ЕФ (%) при АИМ	123	53.11	8.83	
ЕФ (%) контрола	123	51.28	9.23	0,001
Pair 2 ЛККДд при АИМ	123	51.89	4.99	
ЛККДд контрола	123	53.46	4.93	0,000006
Pair 3 ЛККСд при АИМ	123	36.37	5.19	
ЛККСд контрола	123	37.65	5.39	0,001

Со цел да идентификуваме обележја кои го дефинираат ЛК-ното ремоделирање по МИ, обележјата кои покажаа статистички значајна разлика во двете пресечни точки ги подложивме на униваријантна регресиона анализа. (Табела 15 и 16).

За таа цел сите пациенти ги поделивме на две категории, пациенти со сочувана ЕФ >50% при индексниот настан и контролата и пациенти кај кои дошло до подобрување за една категорија (72 пациенти), наспроти групата пациенти кои останале во истата класа (редуцирана и mid-range, или преминале во пониска класа (51 пациенти со влошување на ЕФ).

Табела 15. Предиктори на транзиција на ЛКЕФ  
Table 15. Predictors of LVEF transition

Обележје	beta	OR (95% CI) expB	sig	Corr. (r)	sig
Стар МИ		3.84 (1.02-14.44)	0,046	.102	ns
Претходна ПКИ		4.10 (1.09-15.42)	0,037	.134	ns
hscTn	.291		0,000305	.237	ns
NT-proBNP	.448		0,000034	.461	0,002
Глико-контрола		3.06 (1.42-6.61)	0,004	.095	ns
HbA1c (%)	.142		0,082	.164	0,060
WBC	.235		0,004	.155	0,058
уреа	.436		0,000054	.347	0,000014
Креатинин	.328		0,000042	.162	0,047
ЛККДд (mm)	.182		0,026	.200	0,014
ЛККСд (mm)	.264		0,001	.292**	0,000287
ЕФ (%)	-.254		0,002	-.292**	0,000283
ЕФ >50% (индикатор) ЕФ <40%		12.33 (2.30-66.25)	0,006 0,003	-.306**	0,000139

Mildly reduced EF (41-50%)		2.36 (0.38-14.67)	0,356		
EF <50%		4.90 (1,02-23.55)	0,047	.214	0,009
Хоспитализација (денови)	.200		0,000192	.068	ns
Болнички морбидитет		5.54 (1.43-21,46)	0,013	.157	0,053
Лоор диуретици при испис		13,75 (1.69-11.65)	0,014	.202	0,013

Легенда: МИ – миокарден инфаркт; ПКИ – претходна коронарна интервенција; hscTN – високо сензитивен срцев тропонин; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide; HbA1c – гликолизиран хемоглобин; WBC – леукоцити; ЛККДд(мм) – левокоморен крајно дијастолен дијаметар; ЛККСд(мм) – левокоморен крајно систолен дијаметар; ЕФ – ежекциона фракција

Табела 16. Униваријантни обележја асоцирани со подобрување на ЛК систолна функција

Table 16. Univariate characteristics associated with improvement of LV systolic function

Обележје	beta	OR (95% CI) expB	sig
Стар МИ		2.93 (1.06-8.09)	0,038
Претходна ПКИ		3.47 (1.21-10.00)	0,021
Претходна примена на РААС		2.39 (1.08-5. 32)	0,032
СТ-сег. елевација (мм)	-.196		0,031
hscTn	-.208		0,021
NT-proBNP	-.278		0,002
Стрес гликемија	-.250		0,006
HbA1c (%)	-.204		0,026
WBC	-.180		0,048
уреа	-.206		0,023
Креатинин	-.271		0,003
ЛККДд (мм)	-.203		0,025
ЛККСд (мм)	-.338		0,000141
ЕФ (%)	.547		0,000014
Хоспитализација (денови)	-.184		0,036
Болнички морбидитет		2.75 (0.93-8.14)	0,068
Лоор диуретици при испис		2.04 (0.98-4.26)	0,059
МРА при испис		5.28 (2.21-12.59)	0,000185

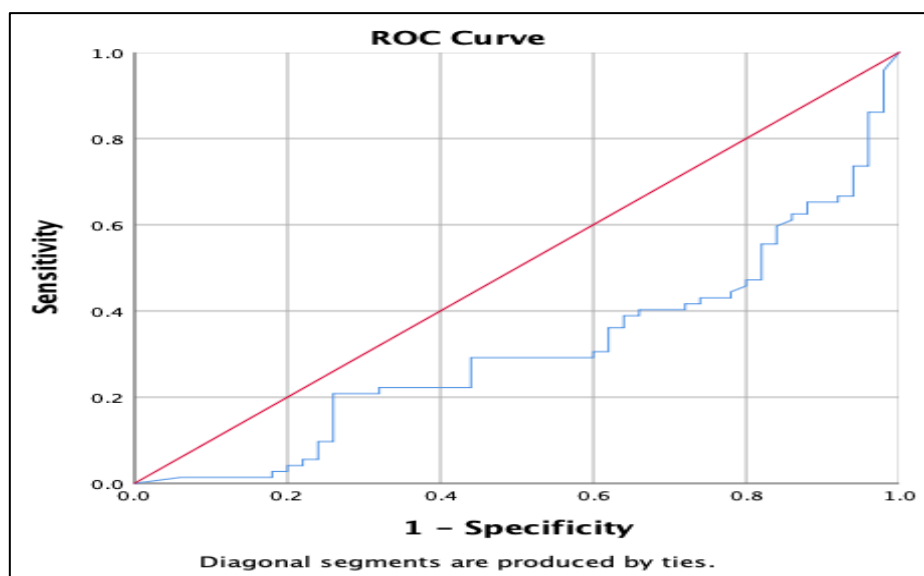
Легенда: МИ – миокарден инфаркт; ПКИ – претходна коронарна интервенција; РААС – ренин-ангиотензин-алдостерон систем; hscTN – високо сензитивен срцев тропонин; NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide; HbA1c – гликолизиран хемоглобин; WBC – леукоцити; ЛККДд(мм) – левокоморен крајно дијастолен дијаметар; ЛККСд(мм) – левокоморен крајно систолен дијаметар; ЕФ – ежекциона фракција; МРА – минералкортикоиден рецепторен антагонист



При мултиваријантна анализа (logistic regression conditional) во завршниот модел со Chi square 62,916 ( $p=0,000012$ , и 79,5% точна предикција), се издвоија три независни обележја, и тоа: болничкиот морбидитет, натриуретичниот пептид и иницијалната ЕФ (%).

Табела 17. Мултиваријантна анализа за идентификување на обележја асоцирани со редукција на ЕФ  
Table 17. Multivariate analysis for identification of characteristics associated with reduction of EF

Обележје		B	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI	
						Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	RAAS пред МИ	.781	1.575	.209	2.18	.64	7.40
	MRA при испис	.372	.253	.615	1.45	.34	6.19
	Loop диуретици при испис	-.323	.320	.572	.72	.24	2.22
	Траење на хоспитализација	.071	.174	.677	1.07	.77	1.49
	ST-seg. Елевација (mm)	-.065	.145	.703	.94	.67	1.31
	Болнички морбидитет	1.536	.869	.351	4.65	.18	117.19
	hsTn (ng/l)	.000	.630	.427	1.00	1.00	1.00
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	1.764	.184	1.00	1.00	1.00
	Стрес гликемија	-.096	1.418	.234	.91	.78	1.06
	HbA1c (%)	-.102	.178	.673	.90	.56	1.45
	WBC	.058	.395	.530	1.06	.88	1.27
	Urea (mmol/L)	.019	.036	.850	1.02	.83	1.25
	Kreatinin ( $\mu$ mol/L)	-.013	1.603	.206	.99	.97	1.01
	ЛККДд (мм) при ИМ	.089	.779	.377	1.09	.89	1.33
	ЛККСд (мм) при ИМ	-.088	.581	.446	.92	.73	1.15
	ЕФ (%) при ИМ	.148	8.149	.004	1.16	1.05	1.28
	Constant	-7.828	2.306	.129	.00		
Step 14 <sup>a</sup>	Болнички морбидитет	1.444	4.858	.028	4.24	1.17	15.32
	NT-proBNP (pg/ml)	.000	6.377	.012	1.00	1.00	1.00
	Стрес гликемија	-.105	3.363	.067	.90	.80	1.01
	ЕФ (%) при ИМ	.170	22.758	.000	1.19	1.12	1.27
	Constant	-8.288	16.597	.000	.00		



#### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): NT-proBNP (pg/ml)				
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% CI	
			Lower Bound	Upper Bound
.308	.048	.000	.215	.402

Графикон 19. ROC curve – дискриминаторна функција на NT-proBNP за предикција на подобрување на ЛВЕФ по индексниот настан  
Graph 19. ROC curve – discriminatory function of NT-proBNP in prediction of improvement of LVEF after indexed event

ROC кривата покажа дека не постои дискриминаторна функција на NT-proBNP за предикција на подобрување на левокоморната ежекциона фракција по индексниот настан.

Во едно истражување<sup>238</sup> кое имало цел да ги одреди промените во левокоморната систолна функција по успешна ПКИ кај пациенти со дијабет и НСТЕМИ споредено со пациенти без дијабет, биле вклучени 30 пациенти со дијабет и 34 без дијабет, сите со НСТЕМИ и подложени на ПКИ. Кај сите пациенти била направена ехокардиографија на прием и по 3 месеци за оцена на ЛВ систолна функција и биле воочени разлики по однос на ЛККДд (со значајно поголеми димензии кај пациентите со дијабет), додека во однос ЛККСд немало разлики помеѓу двете групи. По 3 месеци, на контролната ехокардиографија биле забележани подобрувања во ЕФ, ЛККДд и ЛККСд кај двете групи, но без статистичка значајност. Студијата на *Mladenović et al.*<sup>239</sup> опфаќала 40 пациенти со акутен миокарден инфаркт третирани со перкутана

коронарна интервенција и имала цел да се одреди прогностичката вредност на рани ехокардиографски параметри за миокардна вијабилност за предвидување на закрепнување на регионалната и глобалната коморна функција. Бројот на вијабилни сегменти, степен на контрактилна резерва и димензии на левата комора се појавиле како независни предиктори за подобрување на ежекционата фракција. Во друго истражување<sup>240</sup> во кое се истражувале предиктори за подобрување на левокоморна ежекциона фракција по ПКИ кај пациенти со СТЕМИ, како независни предиктори се појавиле женски пол, пониска ЕФ, ТИМИ 3 проток по ПКИ, пократка должина на лезијата и пониски пикови вредности на СК-МВ пост ПКИ. *Ohashi et al.*<sup>241</sup> ги истражувале детерминантите за среднорочно подобрување на ЛК ежекциона фракција кај пациенти со акутен миокарден инфаркт. Истражувањето вклучувало 210 АМИ пациенти, кај кои била направена ехокардиографија на прием и контрола на среден рок. Подобрувањето на ЕФ за среден рок било пресметано ако ЕФ на контрола била  $\geq 10\%$  од индексниот настан. Од 210 пациенти, 46 (21,9%) имале прогресија кон групата со подобрена ежекциона фракција. Како независни предиктори за подобрување на ЕФ по епизода на АМИ во среден рок биле одредени повисоки нивоа на натриуретични пептиди (BNP) и лезија на LM-LAD. Во неодамнешно истражување<sup>242</sup> се истражувало дали NT-proBNP може да служи како предиктор за закрепнување или подобрување на левокоморна функција кај пациентки со постпартална кардиомиопатија, со следење на ехокардиографски параметри како левокоморен крајно-дијастолен дијаметар (ЛККДд) и левокоморна ежекциона фракција (ЛВЕФ). Студијата опфатила 35 жени со постпартална кардиомиопатија (средна возраст  $30,0 \pm 5,9$  години) и средна вредност на NT-proBNP од 834,7 pg/ml на прием. Мултиваријантната регресиона анализа покажала дека NT-proBNP  $\geq 900$  pg/ml за време на индексен настан има предикативна функција за неможност за подобрување на ЛККДд или левокоморна ЕФ за време на периодот на следење. Обратно на горенаведеното, пациентките со пониски вредности на NT-proBNP за време на индексен настан имале најголема веројатност за подобрување на ЛВЕФ или ЛККДд.

