

Katica Bajuk¹, Polona Studen²

Pomen klinične ocene bolnika z nestabilno angino pectoris med stenokardijo za napoved poteka bolezni³

The Importance of Clinical Evaluation of a Patient with Unstable Angina Pectoris for Prognosis of the Disease³

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: angina pectoris nestabilna, miokardni infarkt, prognoza, krvni pritisk, srčna frekvenca, elektrokardiografija, hospitalizacija

Nestabilna angina pectoris (NAP) in njej zelo podobno stanje, miokardni infarkt brez dviga veznice ST (NSTEMI), sta akutni obliki koronarne srčne bolezni. Ocena tveganja za zaplete bolezni ima pomembno vlogo pri odločanju za način zdravljenja. Tveganje se določa predvsem na osnovi značilnih sprememb v elektrokardiogramu in biokemičnih označevalcev poškodbe srčne mišice. Nekatere raziskave so v oceno tveganja vključile klinične značilnosti teh bolnikov, nobena pa ni upoštevala stanja med stenokardijo. Namen naloge je bil ovrednotiti pomen kliničnih spremenljivk med stenokardijo za napoved zapletov bolezni. Postavili smo hipotezo, da klinična slika bolnika z NAP/NSTEMI med stenokardijo napoveduje zaplete bolezni do odpusta iz bolnišnice. Retrospektivno smo analizirali bolnike, ki so bili v obdobju med januarjem 1996 in decembrom 1999 sprejeti na Center za intenzivno interno medicino s sprejemno diagnozo NAP/NSTEMI. Klinično sliko smo opisali s štirimi spremenljivkami: starost bolnika, trajanje stenokardije ter sistolični krvni tlak in srčna frekvenca med stenokardijo. Povezanost teh spremenljivk z zapleti bolezni (smrt, akutni miokardni infarkt, nujni revaskularizacijski poseg) do odpusta iz bolnišnice smo preverjali z analizo variance in multiplo logistično regresijo. V raziskavo smo vključili 192 bolnikov, starih od 40 do 96 let. Med zdravljenjem v bolnišnici je 7 (3,6%) bolnikov umrlo, 16 (8,3%) jih je doživelo akutni miokardni infarkt, pri 82 (42,7%) pa je bil potreben nujni revaskularizacijski poseg. Smrt bolnika pred odpustom iz bolnišnice je bila pomembno povezana s sistoličnim krvnim tlakom ($p = 0,01$) in s srčno frekvenco ($p < 0,001$) med stenokardijo. Z akutnim miokardnim infarktom in nujnim revaskularizacijskim posegom ni bila povezana nobena klinična spremenljivka. Nizek sistolični krvni tlak in visoka srčna frekvenca med stenokardijo napovedujeta večjo verjetnost smrti pred odpustom iz bolnišnice. Pri odločanju za invazivnejši način zdravljenja teh bolnikov je zato poleg uveljavljenih meril smiselno upoštevati tudi sistolični krvni tlak in srčno frekvenco med stenokardijo.

ABSTRACT

KEY WORDS: angina unstable, myocardialinfarction, prognosis, blood pressure, heart rate, electrocardiography, hospitalization

Unstable angina pectoris (UAP) and non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) signify a critical moment of coronary artery disease. The choice of appropriate therapy depends on the estimated risk of adverse outcome. Risk assessment is made primarily on the

¹ Katica Bajuk, štud. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Polona Studen, štud. med., Center za intenzivno interno medicino, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

³ Delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado študentom za leto 2001.

basis of typical changes in the electrocardiogram and values of biochemical markers of cardiac muscle damage (troponine T and I, enzymes of cardiac muscle necrosis). Only a limited number of studies included clinical characteristics in the risk estimates of such patients, but none of these studies considered clinical presentation during stenocardia. The aim of our research was to evaluate the prognostic value of clinical characteristics during stenocardia. The clinical presentation of a patient with UAP/NSTEMI during stenocardia predicts the adverse outcome of the disease during in-hospital treatment. A retrospective analysis was performed on patients with an admission diagnosis of UAP/NSTEMI who were admitted to the Center for Intensive Internal Medicine between January 1996 and December 1999. The following parameters were selected for describing the patient's clinical presentation: age, duration of stenocardia, systolic blood pressure and heart rate during stenocardia. The connection of these characteristics with an adverse outcome of the illness (death, acute myocardial infarction, urgent revascularization procedure) up until discharge from the hospital was analyzed using analysis of variance and multiple logistic regression. One hundred ninety-two patients, aged 40–96, were included. Seven (3.6%) of the patients died, 16 (8.3%) suffered a myocardial infarction, and 82 (42.7%) underwent urgent revascularization. Death of the patients before discharge from the hospital was significantly correlated with their systolic blood pressure ($p = 0.01$) and heart rate ($p < 0.001$) during stenocardia. All the selected clinical parameters failed to show any statistically relevant correlation with myocardial infarction or urgent revascularization procedure. Low systolic blood pressure and elevated heart rate during stenocardia predict a higher probability of death before discharge from the hospital. Any decision in favor of more invasive therapy should, in addition to the established criteria, therefore consider systolic blood pressure and heart rate during stenocardia.

UVOD

Nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez dviga veznice ST

Nestabilna angina pectoris (NAP) in njej zelo podobno stanje ishemije srčne mišice, miokardni infarkt brez dviga veznice ST (angl. *non-ST elevation myocardial infarction*, NSTEMI), sta akutni obliki ishemične bolezni srca, ki je vodilni vzrok obolevanja in umrljivosti v razvitih deželah sveta (1). Že v zgodnjih letih preteklega stoletja so zdravniki spreminjajoče se vzorce bolečine v prsnem košu opredelili kot prodrome akutnega miokardnega infarkta (2), danes pa razširjena opredelitev NAP zajema: (1) nov pojav angine pectoris (AP) (<2 meseca), ki je huda in/ali pogosta (vsaj 3 stenokardije na dan); (2) pospešen potek AP (bolniki s kronično stabilno AP, ki postane hujša, pogostejša, podaljšana ali jo izzove manj napora) in (3) AP v mirovanju (3). NAP je lahko drugotna, če je povezana z dejavniki, ki poslabšajo ishemijo srčne mišice (npr. vnetje, slabokrvnost, neu-rejena arterijska hipertenzija, hipertiroza,

motnje srčnega ritma, aortna zožitev, hipertrofija srčne mišice ipd.), o poinfarktini NAP pa govorimo, če se nestabilni simptomi pojavijo v prvih dveh tednih po prebolelem akutnem miokardnem infarktu (4). Pri NSTEMI je ishemija srčne mišice izrazitejša in daljša (1). Diagnozo NSTEMI postavimo na osnovi značilnega elektrokardiograma (EKG) (5). Pri obeh stanjih obstaja precej veliko tveganje za napredovanje ishemične bolezni v akutni miokardni infarkt in smrt (6–8).

Patofiziologija akutnega koronarnega dogodka

Osnovni patofiziološki dogodek pri NAP/NSTEMI je nesorazmerje med preskrbo srčne mišice s kisikom in porabo kisika v njej (9). Največkrat je vzrok bolečini zmanjšana prekrvljenost srčne mišice, ki jo včasih spremlja tudi zvečana potreba po kisiku (10). Prekrvljenost srčne mišice je pri večjem deležu bolnikov zmanjšana zaradi neokluzivnega (nepopolnega) tromba, ki je nastal na razjedeni aterosklerotični lehi, ali pa zaradi spazma koronarnih arterij (9).

Za NAP/NSTEMI je značilna nestabilna (krhka) aterosklerotična leha s ponavljajočimi se razpokami in spontanimi zaceljenji (11). Willerson s sodelavci je že v poznih 70-ih letih prejšnjega stoletja dokazoval, da je sprememba sestave aterosklerotične lehe odgovorna za napredovanje koronarne srčne bolezni iz stabilne v nestabilno (12). Za razliko od stabilne ima nestabilna leha tanko vezivno (fibrozno) kapico in večje maščobno jedro, zato je dovzetnejša za delovanje proteolitičnih encimov, ki jih sproščajo vnetne celice v lehi. Vnetne celice izločajo še druge faktorje, ki na mestih poškodovanega endotela sprožijo trombozo, dinamično zoženje žil in zabrazgotinjenje (12–14).

