

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**DOKTORSKE STUDIJE  
KLINIČKA ISTRAŽIVANJA**



**UTVRĐIVANJE EFIKASNOSTI HEART SCORE BODOVNOG SISTEMA KOD  
BOLESNIKA SA BOLOM U GRUDIMA U ODNOSU NA NALAZ  
EHOKARDIOGRAFIJE I KORONAROGRAFIJE**

**Doktorska disertacija**

**Kandidat:  
Tanja Stojković**

**Mentor:  
Prof. dr Dejan Sakač**

**Novi Sad 2022.**

КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАЦИЈА<sup>1</sup>

Врста рада:	Докторска дисертација
Име и презиме аутора:	Тања Стојковић
Ментор (титула, име, презиме, звање, институција)	Проф.др Дејан Сакач, редован професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, ИКВБВ
Наслов рада:	Утврђивање ефикасности <i>HEART SCORE</i> бодовног система код болесника са болом у грудима у односу на налаз ехокардиографије и коронарографије
Језик публикације (писмо):	Српски (латиница)
Физички опис рада:	Унети број: Страница: 72 Поглавља: 8 Референци: 122 Табела: 19 Слика: 4 Графикона: 8 Прилога -1
Научна област:	Медицина
Ужа научна област (научна дисциплина):	Кардиологија
Кључне речи / предметна одредница:	бол у грудима; диференцијална дијагноза; исхемија миокарда; акутни коронарни синдром; процена ризика; предиктивна вредност тестова; сензитивност и специфичност; коронарна ангиографија; ехокардиографија; биомаркери
Резиме на језику рада:	Мали број студија на нивоу примарне здравствене заштите анализира тачност дијагнозе код пацијената са грудним болом, нарочито у односу на исхемијску болест срца. Задатак лекара опште медицине јесте да препозна и разликује бол у грудима који је последица миокардне исхемије од других узрока торакалног бола. Циљ студије је процена сензитивности и специфичности <i>HEART</i> скор у детекцији позитивног налаза коронарографије, позитивног ехокардиографског налаза и његове корелације са <i>MACE</i> код нискоризичних пацијената са грудним болом. <b>Метод:</b> Клинички подаци су анализирани ретроспективно-проспективно код 585 болесника са болом у грудима и сумњом на акутни коронарни синдром, који су се јављали у пријемну кардиолошку амбуланту Института за кардиоваскуларне болести Војводине у периоду од 2014. до 2020. године. Пацијенти су подељени у две групе, група ниског ( <i>HS</i> 0-3) и групу средњег ризика ( <i>HS</i> 4-6), сходно <i>HEART</i> скор

<sup>1</sup> Аутор докторске дисертације потписао је и приложио следеће Обрасце:

5б – Изјава о ауторству;

5в – Изјава о истоветности штампане и електронске верзије и о личним подацима;

5г – Изјава о коришћењу.

Ове Изјаве се чувају на факултету у штампаном и електронском облику и не кориче се са тезом.

	<p>бодовном систему. Циљ студије је био да упореди <i>HEART</i> скор обе групе у односу на налаз коронарне ангиографије и ехокардиографије, као и великих нежељених догађаја (<i>MACE</i> компликација) у осмонедељном периоду праћења. У склопу вредновања <i>HEART</i> скорa, анализирана је и предиктивна вредност нивоа креатин киназе МБ, гликемије, истисне фракције миокарда леве коморе, кинетике зидова, њених волумена и дијаметара.</p> <p><b>Резултати:</b> Од 585 пацијената са болом у грудима који су укључени у студију, 125 пацијената (21,4%) је било у групи са <i>HEART</i> скором од 0-3, док је 460 пацијената (78,6%) имало <i>HEART</i> скор од 4-6. У групи HS 4-6, значајну коронарну болест (стеноза &gt;50%) је имало 68% пацијената, док је у групи HS 0-3 позитиван налаз коронарографије имало 18,4% пацијената и та разлика је била статистички значајна (<math>p &lt; 0,0005</math>). Површина испод ROC криве за <i>HEART</i> скор у односу на идентификацију пацијената са исхемијском болешћу срца као узроком грудног бола је била 0,771 (95% CI: 0.772-0.820). Најбоља тачка пресека за овај скор је израчуната на 3,5. Сензитивност и специфичност <i>HEART</i> скорa су били 89,2% односно 57,6%. Интегрисањем пола, креатин киназе МБ и гликемије у <i>HEART</i> скор, површина испод ROC криве за овај модел је била 0.828 (95% CI:0.786-0.869; <math>p &lt; 0,0005</math>). Тачка пресека је била на 77,95. Сензитивност и специфичност овако добијеног модела је била на 84,9% односно 68%. Исподи сегментне кинетике су били присутни код 208% пацијента са HS 0-3 и 70,65% пацијената са HS 4-6 (<math>p &lt; 0,05</math>). У осмонедељном периоду праћења након отпуста, постојала је значајна разлика међу HS групама у односу на <i>MACE</i> (HS 0-3 6,4% vs. HS 4-6 16,7% <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><b>Закључак:</b> Код пацијената са грудним болом који се јављају лекару опште праксе или ургентних служби, <i>HEART</i> скор омогућује брзу и реалну предикцију исхемијске болести срца као узрока бола у грудима и предикцију дисфункције леве коморе и <i>MACE</i>-а.</p>
Датум прихватања теме од стране надлежног већа:	23.03.2021.
Датум одбране: (Попуњава одговарајућа служба)	
Чланови комисије: (титула, име, презиме, звање, институција)	
Напомена:	

KEY WORD DOCUMENTATION<sup>2</sup>

Document type:	Ph.D.Thesis
Author:	Dr Tanja Stojković
Supervisor (title, first name, last name, position, institution)	Prof. Dr Dejan Sakač,
Thesis title:	Determining the efficacy of HEART scoring system in patients with chest pain in relation to the findings of echocardiography and coronarography
Language of text (script):	Serbian language ( latin script)
Physical description:	Number of: Pages: 72 Chapters: 8 References: 122 Tables: 19 Illustrations: 4 Graphs: 8 Appendices -1
Scientific field:	Medicine
Scientific subfield (scientific discipline):	Cardiology
Subject, Key words:	Chest Pain; Diagnosis, Differential; Myocardial Ischemia; Acute Coronary Syndrome; Risk Assessment; Predictive Value of Tests; Sensitivity and Specificity; Coronary Angiography; Echocardiography; Biomarkers
Abstract in English language:	<p><b>Abstract</b></p> <p><b>Objectives:</b> Small number of studies evaluates accuracy of initial diagnosis in patients with chest pain in primary health care, especially in relation to ischaemic heart disease. The goal of general practitioner is to differentiate patients with chest pain as a result of myocardial ishaemia from patients with more benign etiology of chest pain. The aim of this study was to estimate sensitivity and specificity of <i>HEART</i> score in our population for detection of positive coronary angiography finding, positive echocardiographical finding and its corelation with MACE in low risk patients with chest pain.</p> <p><b>Methods:</b> Clinical data were reviewed retrospectively-prospectively in 585 consecutive patients with chest pain and suspected acute coronary syndrom presented to emergency department of Institute of cardiovascular diseases of Vojvodina from 2014 to 2020. Patients were devided in two groups: group with low risk (HS 0-3) and a group with intermediate risk (HS 4-6) according to the <i>HEART</i> score. The aim of the study was to correlate <i>HEART</i> score and</p>

<sup>2</sup> The author of doctoral dissertation has signed the following Statements:

56 – Statement on the authority,

5b – Statement that the printed and e-version of doctoral dissertation are identical and about personal data,

5r – Statement on copyright licenses.

The paper and e-versions of Statements are held at he faculty and are not included into the printed thesis.

	<p>coronary angiography finding and echocardiographical finding. Follow-up period for both group of patients was eight weeks from discharge. In this period was analysed difference between groups in survival and incidence of major adverse cardiovascular events (<i>MACE</i>). In addition to validation of <i>HEART</i> score in prediction of coronary disease and <i>MACE</i>, we analysed predictive value of creatine kinase MB and blood glucose levels; ejection fraction and left ventricle function, volumes and diameters.</p> <p><b>Results:</b> Of the 585 patients with chest pain enrolled in follow up study, 125 patients (21,4%) were in group with <i>HEART</i> score from 0-3 and 460 patients (78,6%) in group with <i>HEART</i> score from 4-6. In HS group 4-6, significant coronary disease (stenosis &gt; 50%) had 68% of patients vs. HS group 0-3 where positive finding was present in 18,4% of patients (<math>p &lt; 0,0005</math>). The area under ROC curve of <i>HEART</i> score in detecting patients with ischaemic heart disease as a cause of chest pain was 0.771 (95% CI:0.772-0.820). The best cut-off point for the score in this regard was calculated in 3.5. The sensitivity and specificity were 89,2% and 57,6% respectively. Integrating gender, creatine kinaze MB, glucose blood level and <i>HEART</i> score, the AUROC curve of this model was 0.828 (95% CI:0.786-0.869; <math>p &lt; 0,0005</math>). The cut-off point was 77.95. The sensitivity and specificity were 84,9% and 68% respectively. Left ventricle wall movement abnormality was present in 20,8% patients with HS 0 – 3 vs. 70,65% of patients in HS group 4 -6 (<math>p &lt; 0,05</math>). In eight week follow up period arter discharge, there was significant difference in <i>MACE</i> between groups ( HS 0-3 6,4% vs. HS 4-6 16,7% <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p><b>Conclusion:</b> The <i>HEART</i> score for chest pain patients presented to general practitioner or emergency department physician, provides a quick and reliable prediction of ischaemic heart disease as a cause of chest pain, left ventricular disfunction and <i>MACE</i>.</p>
Accepted on Scientific Board on:	23.03.2021.
Defended: (Filled by the faculty service)	
Thesis Defend Board: (title, first name, last name, position, institution)	
Note:	

## *Zahvalnica*

*Najveću zahvalnost dugujem prof. dr Dejanu Sakaču, mentoru, na ukazanom poverenju i nesebičnoj pomoći, pruženim stručnim savetima i sugestijama na izradi doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se odeljenju za naučno istraživački rad IKVBV na pomoći u statističkoj obradi podataka.*

*Zahvaljujem se rukovodstvu Doma Zdravlja Novi Sad na pruženoj podršci u mom profesionalnom i naučnom razvoju.*

*Zahvaljujem se svojoj porodici na razumevanju, strpljenju, podršci, motivaciji kako u životu tako i pri izradi doktorske disertacije.*

# SADRŽAJ

<b>1.UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1.Grudni bol .....	1
1.2.Incidenca i etiologija torakalnog bola.....	4
1.2.1. Ishemijska bolest srca.....	4
1.2.2. Miokarditis.....	7
1.2.3. Akutna disekcija aorte.....	8
1.2.4. Plućna tromboembolija.....	8
1.2.5. Pneumonija.....	10
1.2.6. Pleuritis.....	10
1.2.7. Upala i divertikuloza jednjaka.....	11
1.2.8. Torakalni bol i tumori.....	11
1.2.9. Sindrom bolnog zida grudnog koša.....	11
1.3. Dijagnostički algoritam kod bolesnika sa akutnim nedefinisanim torakalnim bolom.....	12
1.4. Sistemi skorovanja u stratifikaciji rizika kod akutnog koronarnog sindroma .....	15
1.4.1. TIMI skor.....	16
1.4.2. PURSUIT skor.....	17
1.4.3. GRACE skor.....	18
1.4.4. FRISC skor.....	18
1.4.5. EDACS skor.....	18
1.4.6. NACPR skor.....	19
1.4.7. HEART skor.....	20

<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>24</b>
<b>3. HIPOTEZE .....</b>	<b>25</b>
<b>4. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>26</b>
<b>5. REZULTATI .....</b>	<b>30</b>
5.1. Deskriptivna statistika za ceo uzorak.....	30
5.2. Povezanost HEART skor grupa i varijabli.....	33
5.3. Povezanost HEART skor grupa i nalaza koronarografije.....	39
5.4. Povezanost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) i HEART skor grupa .....	42
5.5. Uticaj ispitivanih varijabli na pozitivan nalaz koronarografije.....	45
5.6. Istovremeni uticaj ispitivanih varijabli na pojavu pozitivnog nalaza kronarografije (multivarijantna binarna logistička regresija).....	48
5.7. Model.....	50
<b>6. DISKUSIJA .....</b>	<b>51</b>
<b>7. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>60</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>61</b>

## **PRILOG 1 Plan tretmana podataka**



## **LISTA SKRAĆENICA:**

IRAD- International Registry of Acute Aortic Dissection

TIMI skor- Thrombolysis In Myocardial Infarction

ESSENCE- Efficacy and safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and non Q-wave Myocardial Infarction

SYNTAX- grading system that evaluates the complexity and prognosis of patients undergoing percutaneous coronary intervention

PURSUIT skor- The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina- Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

GRACE skor- Global Registry od Acute Coronary Events

FRISC skor- Fast Revascularisation in InStability in Coronary disease

EDACS sistem skorovanja- Emergency Department Assesment of Chest Pain Score

EDACS-ADP sistem bodovanja-EDACS Accelerated Diagnostic Pathway.