Во студијата на *Karakus et al.*<sup>243</sup> која вклучувала пациенти со СТЕМИ на кои им било направена ехокардиографија на прием, на испис од болничко лекување и на 30 дена по исписот, се открива дека 55 пациенти (71,4%) имале

подобрување во ЕФ (главно од групата на редуцирана ЕФ). Подобрувањето било дефинирано како зголемување за над 10% во ЕФ на 30-тиот ден споредено со ЕФ на прием. 24 пациенти останале во истата почетна група, без подобрување во ЕФ. Како независни предиктори за подобрување на ЕФ кај пациенти со СТЕМИ се издвоиле следните ехокардиографски параметри: димензии на ЛК, ЛКЕФ и комбинираниот индекс за дијастолна функција и врвна систолна брзина на митралниот прстен  $E/(Ea \times Sa)$ . Една кохортна студија<sup>244</sup> за пациенти со редуцирана ЕФ (ЕФ <40%), кои биле подложени на реваскуларизација и ехокардиографија 3 месеци по реваскуларизацијата имала за цел да ги одреди предикторите за срцева и несрцева смртност. Пациентите биле категоризирани според апсолутна промена во ЕФ на 3 групи: група со влошена ЕФ (намалување на ЕФ >5%), група со непроменета ЕФ (со промена на ЕФ од -5 до 5%) и група со подобрена ЕФ (зголемување на ЕФ >5%). Средниот период на следење бил 42 месеци. Авторите сугерираат дека пациентите со редуцирана ЕФ имаат најмала веројатност за подобрување на ЕФ во периодот на следење, додека пациентите со ЕФ>45% имале најголема веројатност за подобрување на ЕФ во периодот на следење. Во студијата на *Albaker*<sup>245</sup> како независни предиктори за подобрување на ЕФ кај пациенти со редуцирана ЕФ (<40%) се издвојуваат: женски пол, пократко времетраење на срцевата слабост, NYHA класа II – III и претходна терапија со бета блокатори.

## ЗАКЛУЧОК

Резултатите од нашето истражување ги формулиравме во следните заклучоци:

1. Срцевите биомаркери имаат голема прогностичка улога кај пациентите со миокарден инфаркт, со главен акцент на биомаркерите за стрес и повреда.
2. Демографските варијабли имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
3. Биохемиските варијабли имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
4. Ехокардиографските параметри имаат улога на предиктори за појава на несакани срцеви настани кај пациенти со миокарден инфаркт.
5. Од испитуваната популација во нашето истражување, кај 32% или 48 пациенти беа регистрирани несакани срцеви настани во периодот на следење.
6. Несаканите срцеви настани беа поделени на: акутен коронарен синдром – АКС со потребна хоспитализација и/или ревакуларизација (14%), срцева слабост – СС со потреба од хоспитализација (12,7%), цереброваскуларен инцидент – ЦВИ (4%), смртен исход (16%) – и тоа срцева смрт (7,3%) и несрцева смрт (8,7%).
7. Во нашето истражување како независни предиктори за појава на несакани срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: времетраење на хоспитализација во тек на индексен настан, број на заболени коронарни артерии, левокоморен крајно-систолен дијаметар, користење на loop диуретици за време на индексен настан, натриуретичниот пептид NT-proBNP и неможноста да се постигне добра гликорегулација.
8. Во нашето истражување како независни предиктори за појава на срцева слабост по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: присуство на анемија при индексен настан, број на заболени коронарни артерии, тропонин, натриуретичен пептид NT-proBNP, број на леукоцити и степен на редукција на левокоморната ежекциона фракција како категориско обележје.
9. Во нашето истражување како независни предиктори за појава на АКС (реинфаркт, нестабилна ангина) по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: нивото на калиум, број на заболени КА и примена на диуретици при индексниот настан.

10. Во нашето истражување како независни предиктори за појава на срцева смрт по епизода на миокарден инфаркт се покажаа: стар МИ, број на заболени КА и примена на диуретици при индексниот настан.

11. Независни предиктори за подобрување на левокоморната ежекциона фракција кај пациенти со акутен миокарден инфаркт по успешна перкутана коронарна интервенција се: болничкиот морбидитет, натриуретичниот пептид и иницијалната ЕФ (%).

12. Користењето на срцевите биомаркери, заедно со докажаните биохемиски и ехокардиографски варијабли може да се искористи за оптимизирање на терапијата на пациенти со акутен миокарден инфаркт, како и да се превенираат несаканите срцеви настани по епизода на миокарден инфаркт.

## ДОДАТОК

Додаток 1. Формулар за информирање

### ФОРМУЛАР ЗА ИНФОРМИРАЊЕ

#### Цел на формуларот за информирање

Вие сте поканети да земете учество во клиничка студија. Пред да одлучите дали ќе сакате да бидете дел од оваа студија, за вас е важно да разберете која е целта на оваа студија и што сè ќе опфаќа. Целта на овој формулар е да ве запознае со деталите на студијата. Важно е да ги разберете можните ризици и корист, па затоа внимателно прочитајте го и по желба, разговарајте со вашите пријатели, роднини и матичен доктор. Ве молиме, за сè она што не ви е јасно или имате потреба од дополнителни информации, да го прашате одговорниот доктор од студијата.

#### Цел на клиничкото испитување

Вие сте повикан да бидете дел од оваа студија, затоа што имате состојба која се вика *акутен миокарден инфаркт*. Ова тестирање помага да се разбере дали биомаркерот (NT-proBNP) кој се јавува во крвта како резултат на повреда/растегање на срцевиот мускул може да предвиди идна појава на срцева слабост по епизода на АМИ. Ова не е тест за дијагностицирање на генетска болест или ризик од болест и не е вид на тест со кој ќе се откријат фамилијарните врски.

#### Карактеристики на срцевиот биомаркер

NT-proBNP претставува срцев биомаркер кој се појавува во крвта при повреда на срцевиот мускул, обично по епизода на акутен миокарден инфаркт. Неговите зголемени вредности во крвта се сензитивни за појава на срцева слабост. Раното откривање на зголемени вредности на овој биомаркер може да доведе до навремено препознавање на пациентите со ризик да развијат срцева слабост по миокарден инфаркт, а со тоа навремено соодветно да се третираат и да се намали ризикот.

#### Што ќе се случува ако земете учество во испитувањето?

Ако одлучите да земете учество во оваа студија, вие ќе подлежите на стандардна медицинска грижа која би се спроведувала и во случај да не земете учество. Одговорниот доктор ќе ви земе анамнеза, ќе ве прегледа и ќе ви земе крв со цел да види дали ги исполнувате условите за влез во студијата. Во оваа студија планирано е да бидете следен во период од 1 година. За време на студијата ќе треба да доаѓате на редовни посети кај одговорниот доктор. Првата посета ќе биде после еден месец, после 3, и 9 (12) месеци од почетокот на испитувањето. За време на овие посети ќе се изведуваат следниве процедури кои имаат рутински карактер:

- Ќе ви се земе крв при првиот ден од болничкото лекување за миокарден инфаркт и на контролата по 3 месеци.

Ова е со цел да се види прогресијата на нивото на срцевиот биомаркер (NT-proBNP) и дали истиот е во корелација со вашата клиничка состојба. Земање на крв ќе биде во склоп на вашата рутинска контрола.

- При секоја посета ќе ви се зема медицинска историја и ќе ви биде направен физикален преглед (кој не се разликува од вообичаениот преглед, при рутинска контрола со МИ).
- Ќе се направи ехокардиографија во тек на хоспиталното лекување за МИ, при контролата по 3 месеци, а наредните според клиничка индикација.

***Напомена: сите процедури се рутински и ќе бидат спроведувани и доколку не земете учество во клиничкото испитување, а ја применувате пропишаната терапија. Од тие причини, учеството во испитувањето нема да биде материјално поткрепено од страна на Клиниката, но исто така нема да претставува дополнителен финансиски трошок за вас, освен оној кој ќе го имате како при рутинските прегледи.***

### **Што треба дополнително да правите во текот на испитувањето?**

Во текот на испитувањето се препорачува доследно да се придржувате на хигиено-диететски режим што лекарот ви го дал како совет, како и редовно и навремено да ја земате препишаната терапија.

### **Кои се можните несакани дејства?**

Бидејќи цел на оваа студија не е воведување на нов медикамент или нова инвазивна методи, несаканите дејства се ограничени во рамките на рутинските контролни испитувања.

### **Информации за специфични популации на пациенти (пр. жени, герижатриски пациенти)**

Пациентите кои имаат симптоми на акутен коронарен синдром, но немаат акутен миокарден инфаркт, не земаат учество во оваа студија.

### **Кои се придобивките од терапијата/учеството во клиничкото испитување?**

Информациите кои ќе се добијат од оваа студија ќе бидат од корист во раното откривање на срцева слабост и нејзино подобро предвидување по епизода на акутен миокарден инфаркт. Добиените информации може да придонесат за подобар третман и на другите пациентите со акутен миокарден инфаркт во иднина.

### **Доверливост на информациите!**

Ако се согласите да учествувате во оваа студија вие имате право на приватност. Личните податоци ќе се користат само во истражувачки цели поврзани со оваа студија. Вашите податоци нема да се откријат во ниједен извештај или публикација и нема да може да се поврзат со вашиот идентитет. Организаторот ќе преземе чекори со кои ќе се заштитат вашите лични



податоци. Само со ваша дозвола, организаторот ќе го информира вашиот матичен лекар дека учествувате во клиничка студија.

### **Што ќе се случува со резултатите од испитувањето?**

Кога резултатите од студијата ќе станат достапни за организаторот, тие ќе бидат објавени во медицински списанија без откривање на вашиот идентитет.

### **Што ќе се случи ако (не) сакате да го напуштите испитувањето?**

Само од вас зависи дали ќе учествувате во оваа студија. Одговорниот доктор ќе ви одговори на сите прашања во врска со студијата. Ако се одлучите да учествувате во студијата ќе треба да потпишете информативна согласност. Дури и ако одлучите да бидете дел од оваа студија, вие имате право и слобода да ја напуштите студијата кога било без да дадете објаснување или причина за вашата постапка. Тоа нема да влијае на квалитетот на вашата понатамошна здравствена грижа.