Vezivna ovojnica ateromske lehe počasi zaradi delovanja zunanjih in notranjih dejavnikov (15). Med zunanjimi dejavniki so hemodinamične spremembe (npr. strižne sile, spremembe žilnega tonusa, sprememba krvnega tlaka), biomehantični (žilno upogibanje med srčnim utripanjem) in biokemični vplivi (vnetne celice in njihovi proizvodi). Notranji dejavniki pa so čvrstost kape, mehka sestava maščobne sredice, njena oblika, razgradnja zunajceličnega matriksa (proteolitični encimi), vnetje (sterilno ali bakterijsko/virusno) in celična smrt (apoptoza). Ateromska kaša se zlije v kri, v žilni steni pa ostane različno globoka in različno debela razjeda. V razjedi pride do tromboze, posledica pa je zožanje žilne svetline in področno zmanjšanje krvnega pretoka (16–19). Od sestave aterosklerotične lehe je odvisna stopnja tromboze, saj ima holesterol večji trombogeni učinek kot kolagen (20, 21). Trombotični proces je hiter in dinamičen. V nekaj urah ali dneh lahko trombotična masa povsem zapre žilno svetlino, lahko pa se raztopi. Proces strjevanja krvi se lahko ponavlja ob posameznih nestabilnih dogodkih (16, 19). Če je tromboza s pridruženim zožanjem žilne svetline le prehodna ali ne popolnoma okluzivna, se razvije NAP/NSTEMI, če pa je podaljšana, ishemijska napreduje v akutni miokardni infarkt (14, 22, 23).

Vloga vnetja v patogenezi NAP/NSTEMI postaja jasna šele v zadnjem času. Akutno vnetje žilne stene vodi do razpoke nestabilne napredovale aterosklerotične lehe v venčni (koronarni) arteriji. Pri sistemskem vnetnem odzivu se aktivirajo limfociti, monociti, nev-

trofilci in citokinski sistem ter porastejo vrednosti kazalcev systemskega vnetja, kot je C-reaktivni protein (CRP) (24). Dostopna literaturna na to temo opredeljuje akutni systemski vnetni odziv in dvig kazalcev systemskega vnetja bolj kot prvotni odraz akutnega koronarnega sindroma in ne kot spremljajoči dogodek ali posledico razpoke lehe, tromboze ali ishemične srčnomišične mrtvine (24). Prav tako je bilo ugotovljeno, da je prizadetost žilne stene bolj razširjena in ni omejena samo na leho. Zato se sklepa, da je prvotni dogodek v patogenezi NAP/NSTEMI systemsko vnetje, ki ga sprožijo neznani dejavniki, le-to pa potem napreduje do žilne stene venčnih arterij, kjer sproži ali pa pospeši področne vnetne procese na aterosklerotičnih odsekih teh arterij (25). Vse več dokazov obstaja tudi o vlogi kroničnega vnetja stene venčnih arterij v patogenezi akutnih koronarnih sindromov (26, 27).

Oskrba srčne mišice z oksigenirano krvjo je lahko motena tudi zaradi spazmov, ki jih sproži lokalno nabiranje vazokonstriktorskih in zmanjšano delovanje vazodilatacijskih snovi (16).

Do nesorazmerja med oskrbo in porabo kisika v srčni mišici pride lahko, če se poveča poraba kisika. Za večjo porabo so odgovorni tahikardija (slabokrvnost, vročina, hipertireoza, aritmije), adrenergične spodbude (npr. simpatikomimetiki), volumnska obremenitev srca pri srčnem popuščanju ali pa tlačna obremenitev pri arterijski hipertenziji ali aortni zožitvi. Sicer lahko pri bolnikih z NAP/NSTEMI odkrijemo različne stopnje zožanja venčnih arterij, eno- ali večžilno koronarno bolezen, vazospazem, lahko je pridruženo še srčno popuščanje in nekatere druge srčne bolezni (28).

Klinična slika, ocena tveganja in zdravljenje

NAP in NSTEMI sta nujni klinični stanji, ki ju opredelimo glede na klinično sliko, značilne spremembe EKG in označevalce srčnomišične mrtvine v krvi (4, 16).

Za klinično sliko so značilne subjektivne težave – napad bolečine v prsih (stenokardija), ki ga bolniki opisujejo kot težo, pritisk, stiskanje, lahko tudi kot občutek davljenja ali stiskanja prsnega koša, kot pekočo boleči-

no (11). Najobičajneje je bolečina v predelu pod prsnico, spredaj preko sredine prsne- ga koša. Za razliko od stabilne AP je za NAP/NSTEMI značilno, da večinoma trajata dlje in se na gliceril trinitrat slabše odzivata. Srčna frekvenca je pogosto povečana. Slišni lahko postanejo tretji in četrti srčni ton ali prehodno sistolično mrmranje zaradi mitralnega puščanja (29). Hude epizode ishemije lahko vodijo v pljučni zastoj ali celo v pljučni edem (29).

Elektrokardiogram pri akutnem miokardnem infarktu pred razvojem zobcev Q pokaže dvig veznice ST. V primeru prehodne zapore venčne arterije, bogato razvitih kolateral ali strdka, ki ni popolnoma okluziven, dviga veznice ST ni. Ti bolniki imajo bodisi NAP (brez povišanih encimov srčno-mišične mrtvine) ali NSTEMI (povišani encimi srčno-mišične mrtvine) (5).

Pred odkritjem biokemičnih označevalcev, ki pokažejo že minimalno ishemično mrtvino srčne mišice (troponina T in I), so NAP in NSTEMI razlikovali glede na prisotnost manj specifičnega pokazatelja srčno-mišične mrtvine – kreatinske kinaze-MB: pri NSTEMI je bila serumska vrednost kreatinske kinaze-MB povišana, pri NAP pa normalna. Trideset do 40% bolnikov z NAP ima povišane vrednosti troponina T in/ali I ob normalnih vrednostih kreatinske kinaze-MB, bodisi med stenokardijo ali v začetnih 8–12 urah zdravljenja v bolnišnici (5, 30).

Pri bolnikih z NAP obstaja več zapletov boleznih: smrt, akutni miokardni infarkt, ponavljajoče se ishemije, ki zahtevajo nujni revascularizacijski poseg (29). Izbiro najprimernejšega zdravljenja za bolnika določa tveganje za zaplet boleznih (18, 19). Zato potrebujemo preproste metode, s katerimi lahko to tveganje ocenimo.

Razvrstitev, s katero lahko bolnike z NAP razporedimo v skupine z različno stopnjo tveganja, je predlagal Braunwald (4). Ta razporeditev vključuje:

- resnost simptomov (razred I – nov pojav NAP, hud ali pospešen; simptomi NAP manj kot 2 meseca, hude bolečine ali 3 ali več epizod dnevno; AP, ki je odločno pogostejša in jo sproži manjša obremenitev; če bolniki nimajo bolečin v mirovanju v zadnjih 2 mesecih; razred II – AP v mirovanju –

subakutna AP; ena ali več epizod AP v preteklem mesecu, vendar ne v preteklih 48 urah; razred III – AP v mirovanju – akutna AP; ena ali več epizod AP v preteklih 48 urah);

- klinične značilnosti (razred A – drugotna NAP; očitno bolezensko stanje, ki prvotno ne prizadene venčnih arterij, a okrepi ishemijo srčne mišice (slabokrvnost, okužbe, vročina, hipotenzija, tahiaritmije, hipertiroza, hipoksemija itd.); razred B – prvotna NAP; razred C – poinfarktna AP; epizoda NAP v dveh tednih po akutnem miokardnem infarktu) in
- intenzivnost zdravljenja (brez zdravljenja/minimalno zdravljenje; pojavljanje simptomov v poteku standardnega zdravljenja za kronično stabilno AP (standardni odmerki zaviralcev receptorjev β , nitratov, zaviralcev kalcijevih kanalčkov); simptomi kljub največjim sprejemljivim odmerkom zaviralcev receptorjev β , nitratov (tudi i. v.) in zaviralcev kalcijevih kanalčkov).