NACPR- North American Chest Pain Rule

HEART- History, electrocardiogram, age, risc factor, troponin

FPR- Florence Prediction Rule skor

MACE- major adverse cardiovascular event

TTE- transtorakalni ehokardiografski pregled

LVIDs, LVIDd- volumeni i dijometri leve komore u sistoli i dijastoli

IHI- invazivno hemodinamsko ispitivanje

CBS- Comparative Benchmarking System

MHS- Marburg Heart Score

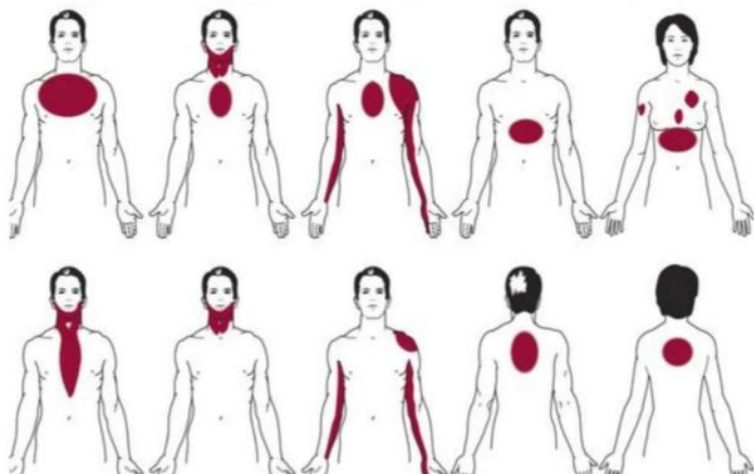
STEMI- ST elevated myocardial infarction

NSTEMI- non-ST elevated myocardial infarction

## 1. Uvod

### 1.1. Grudni bol

Grudni bol (*pectoralgia, thoracalgia*) je pojam koji definiše postojanje tipičnog ili atipičnog bola u grudnom košu različite etiologije. Bol u grudnom košu bolesnici najčešće opisuju kao oštar ili tup bol; osećaj pritiska, težine, žarenja ili stezanja. Lokalizacija bola je najčešće u prednjem delu grudnog koša, ali može biti lokalizovana i sa strane (bočno) ili u dubini ka leđima. Bolesnici bolno mesto opisuju kao bolnu tačku ili određenu površinu zahvaćenu bolom sa ili bez propagacije na susedne delove tela. Moguća propagacija bola u grudima je u jednu (najčešće levu) ili obe ruke, vrat, vilicu, stomak ili leđa. Brojni su uzroci bola u grudima i iz tog razloga je za postavljanje tačne dijagnoze od izuzetne važnosti precizno definisanje karaktera, trajanja i propagacije bola koji je karakterističan za određena patološka stanja. Klinički lekari a posebno kardiolozi žele potvrdu ishemijske (kardijalne) geneze bola u što je moguće kraćem vremenu.



Slika 1. Moguće propagacije bola u grudima kod miokardne ishemije.  
Preuzeto: <https://www.sujyotheartclinic.com/symptom-of-heart-disease-in-adults/heart-2/>

Poteškoće u dijagnostici etiologije srčanog bola su prisutne kod bolesnika sa atipičnim grudnim bolom uz normalan fizikalni, elektrokardiografski i ehokardiografski nalaz u miru. Klasifikacija bola u grudima, definisana od strane Diamonda osamdesetih godina prošlog veka, se uz manje modifikacije primenjuje i danas u cilju definisanja da li je torakalni bol posledica ishemije miokarda (1). Tri aspekta bola su analizirana u ovoj klasifikaciji: trajanje bola i stepen nelagodnosti; emocionalni stres kao uzrok bola i nestanak bola u odmoru ili nakon uzimanja nitrata. U slučaju da su zadovoljeni svi kriterijumi bol se definiše kao „tipičan“ torakalni bol. Ako su dva kriterijuma ispunjena, onda se po ovoj klasifikaciji radi o „atipičnom“ torakalnom bolu. Ako je samo jedan ili ni jedan kriterijum zadovoljen, bol se definiše kao nekardijalni torakalni bol. Ovakva klasifikacija može naročito biti upitna kod starije populacije ili dijabetičara kod kojih je sama percepcija bola problematična (2). S druge strane klasifikacija bola je najčešće subjektivna što za posledicu ima neslaganje lekara opšte prakse, kliničara, pa čak i kardiologa u smislu šta definiše tipičan ili atipičan torakalni bol. Shodno ovim činjenicama nomenklatura u smislu tipičnog/atipičnog ili nesrčanog bola nije uvek adekvatna i primenjiva (3). Fatih i saradnici su ispitivali preciznost svog „Chest pain“ digitalnog skora u otkrivanju kardijalne ishemijske geneze torakalnog bola. Ustanovili su da njihov „skoring“ sistem usredsređen na karakteristike bola, predstavlja brz i jednostavan alat u identifikovanju bolesnika sa ishemijom srca, koji otklanja manjkavosti drugih klasifikacija i bodovnih sistema (4).

Osnovna podela bola u grudima je na akutan i hroničan bol kardijalne i nekardijalne etiologije (5). Uzroci hroničnog grudnog bola kardiovaskularne geneze su: ishemijska bolest srca; stenoza aortne valvule; hipertrofična kardiomiopatija; prolaps mitralne valvule; ishemija miokarda u sklopu tireotoksikoze. Neki od nekardijalnih uzroka hroničnog torakalnog bola su hronična upala jednjaka, najčešće kao posledica refluksa želudačnog sadržaja; motorna disfunkcija jednjaka od ahalazije do difuznog ezofagealnog spazma kao i bol generisan u zidu grudnog koša tzv. sindrom zida grudnog koša (chest wall syndrome), najčešće kao posledica pleuritisa ali i koštano-zglobnih oboljenja ili ranije traume.

Posebna pažnja kliničara je vezana za akutni torakalni bol koji zahteva donošenje brze odluke u smislu dalje strategije lečenja, jer su ova stanja često udružena sa visokim mortalitetom. Pod akutnim torakalnim bolom se pored akutnog novonastalog torakalnog bola podrazumeva i povećanje učestalosti i intenziteta rekurentnog torakalnog bola. Najčešći uzrok akutnog

torakalnog bola kardiovaskularne etiologije je akutni koronarni sindrom u koji spadaju akutni infarkt miokarda sa i bez elevacije ST segmenta i nestabilna anagina pektoris. Ređi uzroci su disekcija aorte; miokarditis; perikarditis ili pankarditis. Najčešći nekardijalni uzroci akutnog torakalnog bola su pneumonija i pneumotoraks.

BOL U GRUDIMA				
SRČANI	PLUĆNI	GI	MSK	Psihogeni/ Neurogeni
<u>Vaskularni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Akutni koronarni sindrom</li> <li>Stabilna angina</li> <li>Disekcija aorte</li> <li>Aneurizma aorte</li> </ul>	<u>Pleuralni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumotorak</li> <li>Pleuritis</li> </ul>	<u>Bilijarni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Holangitis</li> <li>Holecistitis</li> <li>Holedoholitijaza</li> </ul>	<u>Hrskavice/ zglobovi</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kostohondritis</li> <li>Sternoklavikularni artritis</li> <li>Reumatska</li> </ul>	<u>Psihogeni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Panika</li> <li>Anksioznost</li> <li>Somatski poremećaji</li> <li>Upotreba kokaina</li> </ul>
<u>Valvularni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aortna stenoza</li> <li>Prolaps mitralne valvule</li> </ul>	<u>Vaskularni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plućna tromboembolija</li> </ul>	<u>Jednjak</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ezofagitis</li> <li>Spazam jednjaka</li> <li>Ahalazija</li> <li>GERB</li> <li>Impakcija jednjaka</li> </ul>	<u>Kosti</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cervikalni sindrom</li> <li>Prelom rebara</li> </ul>	<u>Neurogeni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Herpes zoster</li> <li>Neuropatski bol</li> <li>Torakalna radikulopatija</li> <li>TOS</li> <li>Prolaps diska</li> </ul>
<u>Srčani</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perikarditis</li> <li>Miokarditis</li> <li>Takutsubo CMP</li> <li>Tamponada</li> </ul>	<u>Plućni</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumonia</li> <li>Tuberkuloza</li> <li>Bronhospazam</li> <li>Malignitet</li> <li>Astma</li> </ul>	<u>Ostali</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ulkus želuca</li> <li>Pankreatitis</li> </ul>		
	<u>Ostali</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dijafragmalna hernija</li> </ul>			

Slika 2. Mogući uzroci bola u grudima.

S obzirom na brojne uzroke torakalnog bola od izuzetne važnosti je sistematičan pristup lekara u sagledavanju svih aspekata bola, da bi pacijent bio pravilno usmeren u smislu dalje dijagnostike i lečenja. U tom svetlu pacijent bi trebao biti zamoljen da svojim rečima opiše tegobu koju oseća u grudima. Drugi, ne manje važan podatak se odnosi na činioce koji eventualno doprinose pojačanju ili oslobađanju od bola. Pacijenti često vezuju bol za napor, ali

pažljivo ispitivanje može ukazati da se bol javlja pri dubokim udisajima i pokretima tela koji su vezani za fizičku aktivnost, čime se može isključiti anginozni bol. Pored definisanja provokativnih faktora za nastanak torakalnog bola, važno je ustanoviti i trend, jer pojava bola pri manjem naprezanju u odnosu na ranije stanje može da iziskuje hitno lečenje. Suprotno tome, poboljšana tolerancija napora je obično potvrda da je primenjeno lečenje adekvatno. Trajanje bola je takođe karakteristično za određena patološka stanja i ovaj podatak može biti koristan u diferencijalno-dijagnostičkom postupku. Takođe za određena oboljenja su pored torakalnog bola karakteristični i prateći simptomi poput kašlja, otežanog disanja, osećaja nedostatka vazduha, dijaforeze, disfagije, nauzeje i povraćanja. Od izuzetne važnosti je da pacijent opiše povezanost grudnog bola sa pratećim simptomima u cilju postavljanja tačne dijagnoze.

## **1.2. Incidenca i etiologija torakalnog bola**

Bol u grudima je česta tegoba i razlog obraćanja pacijenata lekaru na nivou primarne zdravstvene zaštite. On je prisutan tokom života kod 20 do 40 % opšte populacije (6).

### **1.2.1. Ishemijska bolest srca**

Ishemijska bolest srca koja se definiše još i kao obstruktivna koronarna bolest ili aterosklerotska bolest koronarnih arterija, predstavlja vodeći uzrok umiranja širom sveta i odgovorna je za oko jednu trećinu svih smrtnih ishoda (7). Analizom podataka velikog broja različitih izvora poput kliničkih studija, bolničkih registara i izveštaja državnih administracija, ustanovljeno je da od ishemijske bolesti srca u svetu boluje približno 126 miliona ljudi (1655 na 100000 stanovnika) što čini približno 1,72% populacije. Rastući broj obolelih sa nefatalnim komplikacijama ishemijske bolesti srca, živi sa hroničnom onesposobljenošću i narušenim kvalitetom života zbog razvoja srčane slabosti. Primarni patološki proces koji je odgovoran za razvoj ishemijske bolesti srca je ateroskleroza kao inflamatorni proces u zidu arterije, praćen formiranjem lipidnih depozita i poremećajem metabolizma uzrokovanog brojnim faktorima rizika. Više od 70% pojedinaca ima višestruke faktore rizika za ishemijsku bolest srca, dok samo 2 do 7 % opšte populacije nema ni jedan faktor rizika (8,9). Trend porasta incidence ishemijske

bolesti srca će se nastaviti u budućnosti a ovakva očekivanja su utemeljena na rastućoj prevalenci gojaznosti, dijabetesa, metaboličkog sindroma i starenju stanovništva. U odnosu na regionalnu distribuciju, ishemijska bolest srca ima najveću prevalencu u centralnoj i istočnoj Evropi. Od četrdesete godine života porast incidence je kontinuiran, ukazujući na značaj starenja u razvoju ove bolesti. U nezavisne faktore rizika osim starosti spadaju još genetska predispozicija i muški pol.