Контакт за дополнителни информации!

Име \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_

Додаток 2. Потврда за согласност

## ПОТВРДА ЗА СОГЛАСНОСТ

Наслов на испитувањето

**Прогностичка улога на срцевите биомаркери кај пациенти со миокарден инфаркт**

Име и презиме на главниот истражувач

м-р д-р Александар Серафимов, Клиничка болница Штип

- 1) Потврдувам дека внимателно го прочитав и го разбрав формуларот за информирање за наведеното клиничко испитување и имав можност да поставувам прашања.
- 2) Знам дека моето учество е доброволно и дека сум слободен да го напуштам испитувањето во кое било време без образложение, без да бидат загрозени моите права и правото на медицинска грижа.
- 3) Знам дека до делови од моето медицинско досие пристап може да има матичниот лекар и специјалистот-кардиолог. Со својот потпис давам дозвола овие лица да имаат пристап до податоците.
- 4) Со земањето учество во ова испитување, се согласувам да ги доставам сите лични податоци до матичниот лекар и специјалистот-кардиолог и се согласувам нивната употреба да не биде ограничена дури и ако го напуштам испитувањето.
- 5) Се согласувам да земам учество во наведеното клиничко истражување.

Име и презиме на пациентот

Потпис

Датум

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Име и презиме на лицето кое  
ја земало писмената согласност

Потпис

Датум

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

*Копија од писмената согласност се доставува до 1. потписникот (пациентот, доброволецот) и се чува во: 2. досието на пациентот, 3. датотеката од клиничкото испитување!*

### **Користени кратенки**

АКС – акутен коронарен синдром

АМИ – акутен миокарден инфаркт

СТЕМИ – СТ-сегмент елевација миокарден инфаркт

НСТЕМИ – без СТ-сегмент елевација миокарден инфаркт

НА – нестабилна ангина

СС – срцева слабост

ЕКГ – електрокардиограм

ПКИ – перкутана коронарна интервенција

ИТМ – индекс на телесна маса

ХТА – артериска хипертензија

ЛК – лева комора

ЕФ – ежекциона фракција

ББ – бета блокатори

АСА – ацетилсалицилна киселина

МРА – минералкортикоиден рецептор антагонист

МАСЕ – major adverse cardiac events

ЕСС – European Society of cardiology

АНА – American Heart Association

АСС – American College of Cardiology

hscTn – high sensitive cardiac troponin

NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide

eGFR – estimated Glomerular filtration rate

СК-МВ – креатин киназа, МВ изоформа

## Листа на прикази и табели

Табела 1. Основни карактеристики на испитуваната популација. Baseline characteristics of the study population.

Приказ 1. Дистрибуција на пациентите по возраст. Patient distribution by age.

Приказ 2. Дистрибуција на пациентите по ИТМ. Patient distribution by BMI.

Приказ 3. Приказ на оптовареност со ризик фактори кај испитуваната популација. Burden of risk factors in study population.

Приказ 4. Дистрибуција на пациентите по времетраење на хоспитализацијата. Patient distribution according to duration of hospitalization.

Табела 2. Приказ на кардиоваскуларните настани во тек на периодот на следење. Cardiovascular events during follow-up period.

Приказ 5. Дистрибуција на MACE во тек на периодот на следење. MACE distribution during follow-up period.

Приказ 6. Приказ на MACE според вид, во апсолутни броеви. Type of MACE in absolute numbers.

Приказ 7. Kaplan-Meier крива на кумулативен hazard во тек на периодот на следење. Kaplan-Meier curve of cumulative hazard in follow-up period.

Приказ 8. Kaplan-Meier крива на кумулативен hazard кај 48 пациенти во тек на периодот на следење според вид на MACE. Kaplan-Meier curve of cumulative hazard in 48 patients during follow-up period according MACE type.

Табела 3. Споредбен приказ на обележјата меѓу пациентите со наспроти без MACE. Comparative display of patients' characteristics with compared without MACE.

Табела 4. Предиктори на MACE идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација. MACE predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients.

Табела 5. Независни обележја на MACE идентификувани со мултиваријантна анализа (Cox-ова регресиона анализа). Independent characteristics of MACE identified with multivariate analysis (Cox regression analysis).

Приказ 9. Cox regression – време до прв MACE настан. Cox regression – time to first MACE event.

Приказ 10. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за MACE. ROC curve for discriminatory function of different characteristics of MACE.

Табела 6. Предиктори на СС идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација. HF predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients.

Табела 7. Независни обележја на СС идентификувани со мултиваријантна анализа (Сох-ова регресиона анализа). Independent characteristics of HF identified with multivariate analysis (Cox regression analysis).

Приказ 11. Сох regression – време до прва епизода на СС која побарува хоспитализација. Cox regression – time to first episode of HF which requires hospitalization.

Приказ 12. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за СС. ROC curve for discriminatory function of different characteristics for HF.

Табела 8. Предиктори на АКС идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација. ACS predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients.

Приказ 13. Корелации на АКС со ангиографските обележја на пациентите. ACS correlations with patients' angiographic characteristics.

Табела 9. Независни обележја на АКС идентификувани со мултиваријантна анализа (Сох-ова регресиона анализа). Independent characteristics of ACS identified with multivariate analysis (Cox regression analysis).

Приказ 13. Сох regression – кумулативна крива на време до прв АКС настан. Cox regression – cumulative curve of time to first ACS event.

Приказ 14. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за АКС. ROC curve for discriminatory function of different characteristics of ACS.

Табела 10. Предиктори на срцева смрт идентификувани со униваријантна анализа и коефициенти на корелација. HF predictors identified with univariate analysis and correlation coefficients.

Приказ 15. Дистрибуции на hscTn и NT-proBNP во распонот на пациенти без и со срцева смрт. Distribution of hscTn and NT-proBNP across the span of patients with and without cardiac death.

Табела 11. Независни обележја на АКС идентификувани со мултиваријантна анализа (бинарна логистичка регресиона анализа – backward conditional). Independent characteristics of ACS identified with multivariate analysis (binary logistic regression analysis – backward conditional).

Приказ 16. Kaplan-Meier survival curve – кумулативна крива на време до прв настан на срцева смрт. Kaplan-Meier survival curve – cumulative curve at time to first event of cardiac death.

Приказ 17. ROC крива за дискриминаторната функција на различни обележја за срцева смрт. ROC curve for discriminatory function of different characteristics for cardiac death.

Табела 12. Дистрибуција на пациентите во тек на индексниот настан според левокоморната систолна функција. Patients' distribution in the time of indexed event according left ventricular systolic function.

Приказ 18. Приказ на редистрибуцијата на пациентите според ЛКЕФ прикажана како класа. Redistribution of patients according LVEF shown as class.

Табела 13. Непараметарски тест (Wilcoxon Signed Ranks Test) направен со цел да се идентификува значајноста на промена (преминување од една во друга категорија на ЛК систолна функција). Non-parametric test (Wilcoxon Signed Ranks Test) aiming to identify significance of change (transiting from one to another category of LV systolic function).

Табела 14. Споредбена анализа на секој од поединечните пациенти во моментот на индексниот настан и контролниот ехокардиографски преглед. Comparative analysis of each patient in the time of indexed event and control echocardiography.

Табела 15. Предиктори на транзиција на ЛКЕФ. Predictors of LVEF transition.

Табела 16. Униваријантни обележја асоцирани со подобрување на ЛК систолна функција. Univariate characteristics associated with improvement of LV systolic function.

Табела 17. Мултиваријантна анализа за идентификување на обележја асоцирани со редукција на ЕФ. Multivariate analysis for identification of characteristics associated with reduction of EF.

Приказ 19. ROC curve – дискриминаторна функција на NT-proBNP за предикција на подобрување на ЛВЕФ по индексниот настан. ROC curve – discriminatory function of NT-proBNP in prediction of improvement of LVEF after indexed event.

## КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bonow, Robert O., et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier/Saunders, 2019.
2. Gotlieb AI. Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol*. 2005 Jul-Aug;14(4):181-4. doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.007. PMID: 16009315.
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Aug 16;5(1):56. doi: 10.1038/s41572-019-0106-z. PMID: 31420554.
4. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007 Oct-Nov;58(5):513-22. doi: 10.1177/0003319707303443. PMID: 18024933.
5. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The clinical anatomy of the coronary arteries. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013 Apr;6(2):197-207. doi: 10.1007/s12265-013-9452-5. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23423864.
6. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005 Jan;85(1):9-23. doi: 10.1038/labinvest.3700215. Erratum in: *Lab Invest*. 2005 Jul;85(7):942. PMID: 15568038.
7. Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2011 Aug 16. 124(7):779-88.
8. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78. doi: 10.1161/01.cir.89.5.2462. PMID: 8181179.
9. Kashiwagi M, Kitabata H, Ozaki Y, Imanishi T, Akasaka T. Fatty streak assessed by optical coherence tomography: early atherosclerosis detection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;14(2):109. doi: 10.1093/ehjci/jes182. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22930525.
10. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11. 349(24):2316-25.

11. Pant R, Marok R, Klein LW. Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease. *Cardiol Rev.* 2014 Jan-Feb;22(1):13-6. doi: 10.1097/CRD.0b013e31829dea90. PMID: 23873211.
12. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114:1852–1866.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995 Sep 1. 92(5):1355-74.
14. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. Ross R, Fuster V, Topol EJ eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1996. 441-62.
15. Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Aug;26(8):1702-11. doi:10.1161/01.ATV.0000229218.97976.43. Epub 2006 May 25. PMID: 16728653.
16. Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jan;29(1):22-26. doi: 10.1016/j.tcm.2018.05.010. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29934015.
17. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. *Curr Med Chem.* 2019;26(9):1693-1700. doi: 10.2174/0929867325666180508100950. PMID: 29737246.
18. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021 Apr 7;42(14):1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1908. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 14;42(19):1925. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 May 13;: PMID: 32860058.
19. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC



Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119177.

20. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2173-95. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.011. PMID: 18036459.

21. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30153967.

22. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and nonelevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446e.5-446e.21.

23. Ooi DS, Isotalo PA, Veinot JP. Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase-MB, troponin I, and troponin T with cardiac pathology. *Clin Chem* 2000;46:338–344.

24. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252–2257.

25. Shah AH, Puri R, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review. *Clin Cardiol*. 2019 Apr;42(4):484-493. doi: 10.1002/clc.23168. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30815887; PMCID: PMC6712338.