Različne raziskave so ugotovljale in potrdile pomen Braunwaldove razvrstitve (6, 16, 20, 21). Glavni pomanjkljivosti te razvrstitve sta precejšnje prekrivanje med posameznimi skupinami bolnikov in težavno določanje tistih bolnikov, pri katerih je tveganje manjše. Prav tako izpušča klinične značilnosti med stenokardijo, starost, spol, soobolevnost (npr. sladkorna bolezen). EKG-izvid, ki prvotno ni bil vključen, je že bil upoštevan v nadgraditvi te razvrstitve (6). Ob odkritju zelo natančnih označevalcev srčno-mišične mrtvine (troponinov) se je pojavila potreba po naknadni in natančnejši razvrstitvi NAP glede na prisotnost/odsotnost troponinov (16).

Ameriško kardiološko združenje in Ameriška zveza za srce (ACC/AHA, iz angl. *American College of Cardiology/American Heart Association*) uveljavljata razvrstitev, ki upošteva tudi klinično sliko bolnika, s pomočjo katere je mogoče oceniti tveganje za zaplete (1). Bolnike razvršča v tri skupine: bolniki z velikim (pljučni edem, stenokardija > 20 minut, tretji srčni ton, mitralno puščanje, hipotenzija, dinamične spremembe veznice ST), majhnim (nespremenjen ali normalen EKG, bolečina se ne pojavlja ponoči ali/in med mirovanjem) in zmernim tveganjem za zaplete boleznih (1, 31). Ta razvrstitev ne upošteva kliničnih spremenljivk med stenokardijo.

Preprosto razvrstitev bolnikov v skupine z različnim tveganjem je razvil tudi Antman s sodelavci (32). V tej razvrstitvi so kazalci, ki napovedujejo večje tveganje za neugoden potek bolezni, starost nad 65 let, vsaj trije dejavniki tveganja za bolezen koronarnih arterij, vsaj 50-odstotna koronarna zožitev, odmik veznice ST na EKG ob sprejemu, vsaj dve stenokardiji v predhodnih 24 urah, uporaba acetilsalicilne kisline v predhodnih 7 dneh in povišane koncentracije serumskih označevalcev srčnomišične mrtvine.

Cilja zdravljenja bolnikov z NAP/NSTEMI sta preprečevanje ishemije in tromboze (1, 33).

Standardno protiishemično zdravljenje po ACC/AHA je: nitrati s.l./i. v., zaviralci adrenergičnih receptorjev β najprej i. v. nato p. o., zaviralci encima angiotenzinske konvertaze in zaviralci kalcijevih kanalčkov pri bolnikih, ki prej omenjenega zdravljenja ne prenašajo ali je zanje kontraindicirano (1, 31). Ta zdravila povečujejo pretok krvi skozi venčne arterije ali zmanjšujejo potrebe srčne mišice po kisiku in zato zmanjšujejo ishemijo. Odmerki so posameznemu bolniku prilagojeni do enakega učinka – do prenehanja simptomov AP.

Proti strjevanju krvi se uporabljata acetilsalicilna kislina in heparin (1). Zaradi enostavnega podkožnega dajanja in manj pogostega povzročanja trombocitopenije imajo pred nefrakcioniranim heparinom prednost heparini z nizko molekularno težo. Za drugotno preventivo pred ponovnim ishemičnim dogodkom se uporabljajo antagonisti adenzin difosfata. Proti kopičenju trombocitov in proti strjevanju krvi se uporabljajo tudi antagonisti trombocitnih receptorjev GP IIb/IIIa.

Za bolnike s ponavljajočimi se ishemičnimi dogodki ali spremembami EKG, pri katerih se zdravljenje z zdravili izkaže kot nezadostno, je indicirana koronarografija in v določenih primerih nujen revaskularizacijski poseg (29). Na osnovi izvida koronarografije lahko bolnike glede na optimalen način zdravljenja razporedimo v več skupin: (1) bolniki s prizadeto levo glavno venčno arterijo, za katere je primeren nujen kirurški poseg; (2) bolniki, pri katerih je zožitev prizadela več žil in je zanje indicirana koronarna premostitev (CABG, iz angl. *Coronary Artery Bypass Graft*); (3) bolniki s prizadeto eno ali dvema venčnima arterijama z normalnim delova-

njem levega prekata in omejeno proksimalno lezijo, za katere je primerna perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA, iz angl. *Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty*); (4) manjše število bolnikov brez vidnih sprememb venčnih arterij z dobro napovedjo, pri katerih nadaljnje invazivno zdravljenje ni potrebno; (5) bolniki z razširjeno distalno prizadetostjo venčnih arterij, ki niso primerni za CABG ali PTCA (29).

Napoved poteka bolezni bolnikov z NAP/NSTEMI

Novejše raziskave se osredotočajo predvsem na spremembe v EKG in na vrednosti označevalcev razpada srčne mišice (zlasti troponinov) (1).

EKG

Elektrokardiogram pri bolniku z NAP ob sprejemu nam omogoča kratkoročno in dolgoročno napoved poteka bolezni. Zaplete (akutni miokardni infarkt ali smrt) v naslednjih 30 dneh napovedujejo znižanje veznice ST (3, 8, 34) ali negativni T-valovi v vsaj 5 odvodih (8). EKG ob sprejemu prav tako napoveduje pojavnost ishemičnih dogodkov v letu, ki sledi napadu: smrt ali miokardni infarkt pomembno napoveduje odmik veznice ST (dvig ali spust) (35). Najslabši potek v tem primeru napovedujejo spremembe veznice ST v srednjem odvodu (35). Dolgoročno napovedno vrednost ima tudi stopnja spusta veznice ST: čim večji je spust veznice ST, tem slabše je preživetje bolnikov v naslednjih štirih letih (36).

Troponini

Troponini so specifični označevalci srčnomišične mrtvine, katerih prisotnost neodvisno napoveduje zaplete bolezni pri bolnikih z NAP/NSTEMI (37). Glede na najvišjo raven troponinov T v krvi v prvih 24 urah po ishemičnem dogodku lahko razporedimo bolnike v skupine z različno stopnjo tveganja za smrt zaradi miokardnega infarkta (38, 39). Podobna razporeditev je možna tudi na osnovi troponina I (40, 41). Izkazalo se je, da ima troponin I skoraj dvakrat večjo napovedno vrednost za srčni infarkt ali smrt kot pa troponin T (42). Pomemben je tudi čas,

v katerem zasledimo troponine v krvi – bolniki z negativnim hitrim testom imajo boljše napoved poteka bolezni (43). Vsak pozitivni test na troponin T napoveduje smrt v 30 dneh in v enem letu, pozitivni pozni test pa še okrepi njegovo napovedno moč (44). Tveganje za akutni miokardni infarkt in smrt se večja sorazmerno z višjimi koncentracijami troponinov v krvi (45).

Označevalci vnetja

Beljakovine akutnega obdobja (CRP, fibrinogen) v krvi so lahko napovedni dejavniki tveganja kot pokazatelji stopnje vnetnega procesa pri NAP (38).

Klinična slika

Nekatere raziskave o zapletih NAP/NSTEMI obravnavajo tudi klinične značilnosti bolnikov. Starost nad 75 let je povezana z večjim tveganjem za neusodni akutni miokardni infarkt ali smrt (1, 31, 46–48). Tveganje predstavlja že starost nad 65 let (49). Podobna je napoved poteka bolezni pri bolnikih, ki so že utrpeli srčni infarkt (50), pri katerih se je razvila zgodnja AP po infarktu (pojav v 48 urah po akutnem miokardnem infarktu) (21) ali so potrebovali premostitev venčnih arterij (20). Napovedno vrednost imajo tudi srčno popuščanje (47, 50), sladkorna bolezen (46–48), bolezen perifernih arterij (49) in kajenje (51).

Pomembni kazalci smrti in akutnega miokardnega infarkta so ob sprejemu izmerjena sistolični krvni tlak in srčna frekvenca (50) in ponavljanje stenokardij med bolnišničnim zdravljenjem (26).

