

Obrazloženje teme doktorske disertacije

Naslov

Akutni koronarni sindrom kod mladih na teritoriji Srbije: klinička prezentacija, lečenje i ishodi

Uvod

Akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvata nestabilnu anginu pectoris (NAP), akutni infarkt miokarda (AIM) sa elevacijom ST segmenta (STEMI) i akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). AKS danas predstavlja vodeći javnozdravstveni problem, kako u razvijenom svetu, tako i u zemljama u razvoju.

Poznato je da je AKS bolest srednje, a pre svega starije životne dobi. Ipak, poslednjih decenija, primetno je povećanje broja mlađih bolesnika. Smatra se da je za to odgovorna sve veća zastupljenost klasičnih aterosklerotskih faktora rizika kod mlađe populacije: pušenja, abdominalne gojaznosti, dislipidemija i dr. (1). Epidemiološke studije (2,3,4) i internacionalni registri AKS (5,6,7,8), po pravilu, obuhvataju bolesnike svih uzrasnih kategorija. Analizom faktora rizika, načina prezentacije, vrste primenjene terapije i kliničkih ishoda AKS kod mlađih bolesnika bavio se veoma mali broj radova (9,10). Najveći broj istraživanja nije uključivao sve tipove AKS već se ograničio na bolesnike sa AIM (14-21,24-26,28,29), a ponekad samo na one sa STEMI (27,30). Kako je većina ovih istraživanja sprovedena pre uvođenja novih kriterijuma za postavljanje dijagnoze infarkta miokarda (11) i pre široke upotrebe primarne perkutane intervencije (PCI) u lečenju STEMI (12), smatramo da postojeći podaci ne odražavaju aktuelno stanje na ovom polju. Podaci o AKS u Srbiji, prikupljaju se od 2002 god. putem Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom, a njegovi najvažniji rezultati se objavljuju jednom godišnje (13,14). Do sada nije sprovedeno nijedno istraživanje o AKS kod mladih na teritoriji Republike Srbije.

Pre početka ovakvog istraživanja uočili smo da se starosna granica, kojom se definiše populacija mladih, razlikovala među autorima. Neki su uključivali bolesnike do 45 godina starosti (9,15,22,28), drugi samo mlađe od 35 godina (10,26), a najčešće su bili obuhvaćeni oni sa 40 godina i mlađi (16,17,19,20,27,30). Zbog toga smo za naše istraživanje izabrali upravo starosnu granicu najčešće korištenu u dostupnoj literaturi. Udeo mlađih osoba u ukupnom broju bolesnika sa AKS, u literaturi, razlikovao se u zavisnosti od tipa AKS koji je praćen, od starosne granice koja je postavljena u istraživanju i geografskog područja na kom je isto sprovedeno. Tako se udeo bolesnika sa AIM, mlađih od 40 godina, kretao od 4% do 10,3% (17,19,27), a 7% do 10,4% kada je postavljena starosna granica od 45 godina (15,22). Udeo bolesnika sa dijagnozom STEMI, mlađih od 45 godina, iznosio je 11,6% u jednom istraživanju (28).

Rezultati studija ukazuju da je kod mlađih bolesnika sa AIM veća zastupljenost pušača (18,25,21,22,23,28), porodičnog opterećenja (22,23), dok je manja učestalost povišenog pritiska, šećerne bolesti i prethodne angine pectoris (18,22,25) u odnosu na starije. Pušenje je najzastupljeniji pojedinačni faktor rizika, 65-93% mladih sa AIM su pušači (15,16,17,18). Pozitivno porodično opterećenje evidentirano je kod 40-53% bolesnika (22,23). Veća zastupljenost povišenog holesterola kod mlađih bolesnika sa AIM uočena je u nekim istraživanjima (21,28), dok u drugim nije bilo značajne razlike (22). Učešće žena u grupi