26. Breining A, Negers A, Mora L, Moïsi L, Golmard JL, Cohen A, Verny M, Collet JP, Boddaert J. Determinants of clinical presentation on outcomes in older patients

- with myocardial infarction. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Dec;18(12):1591-1596. doi: 10.1111/ggi.13530. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30311337.
27. Rodríguez M, Lucchesi BR, Schaper J. Apoptosis in myocardial infarction. *Ann Med*. 2002;34(6):470-9. doi: 10.1080/078538902321012414. PMID: 12523502.
28. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation*. 2013 Jun 18;127(24):2452-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001258. PMID: 23775194.
29. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res* 2014;114:1852–1866.
30. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719–728.
31. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Classification of myocardial infarction: Frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med* 2013;126:789–797.
32. Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, Gerke O, Hallas J, Thygesen K, Mickley H. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: Observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med* 2014;127:295–302.
33. Lambrecht S, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2 and myocardial injury. *Am J Med* 2018;131:548–554.
34. Kim ESH. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. *N Engl J Med*. 2020 Dec 10;383(24):2358-2370. doi: 10.1056/NEJMra2001524. PMID: 33296561.
35. Méndez-Eirín E, Suárez-Ouréns Y, Rodríguez-Fernández JÁ. Spontaneous coronary artery dissection. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021 May;221(5):297-305. doi: 10.1016/j.rceng.2020.11.003. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33998517.
36. Wang X, Ge J. Spontaneous Coronary-Artery Dissection. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1077. doi: 10.1056/NEJMc2100339. PMID: 33730463.
37. Jangaard N, Sarkisian L, Saaby L, Mikkelsen S, Lassen AM, Marcussen N, Thomsen JL, Diederichsen ACP, Thygesen K, Mickley H. Incidence, Frequency, and Clinical Characteristics of Type 3 Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Am J Med*. 2017 Jul;130(7):862.e9-862.e14. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.12.034. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28159605.

38. Yang X, Tamez H, Lai C, Ho K, Cutlip D. Type 4a myocardial infarction: Incidence, risk factors, and long-term outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 Apr;89(5):849-856. doi: 10.1002/ccd.26688. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27535209.
39. Torrado J, Buckley L, Durán A, Trujillo P, Toldo S, Valle Raleigh J, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Guzmán LA. Restenosis, Stent Thrombosis, and Bleeding Complications: Navigating Between Scylla and Charybdis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 17;71(15):1676-1695. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.023. PMID: 29650125.
40. Cutlip DE. Stent thrombosis: historical perspectives and current trends. *J Thromb Thrombolysis*. 2000 Aug;10(1):89-101. doi: 10.1023/a:1018763108106. PMID: 10947919.
41. Wang J, Gao H, Xiao J, Gao M, Liu Y, Gao J. The clinical features and prognosis of type 4C myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Transl Med*. 2021 Jul;9(14):1153. doi: 10.21037/atm-21-2587. PMID: 34430594; PMCID: PMC8350618.
42. Gruberg L, Dangas G, Leon MB. Coronary artery stents: appropriate use of adjunctive pharmacotherapy to prevent stent thrombosis. *Drugs Aging*. 1999 Nov;15(5):341-8. doi: 10.2165/00002512-199915050-00002. PMID: 10600042.
43. Pegg TJ, Maunsell Z, Karamitsos TD, Taylor RP, James T, Francis JM, Taggart DP, White H, Neubauer S, Selvanayagam JB. Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: Insights from serial cardiac MRI. *Heart* 2011;97:810–816.
44. Jørgensen PH, Nybo M, Jensen MK, Mortensen PE, Poulsen TS, Diederichsen ACP, Mickley H. Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out type 5 myocardial infarction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:544–550.
45. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge JJH, Czerny M, Ferdinandy P, Frey UH, Heusch G, Holfeld J, Kleinbongard P, Kunst G, Lang I, Lentini S, Madonna R, Meybohm P, Muneretto C, Obadia JF, Perrino C, Prunier F, Sluijter JPG, Van Laake LW, Sousa-Uva M, Hausenloy DJ. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2392–2411.
46. Reynolds HR. Mechanisms of myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2014 May;24(4):170-6. doi: 10.1016/j.tcm.2013.12.002. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24444810.

47. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, Lerman A, Cushman M, Kumbhani DJ, Arslanian-Engoren C, Bolger AF, Beltrame JF, American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891e908.
48. Abdu FA, Mohammed AQ, Liu L, Xu Y, Che W. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology*. 2020;145(9):543-552. doi: 10.1159/000509100. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32750696.
49. Scalone G, Niccoli G, Crea F. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Feb;8(1):54-62. doi: 10.1177/2048872618782414. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29952633.
50. Sucato V, Testa G, Puglisi S, Evola S, Galassi AR, Novo G. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Intracoronary imaging-based diagnosis and management. *J Cardiol*. 2021 May;77(5):444-451. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.01.001. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33468365.
51. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):408-17. doi: 10.1016/j.ahj.2007.11.008. Epub 2008 Jan 31. PMID: 18294473.
52. Slivnjak V, Lakusić N, Cerovec D, Richter D. Tako-Tsubo kardiomiopatija; reverzibilna disfunkcija lijeve klijetke koja oponasa akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom [Tako-Tsubo cardiomyopathy; reversible left ventricular dysfunction mimicking acute myocardial infarction with ST-elevation]. *Lijec Vjesn*. 2009 Jan-Feb;131(1-2):14-7. Croatian. Erratum in: *Lijec Vjesn*. 2009 Sep-Oct;131(9-10):299. PMID: 19348350.
53. Mansencal N, Dubourg O. Cardiomyopathie de Tako-Tsubo [Tako-Tsubo cardiomyopathy]. *Presse Med*. 2013 Jun;42(6 Pt 1):1050-7. French. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.323. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23582148.

54. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128–2135.
55. Pehrson S, Nielsen D, Lynggaard F. Prognostisk vaerdi af indlaeggelses-ekg hos patienter med akut myokardieinfarkt [Prognostic value of ECG on admission in patients with acute myocardial infarction]. *Ugeskr Laeger*. 1989 May 1;151(18):1114-6. Danish. PMID: 2734877.
56. Lorgis L, Jourda F, Hachet O, Zeller M, Gudjoncik A, Dentan G, Stamboul K, Guenancia C, Mock L, Cottin Y; RICO Survey Working Group. Prognostic value of fragmented QRS on a 12-lead ECG in patients with acute myocardial infarction. *Heart Lung*. 2013 Sep-Oct;42(5):326-31. doi: 10.1016/j.hrtlng.2013.05.005. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23850293.
57. Chen PF, Tang L, Pei JY, Yi JL, Xing ZH, Fang ZF, Zhou SH, Hu XQ. Prognostic value of admission electrocardiographic findings in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2020 Jun;43(6):574-580. doi: 10.1002/clc.23349. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125713; PMCID: PMC7299002.
58. Serafimov A, Taravari H, Shehu E, Kitanoski D, Miftari V, Georgievska-Ismail L, Kedev S, Vavlukis M. Added Value of Modified Anderson–Wilkins Acuteness Score in Prognostication of Patients with Acute Myocardial Infarction. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 Nov 10; 8(B):1171-1179.
59. de Winter RJ, Verouden NJW, Wellens HJJ, Wilde AAM. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008;359:2071–2073.
60. de Winter RW, Adams R, Verouden NJW, de Winter RJ. Precordial junctional ST-segment depression with tall symmetric T-waves signifying proximal LAD occlusion, case reports of STEMI equivalence. *J Electrocardiol* 2016;49:76–80.
61. de Zwaan C, Bär FW, Wellens HJ. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction. *Am Heart J*. 1982 Apr;103(4 Pt 2):730-6. doi: 10.1016/0002-8703(82)90480-x. PMID: 6121481.
62. Rhinehardt J, Brady WJ, Perron AD, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome. *Am J Emerg Med*. 2002 Nov;20(7):638-43. doi: 10.1053/ajem.2002.34800. PMID: 12442245.
63. Tandy TK, Bottomy DP, Lewis JG. Wellens' syndrome. *Ann Emerg Med*. 1999 Mar;33(3):347-51. doi: 10.1016/s0196-0644(99)70373-2. PMID: 10036351.

64. Chaitman BR. Posterior myocardial infarction revisited. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Nov;12(5):1167-8. doi: 10.1016/0735-1097(88)92595-8. PMID: 2971700.
65. Waddell H, Gjovig AJ, Davis WD. Acid Reflux or Posterior Myocardial Infarction: One ECG Away From a Missed Diagnosis. *Adv Emerg Nurs J.* 2022 Jan-Mar 01;44(1):41-45. doi: 10.1097/TME.0000000000000393. PMID: 35089281.
66. Wong CK. Usefulness of leads V7, V8, and V9 ST elevation to diagnose isolated posterior myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011 Feb 3;146(3):467-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.137. Epub 2010 Dec 4. PMID: 21131078.
67. 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;6:1273–1279.
68. Nagam MR, Vinson DR, Levis JT. ECG Diagnosis: Right Ventricular Myocardial Infarction. *Perm J.* 2017;21:16-105. doi: 10.7812/TPP/16-105. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28080948; PMCID: PMC5267627.
69. Hassen GW, Costea A, Carrazco C, Frew T, Swaminathan A, Feliberti J, Chirurugi R, Smith T, Chen A, Thompson S, Gushway-Henry N, Simmons B, Fernaine G, Kalantari H, Talebi S. Isolated T Wave Inversion in Lead aVL: An ECG Survey and a Case Report. *Emerg Med Int.* 2015;2015:250614. doi: 10.1155/2015/250614. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25949826; PMCID: PMC4407619.
70. Nakanishi N, Goto T, Ikeda T, Kasai A. Does T wave inversion in lead aVL predict mid-segment left anterior descending lesions in acute coronary syndrome? A retrospective study. *BMJ Open.* 2016 Feb 1;6(2):e010268. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010268. PMID: 26832434; PMCID: PMC4746452.
71. Farhan HL, Hassan KS, Al-Belushi A, Sallam M, Al-Zakwani I. Diagnostic Value of Electrocardiographic T Wave Inversion in Lead aVL in Diagnosing Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Stable Angina. *Oman Med J.* 2010 Apr;25(2):124-7. doi: 10.5001/omj.2010.33. PMID: 22125714; PMCID: PMC3215494.
72. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) Investigators. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22;334(8):481-7. doi:

10.1056/NEJM199602223340801. Erratum in: *N Engl J Med* 1996 Apr 4;334(14):931. PMID: 8559200.

73. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med*. 2012 Dec;60(6):766-76. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.07.119. Epub 2012 Aug 31. Erratum in: *Ann Emerg Med*. 2013 Oct;62(4):302. PMID: 22939607.

74. Maisel AS, Bhalla V, Braunwald E. Cardiac biomarkers: a contemporary status report. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Jan;3(1):24-34. doi: 10.1038/ncpcardio0405. Erratum in: *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 May;3(5):288. PMID: 16391615.

75. Jaffe AS. Use of biomarkers in the emergency department and chest pain unit. *Cardiol Clin*. 2005 Nov;23(4):453-65, vi. doi: 10.1016/j.ccl.2005.08.013. PMID: 16278117.

76. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 May;4(10):194. doi: 10.21037/atm.2016.05.19. PMID: 27294090; PMCID: PMC4885896.

77. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2019 Jan 17;15:1-10. doi: 10.2147/VHRM.S166157. PMID: 30697054; PMCID: PMC6340361.

78. McLeish MJ, Kenyon GL. Relating structure to mechanism in creatine kinase. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2005 Jan-Feb;40(1):1-20. doi: 10.1080/10409230590918577. PMID: 15804623.