V literaturi nismo zasledili raziskav, ki bi opredelile, kako klinična slika bolnika z NAP/NSTEMI med stenokardijo napoveduje nadaljnji potek bolezni. Klinične izkušnje kažejo, da imajo lahko bolniki z različno klinično sliko med stenokardijo podoben EKG in primerljive serumske vrednosti označevalcev poškodbe srčne mišice. Bolniki, ki imajo simptome pri manjši obremenitvi srčne mišice (tj. pri nižjem zmnožku sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvence), imajo manjšo koronarno rezervo (52). Sklepamo, da je prizadetost venčnih arterij večja in zato morda slabša napoved poteka bolezni.

NAMEN IN HIPOTEZA

Ocena tveganja za zaplete bolezni bolnikov z NAP/NSTEMI temelji na spremembah EKG in biokemičnih označevalcih poškodbe srčne mišice. Nekatere raziskave vključujejo tudi klinično sliko bolnika. Nobena od njih ni upoštevala bolnikovega stanja med stenokardijo. Namen naše raziskovalne naloge je bil preveriti domnevo, da klinična slika bolnika med stenokardijo napoveduje zaplete bolezni. Ta ugotovitev bi zdravniku omogočala, da na hiter in neinvaziven način prepozna bolj ogroženega bolnika, ki potrebuje intenzivnejšo obravnavo.

Hipoteza

Klinična slika bolnika z NAP/NSTEMI med stenokardijo napoveduje zaplete bolezni do odpusta iz bolnišnice.

METODE

Izbira bolnikov

Opravili smo retrospektivno razčlenbo dokumentacije 330 bolnikov, ki so bili sprejeti na Center za intenzivno interno medicino (CIIM) v obdobju med januarjem 1996 in decembrom 1999 s sprejemno diagnozo NAP ali NSTEMI. Vključili smo 192 bolnikov, ki so v času zdravljenja na CIIM doživeli vsaj eno stenokardijo.

Sprejemno diagnozo je postavil lečeči zdravnik specialist na osnovi opredelitev, ki so vključevale: klinično sliko, EKG in biokemične označevalce poškodbe srčne mišice (1). Vse diagnoze so bile dnevno predstavljene na sestanku oddelčnih zdravnikov CIIM.

Raziskavo je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravstvo Republike Slovenije (mnenje številka 86/04/01).

Način dela

Pregledali smo bolnikovo dokumentacijo od sprejema do konca zdravljenja v bolnišnici. Klinično sliko bolnika smo opisali s štirimi spremenljivkami: starost, trajanje stenokardije ter sistolični krvni tlak in srčna frekvenca ob začetku stenokardije.

Za vsakega bolnika je bil izpolnjen list stenokardij, ki vsebuje datum in uro začetka

posamezne stenokardije, vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega in diastoličnega) in srčne frekvence bolnika ob začetku stenokardije ter vrsto in odmerke zdravil, ki jih je bolnik prejel med stenokardijo. Ko je bolnik začutil bolečino, je o tem obvestil sestro. Le-ta je bolniku izmerila krvni tlak in srčno frekvenco in izpolnila list stenokardij. Krvni tlak je bil izmerjen na nadlakti bolnika z metodo po Riva-Rocci (53, 54). Srčna frekvenca je bila določena s tipanjem radialne arterije bolnika, 30 sekund. Pri bolnikih z dolgotrajnejšo stenokardijo, ki sta jim bila krvni tlak in srčna frekvenca merjena večkrat, smo v razčlembi upoštevali vrednost, izmerjeno ob začetku stenokardije, preden je bilo uvedeno protiishemično zdravljenje.

Bolnikom so merili krvni tlak in srčno frekvenco vsaki dve uri, zato smo lahko izračunali tudi njihovi bazalni vrednosti, ki smo ju primerjali z vrednostima med stenokardijo. Bazalni vrednosti krvnega tlaka in srčne frekvence smo dobili z izračunom povprečja treh zaporednih merjenj krvnega tlaka in srčne frekvence pred stenokardijo iz temperaturne ga lista bolnika.

Doktrina CIIM za zdravljenje akutnega ishemičnega dogodka je v skladu s smernicami ACC/AHA (1). Takoj ob začetku bolečine je bolnik prejel gliceril trinitrat v obliki lingvalete ali razpršila (0,4 mg). Če bolečine ni bilo mogoče ublažiti s podjezičnim odmerkom gliceril trinitrata, je zdravnik povišal odmerek gliceril trinitrata, ki ga je bolnik prejemal i. v. Ob hudi bolečini, neučinkovitosti začetnega odmerka gliceril trinitrata, bolnikovem nemiru ali akutnem pljučnem zastoju, je bolnik prejel morfij i. v. Ob vsaki stenokardiji je dobival tudi kisik.

Bolniki so bili deležni tudi običajnega protiishemičnega zdravljenja – gliceril trinitrat i. v., v večini primerov zaviralec adrenergičnih receptorjev β in zaviralec encima angiotenzinske konvertaze. V skladu s smernicami ACC/AHA je bilo pri vsakem bolniku uvedeno posamezniku prilagojeno zdravljenje proti strjevanju krvi (heparin, acetilsalicilna kislina) (1, 31).

Pri bolnikih, ki so utrpeli več stenokardij, smo v razčlembi vključili najhujšo. Opredelili smo jo kot tisto, pri kateri je bilo treba za umiritev simptomov uporabiti največji odmerek najmočnejših zdravil. Vsako stenokardijo,

pri kateri je bolnik dobil morfij, smo določili kot hujšo od tiste, pri kateri je zadostoval že gliceril trinitrat. Če je bolnik pri več različnih stenokardijah dobil enake odmerke zdravil iste vrste, smo kot hujšo izbrali tisto, ki je trajala dlje.

Izide zdravljenja do odpusta iz bolnišnice smo razdelili v dve skupini. V prvi skupini so bili bolniki brez zapletov, drugo skupino pa so sestavljali bolniki s tremi možnimi zapleti NAP/NSTEMI. Kot zaplet oziroma neugoden potek bolezni smo šteli, če je bolnik umrl, če se je razvil akutni miokardni infarkt ali če je bil potreben nujni revaskularizacijski poseg na venčnih arterijah (PTCA ali CABG).

Obdelava podatkov

Za spremenljivke, ki se razporejajo normalno, smo za oceno srednje vrednosti uporabili aritmetično sredino, kot merilo razpršenosti pa 95-odstotni interval zaupanja. Vrednosti spremenljivk, ki niso razporejene normalno, pa smo izrazili z mediano in razponom med 1. in 3. kvartilom. Za preverjanje razlik med vrednostmi sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvence med stenokardijo in njihovimi bazalnimi vrednostmi smo uporabili test t.

Za preverjanje povezanosti spremenljivk s posameznim izidom smo za numerične spremenljivke uporabili metodo analize variance (enosmerna multivariatna ANOVA). Numerične spremenljivke, ki se niso razporejale normalno, smo pred analizo variance logaritmizirali in na ta način dobili normalno porazdelitev. Za preverjanje, katere spremenljivke so neodvisni napovedniki posameznega izida, smo uporabili metodo multivariatne logistične regresije. Rezultate smo izrazili kot razmerje obetov s 95-odstotnim intervalom zaupanja in vrednostmi p ter Waldovim hi-kvadratom.

Rezultate analiz smo spoznali za statistično pomembne, če smo lahko ničelno hipotezo ovrgli z manj kot 5% tveganjem ($p < 0,05$).

Rezultate smo statistično ovrednotili s statističnim računalniškim programskim paketom Statistica 5.1 for Windows (StatSoft Inc, 1997).

REZULTATI

Klinične značilnosti

V raziskavo je bilo vključenih 192 preiskovancev, starih od 40 do 96 let (povprečno 66,97, 95-odstotni interval zaupanja: 65,32–68,62). Od tega je bilo 119 (62,0%) moških in 73 (38,0%) žensk. Tabela 1 povzema podatke o bolnišničnem zdravljenju bolnikov.