mladih bolesnika sa AIM značajno varira, a kreće se u rasponu od 7,1 do 25% (15,22,24,28). Nedostaju podaci o brzini dolaska u bolnicu, a retka istraživanja pokazuju da je mlađim bolesnicima sa AIM potrebno kraće vreme od početka simptoma do dolaska u prijemno-urgentnu službu (15,20). Neka istraživanja su pokazala da su mlađi bolesnici, tokom hospitalizacije, u većem procentu lečeni beta blokatorima i statinima, a stariji ACE inhibitorima, antagonistima kalcijuma i diureticima (15,28). Druga istraživanja nisu pokazali bitnu razliku u izboru medikamentozne terapije (22). Primena trombolitičke terapije i lečenje STEMI primarnom PCI nije se bitno razlikovalo između mlađih i starijih bolesnika, u jednoj studiji, dok je druga pokazala njihovu češću primenu kod mlađih od 45 godina (22). Rezultati studija ukazuju da su stariji bolesnici sa AIM skloniji intrahospitalnim komplikacijama u vidu poremećaja ritma i sprovođenja, kardiogenog šoka, akutne srčane insuficijencije i intrakranijalne hemoragije (15,16,20,22). Takođe, veći procenat bolesnika, koji su umrli tokom hospitalizacije, pripadao je srednjoj i starijoj populaciji (15,18,20,22).

Koronarografija je češće bila normalna ili bez značajnih stenotičnih lezija kod mlađih bolesnika sa AIM (18,19), a u toj grupi su češće potvrđene i značajne stenoze samo jednog krvnog suda (18,23,28). Prema podacima iz literature, normalan koronarografski nalaz potvrđen je kod 8-17% mlađih bolesnika sa AIM (26,29,30). Značajne stenoze dva i više krvnih sudova dokazane su u većem procentu kod starijih bolesnika (23,28).

Radna hipoteza

Na osnovu iznetih podataka, očekujemo da se i bolesnici u Srbiji, koji dožive AKS pre 40 godine života, razlikuju od bolesnika starije životne dobi prema učestalostima pojedinih faktora rizika, postojećih kardiovaskularnih i drugih pridruženih oboljenja, zatim prema kliničkoj i elektrokardiografskoj prezentaciji na prijemu, terapijskom pristupu i ishodima tokom hospitalizacije. Takođe, očekujemo manje izražene aterosklerotične promene na koronarografijama mlađih bolesnika, što bi moglo da sugeriše na postojanje mogućih neaterosklerotskih uzroka AKS u ovoj dobnoj grupi.

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je da se, kod bolesnika sa AKS, starosti 40 godina i mlađih, lečenih na teritoriji Srbije tokom jednogodišnjeg perioda utvrde:

- a) demografske karakteristike, učestalost faktora rizika, postojećih kardiovaskularnih i drugih pridruženih oboljenja
- b) zastupljenost pojedinih kliničkih tipova AKS (STEMI, NSTEMI, NAP), a kod bolesnika sa AIM i njegova lokalizacija
- c) načini dolaska u bolnicu i vreme od početka simptoma do prijema u bolnicu
- d) vrsta lekova i primena drugih, nefarmakoloških metoda lečenja tokom hospitalizacije

- e) zastupljenost primene trombolitičke terapije i primarne PCI kod bolesnika sa STEMI
- f) učestalost komplikacija i umiranja tokom hospitalizacije i
- g) analiziraju koronarografski nalazi kod bolesnika lečenih primarnom PCI

a dobijeni podaci uporede sa odgovarajućim kod bolesnika starije životne dobi i sa podacima iz drugih nacionalnih i internacionalnih istraživanja AKS.

Materijal i metode

Ovo istraživanje je opservaciono, retrospektivno i deskriptivno, baviće se analizom bolesnika sa AKS, koji su u trenutku dijagnoze imali ≤ 40 god., i poređenjem njihovih karakteristika sa karakteristikama bolesnika starijih od 40 godina.

Istraživanje će biti zasnovano na podacima Nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom Srbije koji sprovodi kontinuirano, multicentrično, opservaciono istraživanje bolesnika sa AKS na teritoriji Srbije. U ovom istraživanju će biti prikupljeni podaci iz 50 koronarnih jedinica i/ili jedinica intenzivne nege u Srbiji, a obuhvatiće konsektivno primljene bolesnike sa AKS u jednogodišnjem u periodu, od 01.01. do 31.12.2008 godine.