79. Knudsen J, Steenstrup B, Byrjalsen I, Hildebrandt P, Sørensen S. At what level of serum total creatine kinase activity can measurement of serum creatine kinase MB isoenzyme activity be omitted in suspected myocardial infarction? *Scand J Clin Lab Invest*. 1989 Nov;49(7):661-5. doi: 10.1080/00365518909091542. PMID: 2609109.

80. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, Plein S, Mueller C, Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med*. 2017 Mar;12(2):147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28188579; PMCID: PMC5329082.

81. Barstow C, Rice M, McDivitt JD. Acute coronary syndrome: Diagnostic evaluation. *Am Fam Physician*. 2017 Feb 1;95(3):170-177. PMID: 28145667.
82. Hof D, von Eckardstein A. High-sensitivity troponin assays in clinical diagnostics of acute coronary syndrome. *Methods Mol Biol*. 2019;1929:645-662. doi: 10.1007/978-1-4939-9030-6\_40. PMID: 30710302.
83. Stabile E, Agresta A. High-sensitivity troponin useful for diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Evid Based Med*. 2013 Feb;18(1):42. doi: 10.1136/ebmed-2012-100792. Epub 2012 Jul 7. PMID: 22773764.
84. Chapman AR, Lee KK, McAllister DA, Cullen L, Greenslade JH, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sørensen NA, Westermann D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of High-Sensitivity Cardiac Troponin I Concentration With Cardiac Outcomes in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2017 Nov 21;318(19):1913-1924. doi: 10.1001/jama.2017.17488. Erratum in: *JAMA*. 2018 Mar 20;319(11):1168. Sørensen NA [corrected to Sorensen NA]. PMID: 29127948; PMCID: PMC5710293.
85. Stelzle D, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Chapman AR, Denvir MA, Mills NL, McAllister DA. High-sensitivity cardiac troponin I and risk of heart failure in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Jan 1;4(1):36-42. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx022. PMID: 29045610; PMCID: PMC5805120.
86. Hellwig S, Ihl T, Ganeshan R, Laumeier I, Ahmadi M, Steinicke M, Weber JE, Endres M, Audebert HJ, Scheitz JF. Cardiac Troponin and Recurrent Major Vascular Events after Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *Ann Neurol*. 2021 Dec;90(6):901-912. doi: 10.1002/ana.26225. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34561890.
87. Bluro IM, Nardi MA, De Miguel R, Fernández M, Rolando JY, Abraham Fóscolo MM, Denaday LR, Candenias N, Cagide AM, Pizarro R, Furci A. Distribution and prognostic value of high-sensitive troponin T measurement in patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 May;68(5):321-328. doi: 10.1016/j.endien.2021.08.005. PMID: 34556262.



88. De Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1979 Sep;161(4):508-11. doi: 10.3181/00379727-161-40584. PMID: 482282.
89. Park SA, Kim TG, Han MK, Ha KC, Kim SZ, Kwak YG. Dendroaspis natriuretic peptide regulates the cardiac L-type Ca<sup>2+</sup> channel activity by the phosphorylation of  $\alpha_1c$  proteins. *Exp Mol Med.* 2012 Jun 30;44(6):363-8. doi: 10.3858/emm.2012.44.6.041. PMID: 22366884; PMCID: PMC3389074.
90. Sandefur CC, Jialal I. Atrial Natriuretic Peptide. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32965928.
91. Burnett JC Jr. Atrial Natriuretic Peptide, Heart Failure and the Heart as an Endocrine Organ. *Clin Chem.* 2019 Dec;65(12):1602-1603. doi: 10.1373/clinchem.2019.308106. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31362934; PMCID: PMC7055679.
92. Murphy SP, Prescott MF, Camacho A, Iyer SR, Maisel AS, Felker GM, Butler J, Piña IL, Ibrahim NE, Abbas C, Burnett JC Jr, Solomon SD, Januzzi JL. Atrial Natriuretic Peptide and Treatment With Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2021 Feb;9(2):127-136. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.013. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33189632.
93. Pervez MO, Winther JA, Brynildsen J, Strand H, Christensen G, Høiseth AD, Myhre PL, Røysland R, Lyngbakken MN, Omland T, Røsjø H. Prognostic and diagnostic significance of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute heart failure: data from the ACE 2 Study. *Biomarkers.* 2018 Nov;23(7):654-663. doi: 10.1080/1354750X.2018.1474258. Epub 2018 Sep 12. PMID: 29733687.
94. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988 Mar 3;332(6159):78-81. doi: 10.1038/332078a0. PMID: 2964562.
95. Bielecka-Dabrowa A, Wierzbicka M, Dabrowa M, Goch A. New methods in laboratory diagnostics of dilated cardiomyopathy. *Cardiol J.* 2008;15(4):388-95. PMID: 18698552.
96. Moyes AJ, Hobbs AJ. C-type Natriuretic Peptide: A Multifaceted Paracrine Regulator in the Heart and Vasculature. *Int J Mol Sci.* 2019 May 8;20(9):2281. doi: 10.3390/ijms20092281. PMID: 31072047; PMCID: PMC6539462.

97. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(191):341-66. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5\_15. PMID: 19089336; PMCID: PMC4855512.
98. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
99. Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S. Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Oct;15 Suppl 4(Suppl4):S345-53. doi: 10.4103/2230-8210.86978. PMID: 22145138; PMCID: PMC3230091.
100. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):655-63. doi: 10.1056/NEJMoa031994. PMID: 14960742.
101. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation.* 1999 Feb 16;99(6):786-92. doi: 10.1161/01.cir.99.6.786. PMID: 9989964.
102. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1278-83. doi: 10.1161/01.cir.0000054164.99881.00. PMID: 12628948.
103. deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Seliger SL. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal

- pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Feb 2;55(5):441-50. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.069. PMID: 20117457; PMCID: PMC2840257.
104. Omland T. B-type natriuretic peptides: prognostic markers in stable coronary artery disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Mar;8(2):217-25. doi: 10.1586/14737159.8.2.217. PMID: 18366308.
105. Serafimov A, Donevski D, Ilova MK, Joveva E, Serafimova KT, Kedev S, Vavlukis M. Incremental value of cardiac biomarkers in mid-term prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Open-Access Maced J Med Sci*. 2022 Feb 14; 10(B):294-302. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7978>.
106. Karthikeyan G, Moncur RA, Levine O, Heels-Ansdell D, Chan MT, Alonso-Coello P, Yusuf S, Sessler D, Villar JC, Berwanger O, McQueen M, Mathew A, Hill S, Gibson S, Berry C, Yeh HM, Devereaux PJ. Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 20;54(17):1599-606. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.028. PMID: 19833258.
107. Ramakrishnan S, Agarwal A, Singh S, Karthikeyan G, Seth S, Narang R, Bhargava B. NT-pro-BNP levels as a marker of success of percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Indian Heart J*. 2010 Jan-Feb;62(1):35-8. PMID: 21180032.
108. Kamceva G, Vavlukis M, Kitanoski D, Kedev S. Newly Diagnosed Diabetes and Stress Glycaemia and Its Association with Acute Coronary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2015 Sep. 30 [cited 2022 May 22];3(4):607-12. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/oamjms.2015.103>.
109. Vavlukis M, Zafirovska B, Antova E, Pocesta B, Shehu E, Taravari H, Kotlar I, Kitanovski D, Petkoska D, Vasilev I, Janusevski F, Bojovski I, Kedev S. The Impact of Glyco-Metabolic Status in Patients Treated for Acute Coronary Syndrome. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018 Jul 1;39(1):37-50. doi: 10.2478/prilozi-2018-0022. PMID: 30110257.
110. Gormeli Kurt N, Orak M, Ustundag M. Relation between stress hyperglycemia and mortality in patients with acute myocardial infarction. *EJMO*. 2018; 2(3): 138-141. DOI: 10.14744/ejmo.2018.49469.
111. Adam AM, Nasir SAR, Merchant AZ, Rizvi AH, Rehan A, Shaikh AT, Abbas AH, Godil A, Khetpal A, Mallick MSA, Khan MS, Lashari MN. Efficacy of serum blood

urea nitrogen, creatinine and electrolytes in the diagnosis and mortality risk assessment of patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2018 May-Jun;70(3):353-359. doi: 10.1016/j.ihj.2017.09.009. Epub 2017 Sep 18. PMID: 29961450; PMCID: PMC6034083.

112. Ortega-Hernández J, Springall R, Sánchez-Muñoz F, Arana-Martinez JC, González-Pacheco H, Bojalil R. Acute coronary syndrome and acute kidney injury: role of inflammation in worsening renal function. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jul 26;17(1):202. doi: 10.1186/s12872-017-0640-0. PMID: 28747177; PMCID: PMC5530514.

113. Moisi MI, Vesa CM, Roşan L, Ţica O, Zaha CD, Ardelean A, Katalin B, Popescu MI. Morbidity and Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome with and without Chronic Kidney Disease and Physicians Attitude Regarding Therapy in the Two Groups. *Iran J Public Health.* 2021 Aug;50(8):1726-1728. doi: 10.18502/ijph.v50i8.6837. PMID: 34917546; PMCID: PMC8643516.

114. Kümler T, Gislason GH, Kober L, Gustafsson F, Schou M, Torp-Pedersen C. Renal function at the time of a myocardial infarction maintains prognostic value for more than 10 years. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011 Jun 27;11:37. doi: 10.1186/1471-2261-11-37. PMID: 21708030; PMCID: PMC3141759.

115. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, Chertow GM, Ray KK, Pinto DS, Karpaliotis D, Burger AJ, Murphy SA, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM; TIMI Study Group. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jun 7;45(11):1781-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.068. PMID: 15936606.

116. Cakar MA, Gunduz H, Vatan MB, Kocayigit I, Akdemir R. The effect of admission creatinine levels on one-year mortality in acute myocardial infarction. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:186495. doi: 10.1100/2012/186495. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22619619; PMCID: PMC3349119.

117. Shumilah AM, Othman AM, Al-Madhagi AK. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Sep 7;21(1):422. doi: 10.1186/s12872-021-02236-7. PMID: 34493205; PMCID: PMC8424963.

118. Alkhalfan F, Nafee T, Yee MK, Chi G, Kalayci A, Plotnikov A, Braunwald E, Gibson CM. Relation of white blood cell count to bleeding and ischemic events in

patients with acute coronary syndrome (from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial). *Am J Cardiol.* 2020 Mar 1;125(5):661-669. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.12.007. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31898965.

119. Cabrerizo García S JL, Zalba E B, Pérez C JI, Ruiz R F. Recuento leucocitario y riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo [Leukocyte count as a risk factor for coronary adverse events among patients admitted for an acute coronary syndrome]. *Rev Med Chil.* 2010 Mar;138(3):274-80. Spanish. Epub 2010 May 19. PMID: 20556328.

120. Nanchen D, Klingenberg R, Gencer B, Räber L, Carballo D, von Eckardstein A, Windecker S, Rodondi N, Lüscher TF, Mach F, Muller O, Matter CM. Inflammation during acute coronary syndromes - Risk of cardiovascular events and bleeding. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 15;287:13-18. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.049. Epub 2019 Mar 27. PMID: 31003794.