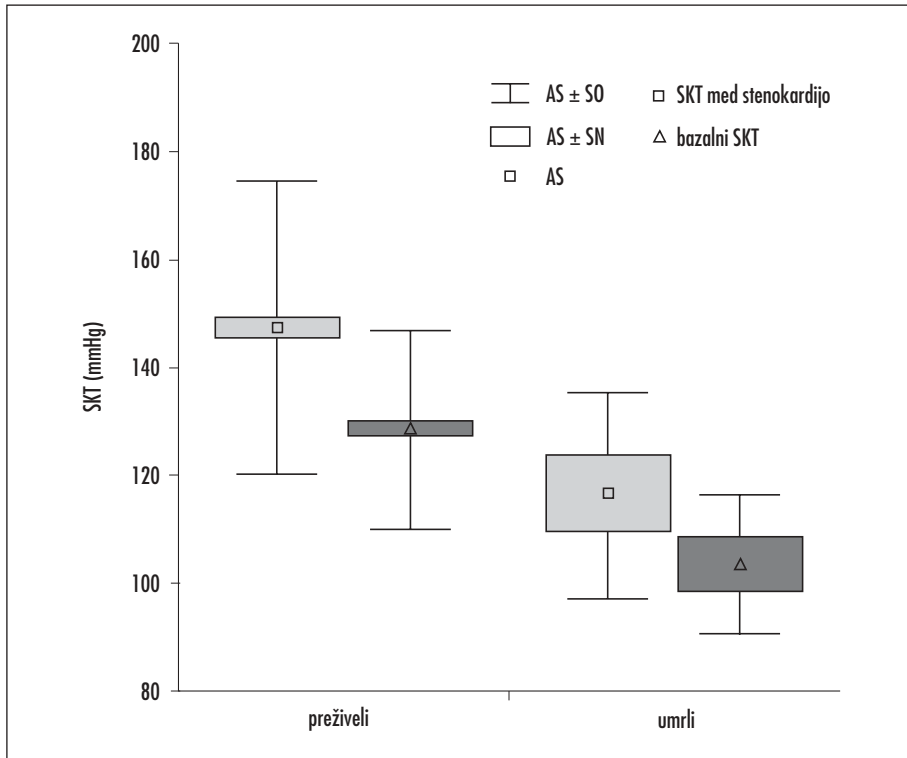
Tabela 1. Značilnosti bolnišničnega zdravljenja bolnikov.

Spremenljivka	Mediana	1. kvartil	3. kvartil
Celotno trajanje bolnišničnega zdravljenja (dnevi)	12	8	19
Število stenokardij v času zdravljenja	3	2	7
Trajanje posamezne stenokardije (min)	27	15	45

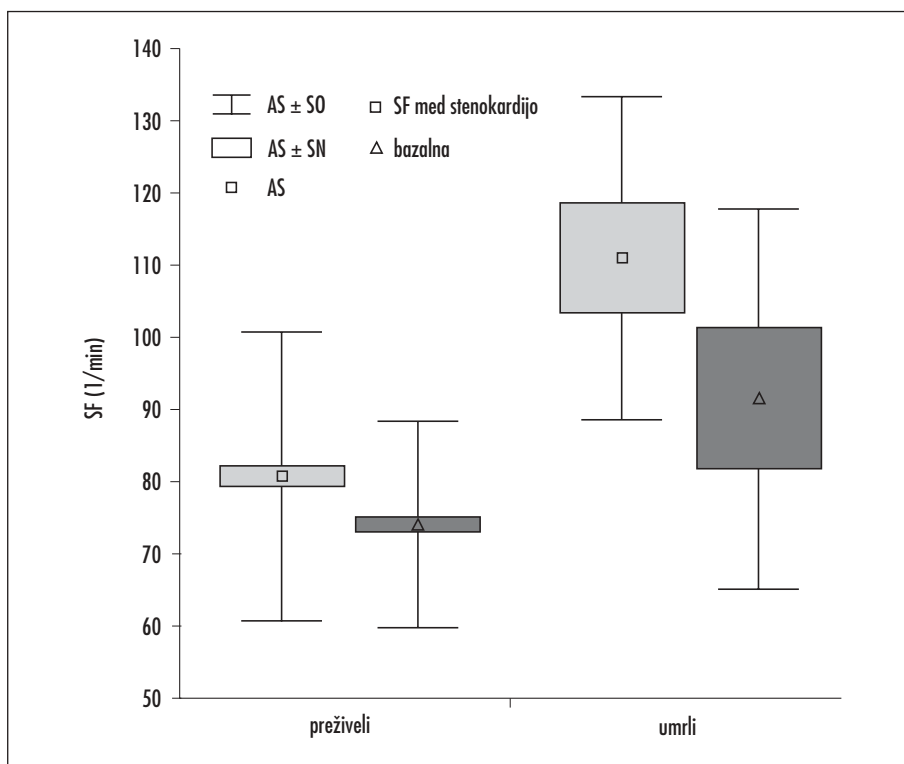
Tabela 2 prikazuje bazalne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvenca in njune vrednosti ob začetku stenokardije. Sistolični krvni tlak je bil ob začetku stenokardije višji od bazalne vrednosti v povprečju za 18,5 mmHg, srčna frekvenca pa je bila večja za 7,2 utripa na minuto.

Tabela 2. Klinične spremenljivke; bazalne vrednosti in vrednosti ob začetku stenokardije.

Klinična spremenljivka	Aritmetična sredina	95% interval zaupanja
Bazalni sistolični krvni tlak (mmHg)	127,8	124,9–130,7
Sistolični krvni tlak ob začetku stenokardije (mmHg)	146,3	142,3–150,3
Bazalna srčna frekvenca (1/min)	74,7	72,2–77,1
Srčna frekvenca ob začetku stenokardije (1/min)	81,9	78,9–84,9



Slika 1. Primerjava bazalnega sistoličnega krvnega tlaka in njegove vrednosti ob začetku stenokardije pri preživelih in umrlih. (SKT – sistolični krvni tlak, AS – aritmetična sredina, SN – standardna napaka, SO – standardni odklon.)

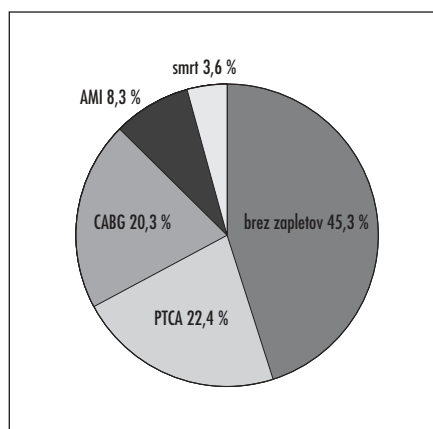


Slika 2. Primerjava bazalne srčne frekvenca in njene vrednosti med stenokardijo med skupinama preživelih in umrlih bolnikov. (SF – srčna frekvenca, AS – aritmetična sredina, SN – standardna napaka, SO – standardni odklon.)

Med stenokardijo je bil sistolični krvni tlak v povprečju višji od bazalnega v skupini preživelih bolnikov ($p < 0,001$), pri umrlih pa ni bil pomembno povišan ($p = 0,12$). Sistolični krvni tlak med stenokardijo je bil v skupini preživelih v povprečju 147,25 mmHg (95-odstotni interval zaupanja: 143,25–151,25 mmHg). Pri skupini umrlih je znašal v povprečju 116,43 mmHg (95-odstotni interval zaupanja: 98,78–134,08 mmHg) (slika 1).

Med stenokardijo je bila srčna frekvenca pomembno večja od bazalne, tako v skupini preživelih ($p < 0,001$) kot tudi v skupini umrlih ($p < 0,001$). V skupini bolnikov, ki so umrli, je znašala v povprečju 111,00/min (95-odstotni interval zaupanja: 92,40–129,60/min). Bila je večja kot v skupini preživelih, pri katerih je bila njena povprečna vrednost 80,84/min (95-odstotni interval zaupanja: 77,87–83,81/min) (slika 2).

Slika 3 prikazuje izide bolezni ob odpustu iz bolnišnice. Nujni revaskularizacijski poseg na koronarnih arterijah (PTCA ali CABG) je bil opravljen pri 42,7% bolnikov.



Slika 3. Izidi bolezni ob koncu bolnišničnega zdravljenja. Kot zaplet smo šteli, če je bolnik umrl, če se je razvil akutni miokardni infarkt ali če je bil potreben nujni revaskularizacijski poseg. Drugo skupino so sestavljali bolniki, ki do odpusta iz bolnišnice niso utrpeli nobenega izmed naštetih zapletov. (AMI – akutni miokardni infarkt, PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika, CABG – koronarni premostitveni poseg).