Početak prošlog veka, Colbeck kao zagovornik „mehaničke“ hipoteze je pretpostavio da ishemični srčani bol može biti posledica istezanja komorskog zida (10). Nakon tri decenije Lewis postavlja hipotezu da ishemijski bol nastaje kao posledica oslobađanja tkivnih medijatora bola koji nastaju kao posledica ishemije (hemijska hipoteza) (11). Manji broj istraživanja je zaista i doprineo objašnjenju geneze anginoznog bola. Davies i saradnici su dokazali da dilatacija komore nije odgovorna za pojavu angine, jer su ustanovili da je ona ista u bolnoj i bezbolnoj fazi, bilo da je ishemijski događaj bio spontan ili indukovano opterećenjem. Druga potvrda koja isključuje mehaničku genezu bola se odnosi na činjenicu da komorska dilatacija u sklopu akutne srčane slabosti, biopsije ili valvuloplastike nije praćena srčanim bolom. Tomai je ustanovio da mehanička dilatacija koronarnih arterija može uzrokovati pojavu bola zbog aktivacije senzitivnih receptora koji se nalaze na periarterijskom nivou (12). Jedna od centralnih „hemijskih“ teorija je adenzinska teorija. Sredinom osamedesetih godina prošlog veka uvedena je dijagnostika koronarne bolesti koja se bazirala na intravenskoj administraciji adenzina u toku perfuzione scintigrafije ili dvodimenzionalne ehokardiografije. Sylven i saradnici su ustanovili da se nakon infuzije adenzina, pacijenti bez evidentirane koronarne bolesti, žale na kratkotrajan bol u grudima sličan onom kod bolesnika sa anginom pectoris (13). Pošto se adenzin ubrzano stvara u sklopu miokardne ishemije, pretpostavili su da je upravo on glavni medijator srčanog bola. U svojim ispitivanjima su potvrdili da je intenzitet bola srazmeran apliciranoj dozi adenzina. Ovaj efekat se pojačavao u kombinaciji sa dipiridamolom koji smanjuje ćelijsko preuzimanje adenzina, a smanjivao pri davanju teofilina koji je nespecifični antagonist adenzina. Potvrdu ove teorije su dali i Crea i saradnici koji su ispitivali efekat adenzina kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću, odnosno stabilnom anginom. Adenzinom indukovano bol je imao identične karakteristike sa anginoznim bolom u toku reverzibilnih ishemijskih epizoda, ali u ovom slučaju bez drugih kliničkih znakova ishemije u koje spadaju i karakteristične EKG promene (14). Adenzinom indukovano bol nije posledica miokardne ishemije i događa se nakon aplikacije

adenozina u angiografski potpuno normalne koronarne arterije. Takođe, ovaj bol nije posledica mehaničke distenzije periarterijskih nervnih završetaka, jer je poznato da infuzija nifedipina ili papaverina kao poznatih angi dilatatora, ne izaziva torakalni bol (15). Još jedna potvrda adenozijske teorije leži i u činjenici da kod bolesnika kod kojih se opterećenjem izaziva ishemija miokarda i anginozni bol, ovaj bol je daleko manjeg intenziteta u slučaju preproceduralnog davanja teofilina kao neselektivnog antagoniste adenozijskih P1 receptora, uz dostignut identičan nivo miokardne ishemije. Teofilin smanjuje i nivo bola na nivou podlaktice gde se ovaj efekat ne javlja posredstvom adenozinom indukovano „steal“ fenomena (16). Gaspardone i saradnici su pokazali da intrakoronarna infuzija supstance P, polipeptida prisutnog u perivaskularnim nervima, dovodi do neurogene inflamacije i hiperalgezije koja ne stvara mišićni odnosno kardijalni bol, ali pojačava adenozinom izazvan bol. Ovo saznanje objašnjava izuzetno snažan ishemični bol u infarktu miokarda, tokom kojeg se oslobađa velika količina supstance P kao posledica ćelijske nekroze. Efekat adenzina na srce se ostvaruje stimulacijom A1 i A2 podtipa površinskog membranskog P1 receptora. Stimulacija A1 receptora koji su prisutni u kardiomiocitima i perivaskularnim simpatičkim nervima, izaziva elektrofiziološki efekat u smislu inhibicije oslobađanja kateholamina (17). Vazodilatacija koronarnih arterija je izazavana aktivacijom A2 receptora koji su smešteni u endotelnim i glatkim mišićnim ćelijama zida krvnog suda (18). Montano i saradnici su dokazali da epikardijalno aplikovan adenzin izaziva aktivaciju srčanih simpatičkih aferentnih neurona, koja je identifikovana u trećoj komunikantnoj grani levog simpatičkog lanca.

Na kraju kao rezime ovih istraživanja može se navesti sledeće: angina pektoris predstavlja visceralni bol uzrokovan reverzibilnom miokardnom ishemijom. Većina ishemijskih ataka nije praćena bolom, a bol se pojavljuje tek u kasnijoj fazi ishemijskog događaja. Bol je raznolik i nema jasnu korelaciju sa ishemijom zahvaćenim delom miokarda. Neurofiziološki supstrat za detekciju bola u sklopu miokardne ishemije čine ganglije smeštene u epikardijalnoj masti čije se snabdevanje krvlju ostvaruje preko proksimalnih grana koronarnih arterija. Pored njih u ovom neurološkom mehanizmu učestvuju medijastinalni, srednji cervikalni i ganglion stellatum. Aferentni receptori srca su takođe povezani i sa nervnim ćelijama dorzalnih korenova i nodoznih ganglija kao i intratorakalnih ganglija. Segmenti miokarda nemaju posebnu prezentaciju u ovim ganglijama. Adenzin, među ostalim brojnim supstancama, može da utiče na aktivnost aferentnih nervnih završetaka. Ovakav efekat se naročito ispoljava na A1 receptorima.

Adenozin se kao transmitter bola u velikim količinama oslobađa u međucelijski prostor u toku ishemije miokarda. Endotel preuzima najveću količinu adenozina tako da se samo male količine mogu detektovati u krvotoku. Ako se ubrizga kao intravenski bolus zdravim osobama ili bolesnicima sa ishemijskom bolešću srca, adenozin izaziva bol poput anginoznog bola po karakteru, lokalizaciji i propagaciji. Pored adenozina navode se i drugi hemijski induktori bola poput bradikinina, serotonina, kiseoničnih radikala, histamina i dr.

### **1.2.2. Miokarditis**

Pravu incidencu upale srčanog mišića je teško ustanoviti zbog velike raznolikosti kliničkih manifestacija koje mogu da variraju od nespecifičnih simptoma poput teškog zamora i kratkog daha. Najteži simptomi mogu da liče na akutni koronarni sindrom. Studija lečenja miokarditisa (Myocarditis Treatment Trial) je saopštila incidencu biopsijom potvrđenog miokarditisa od 9,6% u grupi bolesnika sa srčanom slabošću nepoznate etiologije (19). Autopsijske studije su ustanovile incidencu miokarditisa od 0,12 do 12 % zavisno od uzorka koji je analiziran (20). Prosečna starost odraslih pacijenata sa miokarditisom je između 20 i 51 godine. Posledice su često fatalne. Miokarditis je odgovoran za čak 12 % iznenadnih smrti u australijskoj populaciji mlađoj od 40 godina, što je potvrđeno autopsijskim studijama (21).

Kliničke manifestacije akutnog miokarditisa odraslih mogu biti raznolike od subkliničkog oblika do fulminantno nastale srčane slabosti. Nakon prodroma virusne infekcije praćenog groznicom, osipom, mialgijom, artralgijom, respiratornim i gastrointestinalnim simptomima, nastavljaju se simptomi miokarditisa koji mogu da nastupe od nekoliko dana do nekoliko nedelja kasnije. Grudni bol u akutnom miokarditisu je sličan anginoznom bolu i može biti praćen elektrokardiografskim promenama koje uključuju i elevaciju ST segmenta. Ovaj bol u retkim slučajevima može biti uzrokovan i koronarnim spazmom u sklopu miokarditisa (22). U slučaju da je upalnim procesom zahvaćen i perikard ovaj bol ima karakter tipičan za perikarditis.

Poremećaji srčanog ritma nisu retki kod ovih bolesnika i uključuju novonastale pretkomorske i komorske aritmije, uz mogućnost razvoja AV bloka. Pacijenti sa fulminantnim kliničkim tokom u kratkom vremenu razvijaju i simptome srčane slabosti do kardiogenog šoka i letalnog ishoda.



### **1.2.3. Akutna disekcija aorte**

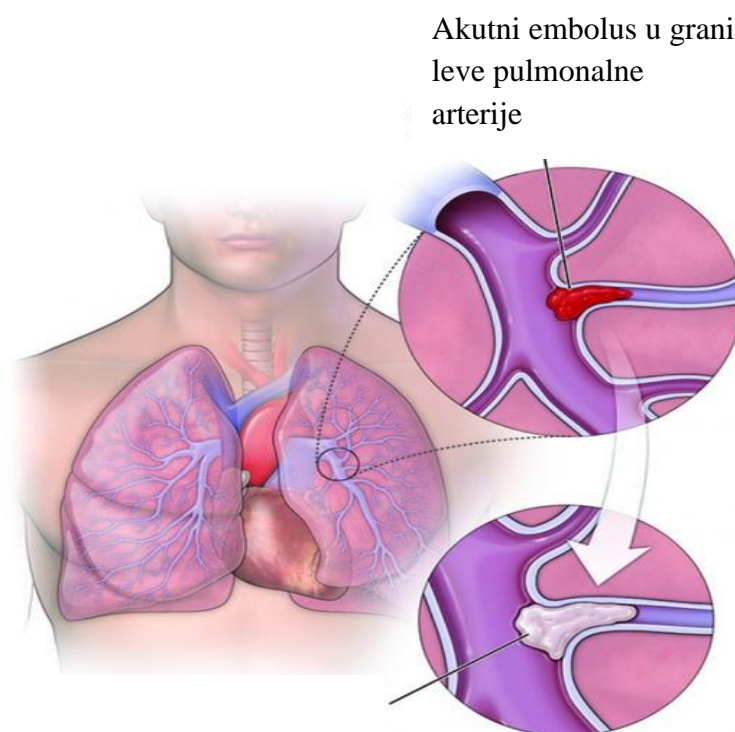
Akutna disekcija aorte je patološko stanje koje se uvek razmatra kao jedan od mogućih uzroka torakalnog bola. Podaci o faktorima rizika, incidenci i preživljavanju su limitirani zbog nedostatka odgovarajućih populacionih studija. Neki od ključnih faktora rizika su svakako farmakorezistentna hipertenzija i starosna dob bolesnika. Zbog visoke smrtnosti, ova grupa bolesnika često i ne stiže do bolnice u kojoj je jedino moguće postaviti egzaktnu dijagnozu, zbog čega se i podaci u međunarodnim registrima (International Registry of Acute Aortic Dissection - IRAD) ne mogu smatrati u potpunosti relevantnim. Procenjuje se da 21% bolesnika sa disekcijom aorte umire pre ukazane pomoći u bolničkim uslovima (23). Uvažavanjem ovih činjenica dolazi se do incidence akutne disekcije aorte u opštoj populaciji od 2,1 do čak 16,3 slučaja u starijoj populaciji, na 100000 stanovnika (24).

Torakalni bol uslovljen akutnom disekcijom aorte nastaje kao posledica cepanja, raslojavanja i dilatacije zida aorte i velikih aortalnih grana s'jedne i posledične visceralne ishemije s'druge strane. Široka je lepeza kliničkih manifestacije shodno varijetetima širenja intimalnog flapa i posledica koje ovo širenje ostavlja. Ipak je zajednički imenitelj snažan razdirući torakalni bol, čija je propagacija određena načinom širenja disekcije duž stabla aorte. Bol je najjačeg intenziteta pri nastanku za razliku od akutnog infarkta miokarda gde bol postepeno dobija na intenzitetu. Klasičan torakalni bol je prisutan kod proksimalne disekcije dok se interskapularni i leđni bol javlja kod distalne disekcije.

### **1.2.4. Plućna tromboembolija**

Venska tromboembolija je značajan zdravstveni problem širom sveta sa oko deset miliona slučajeva godišnje, praćene velikim pridruženim morbiditetom i mortalitetom. Tačna incidenca je nepoznata ali se u Sjedinjenim Državama smatra da je približno jedna trećina hospitalizovanih bolesnika u riziku za razvoj plućne tromboembolije. Preko 600 000 slučajeva ovog oboljenja se dijagnostikuje godišnje sa 100000 smrtnih ishoda, koji se dovode u direktnu vezu sa plućnom tromboembolijom (25). Procenjena incidenca potvrđene plućne tromboembolije je 117 slučajeva na 100000 stanovnika, dok se realan broj smatra daleko većim, jer ovo oboljenje često ostaje nedijagnostikovano ili se dijagnostikuje samo na autopsiji (26). Na osnovu podataka iz nacionalne baze, broj hospitalizacija zbog plućne tromboembolije je u porastu, od blizu 60000

slučajeva 1993. godine na 202000 slučajeva 2012. godine. I pored porasta broja hospitalizacija u istom periodu je došlo do pada broja slučajeva masivne plućne tromboembolije (27). U odnosu na starost, incidenca plućne tromboembolije je tri puta veća kod starijih od 70 godina u odnosu na populaciju starosti od 45 do 69 godina, gde je u ovoj grupi učestalost ponovo tri puta veća u odnosu na starosnu grupu od 20 do 44 godine (28).



*Slika 3. Plućna tromboembolija.*

Preuzeto: <https://www.templehealth.org/services/conditions/chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension-CTEPH/>

U kliničkoj slici dominira bol koji se javlja kao posledica promena u plućnoj cirkulaciji; zahvatanja pleure ili mogućih posledičnih promena u koronarnoj cirkulaciji zbog hemodinamske nestabilnosti. Centralna pulmonalna tromboembolija može da da tipičan anginozni bol zbog ishemije desne komore, dok se pleuralni bol javlja kao posledica iritacije plućne maramice perifernim plućnim infarktom u sklopu periferne tromboembolije. Prateća dispneja je posledica

bronhospazma ili vazospazma; kompromitovane plućne cirkulacije; otežanih disajnih pokreta; plućnog infarkta ili narušene funkcije srca. Neki od kliničkih znakova mogu da budu i izražen kašalj, pseudoasmatična kriza, hemoptizije, cijanoza, sinkopa i kompletan cirkulatorni kolaps.

### **1.2.5. Pneumonija**

Infekcija donjih disajnih puteva uključujući i pneumoniju je četvrti vodeći uzrok smrtnosti ljudi širom sveta (29). Incidenca pneumonije varira u odnosu na starost, životni stil i uslove života i pridružene bolesti od kojih je na prvom mestu hronična opstruktivna bolest pluća. Incidenca pneumonije u odnosu na starost ima oblik latiničnog slova U, sa najvišom incidencom kod dece i starih (30). Kod odraslih je godišnja incidenca od 1,2 slučaja na 1000 stanovnika u Evropi do 16,9 slučaja na 1000 stanovnika u Aziji i nije se menjala tokom vremena. Samo nekoliko velikih epidemioloških studija se bavilo incidencom pneumonije kod starije populacije i pokazalo da se ona kreće između 7 i 13 na 1000 stanovnika (31).