121. Mani P, Puri R, Schwartz GG, Nissen SE, Shao M, Kastelein JJP, Menon V, Lincoff AM, Nicholls SJ. Association of initial and serial C-Reactive protein levels with adverse cardiovascular events and death after acute coronary syndrome: A Secondary analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiol.* 2019 Apr 1;4(4):314-320. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0179. PMID: 30840024; PMCID: PMC6484785.

122. Esmaeilzadeh M, Parsaee M, Maleki M. The role of echocardiography in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *J Tehran Heart Cent.* 2013 Jan;8(1):1-13. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23646042; PMCID: PMC3587668.

123. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006 Feb;151(2):419-25. doi: 10.1016/j.ahj.2005.03.042. PMID: 16442909.

124. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987 Jul;76(1):44-51. doi: 10.1161/01.cir.76.1.44. PMID: 3594774.

125. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, Rouleau J, Parker JO, Arnold MO, Sussex B, Braunwald E. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and

- Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. 1997 Nov 18;96(10):3294-9. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3294. PMID: 9396419.
126. Hernandez AF, Velazquez EJ, Solomon SD, Kilaru R, Diaz R, O'Connor CM, Ertl G, Maggioni AP, Rouleau JL, van Gilst W, Pfeffer MA, Califf RM; VALIANT Registry. Left ventricular assessment in myocardial infarction: the VALIANT registry. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 10;165(18):2162-9. doi: 10.1001/archinte.165.18.2162. PMID: 16217008.
127. Sia YT, O'Meara E, Ducharme A. Role of echocardiography in acute myocardial infarction. *Curr Heart Fail Rep*. 2008 Dec;5(4):189-96. doi: 10.1007/s11897-008-0029-6. PMID: 19032913.
128. Chan Pin Yin D, Azzahhafi J, James S. Risk Assessment Using Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 2020 Sep 21;9(9):3039. doi: 10.3390/jcm9093039. PMID: 32967247; PMCID: PMC7565031.
129. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9):865-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehi187. Epub 2005 Mar 11. PMID: 15764619.
130. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6):191-6. doi: 10.1007/BF03086144. PMID: 18665203; PMCID: PMC2442661.
131. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, Veldkamp RF, Wardeh AJ, Tio R, Braam R, Monnick SH, van Tooren R, Mast TP, van den Akker F, Cramer MJ, Poldervaart JM, Hoes AW, Doevendans PA. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 3;168(3):2153-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.255. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23465250.
132. Than M, Flaws D, Sanders S, Doust J, Glasziou P, Kline J, Aldous S, Troughton R, Reid C, Parsonage WA, Frampton C, Greenslade JH, Deely JM, Hess E, Sadiq AB, Singleton R, Shopland R, Vercoe L, Woolhouse-Williams M, Ardagh M, Bossuyt P, Bannister L, Cullen L. Development and validation of the Emergency Department Assessment of Chest pain Score and 2 h accelerated diagnostic protocol. *Emerg Med Australas*. 2014 Feb;26(1):34-44. doi: 10.1111/1742-6723.12164. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24428678.

133. Body R, Carlton E, Sperrin M, Lewis PS, Burrows G, Carley S, McDowell G, Buchan I, Greaves K, Mackway-Jones K. Troponin-only Manchester Acute Coronary Syndromes (T-MACS) decision aid: single biomarker re-derivation and external validation in three cohorts. *Emerg Med J*. 2017 Jun;34(6):349-356. doi: 10.1136/emered-2016-205983. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27565197; PMCID: PMC5502241.
134. Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, Bueno H, Garcia-Castrillo L, Khoury A, Lancellotti P, Mueller C, Muenzel T, Oleksiak A, Petrino R, Guimenez MR, Zahger D, Vrints CJ, Halvorsen S, de Maria E, Lip GY, Rossini R, Claeys M, Huber K. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes. A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Feb;9(1):76-89. doi: 10.1177/2048872619885346. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31958018.
135. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014 Feb 21;4(2):e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425. PMID: 24561498; PMCID: PMC3931985.
136. Antoniou S, Colicchia M, Guttman OP, Rathod KS, Wright P, Fhadil S, Knight CJ, Jain AK, Smith EJ, Mathur A, Weerackody R, Wragg A, Jones DA. Risk scoring to guide antiplatelet therapy post-percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome results in improved clinical outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018 Oct 1;4(4):283-289. doi: 10.1093/ehjqcco/qcx041. PMID: 29126112.
137. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42. doi: 10.1001/jama.284.7.835. PMID: 10938172.
138. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial

substudy. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2031-7. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2031. PMID: 11044416.

139. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332461; PMCID: PMC3767035.

140. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, Steg PG, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt DL, Stone GW, Windecker S, Steyerberg EW, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017 Mar 11;389(10073):1025-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30397-5. PMID: 28290994.

141. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018 Jan 14;39(3):213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. PMID: 28886622.

142. Raposeiras-Roubín S, Faxén J, Íñiguez-Romo A, Henriques JPS, D'Ascenzo F, Saucedo J, Szummer K, Jernberg T, James SK, Juanatey JRG, Wilton SB, Kikkert WJ, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Moretti C, Huczek Z, Nie SP, Fujii T, Correia L, Kawashiri MA, Caneiro-Queija B, Cobas-Paz R, Acuña JMG, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Giordana F, Gaita F, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahayashi T, Sakata K, Yamagishi



M, Kalpak O, Kedev S, Rivera-Asenjo D, Abu-Assi E. Development and external validation of a post-discharge bleeding risk score in patients with acute coronary syndrome: The BleeMACS score. *Int J Cardiol.* 2018 Mar 1;254:10-15. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.103. Epub 2018 Jan 28. PMID: 29407077.

143. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2155-66. doi: 10.1056/NEJMoa1409312. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399658; PMCID: PMC4481318.

144. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, Normand SL, Gershlick AH, Cohen DJ, Spertus JA, Steg PG, Cutlip DE, Rinaldi MJ, Camenzind E, Wijns W, Apruzzese PK, Song Y, Massaro JM, Mauri L; DAPT Study Investigators. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2016 Apr 26;315(16):1735-49. doi: 10.1001/jama.2016.3775. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. Erratum in: *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):350. PMID: 27022822; PMCID: PMC5408574.

145. Ueda P, Jernberg T, James S, Alfredsson J, Erlinge D, Omerovic E, Persson J, Ravn-Fischer A, Tornvall P, Svennblad B, Varenhorst C. External Validation of the DAPT Score in a Nationwide Population. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Sep 4;72(10):1069-1078. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.023. PMID: 30158058.

146. Omland T, Kullo IJ. Biomarker-Based Risk Models to Risk Stratify Patients With Stable Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Aug 15;70(7):827-829. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.051. PMID: 28797350.

147. Dorresteyn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, Cook NR, van der Graaf Y; SMART Study Group. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart.* 2013 Jun;99(12):866-72. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303640. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23574971.

148. Kaasenbrood L, Bhatt DL, Dorresteyn JAN, Wilson PWF, D'Agostino RB Sr, Massaro JM, van der Graaf Y, Cramer MJM, Kappelle LJ, de Borst GJ, Steg PG, Visseren FLJ. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events

in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc.* 2018 Aug 21;7(16):e009217. doi: 10.1161/JAHA.118.009217. PMID: 30369323; PMCID: PMC6201391.

149. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, Ray KK, Peters RJ, Kastelein JJ, Amarencu P, LaRosa JC, Cramer MJ, Westerink J, Kappelle LJ, de Borst GJ, Visseren FL. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation.* 2016 Nov 8;134(19):1419-1429. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27682883.

150. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. PMID: 30525052; PMCID: PMC6247580.

Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med.* 2008 Nov-Dec;21(6):562-8. doi: 10.3122/jabfm.2008.06.080080. PMID: 18988724.

151. 152. Heusch G. Obesity--a risk factor or a RISK factor for myocardial infarction? *Br J Pharmacol.* 2006 Sep;149(1):1-3. doi: 10.1038/sj.bjp.0706833. Epub 2006 Aug 7. PMID: 16894350; PMCID: PMC1629413.

152. Williams MJA, Lee M, Alfadhel M, Kerr AJ. Obesity and All Cause Mortality Following Acute Coronary Syndrome (ANZACS-QI 53). *Heart Lung Circ.* 2021 Dec;30(12):1854-1862. doi: 10.1016/j.hlc.2021.04.014. Epub 2021 May 31. PMID: 34083149.

153. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J.* 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.

154. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, Denti S, Galderisi M, Ganau A, Germanò G, Innelli P, Paini A, Perlini S, Salvetti M, Zacà V; Gruppo di Studio Iipertensione e

Cuore, Societa' Italiana di Cardiologia. Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012 Mar;13(3):194-202. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283511ee2. PMID: 22317927.

155. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Epub 2019 Aug 31. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020 Jan;292:160-162. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020 Feb;294:80-82. PMID: 31591002.

156. Salehi N, Janjani P, Tadbiri H, Rozbahani M, Jalilian M. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review. *J Int Med Res*. 2021 Dec;49(12):3000605211059893. doi: 10.1177/03000605211059893. PMID: 34855538; PMCID: PMC8647272.

157. Lu P, Sun N, Lu J, Lu M. [Case control study on the association of coronary artery disease and cigarette smoking]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2002 Aug;23(4):297-300. Chinese. PMID: 12411078.

158. Grubb AF, Pumill CA, Greene SJ, Wu A, Chiswell K, Mentz RJ. Tobacco smoking in patients with heart failure and coronary artery disease: A 20-year experience at Duke University Medical Center. *Am Heart J*. 2020 Dec;230:25-34. doi: 10.1016/j.ahj.2020.09.011. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32980363.

159. Duca L, Sippl R, Snell-Bergeon JK. Is the risk and nature of CVD the same in type 1 and type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*. 2013 Jun;13(3):350-61. doi: 10.1007/s11892-013-0380-1. PMID: 23519720; PMCID: PMC8986271.

160. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Apr 22;21(6):45. doi: 10.1007/s11886-019-1133-9. PMID: 31011838.

161. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6. PMID: 29884191; PMCID: PMC5994068.

162. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Apr 18;17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Jun 11;20(1):120. PMID: 29669543; PMCID: PMC5905152.