Preverjanje povezanosti posameznih kliničnih spremenljivk z izidi zdravljenja

Z enosmerno multivariatno analizo variance smo preverjali, če so dane spremenljivke povezane s posameznimi zapleti. Rezultate pri-

kazuje tabela 3. Sistolični krvni tlak in srčna frekvenca sta bila statistično pomembno povezana s smrtjo bolnika. Z akutnim miokardnim infarktom in nujnim revaskularizacijskim posegom ni bila povezana nobena klinična spremenljivka.

Tabela 3. Povezanost kliničnih spremenljivk s posameznimi zapleti (enosmerna multivariatna analiza variance). (AMI – akutni miokardni infarkt, F – kritična vrednost porazdelitve, p – verjetnost za napako ob zavrnitvi ničelne hipoteze).

Klinična spremenljivka	Nujni revaskularizacijski poseg		AMI		Smrt	
	F	p	F	p	F	p
Starost bolnika (leta)	0,316	0,575	0,322	0,858	0,204	0,652
Logaritem trajanja stenokardije v minutah	1,587	0,210	0,177	0,675	0,687	0,408
Sistolični krvni tlak (mmHg)	0,822	0,366	0,003	0,953	6,248	0,013
Srčna frekvenca (1/min)	2,433	0,121	0,042	0,837	12,336	<0,001

Model multiple logistične regresije

Za spremenljivki, ki sta kazali statistično povezanost s smrtjo (sistolični krvni tlak in srčna frekvenca), smo določili, kako vsaka

posebej neodvisno napoveduje tveganje za smrt bolnika. Uporabili smo metodo multiple logistične regresije. Pri obeh izbranih spremenljivkah smo ugotovili statistično pomembno povezanost (tabela 4).

Tabela 4. Sistolični krvni tlak in srčna frekvenca kot neodvisna napovednika smrti bolnika do odpusta iz bolnišnice. Prileganje modela podatkom: $\chi^2 = 19,4$ (stopnje prostosti: 2); $p < 0,001$. (χ^2 – Waldov hi-kvadrat, SP – stopnje prostosti, p – verjetnost za napako ob zavrnitvi ničelne hipoteze).

Klinična spremenljivka	χ^2 (SP)	p	Razmerje obovet (95% interval zaupanja)
Sistolični krvni tlak (mmHg)	6,4 (2)	0,01	0,95 (0,91–0,98)
Srčna frekvenca (1/min)	8,8 (2)	<0,001	1,05 (1,02–1,08)

Povezanost sistoličnega krvnega tlaka, srčne frekvenca in smrti v modelu multiple logistične regresije prikazuje slika 4.

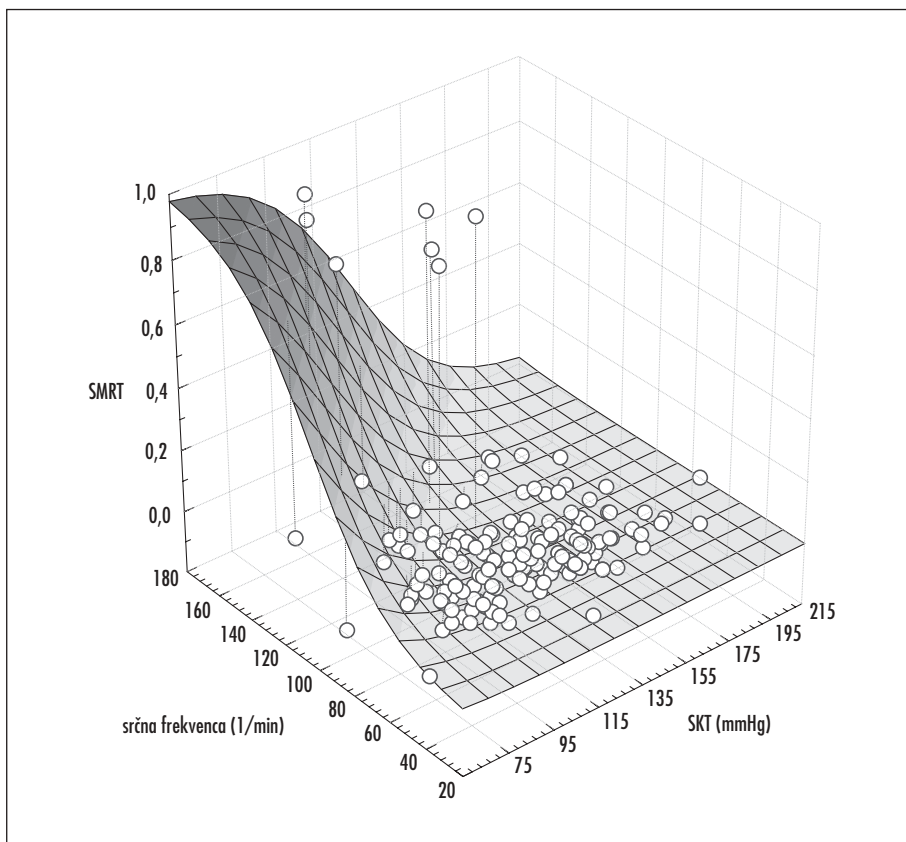
RAZPRAVLJANJE

Sklepanje o poteku bolezni na osnovi klinične slike bolnika bi zdravniku omogočilo preprost in hiter način odločanja za strategijo zdravljenja, s čimer bi se lahko izognili nepotrebnim invazivnim posegom v bolnikovo telo. Pri bolnikih z NAP/NSTEMI so pomen klinične slike za napoved poteka bolezni preučevale različne raziskave (49, 50).

Nobena od teh raziskav pa ni upoštevala stanja med stenokardijo. Z našo raziskovalno nalogo smo ugotovili, da je na osnovi sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvenca bolnika z NAP/NSTEMI med stenokardijo možno napovedati tveganje za smrt, ne pa tudi za ostale zaplete.

● bolnikih in metodah dela

Opravili smo retrospektivno raziskavo. Med pomanjkljivosti tovrstnih raziskav sodita vezanost na razpoložljive podatke v dokumentaciji in na natančnost opravljenih meritev.



Slika 4. Sistolični krvni tlak in srčna frekvenca med stenokardijo kot napovedna dejavnika smrti pred odpustom iz bolnišnice. Model multiple logistične regresije. (SKT – sistolični krvni tlak).

Zaradi naključnega pomanjkanja podatkov smo iz raziskave izključili 14 bolnikov.

V raziskavo je bilo vključenih 192 bolnikov, ki so bili sprejeti z diagnozo NAP/NSTEMI in so do odpusta iz bolnišnice doživeli vsaj eno stenokardijo. Sto štiriindvajset bolnikov s to sprejemno diagnozo v raziskavo ni bilo vključenih, ker v času bolnišničnega zdravljenja niso imeli stenokardije. Število vključenih bolnikov je manjše v primerjavi s sorodnimi, multicentričnimi raziskavami (49, 50). Zado- stuje pa opravljenim statističnim analizam, zato so naši rezultati reprezentativni (55). Naša skupina bolnikov z NAP/NSTEMI je bila po spolu in starosti primerljiva z drugimi raziskavami (49, 50).

Krvni tlak bolnikov je bil merjen z metodo po Riva-Rocci. Metoda je po natančnosti primerljiva z elektronskimi merilci krvnega

tlaka (54) in z invazivnimi metodami merjenja, če imajo bolniki dovolj visok krvni tlak (56). Srčna frekvenca je bila določena s tipanjem radialne arterije 30 sekund (5). Ta standardna metoda je primerljiva z meritvami elektronskih merilcev srčne frekvence (57). Trajanje stenokardije je v praksi težko natančno določiti, saj je zaznavanje bolečine subjektivno pogojeno. Zaradi različnega praga za bolečino bodo različni bolniki različno ocenili, kdaj se je bolečina pojavila in kdaj je popustila (58).