Pneumonija može biti uzrok bola naročito kod dubljih udaha ili kašlja kao posledica upale plućnog parenhima ili plućne maramice. Bol je obično vezan za respiratorne pokrete i udružen sa drugim kliničkim znacima karakterističnim za ovo oboljenje.

### **1.2.6. Pleuritis**

Većina bolesnika sa akutnim pleuritisom doživljava snažan ubadajući bol koji je poznat kao pleuralni bol. Bol se obično pojačava pri kašlju i dubokom udahu. Nekada bol može da zrači i u ramena i leđa. Kod suvog pleuritisa veoma mala količina tečnosti je prisutna u pleuralnom prostoru, dok inflamirane pleuralne površine stvaraju specifičan zvuk pleuralnog trenja ili tareža. Kod eksudativnog pleuritisa se u intrapleuralnom prostoru nakuplja velika količina tečnosti koja kompresivnim efektom smanjuje ekspanziju zahvaćenog plućnog krila. S obzirom da je pleura veoma dobro inervisana, ovaj inflamatorni proces je praćen i intenzivnim bolom.

### **1.2.7. Upala i divertikuloza jednjaka**

Epidemiološki podaci o incidenci su varijabilni u odnosu na podtip upale jednjaka. Generalno je ustanovljena prevalenca od 1% a najčešći uzrok je refluks želudačnog sadržaja. Lekovima indukovana upala jednjaka ima procenjenu incidencu od 3,9 na 100000 stanovnika sa prosečnom starošću od 41,5 godina u momentu postavljanja dijagnoze. Incidenca eozinofilnog ezofagitisa u sklopu alergije na hranu, ekcema ili astme je 0,35 na 100000 stanovnika i češća je kod muškaraca već u trećoj i četvrtoj deceniji života (32,33).

Torakalni bol koji se javlja u sklopu upalnog procesa na jednjaku može biti u vidu žarenja ili klasičnog bola koji se pojačava pri gutanju koje je inače otežano kod ovih bolesnika. Ovaj bol može da se javi i kao epigastrični abdominalni bol. Često je udružen sa osećajem upaljenog grla, promuklim glasom, mučninom, povraćanjem, kašljem i gubitkom apetita.

### **1.2.8. Torakalni bol i tumori**

Tumori koji zahvataju torakalne organe mogu da uzrokuju širok spektar kliničkih manifestacija u zavisnosti od lokalizacije, veličine i karakteristika tumora. Incidenca karcinoma pluća kao najčešćeg malignog tumora se kreće od 22 do čak 105 slučajeva na 100000 stanovnika i direktno je proporcionalna broju pušača u određenoj regiji na koju se statistika odnosi (34).

Karcinom pluća može uzrokovati bol u grudima, ramenima ili leđima. Bol može biti kraćeg ili dužeg trajanja, oštar ili tup i obično je udružen sa kašljem koji može menjati svoj karakter a u ispljuvku mogu biti prisutne primese krvi. Nedostatak vazduha je moguć simptom koji se javlja kao posledica kompresije disajnog puta ili stvaranja izliva. Vizing i promuklost su takođe mogući klinički znaci tumora pluća. U poodmakloj fazi bolesti je prisutan i značajan gubitak telesne težine.

### **1.2.9. Sindrom bolnog zida grudnog koša**

Sindrom bolnog zida grudnog koša je uzrokovan mišićno-koštanim poremećajima i obično je udružen sa slabošću torakalnog zida. Benigni karakter ovog sindroma je upitan u svetlu značajnog narušavanja kvaliteta života i mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti uz emocionalni stres i anksioznost, koja je veća čak i u odnosu na bol uzrokovan ishemijskom bolešću srca (35). Incidenca, kliničke manifestacije i evolucija ove bolesti su nedovoljno

definisani. U jednom od istraživanja bol u grudima je bio razlog za javljanje izabranom lekaru u 0,7% slučajeva. U ovoj grupi, sindrom bolnog zida grudnog koša je bio uzrok u 47% slučajeva i zadržao se duže od 6 meseci kod polovine bolesnika (36). Čitav niz dijagnostičkih termina poput kostohondritisa; kostosternalnog sindroma; sternalnog sindroma; Tietze sindroma i ksifoidalgije je do sada korišćen da opiše i diferencira muskuloskeletne uzroke torakalnog bola. Ovim sindromom su obuhvaćene i bolne tegobe vezane za kičmeni stub sa pripadajućim zglobovima i mišićima. Lokalizovani spazam mišića; peckajući bol; bol koji je moguće izazvati pritiskom na zid grudnog koša; bol koji nije praćen kašljem, su podaci koji mogu lekara opšte prakse da upute na sindrom bolnog zida grudnog koša.

### **1.3. Dijagnostički algoritam kod bolesnika sa akutnim nedefinisanim torakalnim bolom**

Grudni bol je u oko 4% slučajeva razlog javljanja bolesnika izabranom lekaru (37). Kod ove grupe bolesnika je ishemijska bolest srca uzrok bola u 8 do 15% slučajeva (38,39). Pri prvom susretu sa ovakvim bolesnikom lekar mora doneti odluku o daljoj dijagnostičkoj i terapijskoj strategiji, odnosno da li se radi o urgentnom, životno ugroženom bolesniku ili je adekvatnija strategija „*posmatraj i čekaj*“. Brza dijagnostička potvrda akutnog koronarnog sindroma omogućuje pravovremenu primenu adekvatne terapije uz smanjenje mogućih komplikacija i mortaliteta. Kod bolesnika sa tipičnim prolongiranim torakalnim bolom uz evidentne EKG promene, put do tačne dijagnoze je jasan. Međutim, bolesnici često nemaju tipičnu kliničku sliku i jasne EKG promene. U ovoj grupi bolesnika se u praksi oko 5% inicijalno dijagnostikuje kao akutni koronarni sindrom (40,41). Uobičajene opcije za bolesnike sa netipičnom kliničkom slikom, su prijem na bolničko lečenje ili dalja kućna opservacija njihovog stanja. U većini slučajeva se radi o benignim poremećajima gde hospitalizacija dovodi do neracionalnog trošenje resursa, dok sa druge strane upućivanje bolesnika sa akutnim infarktom ili nestabilnom anginom na kućno lečenje predstavlja rizik za razvoj fatalnih komplikacija (42,43). Više dopunskih dijagnostičkih alata omogućuje preciznije postavljanje dijagnoze. Jedan od njih je laboratorijska dijagnostika u smislu određivanja kardiospecifičnih enzima kao dokaza lezije i nekroze miokarda. Ipak ovi testovi ne dostižu dovoljan nivo senzitivnosti u prvih šest

časova od pojave bola, te je u ovim slučajevima ambulantna opservacija od nekoliko sati potpuno opravdana.

Mali je broj studija koje evaluiraju tačnost inicijalne dijagnoze od strane lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kod bolesnika sa torakalnim bolom, naročito u odnosu na koronarnu bolest srca. U ovim studijama ne postoje podaci o daljem toku i rezultatima lečenja u grupi pacijenata sa ishemijskom bolešću srca kod kojih nije postavljena tačna inicijalna dijagnoza (44). Kod najvećeg broja bolesnika sa grudnim bolom, lekar sa kojim je bolesnik imao prvi kontakt je smatrao da je malo verovatno da se radi o ishemijskoj bolesti srca. Ova inicijalna procena je u skladu sa podacima epidemioloških studija koje ukazuju da je na nivou primarne zdravstvene zaštite prevalenca prepoznate ishemijske geneze torakalnog bola do 15%, što nije u skladu sa podacima koji ukazuju da je u urgentnim centrima ishemijska geneza torakalnog bola prisutna kod čak 50% bolesnika (45). U većini slučajeva, inicijalna dijagnoza ishemijske bolesti srca kao uzroka grudnog bola od strane lekara na nivou primarne zdravstvene zaštite ima senzitivnost od 68 do 72% (46). Značaj lažno negativnih inicijalnih dijagnoza ishemijske bolesti srca je direktno proporcionalan negativnim posledicama koje one uzrokuju kod bolesnika. U studiji koju su publikovali Bosner i saradnici u grupi bolesnika sa neprepoznom ishemijskom genezom bola, najčešća inicijalna dijagnoza je bila sindrom bolnog zida grudnog koša, drugi kardiovaskularni uzroci, psihogena geneza, refluksna bolest i slično. Podatak da je u 72% slučaja urađen inicijalni EKG, ukazuje na činjenicu da se razmišljalo i o ishemijskoj bolesti srca. Iz ove grupe je jedna trećina bolesnika upućena na dalju evaluaciju interniste ili kardiologa (47).

Anamneza i fizikalni pregled su ključni alati koji opredeljuju lekara opšte praske u smislu potrebe za preduzimanjem dodatnih dijagnostičkih postupaka, u cilju postavljanja tačne inicijalne dijagnoze. S'obzirom na limitirane resurse na nivou primarne zdravstvene zaštite s'jedne strane i ogroman priliv bolesnika s'druge, razvijeni su brojni upitnici ili „scoring“ sistemi koji uz anamnezu, klinički pregled, EKG i osnovne laboratorijske analize, pomažu lekaru opšte prakse u pravilnoj trijaži bolesnika sa torakalnim bolom. Primena dopunskih alata sa ciljem postizanja što tačnije inicijalne dijagnoze je opravdana i činjenicom da torakalni bol u odnosu na karakter i propagaciju nije specifičan za određeno oboljenje. Lokalizacija bola kod najčešćih uzročnika (sindrom bolnog zida grudnog koša; ishemijska bolest srca; gastroezofagealni refluks; psihogeni grudni bol) je obično sa prednje leve strane grudnog koša i nije u dovoljnoj meri

diskriminativna za razlikovanje ishemijskog srčanog bola u odnosu na druge uzroke (48). I druge studije su potvrdile limitiranu primenjivost same lokalizacije torakalnog bola u postavljanju inicijalne dijagnoze (49,50).

Akutni infarkt miokarda značajno opterećuje zdravstvene resurse i budžet. Rana i tačna inicijalna dijagnoza je ključna za uspeh lečenja i unapređenje dugoročnih rezultata (51,52). Bolesnici kod kojih nije postavljena pravovremena dijagnoza akutnog infarkta miokarda su izloženi većem riziku od nastanka komplikacija i prevremenog smrtnog ishoda (53,54). Studija koja je analizirala preko 500000 bolesnika sa ST eleviranim (STEMI) i ne - ST eleviranim (NSTEMI) infarktom je pokazala da se u značajnom broju slučajeva preliminarna dijagnoza pri prvom medicinskom kontaktu nije odnosila na akutni infarkt miokarda. Nekonzistentnost između inicijalne i konačne dijagnoze je smanjivala šansu za pravovremenu primenu preporučene terapije za akutni infarkt miokarda, što je bilo udruženo sa razvojem komplikacija pa i letalnog ishoda. Preživljavanje je bilo manje čak za jednu petinu kod pacijenata sa infarktom miokarda kojima je postavljena druga inicijalna dijagnoza pri prvom medicinskom kontaktu. Netačna inicijalna dijagnoza je bila pet puta češća u grupi NSTEMI u odnosu na STEMI pacijente. Unapređenje dijagnostičkog algoritma bi moglo da prevenira i do 250 smrtnih ishoda godišnje, zaključeno je u ovoj studiji (55). Razlozi za nepravovremeno postavljanje dijagnoze s jedne strane i neracionalno korišćenje dijagnostičkih procedura s druge, leže u različitim, nedovoljno precizno definisanim dijagnostičkim algoritmima kod pacijenata sa suspektnom ishemijskom bolešću srca, čije zdravstveno stanje ne zahteva urgentno zbrinjavanje. Američko udruženje kardiologa (AHA) preporučuje neinvazivne dijagnostičke testove kod svih pacijenata sa mogućom ishemijskom bolešću srca ili bolesnika sa ranije dijagnostikovanom ishemijom miokarda kod kojih je došlo do pogoršanja kliničkog statusa (56). Britanske preporuke daju prednost „imidžing“ studijama baziranim na skorovanju rizika za ishemijsku bolest srca, u odnosu na stres-testove. Kod pacijenata kod kojih je procenjeni rizik za postojanje ishemijske bolesti srca od 61- 90 %, bez mogućnosti kliničke potvrde ili isključenja stabilne angine pektoris, indikovana je invazivna koronarna angiografija (57). Donošenje odluke za koronarnu angiografiju na osnovu procene rizika, zasnovane na karakteristikama pacijenta, je osetljivo posebno u grupi sa nekarakterističnim grudnim bolom. Kod ove grupe pacijenata neinvazivni dijagnostički testovi za ishemiju miokarda koji daju validne informacije o ishemijskom efektu koronarnih lezija, mogu da smanje primenu koronarne angiografije sa svim njenim rizicima, kao

i prateće troškove (58,59). Prema podacima iz dostupne literature funkcionalni testovi koji prethode koronarnoj angiografiji, smanjuju troškove dijagnostike, dužinu hospitalizacije i potrebu za revaskularizacionim procedurama, bez negativnih efekata u smislu razvoja infarkta miokarda ili smrtnog ishoda. S druge strane, pravilna inicijalna trijaža bolesnika na nivou primarne zdravstvene zaštite i urgentnih službi smanjuje potrebu za prekomernom primenom kako neinvazivnih tako i invazivnih dijagnostičkih procedura, što ima izuzetno veliki značaj naročito u zemljama sa ograničenim zdravstvenim resursima. Kvalitet inicijalne trijaže zavisi od primene brojnih alata u koje spadaju i validni upitnici ili „skoring“ sistemi.