163. Husser O, Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Mainar L, Rumiz E, López-Lereu MP, Monmeneu J, Chaustre F, Trapero I, Forteza MJ, Riegger GA, Chorro FJ, Llàcer A. The sum of ST-segment elevation is the best predictor of microvascular obstruction in patients treated successfully by primary percutaneous coronary intervention. Cardiovascular magnetic resonance study. *Rev Esp Cardiol*. 2010 Oct;63(10):1145-54. English, Spanish. doi: 10.1016/s1885-5857(10)70228-0. PMID: 20875354.
164. Schröder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Nov 23;110(21):e506-10. doi: 10.1161/01.CIR.0000147778.05979.E6. PMID: 15557381.
165. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, Jahan N. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019 Jul 30;11(7):e5280. doi: 10.7759/cureus.5280. PMID: 31423405; PMCID: PMC6695291.
166. Akhtar Z, Aleem MA, Ghosh PK et al. In-hospital and 30-day major adverse cardiac events in patients referred for ST-segment elevation myocardial infarction in Dhaka, Bangladesh. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 85 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01896-9>.
167. Azaza N, Baslaib F, O, Al Rishani A, Ahmed M, Al-Zainal J, Aboalela M, Gargousa M, Abdalla G, Shah N: Predictors of the Development of Major Adverse Cardiac Events following Percutaneous Coronary Intervention. *Dubai Med J* 2022;5:117-121. doi: 10.1159/000522481.
168. Okkonen M, Havulinna AS, Ukkola O, Huikuri H, Pietilä A, Koukkunen H, Lehto S, Mustonen J, Ketonen M, Airaksinen J, Kesäniemi YA, Salomaa V. Risk factors for major adverse cardiovascular events after the first acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):817-823. doi: 10.1080/07853890.2021.1924395. PMID: 34080496; PMCID: PMC8183550.
169. Hagström E, Sorio Vilela F, Svensson MK, Hallberg S, Söreskog E, Villa G. Cardiovascular Event Rates After Myocardial Infarction or Ischaemic Stroke in Patients with Additional Risk Factors: A Retrospective Population-Based Cohort Study. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(9):4695-4708. doi: 10.1007/s12325-021-01852-1. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34312813; PMCID: PMC8408079.
170. Seghieri C, Mimmi S, Lenzi J, Fantini MP. 30-day in-hospital mortality after acute myocardial infarction in Tuscany (Italy): an observational study using hospital

discharge data. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Nov 8;12:170. doi: 10.1186/1471-2288-12-170. PMID: 23136904; PMCID: PMC3507800.

171. Tizón-Marcos H, Vaquerizo B, Marrugat J, Ariza A, Carrillo X, Muñoz JF, Cárdenas M, García-Picart J, Rojas SG, Tomás-Querol C, Massotti M, Lidón RM, Jiménez J, Martí-Almor J, Farré N, Pérez-Fernández S, Curós A, Mauri Ferré J. Differences in 30-day complications and 1-year mortality by sex in patients with a first STEMI managed by the Codi IAM network between 2010 and 2016. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Aug;74(8):674-681. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2020.06.002. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32660910.

172. Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, Hochman JS, Thiele H, Rao SV. Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction: A Review. *JAMA*. 2021 Nov 9;326(18):1840-1850. doi: 10.1001/jama.2021.18323. Erratum in: *JAMA*. 2021 Dec 14;326(22):2333. PMID: 34751704.

173. Tran DT, Welsh RC, Ohinmaa A, Thanh NX, Bagai A, Kaul P. Quality of Acute Myocardial Infarction Care in Canada: A 10-Year Review of 30-Day In-Hospital Mortality and 30-Day Hospital Readmission. *Can J Cardiol*. 2017 Oct;33(10):1319-1326. doi: 10.1016/j.cjca.2017.06.014. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28941611.

174. Cheng KH, Chu CS, Lin TH, Lee KT, Sheu SH, Lai WT. Lipid paradox in acute myocardial infarction-the association with 30-day in-hospital mortality. *Crit Care Med*. 2015 Jun;43(6):1255-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000000946. PMID: 25738856.

175. Fam JM, Khoo CY, Lau YH, Lye WK, Cai XJ, Choong LHL, Allen JC, Yeo KK. Age and diabetes mellitus associated with worse outcomes after percutaneous coronary intervention in a multi-ethnic Asian dialysis patient population. *Singapore Med J*. 2021 Jun;62(6):300-304. doi: 10.11622/smedj.2020025. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32179924; PMCID: PMC8801832.

176. Contini GA, Nicolini F, Fortuna D, Pacini D, Gabbieri D, Vignali L, Valgimigli M, Manari A, Zussa C, Guastaroba P, De Palma R, Grilli R, Gherli T. Five-year outcomes of surgical or percutaneous myocardial revascularization in diabetic patients. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1028-33. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.030. Epub 2012 Nov 17. PMID: 23164591.

177. Ritsinger V, Lagerqvist B, Lundman P, Hagström E, Norhammar A. Diabetes, metformin and glucose lowering therapies after myocardial infarction: Insights from the SWEDEHEART registry. *Diab Vasc Dis Res*. 2020 Nov-

Dec;17(6):1479164120973676. doi: 10.1177/1479164120973676. PMID: 33231125; PMCID: PMC7919225.

178. Cinar H, Avci A, Gulen M, Avci BS, Comertpay E, Satar S. Does stress hyperglycemia affect mortality? Acute myocardial infarction - case control study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019 Aug 14;4:e201-e207. doi: 10.5114/amsad.2019.87303. PMID: 31538125; PMCID: PMC6749178.

179. Ishihara M. Acute hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2012;76(3):563-71. doi: 10.1253/circj.cj-11-1376. Epub 2012 Jan 27. PMID: 22293452.

180. Sia CH, Chan MH, Zheng H, Ko J, Ho AF, Chong J, Foo D, Foo LL, Lim PZ, Liew BW, Chai P, Yeo TC, Tan HC, Chua T, Chan MY, Tan JWC, Bulluck H, Hausenloy DJ. Optimal glucose, HbA1c, glucose-HbA1c ratio and stress-hyperglycaemia ratio cut-off values for predicting 1-year mortality in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Oct 19;20(1):211. doi: 10.1186/s12933-021-01395-3. PMID: 34666746; PMCID: PMC8524932.

181. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000 Mar 4;355(9206):773-8. doi: 10.1016/S0140-6736(99)08415-9. PMID: 10711923.

182. Zhu Y, Sasmita BR, Hu X, Xue Y, Gan H, Xiang Z, Jiang Y, Huang B, Luo S. Blood Urea Nitrogen for Short-Term Prognosis in Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Int J Clin Pract.* 2022 Mar 15;2022:9396088. doi: 10.1155/2022/9396088. PMID: 35685591; PMCID: PMC9159167.

183. Horne BD, Muhlestein JB, Bhandary D, Hoetzer GL, Khan ND, Bair TL, Lappé DL. Clinically feasible stratification of 1-year to 3-year post-myocardial infarction risk. *Open Heart.* 2018 Feb 20;5(1):e000723. doi: 10.1136/openhrt-2017-000723. PMID: 29531761; PMCID: PMC5845421.

184. Perelshtein Brezinov O, Klempfner R, Zekry SB, Goldenberg I, Kuperstein R. Prognostic value of ejection fraction in patients admitted with acute coronary syndrome: A real world study. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(9):e6226. doi: 10.1097/MD.0000000000006226. PMID: 28248882; PMCID: PMC5340455.

185. Miao B, Hernandez AV, Alberts MJ, Mangiafico N, Roman YM, Coleman CI. Incidence and Predictors of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Atherosclerotic Disease or Multiple Risk Factors. *J Am Heart Assoc.* 2020 Jan 21;9(2):e014402. doi: 10.1161/JAHA.119.014402. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31937196; PMCID: PMC7033849.
186. Gabriel S, Herepath M, Zhang X, Were JJ, Ruzangi J, O'Connell SP, Clinical burden of MACE in patients with multivessel disease during the early period following acute myocardial infarction, *Eur Heart J*, Vol 42, 2021 Oct, ehab724.1330, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1330>.
187. Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, Chung FM, Hsu CC, Lee YJ, Yu TH. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jan 4;17(1):1. doi: 10.1186/s12872-016-0436-7. PMID: 28052754; PMCID: PMC5210314.
188. Roque KE, Tonini T, Melo EC. Adverse events in the intensive care unit: impact on mortality and length of stay in a prospective study. *Cad Saude Publica.* 2016 Oct 20;32(10):e00081815. English, Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00081815. PMID: 27783755.
189. Swaminathan RV, Rao SV, McCoy LA, Kim LK, Minutello RM, Wong SC, Yang DC, Saha-Chaudhuri P, Singh HS, Bergman G, Feldman DN. Hospital length of stay and clinical outcomes in older STEMI patients after primary PCI: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Mar 31;65(12):1161-1171. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.028. PMID: 25814223.
190. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999 Sep 21;100(12):1311-5. doi: 10.1161/01.cir.100.12.1311. PMID: 10491376.
191. Kawai T, Nakatani D, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa T, Tamaki S, Kawasaki M, Kikuchi A, et al., Role of diuretics on long-term mortality may differ in volume status in patients with acute myocardial infarction, *Eur Heart J*, Vol 41, Issue Supplement\_2, 2020 Nov, ehaa946.1598, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1598>.
192. Somuncu MU, Avci A, Kalayci B, Gudul NE, Tatar FP, Demir AR, Can M, Akgul F. Predicting long-term cardiovascular outcomes in myocardial infarction survivors using multiple biomarkers. *Biomark Med.* 2021 Aug;15(11):899-910. doi: 10.2217/bmm-2020-0875. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241548.

193. Gong X, Zhang T, Feng S, Song D, Chen Y, Yao T, Han P, Liu Y, Li C, Song Z, Gao J, Cui Z, Ma J, Liu Y. Association between N-terminal pro-BNP and 12 months major adverse cardiac events among patients admitted with NSTEMI. *Ann Palliat Med*. 2021 May;10(5):5231-5243. doi: 10.21037/apm-20-2538. Epub 2021 May 12. PMID: 34044561.
194. McKechnie DG, Papacosta AO, Lennon LT, Welsh P, Whincup PH, Wannamethee SG. Inflammatory markers and incident heart failure in older men: the role of NT-proBNP. *Biomark Med*. 2021 Apr;15(6):413-425. doi: 10.2217/bmm-2020-0669. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33709785; PMCID: PMC8559131.
195. Oleynikov VE, Dushina EV, Golubeva AV, Barmenkova JA. Early Predictors of Heart Failure Progression in Patients After Myocardial Infarction. *Kardiologiia*. 2020 Dec 15;60(11):1309. doi: 10.18087/cardio.2020.11.n1309. PMID: 33487154.
196. Yoshioka N, Takagi K, Tanaka A, Morita Y, Yoshida R, Kanzaki Y, Nagai H, Watanabe N, Yamauchi R, Komeyama S, Sugiyama H, Shimojo K, Imaoka T, Sakamoto G, Ohi T, Goto H, Ishii H, Morishima I, Murohara T. The Mid-term Mortality and Mode of Death in Survivors with ST-elevation Myocardial Infarction. *Intern Med*. 2021 Jun 1;60(11):1665-1674. doi: 10.2169/internalmedicine.6549-20. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33390500; PMCID: PMC8222117.
197. Sabah ZU, Aziz S, Wani JI, Masswary A, Wani SJ. The association of anemia as a risk of heart failure. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb 28;9(2):839-843. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_791\_19. PMID: 32318431; PMCID: PMC7114064.
198. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J*. 2004 Jan;6(1):16-8. PMID: 14740503.
199. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov;16(11):3403-10. doi: 10.1681/ASN.2005030226. Epub 2005 Sep 14. PMID: 16162813.
200. Silverberg D, Wexler D: Anemia, the Fifth Major Cardiovascular Risk Factor. *Transfus Med Hemother* 2004;31:175-179. doi: 10.1159/000079076.
201. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Cohen DA, Negoita M, Lansky AJ, Stone GW. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction



undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 4;44(3):547-53. doi: 10.1016/j.jacc.2004.03.080. PMID: 15358018.