Pojavnosti akutnega miokardnega infarkta in smrti sta bili v naši raziskavi primerljivi s sorodnimi raziskavami (49, 50). Delež bolnikov, pri katerih je bil opravljen nujni revaskularizacijski poseg, je bil v naši raziskavi večji. To pripisujemo dejstvu, da smo v raziskavo vključili težje bolnike, pri katerih je

prišlo do stenokardije kljub optimalnemu zdravljenju z zdravili in nadzoru na intenzivnem oddelku.

Med bolnišničnim zdravljenjem so bolniki prejeli protišemična zdravila po priporočilih ACC/AHA (1). Nekatera od teh zdravil vplivajo na sistolični krvni tlak in srčno frekvenco. Zdravila so bila dana v individualno prilagojenih odmerkih do enakega učinka, zato niso vplivala na rezultate raziskave. Rezultati naše raziskave so zato uporabni za bolnike z NAP/NSTEMI, ki so zdravljeni po priporočilih ACC/AHA (1).

Pomen sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvenca pri napovedovanju smrti

Predhodne raziskave so ugotovile, da nižji bazalni sistolični krvni tlaki in večja bazalna srčna frekvenca napovedujeta večjo kratkoročno umrljivost bolnikov z miokardnim infarktom z dvigom veznice ST (59) in bolnikov z NAP/NSTEMI (50). To potrjujejo tudi naši izsledki, saj so imeli bolniki, ki so umrli, bazalno vrednost sistoličnega krvnega tlaka pomembno nižjo in bazalno vrednost srčne frekvenca pomembno višjo v primerjavi s preživelimi bolniki.

V naši raziskavi je bil med stenokardijo sistolični krvni tlak značilno višji pri skupini bolnikov, ki so do bolnišničnega odpusta preživeli. Izrazito povečanega tlaka med stenokardijo v skupini bolnikov, ki so med zdravljenjem v bolnišnici umrli, ni bilo. Logistična regresija je pokazala, da sistolični krvni tlak neodvisno napoveduje smrt. Za ishemični dogodek je značilno povišanje sistoličnega krvnega tlaka in zmnožka srčne frekvenca in sistoličnega krvnega tlaka (60). Pri bolnikih, ki imajo simptome že pri manjši obremenitvi srčne mišice (tj. pri nižjem sistoličnem tlaku), je sposobnost zadostitve potrebam srčne mišice po kisiku s povečanjem pretoka skozi venčne arterije (koronarna rezerva) manjša (61). Bolniki z manjšo koronarno rezervo imajo bolj prizadete venčne arterije. To potrjujejo tudi izsledki Figuerasa in Lidona (52). Sklepamo, da imajo omenjeni bolniki zato slabšo napoved poteka bolezni.

Srčna frekvenca med stenokardijo je bila glede na bazalno vrednost povečana pri vseh bolnikih. V skupini bolnikov s smrtnim izidom

je bila srčna frekvenca večja kot pa v skupini preživelih bolnikov. Logistična regresija je pokazala, da večja srčna frekvenca neodvisno napoveduje smrt bolnika. Večjo srčno frekvenco si razlagamo kot posledico slabše sistolične zmogljivosti levega prekata med akutnim ishemičnim dogodkom (29). Zato se utripni volumen zmanjša in posledica je znižanje minutnega volumna srca. Padec arterijskega krvnega tlaka zavre baroreceptorje, zato se srčna frekvenca poveča (62). Sklepamo, da dvig srčne frekvenca predstavlja nadomestitev, ki naj bi kljub zmanjšanemu utripnemu volumnu ohranila minutni volumen srca. Menimo, da izrazito povečanje srčne frekvenca pri bolnikih s smrtnim izidom bolezni pomeni slabšo funkcijsko sposobnost levega prekata v primerjavi s preživelimi bolniki. Takšno patofiziološko razlago bi bilo smiselno potrditi z nadaljnjimi raziskavami.

V multivariatnem regresijskem modelu smo pokazali, da je povezava med vrednostjo srčne frekvenca in umrljivostjo zelo izrazita v območju nizkih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (tj. pri bolnikih s slabšo koronarno rezervo) (slika 4). Ta povezanost pa skoraj izgine v območju višjih vrednosti sistoličnega krvnega tlaka (tj. pri bolnikih z zadostno koronarno rezervo). To lahko pojasnimo s predpostavko, da pri bolnikih z zadostno koronarno rezervo večja srčna frekvenca ne predstavlja nadomestitve slabše krčljivosti srčne mišice.

Pomen drugih kliničnih spremenljivk pri napovedovanju poteka bolezni

Raziskave so že pokazale pomen starosti za napoved v poteku NAP/NSTEMI (49, 50). V naši raziskavi starost bolnika ni bila statistično pomembno povezana z nobenim izidom, zato je v regresijski model nismo vključili. Za to neskladje nimamo jasne razlage.

Trajanje stenokardije ni bilo statistično pomembno povezano z nobenim izmed izidov, zato ga v multivariatni model nismo vključili. Temu nasprotujejo rezultati nekaterih drugih raziskav (49). Domnevamo, da so vzrok temu neskladju že prej omenjene težave zaradi subjektivno pogojenega določanja trajanja stenokardije. Bolniki, ki so prejeli morfij, so zaradi njegovega centralnega depre-

sornega učinka pogosto zaspali in zato niso javili, da je bolečina popustila (62). Ker smo izvedli retrospektivno raziskavo, na natančnost teh meritev nismo mogli vplivati.

Napoved akutnega miokardnega infarkta in nujnega revaskularizacijskega posega

Z akutnim miokardnim infarktom in nujnim revaskularizacijskim posegom ni bila statistično pomembno povezana nobena klinična spremenljivka.

Nepovezanost kliničnih spremenljivk z akutnim miokardnim infarktom si razlagamo z dejstvom, da do razpoka aterosklerotične lehe pri miokardnem infarktu lahko pride na številnih mestih (63). To je neodvisno od predhodnih ishemičnih dogodkov, ki so lahko imeli vzrok drugod (63). Zato lezija v steni koronarne arterije, ki je bila vzrok stenokardiji, ni nujno povezana z akutnim miokardnim infarktom. Dodatna razlaga so različne diagnostične metode in merila, ki opredeljujejo akutni miokardni infarkt. Podatki v naši raziskavi so iz obdobja, ko na CIIM za postavljanje diagnoze akutnega miokardnega infarkta še niso uporabljali določanja vrednosti serumskih troponinov.

Vzrok za nepovezanost kliničnih spremenljivk z nujnim revaskularizacijskim posegom so po našem mnenju ožje indikacije za poseg v obdobju, iz katerega smo črpali podatke za raziskavo. Izvedba posega je bila večkrat omejena tudi z nemedicinskimi zapleti.

Pri obeh zapletih smo naleteli na zgoraj omenjene slabosti retrospektivnih raziskav. V nadaljnjih prospektivnih raziskavah bi veljalo še natančneje opredeliti pomen kliničnih spremenljivk med stenokardijo pri bolnikih z NAP/NSTEMI za napoved akutnega miokardnega infarkta in potrebe po nujnem revaskularizacijskem posegu.

LITERATURA

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, *et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Circulation* 2000; 36: 970–1062.
2. Osler W. The Lumleian lectures on angina pectoris. *Lancet* 1910; 1: 697–701.
3. Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, on behalf of the TRIM Investigators. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary disease not eligible for acute revascularization therapy: A TRIM substudy. *Am Heart J* 1999; 137: 24–33.
4. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410–4.

ZAKLJUČKI

Z izsledki naše raziskave smo delno potrdili hipotezo, da klinična slika bolnika z NAP/NSTEMI med stenokardijo napoveduje zaplete bolezni do odpusta iz bolnišnice:

- sistolični krvni tlak in srčna frekvenca sta bila povezana s smrtjo bolnika (nizek sistolični krvni tlak in visoka srčna frekvenca med stenokardijo napovedujeta večje tveganje za smrt bolnika),
- nobena klinična spremenljivka ni bila povezana z akutnim miokardnim infarktom in nujnim revaskularizacijskim posegom.

Pri odločanju za invazivnejši način zdravljenja bolnika z NAP/NSTEMI je v oceni tveganja smiselno upoštevati sistolični krvni tlak in srčno frekvenco med stenokardijo.

ZAHVALA

Delo je bilo opravljeno na Centru za intenzivno interno medicino Kliničnega centra v Ljubljani v obdobju med decembrom 2000 in avgustom 2001.