Izvor podataka za istraživanje biće poseban upitnik, osmišljen od strane Ekspertskog tima za AKS – prijava akutnog koronarnog sindroma. Ovaj upitnik popunjava i vodi ordinirajući lekar, od prijema do otpusta bolesnika. Podaci u upitniku su grupisani prema obeležjima posmatranja kao: demografske karakteristike, postojeće kardiovaskularne i druge pridružene bolesti, faktori rizika, način dolaska i vreme od početka simptoma do dolaska u bolnicu, kliničke, elektrokardiografske i laboratorijske karakteristike bolesnika na prijemu, primenjena medikamentozna i druga vrsta terapije, uključujući trombolizu i PCI, i na kraju, ishodi tokom bolničkog lečenja. Prijave akutnih koronarnih sindroma iz svih bolnica u Srbiji, u elektronskoj ili papirnoj formi, prethodno su dostavljene Institutu za zaštitu zdravlja Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” u Beogradu.

Demografski podaci o bolesniku obuhvataju ime i prezime, pol, starost, matični broj, datum prijema i datum otpusta i/ili prevođenja u drugu ustanovu, stepen obrazovanja i radni status.

Podaci o postojećim bolestima evidentirani su na osnovu anamneze i potvrđeni odgovarajućom medicinskom dokumentacijom, a obuhvataju ishemijsku bolest srca (prethodni infarkt miokarda, angina pectoris, koronarografija, PCI, hirurška revaskularizacija), perifernu vaskularnu bolest, cerebrovaskularnu bolest, hroničnu opstruktivnu bolest pluća, bolest bubrega, štitaste žlezde ili anemiju.

Faktori rizika su registrovani na osnovu anamneze, objektivnog pregleda i medicinske dokumentacije, a obuhvataju podatke o pušenju, hipertenziji, gojaznosti, fizičkoj aktivnosti, stresu, dijabetesu i hiperlipoproteinemiji.

Način dolaska u bolnicu je registrovan anamnestičkim ili heteroanamnestičkim podatkom i svrstan u više kategorija: došao sam, upućen iz Doma zdravlja, dovežen kolima Hitne pomoći, preveden sa drugog odeljenja ili druge ustanove ili kao smrtni ishod neposredno pre transporta u zdravstvenu ustanovu.

Vreme od početka simptoma do prijema u bolnicu je evidentirano na osnovu anamnestičkog podatka i svrstano u 4 kategorije: do 1 sat, do 90 minuta, do 6 sati, do 12 sati i duže od 12 sati.

Simptomi kojima se prezentuje AKS na prijemu svrstani u 4 kategorije: tipični, atipični, neodređeni i bez simptoma.

Na osnovu dužine trajanja simptoma, EKG promena na prijemu i porasta troponina u serumu, prema prethodno iznetim kriterijumima, bolesnici su svrstani u jedan od tri tipa AKS: STEMI (koji je obuhvatio i novonastali blok leve grane), NSTEMI i NAP.

Bolesnici sa dijagnozom infarkta, prema lokalizaciji, a na osnovu EKG promena, svrstani su u tri grupe: 1. Infarkt prednjeg zida (bolesnici sa anteroseptalnim, anterolateralnim, prednje proširenim i apikalnim infarkt); 2. Infarkt zadnje-donjeg zida (bolesnici sa inferiornim, posteriornim, inferoposteriornim, inferiornim sa infarktom desne komore i lateralnim infarktom); 3. Neoznačeni (NSTEMI sa EKG promenama pomoću kojih se ne može pouzdano odrediti lokalizacija).

Laboratorijske vrednosti sa prijema evidentirane su za hemoglobin, glikemiju, holesterol, HDL,LDL i trigliceride, a maksimalne vrednosti tokom hospitalizacije za CK,CKMB i Troponin I.

Komplikacije tokom bolničkog lečenja svrstane su u 5 kategorija: 1. Srčana insuficijencija, definisana klasifikacijom po Killip-u klasama I-IV; 2. Poremećaji ritma i sprovođenja (komorski ektopični ritmovi, komorska tahikardija, komorska fibrilacija, atrijalna fibrilacija, AV blok I-III stepena, novonastali blok grane); 3. Mehaničke komplikacije (ruptura slobodnog zida, ruptura međukomorskog septuma, akutna mitralna regurgitacija); 4.Reinfarkt; 5. Postinfarktna angina pectoris.