#### **1.4. “Scoring” sistemi u stratifikaciji rizika kod akutnog koronarnog sindroma**

U savremenoj medicini stratifikacija rizika predstavlja integralni deo u definisanju strategije lečenja bolesnika u različitim patološkim stanjima, pa tako i sa akutnim koronarnim sindromom (AKS). Važeći AHA/ASS vodiči, promovišu TIMI i GRACE skor, u evaluaciji intrahospitalnog i postotpusnog rizika kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Oba bodovna sistema su dizajnirana tako da predviđaju odgovor pacijenata sa AKS na primenjenu terapiju i shodno tome mogu značajno da utiču na strategiju lečenja (60,61). Postojeći sistemi skorovanja su pokušali da uspostave vezu između prezentacije bolesti (bol u grudima) i različitih kliničkih determinanti. Iz praktičnih razloga, važno bi bilo imati mogućnost diferenciranja bola u grudima kardijalne etiologije u odnosu na nekardijalnu. Takođe, ako se radi o kardijalnoj etiologiji, da li takvog pacijenta treba zadržati na bolničkom lečenju i kada je potrebno raditi dopunska ispitivanja. Mnogi od osmišljenih sistema skorovanja i danas su u upotrebi. Tokom poslednjih decenija razvijeno je više sistema skorovanja koji pomažu u razlikovanju pacijenata sa velikim rizikom od akutnog koronarnog događaja odnosno akutnog infarkta miokarda. Tako su se prvo razvijali sistemi skorovanja za pacijente kod kojih je utvrđeno postojanje koronarne bolesti i kod kojih je bilo potrebno proceniti optimalno vreme kada treba uraditi invazivnu hemodinamsku proceduru. Međutim, današnjem lekaru je potrebna alatka koja će pomoći u donošenju odluke da li pacijenta zadržati na bolničkom lečenju ili ga je moguće ambulantno tretirati i naknadno sprovesti dopunska ispitivanja. Nepravilna procena lekara hitnih službi kod



pacijenata sa bolom u grudima može imati nesagledive negativne posledice po pacijenta jer oni zbog neprepoznatog akutnog kardiološkog stanja imaju skoro dvostruko veći rizik od smrtnog ishoda u poređenju sa onima koji su zadržani na bolničkom lečenju i kod kojih je pravovremeno urađena potrebna dijagnostika (62,63).

#### **1.4.1. TIMI skor**

TIMI skor (Thrombolysis In Myocardial Infarction) je predložen 2000. godine od strane istraživačke grupe iz Bostona, na osnovu rezultata multicentričnog randomizovanog kliničkog ispitivanja kojim je poređena efikasnost nefrakcionisanog heparina naspram enoksaparina, kod pacijenata sa potvrđenom nestabilnom anginom pektoris, NSTEMI i STEMI infarktom miokarda. On je proizišao iz TIMI 11B kliničkog istraživanja koje je pratilo konačne ishode u smislu smrtnosti, ponovljenog infarkta miokarda i ponovljene revaskularizacije do 14 dana. Druga studija, čiji su podaci korišćeni je Efficacy and safety of Subcutaneous Enoxaparin in Unstable Angina and non Q-wave Myocardial Infarction (ESSENCE). TIMI skor je razvijan u grupi pacijenata sa već dijagnostikovanom nestabilnom anginom ili NSTEMI infarktom. Ovaj skor je vrednovan kroz kratkoročne, a u nekim studijama i dugoročne finalne ishode. On predviđa rizik za nastanak smrtnog ishoda ili novog kardiovaskularnog događaja (infarkt miokarda) na osnovu kalkulacije sedam jednako vrednovanih parametara:

- godine života
- upotreba acetilsalicilne kiseline
- trajanje anginoznog bola
- elektrokardiografske promene
- nalaz kardiospecifičnih enzima
- postojanje ishemijske bolesti srca
- postojanje faktora rizika za ishemijsku bolest srca

TIMI STEMI skor je generisan iz intravenskog nPA for Infarcting Myocardium Early II studije koja predviđa smrtnost od svih uzroka do 30 dana i uključuje osam parametara različite

težine. TIMI skor ima pozitivnu korelaciju sa SYNTAX skorom, ali je ova korelacija slabija nego kod GRACE skora. Pacijenti sa niskim rizikom u odnosu na TIMI skor, imaju veću verovatnoću za postojanje neopstruktivne koronarne bolesti, za razliku od pacijenata sa visokim rizikom koji imaju mnogo češće trosudovnu koronarnu bolest (64). TIMI skor detektuje mali procenat pacijenata sa “niskim rizikom” koji su podobni za rani otpust, što ga čini neefikasnim u smislu trijaže.

#### **1.4.2. PURSUIT skor**

PURSUIT skor (The Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina- Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) razvijen je 2000. godine na osnovu rezultata multicentričnog randomizovanog kliničkog ispitivanja kod 9461 pacijenta sa nestabilnom anginom pectoris ili netransmuralnim infarktom miokarda. Ovaj skor upoređuje primenu eptifibatida (Integrilin) i placeba. Korišćenjem multivarijantne regresione analize identifikovani su sledeći prediktori za nastanak infarkta miokarda ili smrtnog ishoda. U ove prediktore su svrstani godine života; pol; pogoršanje angine pectoris u prethodnih šest nedelja; postojanje srčane slabosti i elektrokardiografske promene. Na osnovu izračunavanja navedenih parametara, dobijen je skor kojim se predviđa rizik od smrtnog ishoda u periodu od 30 dana nakon nastanka koronarnog događaja (65).

#### **1.4.3. GRACE skor**

GRACE skor (Global Registry od Acute Coronary Events) je razvijen 2003. godine na osnovu rezultata istraživanja kojim je obuhvaćeno 17412 pacijenata iz 94 bolnice u 14 zemalja, vođenih u vidu retrospektivno-prospektivnog multicentričnog registra (66). Multivarijantnom logističkom regresionom analizom, identifikovano je osam nezavisnih faktora kao mogućih uzroka intrahospitalnih smrtnih ishoda ili smrtnih ishoda u periodu od 6 meseci nakon otpusta (67). Ovaj skor je razvijen kod pacijenata sa već dijagnostikovanim akutnim koronarnim sindromom, odnosno pacijenata sa većim rizikom za nastanak smrtnog ishoda u odnosu na neselektovane pacijente sa bolom u grudima (68).

Skala kod GRACE skora je izuzetno široka (1-372), zbog čega male razlike u karakteristikama pacijenata rezultuju različitim specifičnim skorom za svakog pacijenta. Ovako širok spektar rezultata GRACE skora zahteva primenu kompjutera, čineći ga teže primenjivim

kraj bolesničke postelje. Ovaj bodovni sistem je nastao iz GRACE registra, koji obuhvata smrtnost od bilo kog uzroka i sastoji se od osam do devet varijabli. Pacijenti sa niskim rizikom po GRACE skoru imaju veću verovatnoću da boluju od neopstuktivne koronarne bolesti, dok pacijenti sa visokim rizikom imaju mnogo češće značajnu koronarnu bolest, često trosudovnu. Vrednosti SYNTAX skora su bile značajno više u grupi pacijenata sa srednjim i visokim rizikom po GRACE skoru. Zahvaljujući ovom saznanju, GRACE skor je mnogo primenjiviji u proceni kliničkog rizika.

#### **1.4.4. FRISC skor**

FRISC skor (Fast Revascularisation in InStability in Coronary disease) razvijen je 2004. godine na osnovu rezultata multicentričnog randomizovanog kliničkog ispitivanja kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris.

Ovaj sistem skorovanja koristi sedam parametara:

- starost >70 godina
- pol
- prisustvo šećerne bolesti
- prethodni infarkt miokarda
- povišene vrednosti troponina
- vrednost inflamatornih markera ( CRP, interleukin 6)

Pokazao se koristan kod pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris kod kojih je potrebno proceniti pravo vreme kada primeniti ranu invazivnu startegiju (69).

#### **1.4.5. EDACS skor**

EDACS sistem skorovanja (Emergency Department Assesment of Chest Pain Score) je osmišljen 2014. godine od strane M. Than-a i saradnika, koji su u svojoj prospektivnoj studiji analizirali pacijente starije od 18 godina sa područja Novog Zelanda i Australije sa bolom u grudima koji traje duže od 5 minuta uz sumnju na akutni koronarni sindrom. Obrađivali su se sledeći parametri:

- pol
- postojanje koronarne bolesti
- postojanje najmanje tri faktora rizika za ishemijsku bolest srca
- bol u grudima (karakteristike bola, iradijacija bola)

Na osnovu izračunatog skora pacijenti su deljeni u dve grupe: grupu sa niskim rizikom (pacijent bezbedan za otpuštanje i rano ambulantno praćenje i naknadno dopunsko ispitivanje) i grupu rizičnih pacijenata za koje se preporučuje dalje posmatranje i određivanje kardiospecifičnih enzima (troponina) (70). Daljim primenjivanjem ovog sistema bodovanja predložena je njegova dopuna zbog ustanovljenih nedostataka, te je razvijen EDACS-ADP sistem bodovanja (EDACS Accelerated Diagnostic Pathway). Ovaj modifikovani sistem je podrazumevao ponavljanje elektrokardiograma i kardiospecifičnih enzima (troponin) nakon dva sata od prvobitnog uzorkovanja. Parametri koji su prvobitno praćeni nisu uključivali elektrokardiogram i vrednosti troponina u nultom i drugom satu od prijema. Na ovaj način je bilo moguće otkriti još veći broj pacijenata u grupi sa niskim rizikom (71).

Internom validacijom skora postignuta je visoka senzitivnost (99-100% pravilno identifikovanih pacijenata u grupi sa niskim rizikom koji su činili 45% njegove kohorte). Ovi rezultati nisu potvrđeni spoljnom validacijom (72).

#### **1.4.6. NACPR skor**

U cilju pravilne trijaže pacijenata sa bolom u grudima, na području Severne Amerike razvijen je još jedan sistem skorovanja NACPR (North American Chest Pain Rule) koji obuhvata sledeće parametre:

- godine života
- pol
- istorija koronarne bolesti
- faktori rizika za ishemijsku bolest srca
- elektrokardiogram
- vrednosti troponina

- karakteristike bola u grudima

Po ovom sistemu skorovanja preporučeno je da se rano otpuštaju iz bolnice pacijenti niskog rizika u smislu starosti do 40 godina, bez “*de novo*”promena u elektrokardiogramu, bez istorije koronarne bolesti, bez tipičnog bola u grudima a sa normalnim vrednostima troponina. Za pacijente starije od 40 godina preporučeno je ponavljanje troponina pre definitivnog otpusta iz bolnice (73).

#### **1.4.7. HEART skor**

HEART skor je razvijen 2008. godine kroz rad sa pacijentima koji su se zbog bola u grudima javljali na odeljenja hitnih službi u deset bolnica u Holandiji. Skor je izračunavan na dan prijema na osnovu sledećih pet parametara:

- anamnestički podaci/istorija bolesti (**H-history**),
- elektrokardiogram (**E-electrocardiogram**),
- godine života (**A- age**)
- faktori rizika (**R- risc factors**)
- vrednosti troponina (**T-troponin**)

Ispitivani pacijenti su praćeni u periodu od šest nedelja od javljanja bola u grudima. U periodu praćenja su beležene pojave velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, revaskularizacija miokarda i smrtni ishod) (6). Podaci pacijenata su preuzimani iz digitalnih i pisanih evidencija pacijenata, uključujući otpusna pisma, izveštaje o revaskularizaciji miokarda i iz bilo koje druge relevantne medicinske dokumentacije (74). Izračunati skor ovog sistema je značajan jer pomaže u donošenju odluka kod pacijenata sa bolom u grudima/sumnjom na akutni koronarni sindrom i za razliku od drugih sistema skorovanja, kod kojih je postojanje koronarne bolesti već utvrđeno, ovaj skor registruje pacijente koji mogu da se otpuste na dalji ambulantni tretman bez potrebe za bolničkim lečenjem (75). Prema podacima iz Engleske i Velsa 15 miliona ljudi se godišnje javlja na odeljenja hitnih službi. Iz ovih podataka se otkrilo da je bol u grudima prisutan kod 6% hitnih slučajeva i da je taj broj u stalnom porastu. Dve trećine ovih pacijenata je primljeno na dalje ispitivanje što je predstavljalo veliko opterećenje za

zdravstveni sistem. Kako su ovi podaci slični podacima iz drugih studija, po kojima je bol u grudima kardiovaskularne geneze prisutan u čak 20% slučajeva, nametnula se potreba za pronalaženjem alatke koja će pomoći lekaru u vršenju pravilne inicijalne trijaže ovih pacijenata (76).