Zahvaljujemo se najinemu mentorju, doc. dr. Marku Noču, ki je omogočil nastanek raziskave. Iskreno se zahvaljujemo somentorju, asist. mag. Tomu Ploju, ki naju je navdušil za delo, posredoval potrebno znanje in se ves čas naloge trudil skupaj z nama.

Hvala administratoricama, Mojci Avbelj in Maši Šmid, ki sta nama iz arhiva zbrali gore kartotek. Za pomoč pri statistični obdelavi podatkov se zahvaljujemo doc. dr. Gaju Vidmarju s Filozofske fakultete.

Hvala vsem najinim, ki so nama potrpežljivo stali ob strani.

5. Braunwald E, Selwyn AP. Ischemic heart disease. In: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher K, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 1998. pp. 1365-74.
6. Rizik DG, Healy S, Margulis A, Vandam D, Bakalyar D, Timmis G, *et al.* A new clinical classification for hospital prognosis of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 993-7.
7. Andersen K, Eriksson P, Dellborg M. Non-invasive risk stratification within 48 h of hospital admission in patients with unstable coronary disease. *Eur Heart J* 1997; 18: 780-8.
8. Holmvang L, Luscher MS, Clemmensen P, Thygesen K, Grande P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease (A thrombin inhibition in myocardial ischemia [TRIM] substudy). *Circulation* 1998; 98: 2004-9.
9. Theroux P, Fuster V. Acute coronary Syndromes. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
10. Norgaard BL, Andersen K, Dellborg M, Abrahamsson P, Ravkilde J, Thygesen K. Admission risk assessment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. TRIM study group. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1519-27.
11. Depre C, Wijns W, Robert AM, Renkin JP, Havaux X. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 694-702.
12. Hirsh PD, Hills LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and tromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 685-91.
13. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
14. Fuster V, Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Connor Memorial Lecture. *Circulation* 1995; 91: 256-66.
15. Ascherman M, Ferguson JJ. Pathophysiology of acute coronary syndromes: current perspectives. In: Ascherman M, Ferguson JJ, eds. *Acute Coronary Syndrome*. 1st ed. London: Remedica Publishing; 2000. p. 83-90.
16. Hamm CW, Braunwald E. A classification of Unstable angina Revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
17. The Reperfusion Therapy Consensus Group. Selection of reperfusion therapy for individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 13 71-81.
18. Boersma E, Steyerberg EW, Van der Vlugt MJ, Simoons ML. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: which strategy for which patient? *Drugs* 1998; 56: 31-48.
19. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betrin A, Col J, *et al.* Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from international trial of 41021 patients. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
20. Van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
21. Ahmed WH, Bittl JA, Braunwald E. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina. *Am J Cardiol* 1993; 72: 544-50.
22. Willerson JT, Golino P, Eidt JF, Campbell WB, Buya LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
23. Willerson JT, Hillis LD, Winniford MD, Buya LM. Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 245-50.
24. Biasucci LM, Colizzi C, Rizzello V, Vitrella G, Crea F, Liuzzo G. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 230 (Suppl): 12-22.
25. Manhapra A, Gupta R, Kasliwal RR. Systemic inflammation: the central factor in pathogenesis of unstable angina. *Circulation* 2001; 103: 91-97.
26. Boersma E. Estimated gain in life expectancy: a simple tool to select optimal reperfusion treatment in individual patients with evolving myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; 17: 64-75.
27. Maseri A, Rebuszi AG, Cianflone D. Need for a composite risk stratification of patients with unstable coronary syndromes tailored to clinical practice. *Circulation* 1997; 96: 4141-2.
28. Thérroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 91: 2541-8.
29. Braunwald E. Unstable angina. In: Braunwald E, ed. *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997. p. 1331-9.
30. Buja LM, Willerson JT. Clinicopathologic correlates of acute ischemic heart disease syndromes. *Am J Cardiol* 1981; 47: 343-56.
31. Braunwald E (chair) and 14 Committee members. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina and Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Card* 2000; 36: 970-1062.
32. Antman EM, Cohen M, Bernink P, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, *et al.* The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000; 284: 876-8.
33. Thérroux P, Willerson JT, Armstrong PW. Progress in the treatment of acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102 (20 Suppl 4): IV-2-13.
34. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrić A, *et al.* Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.

35. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schatman M, Thompson BW, *et al.* The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG ancillary study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.
36. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitzlock RM, White HD, *et al.* Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5 mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84: 379-85.
37. Hamm CW, Heerschen C, Goldman B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, *et al.* Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
38. Toss H, Lindahl B, Sieghahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
39. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1651-7.
40. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schatman M, McCabe H, Cannon CP, *et al.* Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
41. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, Ladenson JH, Destro A, Baccos D, *et al.* Prognostic influence of evaluated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
42. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng Y-J, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-10.
43. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: A Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 26-30.
44. Newby LK, Christenson RH, Ohman M, Armstrong PW, Thompson PD, Lee. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1853-9.
45. Hamm CW, Goldman BU, Heerschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
46. Savonitto S, Fusco R, Granger CB, Cohen MG, Thompson TD, Adissino D, *et al.* Clinical, electrocardiographic, and biochemical data for immediate risk stratification in acute coronary syndromes. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2000; 6: 64-77.
47. Bermejo Garcia J, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon JL, Pabon OP, Garcia ME, Bethencourt A, *et al.* Unstable angina in the elderly: clinical, profile, management and mortality at three months. The PEPA Registry Data. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1564-72.
48. Brotons C, Permanyer-Miralda G, Calvo F, Camprecios M, Santos MT, Cascant P. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) classification for managing unstable angina. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 959-65.
49. Seres L, Valle V, Marrugat J, Sanz G, Masia R, Lupon J, *et al.* Usefulness of hospital admission risk stratification for predicting nonfatal acute myocardial infarction or death six months later in unstable angina pectoris. RESCATE Study Group. Resources Used in Acute Coronary Syndromes and Delays in Treatment. *Am J Cardiol* 1999; 84: 963-9.
50. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
51. Bazzino O, Diaz R, Tajer C, Paviotti C, Mele E, Trivi M, *et al.* Clinical predictors of in-hospital prognosis in unstable angina: ECLA 3. The ECLA Collaborative Group. *Am Heart J* 1999; 137: 322-31.
52. Figueras J, Lidon RM. Coronary reserve, extent of coronary disease, recurrent angina and ECG changes during pain in the in-hospital prognosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1993; 14: 185-94.
53. Calvo-Vargas CG. A centennial of two great discoveries in the history of medicine: hyperpiesis and the sphygmomanometer (1896-1996). *Gac Med Mex* 1996; 132: 529-34.
54. Van Doorn BA, van der Does E, Lubsen J, Rijsterborgh H. Reliability of blood pressure measurements: comparison of an electronic meter and a mercury manometer in family practice. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 1646-50.
55. Adamič Š. Vzorčenje in vzorci. In: Adamič Š. *Temelji biostatistike*. 2. izd. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani - Inštitut za biomedicinsko informatiko; 1995. pp. 56-63.
56. Kenner T. Arterial blood pressure and its measurement. *Basic Res Cardiol* 1998; 83: 107-21.
57. Latman NS, Latman A. Evaluation of instruments for noninvasive blood pressure monitoring of the wrist. *Bio-med Instrum Technol* 1997; 31: 63-8.
58. Guyton AC, Hall JE. Somatic sensations: pain, headache and thermal sensations. In: Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. pp. 609-20.
59. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside clinical score for risk assessment at presentation. *Circulation* 2000; 102: 2031-43.
60. Rehman A, Zalos G, Andrews NP, Mulcahy D, Quyyumi AA. Blood pressure changes during transient myocardial ischemia: insights into mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 5: 1249-55.

61. Guyton AC, Hall JE. The circulation. In: Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. pp. 165–215.
62. Rakovec P, Horvat M. Bolezni srca in ožilja. In: Kocijančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. 2. izd. Ljubljana: EWO in Državna založba Slovenije; 1998. pp. 13–246.
63. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Analgesic drugs. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone; 1999. pp. 596.
64. Falk E, Shan PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.

Prispelo 15. 11. 2001