202. Colombo MG, Kirchberger I, Amann U, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Mar 9;18(1):50. doi: 10.1186/s12872-018-0785-5. PMID: 29523073; PMCID: PMC5845173.

203. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2018 May 30;14:109-118. doi: 10.2147/VHRM.S140951. PMID: 29881284; PMCID: PMC5985790.

204. Miura S, Naya M, Yamashita T. Iron Deficiency Anemia-Induced Cardiomyopathy With Congestive Heart Failure: Reversible Cardiac Dysfunction Assessed by Multi-Imaging Modalities. *JACC Case Rep.* 2020 Sep 15;2(11):1806-1811. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.07.051. PMID: 34317060; PMCID: PMC8312109.

205. Welsh P, Papacosta O, Ramsay S, Whincup P, McMurray J, Wannamethee G, Sattar N. High-Sensitivity Troponin T and Incident Heart Failure in Older Men: British Regional Heart Study. *J Card Fail.* 2019 Apr;25(4):230-237. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.08.002. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30103019; PMCID: PMC7083232.

206. Sato Y, Fujiwara H, Takatsu Y. Cardiac troponin and heart failure in the era of high-sensitivity assays. *J Cardiol.* 2012 Sep;60(3):160-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.06.007. Epub 2012 Aug 4. PMID: 22867801.

207. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1071-8. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.016. PMID: 20863950.

208. Suzuki S, Motoki H, Minamisawa M, Okuma Y, Shoin W, Okano T, Kimura K, Ebisawa S, Okada A, Kuwahara K. Prognostic significance of high-sensitivity cardiac troponin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels.* 2019 Oct;34(10):1650-1656. doi: 10.1007/s00380-019-01393-2. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30929038; PMCID: PMC6732122.

209. Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC. Troponin in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2018 Jan;14(1):57-64. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.007. PMID: 29153201.
210. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail*. 2018 Mar;6(3):187-197. doi: 10.1016/j.jchf.2017.11.003. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331272.
211. Gherasim L. Troponins in Heart Failure - a Perpetual Challenge. *Maedica (Bucur)*. 2019 Dec;14(4):371-377. doi: 10.26574/maedica.2019.14.4.371. PMID: 32153668; PMCID: PMC7035435.
212. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, Balion C, Booth RA, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014 Aug;19(4):453-70. doi: 10.1007/s10741-014-9442-y. PMID: 25062653.
213. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006 Feb;27(3):330-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehi631. Epub 2005 Nov 17. PMID: 16293638.
214. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):351-4. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.01.003. PMID: 14987587.
215. Blanco R, Ambrosio G, Belziti C, Lucas L, Arias A, D'Antonio A, Oberti P, Carluccio E, Pizarro R. Prognostic value of NT-proBNP, and echocardiographic indices of diastolic function, in hospitalized patients with acute heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2020 Oct 15;317:111-120. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.044. Epub 2020 May 5. PMID: 32380249.
216. Cao J, Jin XJ, Zhou J, Chen ZY, Xu DL, Yang XC, Dong W, Li LW, Luo J, Chen L, Fu M, Zhou JM, Ge JB. [Prognostic value of N-terminal B-type natriuretic peptide on all-cause mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2019 Nov 24;47(11):875-881. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.005. PMID: 31744276.

217. Gaborit FS, Kistorp C, Kümler T, Hassager C, Tønder N, Iversen K, Hansen PM, Kamstrup PR, Faber J, Køber L, Schou M. Diagnostic utility of MR-proANP and NT-proBNP in elderly outpatients with a high risk of heart failure: the Copenhagen heart failure risk study. *Biomarkers*. 2020 May;25(3):248-259. doi: 10.1080/1354750X.2020.1732466. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32126847.
218. Spinar J, Spinarova L, Malek F, Ludka O, Krejci J, Ostadal P, Vondrakova D, Labr K, Spinarova M, Pavkova Goldbergova M, Benesova K, Jarkovsky J, Parenica J. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction - A report from FAR NHL prospective registry. *PLoS One*. 2019 Mar 26;14(3):e0214363. doi: 10.1371/journal.pone.0214363. PMID: 30913251; PMCID: PMC6435170.
219. Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, McKelvie R, Booker L, Fagbemi J, Reichert S, Raina P. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006 Sep;(142):1-147. PMID: 17764210; PMCID: PMC4781047.
220. Fiechter M, Ghadri JR, Jaguszewski M, Siddique A, Vogt S, Haller RB, Halioua R, Handzic A, Kaufmann PA, Corti R, Lüscher TF, Templin C. Impact of inflammation on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Nov;14(11):807-14. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283609350. PMID: 23572059.
221. Pfister R, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Differential white blood cell count and incident heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):523-30. doi: 10.1093/eurheartj/ehr457. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22173908.
222. Meier S, Henkens M, Heymans S, Robinson EL. Unlocking the Value of White Blood Cells for Heart Failure Diagnosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Feb;14(1):53-62. doi: 10.1007/s12265-020-10007-6. Epub 2020 May 4. PMID: 32367341; PMCID: PMC7892730.
223. Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Battler A, Behar S. Predictive value of elevated white blood cell count in patients with preexisting coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention Study. *Arch Intern Med*. 2004 Feb 23;164(4):433-9. doi: 10.1001/archinte.164.4.433. PMID: 14980995.

224. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, Rouleau JL, Shi VC, Starling RC, Kozan Ö, Dukat A, Lefkowitz MP, McMurray JJ. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Fail.* 2016 Mar;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744. PMID: 26915374.
225. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA.* 2020;324(5):488–504. doi:10.1001/jama.2020.10262.
226. Caughey MC, Sueta CA, Stearns SC, Shah AM, Rosamond WD, Chang PP. Recurrent Acute Decompensated Heart Failure Admissions for Patients With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2018 Jul 1;122(1):108-114. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.011. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29703442; PMCID: PMC6842896.
227. Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, Staněk V, Kettner J, Kautzner J, Adámková V, Wohlfahrt P. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail.* 2021 Feb;8(1):222-237. doi: 10.1002/ehf2.13144. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33319509; PMCID: PMC7835562.
228. Faxén J, Xu H, Evans M, Jernberg T, Szummer K, Carrero JJ. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2019 Jan 1;274:52-58. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.099. Epub 2018 Sep 28. PMID: 30282599.
229. Grodzinsky A, Goyal A, Gosch K, McCullough PA, Fonarow GC, Mebazaa A, Masoudi FA, Spertus JA, Palmer BF, Kosiborod M. Prevalence and Prognosis of Hyperkalemia in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2016 Aug;129(8):858-65. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.008. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27060233; PMCID: PMC5031155.
230. Palaka E, Grandy S, Darlington O, McEwan P, van Doornewaard A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2020 Jan;74(1):e13421. doi: 10.1111/ijcp.13421. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31532067.
231. Younis A, Goldenberg I, Goldkorn R, Younis A, Peled Y, Tzur B, Klempfner R. Elevated Admission Potassium Levels and 1-Year and 10-Year Mortality Among

- Patients With Heart Failure. *Am J Med Sci*. 2017 Sep;354(3):268-277. doi: 10.1016/j.amjms.2017.07.006. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28918834.
232. Rai D, Tahir MW, Bandyopadhyay D, Chowdhury M, Kharsa A, Pendala VS, Ali H, Naidu SS, Baibhav B. Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials for Multivessel PCI Versus Culprit Artery Only PCI in STEMI Without Cardiogenic Shock. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Mar;46(3):100646. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100646. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32650950.
233. Vähätalo JH, Huikuri HV, Holmström LTA, Kenttä TV, Haukilahti MAE, Pakanen L, Kaikkonen KS, Tikkanen J, Perkiömäki JS, Myerburg RJ, Junttila MJ. Association of Silent Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *JAMA Cardiol*. 2019 Aug 1;4(8):796-802. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2210. PMID: 31290935; PMCID: PMC6624824.
234. Bui AH, Waks JW. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death After Acute Myocardial Infarction. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018 Feb 15;9(2):3035-3049. doi: 10.19102/icrm.2018.090201. PMID: 32477797; PMCID: PMC7252689.
235. Risgaard B, Nielsen JB, Jabbari R, Haunsø S, Holst AG, Winkel BG, Tfelt-Hansen J. Prior myocardial infarction in the young: predisposes to a high relative risk but low absolute risk of a sudden cardiac death. *Europace*. 2013 Jan;15(1):48-54. doi: 10.1093/europace/eus190. Epub 2012 Jun 28. PMID: 22753866.
236. 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 Feb 7;17(1):53. doi: 10.1186/s12872-017-0482-9. PMID: 28173750; PMCID: PMC5297173.
238. Chowdhury MT, Hoque H, Mahmood M, Khaled FI, Iqbal KM, Mostafa Z, Shakil SS, Zaman SM. Improvement of Left Ventricular Systolic Function after Percutaneous Coronary Intervention in Diabetic Patients with Non-ST elevated Myocardial Infarction. *Mymensingh Med J*. 2020 Apr;29(2):384-391. PMID: 32506094.
239. Mladenović Z, Angelkov-Ristić A, Kalimanovska-Oitrić D, Mijailović Z, Gligić B, Obradović S, Tavcovski D, Jovelić A. Early predictors of left ventricular function improvement late after myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2008 Jan;65(1):9-14. doi: 10.2298/vsp0801009m. PMID: 18368932.
240. Serrao GW, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Predictors of Left Ventricular Ejection Fraction Improvement After Primary Stenting in ST-Segment Elevation

- Myocardial Infarction (from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol.* 2018 Mar 15;121(6):678-683. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.004. Epub 2017 Dec 22. PMID: 29394998.
241. Ohashi J, Sakakura K, Yamamoto K, Taniguchi Y, Tsukui T, Seguchi M, Nanba-Sato H, Shibata K, Sasaki W, Ikeda T, Wada H, Momomura SI, Fujita H. Determinants of Improvement of Mid-term Ejection Fraction in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J.* 2019 Nov 30;60(6):1245-1252. doi: 10.1536/ihj.19-126. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735776.
242. Hoevelmann J, Muller E, Azibani F, Kraus S, Ciota J, Briton O, Ntsekhe M, Ntusi NAB, Sliwa K, Viljoen CA. Prognostic value of NT-proBNP for myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy (PPCM). *Clin Res Cardiol.* 2021 Aug;110(8):1259-1269. doi: 10.1007/s00392-021-01808-z. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33555408; PMCID: PMC8318939.
243. Karakus A, Uğuz B. An early echocardiographic prediction for functional myocardial recovery after ST elevation myocardial infarction. *Kardiologiai.* 2021 Feb 10;61(1):66-71. doi: 10.18087/cardio.2021.1.n1477. PMID: 33706689.
244. Wang S, Cheng S, Zhang Y, Lyu Y, Liu J. Extent of Ejection Fraction Improvement After Revascularization Associated with Outcomes Among Patients with Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *Int J Gen Med.* 2022;15: 7219 – 7228 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S380276>.
245. Albakri A. Heart failure with improved ejection fraction: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Int Med Care,* 2020. DOI:10.15761/IMC.1000141.