## HEART

### HEART score for chest pain patients

<b>History (Anamnesis)</b>	Highly suspicious	2	
	Moderately suspicious	1	
	Slightly suspicious	0	
<b>ECG</b>	Significant ST-deviation	2	
	Non-specific repolarisation disturbance / LBBB / PM	1	
	Normal	0	
<b>Age</b>	≥ 65 years	2	
	45 – 65 years	1	
	≤ 45 years	0	
<b>Risk factors</b>	≥ 3 risk factors <i>or</i> history of atherosclerotic disease	2	
	1 or 2 risk factors	1	
	No risk factors known	0	
<b>Troponin</b>	≥ 3x normal limit	2	
	1-3x normal limit	1	
	≤ normal limit	0	
		<b>Total</b>	

#### Risk factors for atherosclerotic disease:

Hypercholesterolemia	Cigarette smoking
Hypertension	Positive family history
Diabetes Mellitus	Obesity (BMI>30)

Slika 4. HEART skor

Preuzeto: <https://www.heartscore.nl/score/>

Postupanje sa pacijentima sa bolom u grudima je jedan od najvećih kliničkih izazova. Iz tog razloga su sa ciljem procene efikasnosti, upoređivani različiti sistemi skorovanja poput GRACE, TIMI i HEART skora. Cilj ovih istraživanja je bio da utvrdi efikasnost ovih sistema, u odnosu na anticipaciju velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Posebna pažnja je bila usmerena na sposobnost identifikacije pacijenata niskog rizika. U odnosu na ovaj kriterijum HEART skor se pokazao kao najefikasniji. Njegova negativna prediktivna vrednost je bila superiorna u odnosu na druge skorove (77).

U 14 bolnica iz devet zemalja azijsko-pacifičke regije, sprovedena je opservaciona studija u koju su uključeni pacijenti stariji od 18 godina, sa primarnim ciljem uspešnog predviđanja velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u periodu od 30 dana od dana prijema (ASPECT). To je rezultovalo definisanjem ubrzanog dvosatnog dijagnostičkog protokola za pravilnu opservaciju i trijažu pacijenata sa bolom u grudima. Na taj način je bilo moguće uz korišćenje nalaza elektrokardiografije, vrednosti troponina i TIMI rizika identifikovati pacijente niskog rizika koji nisu zahtevali hospitalizaciju. Usmeravanjem na kućno lečenje ili ranim otpuštanjem već hospitalizovanih pacijenata, izbegnuti su troškovi nepotrebnih i često skupih dijagnostičkih procedura, uz oslobađanje postelnog fonda u bolničkim ustanovama za lečenje pacijenata visokog rizika (78). Poldevaart i saradnici su sproveli retrospektivnu studiju kod pacijenata sa bolom u grudima i uporedili čak devet sistema skorovanja (HEART, ADAPT, EDACS, NACPR, TIMI, mTIMI, GRACE, PURSUIT i FPR /Florence Prediction Rule skor/). Najefikasniji u otkrivanju pacijenata sa niskim rizikom je bio NACPR, a odmah nakon njega HEART sistem skorovanja, dok je za detekciju kardijalnih uzroka torakalnog bola najbolje performanse pokazao HEART, a zatim NACPR skor (77). GRACE skor, iako nešto kompleksniji u odnosu na TIMI je generisan iz reprezentativnijih nacionalnih registara (79,80). Skorašnje studije su potvrdile superiornost GRACE skora u odnosu na TIMI kada su u pitanju nestabilna angina pectoris i NSTEMI. Kod STEMI pacijenata, do sada nije istraživana razlika u njihovoj efikasnosti.

Direktnim poređenjem GRACE, HEART i TIMI skorova u velikoj prospektivnoj studiji u kojoj su analizirani pacijenti sa torakalnim bolom, ustanovljeno je da HEART skor ima najbolje diskriminativne performanse u razlikovanju pacijenata sa i bez MACE-a. Ono što je posebno značajno je da HEART skor identifikuje najveći broj pacijenata sa niskim rizikom (40,5%) bez

ugrožavanja njihove bezbednosti nakon odluke o otpuštanju iz bolnice ili neusmeravanju na bolničko lečenje (77).



## **2. Ciljevi istraživanja**

- 1.** Utvrditi da li postoji značajna povezanost između nalaza koronarografije i izračunatog skora po sistemu *HEART* Score (0-3 boda i 4-6 boda).
- 2.** Utvrditi da li postoji značajna povezanost između nalaza ehokardiografije i izračunatog skora po sistemu *HEART* Score (0-3 boda i 4-6 boda).
- 3.** Utvrditi prediktivni značaj *HEART* Score sistema skorovanja u predviđanju nastanka velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, revaskularizacija miokarda, kardijalna dekompenzacija, poremećaji srčanog ritma/sprovođenja i smrtni ishod) u periodu od 8 nedelja.

### 3. Hipoteze

1. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između odsustva koronarne bolesti u slučaju da je vrednost *HEART* skora 0-3 boda odnosno prisustvo koronarne bolesti u slučaju da je vrednost *HEART* skora veća od 4 boda.
2. Postoji statistički značajna pozitivna korelacija između normalnog nalaza ehokardiografije u smislu odsustva koronarne bolesti u slučaju da je izračunata vrednost *HEART* skora 0-3 boda odnosno prisustvo koronarne bolesti i patološkog nalaza ehokardiografije u slučaju da je vrednost *HEART* skora veća od 4 boda.
3. *HEART* skor može da predvidi nastanak velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja na taj način da što je vrednost *HEART* skora veća, veća je i verovatnoća za nastanak velikog neželjenog kardiovaskularnog događaja u periodu od 8 nedelja.

#### 4. Materijal i metode

U ovoj retrospektivnoj-prospektivnoj studiji su analizirani pacijenti koji su se zbog bola u grudima odnosno sumnje na postojanje akutnog koronarnog sindroma, javljali u prijemnu ambulantu Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i bili primljeni na bolničko lečenje u IKVBV periodu od 1.1.2014. do 31.12.2020. godine.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Pacijenti starosti  $\geq 21$  godina
2. Bol u grudima/sumnja na akutni koronarni sindrom
3. Urađena CT koronarna angiografija i/ili invazivna hemodinamska obrada (klasična koronarografija)
4. Urađen ehokardiografski pregled (podaci o segmentnoj kinetici i istisnoj frakciji / EF)
5. Urađena biohemijska analiza visoko senzitivnog troponina.
6. Izračunati skor bodova po sistemu HEART Score od 0-6 bodova

Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

1. Novonastala denivelacija /elevacija ST segmenta  $>1$  mm u elektrokardiogramu
2. Hipotenzija
3. Izračunati skor bodova po sistemu *HEART* Score od 7-10 bodova.

Kriterijumi za isključenje iz studije:

Bilo koji razlog medicinske / nemedicinske prirode koji bi po mišljenju istraživača mogao da utiče na relevantnost studije.

*HEART* Score je kontinuirano procenjivan alat za brzu stratifikaciju rizika kod bolesnika sa bolom u grudima koji se javljaju na hitna prijemna odeljenja, a uključuje sledeće parametre: istoriju bolesti, EKG, starost, faktore rizika i troponin. U svakoj kategoriji su tri moguće

vrednosti skora: 0, 1 i 2. Konačno izračunati *HEART* skor je zbir pojedinačnih skorova ovih kategorija koje su uključene u *HEART* skor. *HEART* skor po kategorijama se boduje na sledeći način:

- Anamnestički podaci (**H**istory)
  - 0 – neznatna ili mala sumnja
  - 1 – umerena sumnja
  - 2 – velika sumnja
  
- EKG (**E**CG)
  - 0 - normalan EKG
  - 1 – nespecifične smetnje depolarizacije
  - 2 – značajna promena ST segmenta
  
- Godine života (**A**ge)
  - 0 – manje od 45 godina
  - 1 – 45-65 godina
  - 2 – više od 65 godina
  
- Faktori rizika (**R**isk factors)
  - 0 – nema faktora rizika
  - 1 – postojanje 1 do 2 faktora rizika
  - 2 – postojanje 3 i više faktora rizika
  
- Troponin (**T**)
  - 0 – nalaz u referentnim vrednostima
  - 1 – 1 do 3 puta iznad referentnih vrednosti
  - 2 – više od 3 puta iznad referentnih vrednosti

Sabiranjem bodova, iz navedenih pet parametara, dobija se ukupan skor koji se kreće od 0 do maksimalno 10 bodova. Pacijenti sa ukupnim skorom od 0-3 su definisani kao pacijenti niskog

rizika u smislu ishemijske kardijalne geneze torakalnog bola. Pacijenti sa skorom od 4-6, kao pacijenti srednjeg rizika a pacijenti sa skorom 7-10 su definisani kao pacijenti visokog rizika.

U ovom istraživanju su u odnosu na postojanje koronarne bolesti analizirani pacijenti niskog (HS 0-3) i pacijenti srednjeg rizika (HS 4-6). U istraživanju je ispitivan značaj niskog i srednjeg *HEART* skor rizika u predviđanju postojanja ishemijske bolesti srca, pozitivnog ehokardiografskog nalaza i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (*MACE*). Bolesnici sa *HEART* skorom od 7-10 nisu uključeni u istraživanje jer kod njih po dostupnoj literaturi inače postoji velika verovatnoća za postojanje ishemijske bolesti srca i visok rizik za razvoj velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Pacijenti sa bolom u grudima su uključivani po principu slučajnog izbora do dostizanja broja od najmanje 120 pacijenata u grupi sa niskim rizikom (*HEART* skor 0-3) i najmanje 120 pacijenata u grupi sa srednjim rizikom (*HEART* skor 4-6). Svi ovi pacijenti su primljeni na bolničko lečenje gde je u toku iste hospitalizacije urađen standardan transtorakalni ehokardiografski pregled (TTE). Ovim pregledom izračunata je transtorakalni ehokardiografski pregled (TTE), volumeni i dijametri leve komore u sistoli i dijastoli (LVIDs, LVIDd) te kinetika miokarda leve komore i eventualno prisustvo ispada u segmentnoj kinetici miokarda. Takođe svim pacijentima u toku iste hospitalizacije urađena je koronarna angiografija (klasično invazivno hemodinamsko ispitivanje, IHI) ili CT koronarna angiografija. Kao značajan smatrao se stepen stenozе veći od 50%.

Period praćenja za obe grupe pacijenata je 8 nedelja nakon otpusta iz bolnice. U ovom periodu je analizirana razlika između ispitivanih grupa u preživljavanju i incidenci velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja, koji podrazumevaju prisustvo: infarkta miokarda, moždanog udara, revaskularizacija miokarda (perkutanom koronarnom intervencijom ili hirurškom revaskularizacijom miokarda) i smrtnog ishoda kao posledice kardiovaskularnog događaja. Uz nezavisnu analizu *HEART* skora razmatran je prediktivni uticaj drugih faktora kao što su vrednost kreatin kinaze MB, nivo glukoze u krvi, ejskciona frakcija i volumeni / dijametri leve komore.

Ovi podaci si obezbeđeni iz bolničke baze podataka Instituta za KVB Vojvodine (*BEIS*) ili telefonskim kontaktom sa pacijentima ili njihovim porodicama u slučaju da je njihovo dalje lečenje nastavljeno u drugoj zdravstvenoj ustanovi.

Statistička analiza je uključivala deskriptivnu statistiku kao što su aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartil, frekvence i procenti. Poređenje srednjih vrednosti varijabli dve grupe pacijenata je ostvarena primenom t-testa i Man-Vitnjevog testa. Kategorijske varijable su poređene primenom  $\chi^2$ -testa ili Fišerovog egzaktnog testa. Univarijantna i bivarijantna binarna logistička regresija je primenjena da odredi uticaj varijabli na finalne ishode. Prediktivna vrednost varijabli je procenjivana primenom ROC krive. Dvostrana P vrednost manja od .05 je definisana kao značajna za sve analize. Sve statističke analize su obrađene pomoću SPSS softvera, verzija 17.

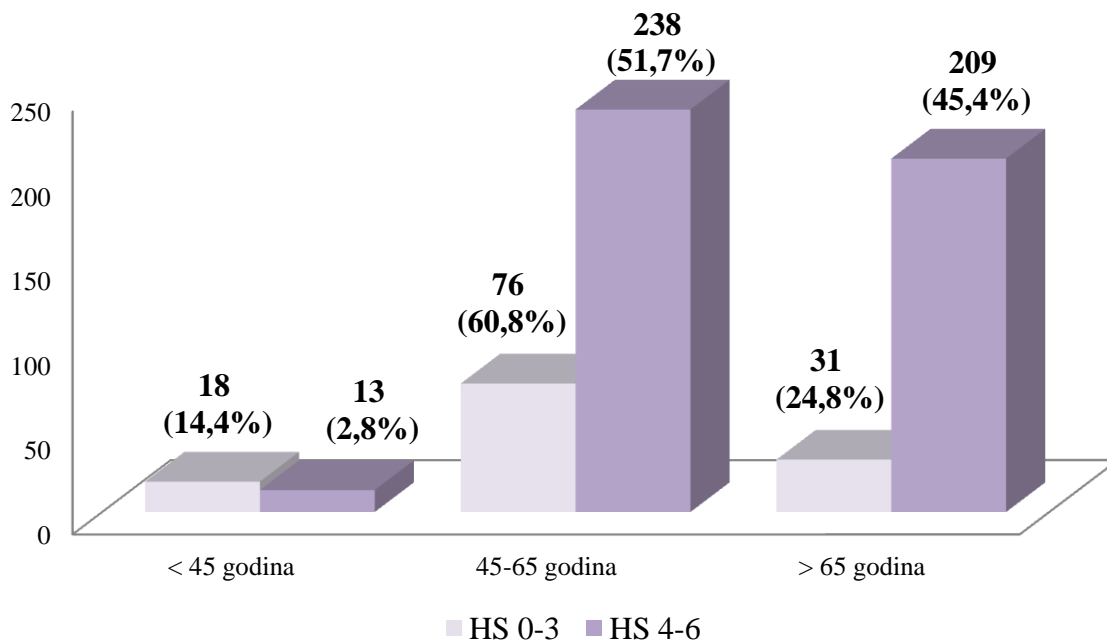
## 5. Rezultati

### 5.1. Deskriptivna statistika za ceo uzorak

U periodu od 1.1.2014. do 31.12.2020. godine u istraživanje uključeno je ukupno 585 bolesnika od kojih je 125 (21,36%) bilo u grupi sa *HEART* skorom od 0-3, dok je u grupi sa *HEART* skorom 4-6 bilo 460 bolesnika (78,64%).