Primenjena terapija evidentirana je prema pripadanju grupama lekova koji su ordinirani tokom hospitalizacije: fibrinolitici (samo kod STEMI), acetilsalicilna kiselina, klopidoogrel, heparin, niskomolekularni heparin, beta blokatori, diuretici, nitrati, ACE inhibitori, AT1 blokatori, blokatori kalcijumskih kanala, inotropi, digitalis, antiaritmici, statini. Takođe, registrovana je primena drugih vidova urgentnog lečenja: 1. Kardiopulmonalna reanimacija; 2. Urgentna PCI; 3. Urgentna hirurška revaskularizacija.

Klinički ishodi bolesnika na otpustu iz zdravstvene ustanove definisani su kao: 1. Oporavljen; 2. Prebačen u drugu zdravstvenu ustanovu; 3. Smrtni ishod.

Koronarografski nalazi će biti analizirani samo za bolesnike starosti ≤ 40 god., koji su upućeni na primarnu PCI, na osnovu baze podataka sala za kateterizaciju u Kliničkom Centru Srbije i IKVB "S.Kamenica". Dobijene nalaze ćemo upoređivati sa nalazima iste starosne grupe u dostupnoj svetskoj literaturi. Nalazi će se definisati kao: 1.Normalan; 2. Bez značajnih stenotičnih lezija; 3. Značajna stenotična lezija jednog krvnog suda; 4. Značajne stenotične lezije dva i više krvnih sudova. Analizom će biti obuhvaćeni samo krvni sudovi promera 1,5 mm i više, a stenotične lezije sa dijametar stenozom od najmanje 50% smatraće se značajnim. Za analizu koronarografskih nalaza kod kojih je utvrđeno prisustvo značajnih stenotičnih lezija koristiće se SYNTAX skor kojim se verifikuju lokalizacije stenoza i/ili okluzija, dužine stenotičnih segmenata, prisustvo tromba i kalcifikacija.

Statistička analiza

Sređivanje podataka vršice se metodom grupisanja i metodom prikazivanja u tabelarnom ili u grafičkom obliku.

U opisivanju podataka koriste se metode deskriptivne statistike (apsolutni i relativni brojevi), mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana i mod) i mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, standardna greška i koeficijent varijacije).

U statističkoj analizi podataka biće korišćene parametarske i neparametarske analitičke metode. Od metoda analitičke statistike biće korištene metode identifikacije empirijskih raspodela i metode za procenu značajnosti razlike.

Od metoda za procenu značajnosti razlike biće korišten Studentov t test za dva velika nezavisna uzorka i hi-kvadrat test.

Od metoda za procenu značajnosti povezanosti koriste se univarijantna i multivarijantna regresiona analiza.

Baza podataka kreiraće se pomoću programa Access, koji podržava i unos i eksploraciju podataka. Za statističku obradu podataka koriste se namenski programski paket SPSS for Windows 15.0.

Procena potencijalnog naučnog doprinosa

Poznato je da su bolesnici sa akutnim koronarnim sindromom, pre svega srednje i starije životne dobi. Ipak, poslednjih decenija, evidentan je trend ka obolevanju sve mlađe populacije.

Ova grupa bolesnika ima poseban klinički i socijalni značaj. Naime, osim rizika od prevremenog umiranja, njihovo lečenje i dugotrajna radna nesposobnost značajno opterećuje zdravstveni sistem i društvo u celini.

Nema mnogo objavljenih radova koji su analizirali AKS kod mlađe populacije, najveći broj studija uključivao je samo bolesnike određenih tipova AKS. U Srbiji do sada nije sprovedena nijedna slična studija. Smatramo da ćemo našim istraživanjem značajno doprineti boljem razumevanju ovog problema, jer su podaci o širokom spektru AKS kod mladih bolesnika u svetskoj literaturi izuzetno retki.

Verujemo da će otkrivanje najvažnijih faktora rizika, pre svega onih na koje možemo uticati, značajno doprineti sprovođenju adekvatnih mera primarne i sekundarne prevencije koronarne bolesti kod mladih u Srbiji. Nadamo se će rezultati našeg istraživanja o povezanosti faktora rizika, pridruženih oboljenja, kliničke prezentacije, primenjene terapije i intrahospitalnih komplikacija poslužiti kao osnova za primenu konkretnih preventivnih i terapijskih mera koje bi dovele do poboljšanja kliničkih ishoda ovih bolesnika.