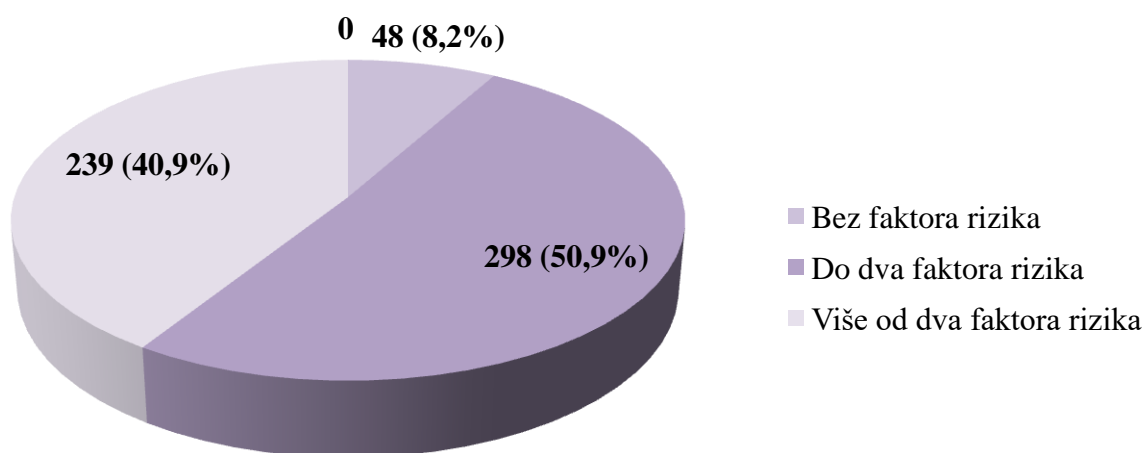
U ukupnom ispitivanom uzorku dve trećine su bili muškarci (390 pacijenata odnosno 66,7%). U grupi HS 0-3 bilo je 80 muškaraca (64%) i 45 žena (36%). U grupi HS 4-6 bilo je 310 muškaraca (67,4%) i 150 žena (32,6%).

U grupi HS 0-3 bilo je 18 pacijenata (14,4%) starosti <45 godina, 76 pacijenata (60,8%) starosti 45-65 godina i 31 pacijenata (24,8%) starijih od 65 godina. U grupi HS 4-6 bilo je 13 pacijenata (2,8%) starosti <45 godina, 238 pacijenata (51,7%) starosti od 45-65 godina i 209 pacijenata (45,4%) starijih od 65 godina (grafikon broj 1). Najveći procenat pacijenata je bio u starosnoj kategoriji od 45-65 godina i starijih od 65 godina. U odnosu na starost bolesnika postoji statistički značajna razlika između *HEART* skor grupa ( $p < 0,0005$ ).



Grafikon 1. Distribucija pacijenata u *HEART* skor grupama u odnosu na starost.

Analizom anamnestičkih podataka odnosno istorije bolesti, 331 pacijenata (56,6%) nije imalo ranije bolesti od značaja. Kod 103 pacijenta (17,6%) je bilo prisutno kardiovaskularno oboljenje bez potvrde o ishemijskoj bolesti srca, a kod 151 pacijenta (25,8%) je postojao prethodni ishemijski događaj. Na prijemu u bolnicu, 218 pacijenata (37,3%) je imalo normalan EKG zapis, kod 367 pacijenata (62,7%) su bile prisutne nespecifične promene depolarizacije u EKG-u koje ne ukazuju na ishemijsku bolest srca. Kod 537 (91,8%) je bilo prisutno dva i više faktora rizika (grafikon 2).



*Grafikon 2. Distribucija pacijenata u odnosu na prisutnost faktora rizika.*

Normalne vrednosti troponina je na prijemu imalo 386 pacijenata (66%). Blago povišenje vrednosti troponina je imalo 57 pacijenata (9,7%), dok je troponin bio povišen (više od tri puta u odnosu na referentne vrednosti) kod 199 pacijenata (34,3%). Značajnu valvularnu manu je imalo 53 pacijenta (9,5%).

Kod 466 pacijenata (79,7%) je u dijagnostičkom postupku sprovedena klasična invazivna hemodinamska obrada (koronarografija), dok je kod 119 pacijenata (20,3%) urađena CT



koronarna angiografija. Druge dijagnostičke metode koje su primenjene kod ispitivanih bolesnika su prikazane u tabeli 1.

<b>Ehokardiografija</b>	581 (99,3%)
<b>Ergometrija</b>	17 (2,9%)
<b>Druga CT dijagnostika</b>	84 (14,4%)
<b>SPECT miokarda</b>	3 (0,5%)
<b>NMR srca</b>	3 (0,5%)
<b>Holter EKG</b>	9 (1,5%)

*Tabela 1. Distribucija ostalih dijagnostičkih procedura u ispitivanom uzorku.*

Procenat bolesnika za koje nema podataka o kontrolnom pregledu u ovoj ustanovi u toku praćenja bio je 25,6% (150 pacijenata). Informacije o podacima od interesa kod ovih bolesnika dobijeni su telefonskim kontaktom i naknadnim slanjem medicinske dokumentacije. U periodu praćenja 10,4 % bolesnika (61 pacijent) je rehospitalizovano iz nekog razloga. MACE je bio prisutan kod 13 pacijenata (3%), dok je 1 bolesnik preminuo (0,2%).

U ispitivanom uzorku patološki nalaz koronarne angiografije (prisutnost bar jedne stenozе veće od 50%) je bio prisutan kod ukupno 336 bolesnika (57,4%). Distribucija ostalih parametara od interesa koji ne ulaze u *HEART* skor je prikazana u tabeli 2.

	N	Mean	Std. Deviation	Minimu m	Maximu m	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
BMI	585	27,98	4,72	15,60	49,00	<b>24,70</b>	<b>27,30</b>	<b>30,65</b>
EF	581	52,98	10,54	13,00	67,00	<b>50,00</b>	<b>56,00</b>	<b>60,00</b>
IVSd	581	1,17	0,14	0,70	1,90	<b>1,10</b>	<b>1,20</b>	<b>1,30</b>
PLWd	581	1,16	0,14	0,70	1,90	<b>1,10</b>	<b>1,20</b>	<b>1,30</b>
LVIDs	581	3,23	0,75	1,80	7,50	<b>2,80</b>	<b>3,10</b>	<b>3,50</b>
LVIDd	581	4,90	0,62	3,40	8,00	<b>4,50</b>	<b>4,80</b>	<b>5,20</b>
EDVLV	581	103,95	39,36	42,00	381,00	<b>77,00</b>	<b>99,00</b>	<b>117,00</b>
ESVLV	581	51,60	33,57	18,50	329,00	<b>32,50</b>	<b>43,70</b>	<b>56,00</b>
CK-MB	585	38,26	58,46	4,00	822,00	<b>16,00</b>	<b>23,00</b>	<b>38,00</b>
ŠUK	526	7,20	2,93	2,80	27,90	<b>5,60</b>	<b>6,30</b>	<b>7,50</b>
Urea	583	7,08	3,95	1,50	39,00	<b>4,90</b>	<b>6,10</b>	<b>7,90</b>
Kreatini	583	105,33	70,80	45,00	1014,00	<b>78,00</b>	<b>94,00</b>	<b>110,00</b>
n								
CRP	450	17,89	36,16	0,20	251,10	<b>2,60</b>	<b>5,15</b>	<b>13,25</b>
LDH	412	232,33	174,39	77,00	2577,00	<b>168,25</b>	<b>198,50</b>	<b>244,00</b>

Tabela 2. Distribucija parametara izvan HEART skora prikazana pomoću medijane i kvartila.

## 5.2. Povezanost HEART skor grupa i varijabli

U odnosu na ispitivane HEART skor grupe bila je ujednačena distribucija pacijenata u odnosu na pol. U obe grupe, približno dve trećine činili su pacijenti muškog pola. HEART skor grupe i pol nisu povezani ( $p = 0,544$ ).

U odnosu na povezanost anamneze i HEART skor grupa ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika između HEART skor grupa, kada su u pitanju raniji infarkt miokarda, revaskularizacij miokarda (perkutana koronarna intervencija ili hirurška revaskularizacija miokarda), dok nije ustanovljena statistički značajna razlika u odnosu na ranije preležani cerebrovaskularni događaj. Rezultati su prikazani u tabeli 3.

	<b>HS 0-3</b>	<b>HS 4-6</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Raniji IM</b>	2 (1,6 %)	72 (15,7 %)	< 0,0005
<b>Ranija PCI</b>	3 (2,4 %)	72 (15,7 %)	< 0,0005
<b>Ranija CABG</b>	0 (0 %)	25 (5,4 %)	0,004
<b>Raniji CVI</b>	2 (1,6 %)	14 (3 %)	0,542

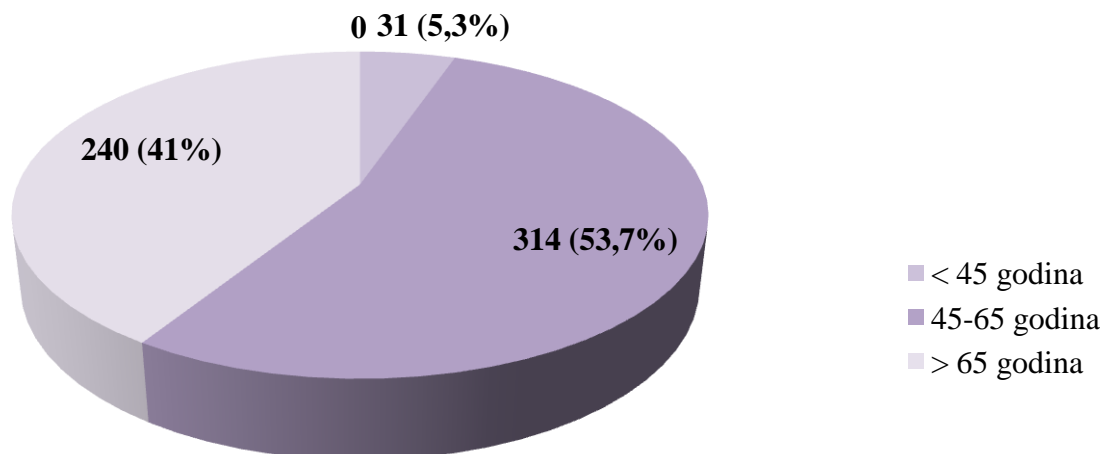
*Tabela 3. Distribucija pozitivne anamneza u odnosu na koronarnu bolest u HEART skor grupama.*

Analizom prisutnih faktora rizika za ishemijsku bolest srca kod ispitivanih pacijenata u odnosu na *HEART* skor ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika kada je u pitanju arterijska hipertenzija. Rezultati su prikazani u tabeli 4.

	<b>HS 0-3</b>	<b>HS 4-6</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Arterijska hipertenzija</b>	79 (63,2 %)	341 (74,1%)	0,022
<b>Diabetes mellitus</b>	23 (18,4 %)	74 (16,1 %)	0,631
<b>Hiperlipoproteinemija</b>	37 (29,6 %)	170 (37 %)	0,156
<b>Pušenje</b>	43 (34,4 %)	167 (36,3 %)	0,773

*Tabela 4. Distribucija faktora rizika za razvoj koronarne bolesti u HEART skor grupama.*

U odnosu na starost bolesnika postoji statistički značajna razlika između *HEART* skor grupa.



Grafikon 3. Distribucija pacijenata po starosti.

Vrednosti troponina su bile statistički značajno više u grupi bolesnika sa *HEART* skorom od 4-6, gde su izrazito povišene vrednosti troponina bile prisutne kod 30.4% bolesnika. Rezultati su prikazani u Tabeli 5.

	TROPONIN			p vrednost
	0	1	2	
<b>HS 0-3</b>	114 (91,2 %)	9 (7,2 %)	2 (1,6 %)	< 0,0005
<b>HS 4-6</b>	272 (59,1 %)	48 (10,4 %)	140 (30,4 %)	

Tabela 5. Vrednosti troponina u *HEART* skor grupama.

Procenat bolesnika u grupi HS 0-3 koji su imali uredan EKG nalaz je bio 67,2% (84 pacijenta) u odnosu na 29,1% (134 pacijenta) u grupi HS 4-6. Ova razlika je statistički značajna ( $p < 0,0005$ ). Nespecifične smetnje depolarizacije su bili prisutne kod 32,8% (41 bolesnika) HS grupe 0-3 u odnosu na 70,9% (326 bolesnika) u HS grupi 4-6.