Literatura

1. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. Postgrad Med J 2005;81:741-5.
2. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and

- case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90:583-612.
3. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. For the OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
 4. Fox KAA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: pan-European survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
 5. Boersma E, Manini M, Wood DA, Bassand JP, Simoons ML (eds.). *Cardiovascular Disease in Europe. Euro Heart Survey and National Registries of Cardiovascular Diseases and Patient Menagement – 2002*. Sophia Antipolis; European Society of Cardiology; 2002.
 6. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean Basin. *The Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. Eur Heart J* 2002; 23: 1190-1201.
 7. Mandelzweig M, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L and Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285-93.
 8. Fox KAA. An introduction to the Global Registry of Acute Coronary Events: GRACE. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl F): F21-F24.
 9. Tungsubutra W, Tresukosol D, Buddhari W, et al. Acute coronary syndrome in young adults: the Thai ACS Registry. *J Med Assoc Thai.* 2007 ;90: Suppl 1:81-90.
 10. Schoenenberger AW, Radovanovic D, Stauffer J-C et al. Acute coronary syndromes in young patients: Presentation, treatment and outcome. *Int J Cardiol.* 2011; 148: 300-4.
 11. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-38.
 12. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with st-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120:2271 –2306.
 13. Vasiljević Z, Matić D, Mickovski-Katalina N, et al. Prvi epidemiološki podaci o akutnom koronarnom sindromu u Srbiji. *Acta Clinica*; 2006; 6: 13-16.
 14. Vasiljević Z, Stojanović B, Kocev N et al. Hospital mortality trend analysis of patients with ST elevation myocardial infarction in Belgrade area coronary care units. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136: Suppl 2: 84-96.
 15. Morillas P, Bertomeu V, Pabon P, et al. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study. *Cardiology* 2006;107:217–25.
 16. Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, Mott M. Myocardial infarction in young adults: risk factors and clinical features. *J Emerg Med* 1996;14:139–45.
 17. Teng JK, Lin LJ, Tsai LM, Kwan CM, Chen JH. Acute myocardial infarction in young and very old Chinese adults: clinical characteristics and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 1994;44:29–36.
 18. Zimmerman F, Cameron A, Fisher L, et al. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors, and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;26:654-61.
 19. Hong MK, Cho SY, Hong BK, et al. Acute myocardial infarction in young adults. *Yonsei Med J* 1994;35:184-9.
 20. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Acute myocardial infarction in the young - The role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Eur Heart J* 1995;16:313–6.
 21. Wolfe MW, Vacek JL. Myocardial infarction in the young. *Chest* 1988;94:926-30.

22. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young: the University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143:56-62.
23. Chen L, Chester M, Kaski JC. Clinical Factors and Angiographic Features Associated With Premature Coronary Artery Disease. *Chest* 1995;108:364-69.
24. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochianasi nell'Infarto Miocardico 2 (GISSI-2). A factorial design trial of alteplase vs streptokinase and heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
25. Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999;107:254-61.
26. Weinberger I, Rotenberg Z, Fuchs I, et al. Myocardial infarction in young adults under 30 years: risk factors and clinical course. *Clin Cardiol.* 1987; 10:9-15.
27. Lamm G. The epidemiology of acute myocardial infarction in young age groups. In: Roskamm H, editor. *Myocardial infarction at young age*. Berlin: Springer-Verlag, 1981:5-12.
28. Chua S.-K., Hung H.-F., Shyual K.-G. et al. STEMI in young patients. *Clin Cardiol* 2010; 33: 140–8.
29. Uhl GS, Farrell PW. Myocardial infarction in young adults: risk factors and natural history. *Am Heart J.* 1983; 105:548-53.
30. Roskamm H, Gohlke H, Sturzenhofecker P, Samek L, Betz P. Myocardial infarction at a young age (under 40 years). *Int J Sports Med.* 1984;5:1-10.
31. Ergelena M, Uyarelb M, Gorgulu S, et al. Comparison of outcomes in young versus nonyoung patients with ST elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Coronary Artery Disease* 2010; 21:72–77.