	EKG		p vrednost
	0	1	
<b>HS 0-3</b>	84 (67,2 %)	41 (32,8 %)	< 0.0005
<b>HS 4-6</b>	134 (29,1 %)	326 (70,9 %)	

*Tabela 6. Nalaz EKG-a u HEART skor grupama.*

Analizom ehokardiografskih parametara u odnosu na *HEART* skor grupe ustanovljeno je da postoji statistički značajna razlika u odnosu na postojanje ispada u segmentnoj kinetici i istisnoj frakciji miokarda leve komore, dijametrima leve komore u sistoli i dijastoli a detaljni rezultati su prikazani u tabelama 6 i 7.

Varijable	Grupe HSCORE	Percentiles			P value
		25th	50(median)	75th	
<b>EF</b>	HS 0-3	55,00	60,00	61,00	<b>&lt;0,0005</b>
	HS 4-6	47,00	55,00	60,00	
IVSd	HS 0-3	1,10	1,20	1,30	0,113
	HS 4-6	1,10	1,20	1,30	
PLWd	HS 0-3	1,05	1,20	1,30	0,192
	HS 4-6	1,10	1,20	1,30	
<b>LVIDs</b>	HS 0-3	2,65	3,00	3,40	<b>0,005</b>
	HS 4-6	2,80	3,20	3,70	
<b>LVIDd</b>	HS 0-3	4,50	4,75	5,10	<b>0,001</b>
	HS 4-6	4,60	4,90	5,30	
<b>EDVLV</b>	HS 0-3	72,50	91,00	115,00	<b>0,002</b>
	HS 4-6	80,00	100,00	121,00	
<b>ESVLV</b>	HS 0-3	29,50	38,50	52,00	<b>&lt;0,0005</b>
	HS 4-6	34,00	46,00	61,00	
	HS 4-6	81,00	98,00	114,50	

*Tabela 6. Ehokardiografski parametri u HEART skor grupama.*

	<b>HS 0-3</b>	<b>HS 4-6</b>	<b>p vrednost</b>
Registrovan ispad u segmentnoj kinetici	26 (20.8%)	325 (70.65%)	<0,0005
Bez registrovanog ispada u segmentnoj kinetici	99 (79.2%)	135 (29.35%)	0,001
Mitralna insuficijencija $\geq 3^\circ$	0 (0 %)	21 (4,6 %)	0,012
Aortna insuficijencija $\geq 3^\circ$	8 (6,6 %)	26 (5,7 %)	0,745
Trikuspidalna insuficijencija $\geq 3^\circ$	6 (4,8 %)	13 (2,8 %)	0,836
Stenoza aortne valvule	4 (3,2 %)	13 (2,8 %)	0,769

*Tabela 7. Prisustvo ispada u segmentnoj kinetici i disfunkcije valvula srca u HEART skor grupama.*

Prosečne vrednosti indeksa telesne težine su bile približno jednake u *HEART* skor grupama ( $p=0,480$ ). Biohemijski markeri od interesa su pokazali da postoji statistički značajna razlika između *HEART* skor grupa kada su u pitanju vrednosti kreatin kinaze MB, uree i kreatinina. Rezultati su prikazani u Tabeli 8.

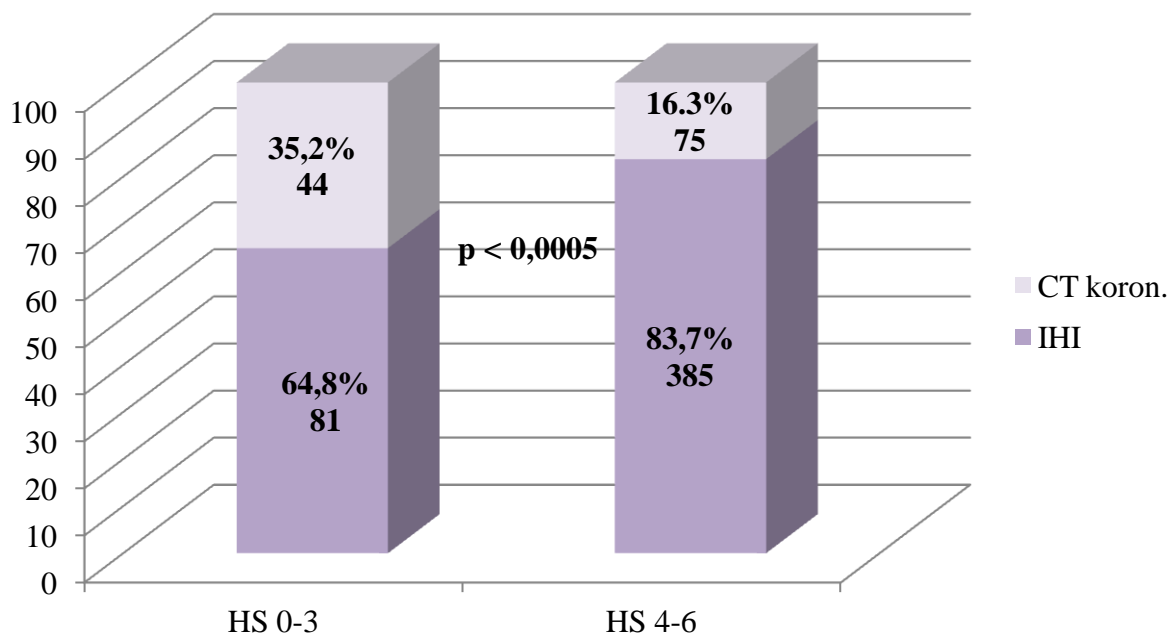
Varijable	Grupe HSCORE	Percentiles			P value
		25th	50(median)	75th	
<b>CK-MB</b>	HS 0-3	16,00	20,00	27,50	<b>0,012</b>
	HS 4-6	18,00	25,00	40,00	
ŠUK	HS 0-3	5,45	6,15	7,25	0,524
	HS 4-6	5,70	6,40	8,00	
<b>Urea</b>	HS 0-3	4,30	5,40	7,40	<b>0,041</b>
	HS 4-6	5,10	6,30	8,60	
<b>Kreatinin</b>	HS 0-3	74,00	86,00	98,00	<b>&lt; 0,0005</b>
	HS 4-6	81,00	98,00	114,50	
CRP	HS 0-3	2,30	4,20	10,00	0,224
	HS 4-6	2,85	5,70	13,50	
LDH	HS 0-3	165,00	194,00	236,00	0,220
	HS 4-6	170,50	200,00	245,50	

*Tabela 8. Vrednosti biohemijskih parametara u HEART skor grupama.*

### **5.3. Povezanost HEART skor grupa i nalaza koronarografije**

U grupi pacijenata sa malim rizikom (HS 0-3) CT koronarografija je urađena kod 44 pacijenta (35.2%) dok je u grupi pacijenata sa srednjim rizikom (HS 4-6) urađena kod 75 pacijenata (16.3%). Klasična koronarografija u grupi HS 0-3 urađena je kod 81 pacijenta (64.8%). a u grupi HS 4-6 kod 385 pacijenata (83.7%) i ta razlika je statistički značajna ( $p < 0.0005$ ), (Grafikon 4).

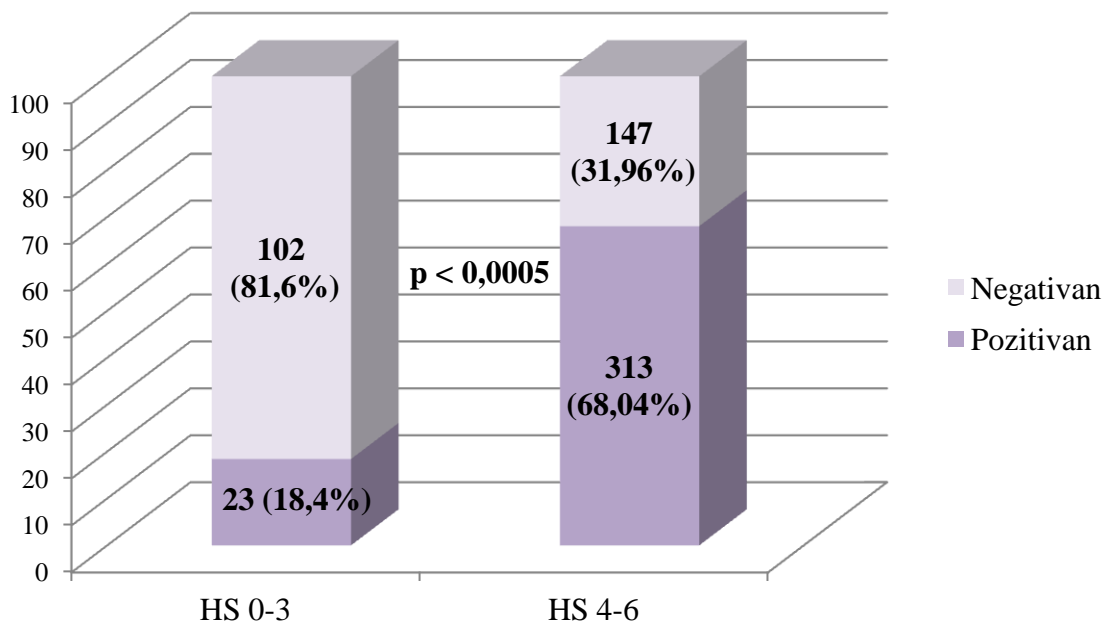




Grafikon 4. Distribucija urađenih klasičnih koronarnih angiografija (IHI) i CT koronarnih angiografija u HEART skor grupama.

Analizom nalaza klasične koronarografije i CT koronarne angiografije u odnosu na prisustvo signifikantnih aterosklerotskih koronarnih lezija (>50%), ustanovljena je statistički značajna razlika između HEART skor grupa u odnosu na pozitivan koronarografski nalaz.

U HEART skor grupi srednjeg rizika (HS 4-6) registruje se pozitivan nalaz koronarografije kod 68,04% odnosno 313 pacijenata a u grupi sa niskim rizikom (HS 0-3) pozitivan nalaz se registruje kod 18,4% odnosno 23 pacijenata, i ta razlika je statistički značajna ( $p < 0,0005$ ), grafikon 5.



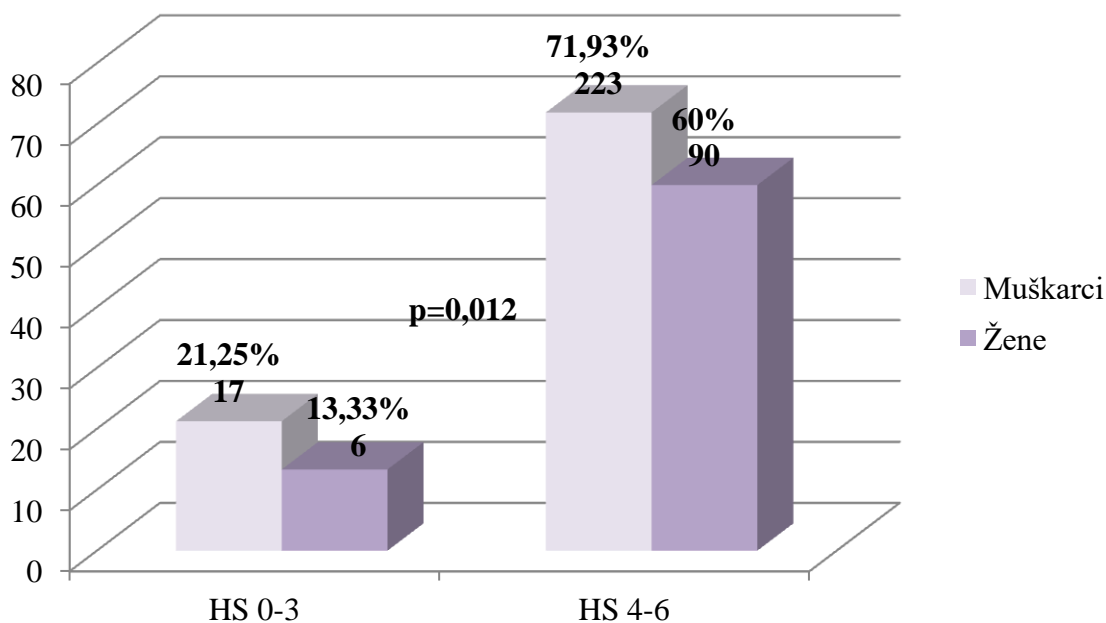
Grafikon 5. Distribucija pozitivnih i negativnih nalaza koronarografije u HEART skor grupama.

Analizom broja koronarnih arterija sa značajnim suženjima u odnosu na HEART skor grupe pokazala je da ne postoji statički značajna razlika ( $p=0,642$ ). U obe grupe pacijenata približno dve trećine ima dve ili više koronarnih arterija sa signifikantnim aterosklerotskim lezijama (Tabela 9).

Grupe HSCORE	HS	Broj krvnih sudova		Total
		1 KS	Više od 1 KS	
HS 0-3		8	15	23
		34,8%	65,2%	100,0%
HS 4-6		94	219	313
		30,0%	70,0%	100,0%
Total		102	234	336
		30,4%	69,6%	100,0%

Tabela 9. Broj zahvaćenih koronarnih arterija signifikantnim aterosklerotskim lezijama u HEART skor grupama.

Poređenjem nalaza koronarografije u *HEART* skor grupama u odnosu na pol je ustanovljena statistički značajna razlika između muškaraca i žena ( $p = 0,012$ ). U obe *HEART* skor grupe kod žena je manji procenat pozitivnih koronarografskih nalaza (Grafikon 6).



Grafikon 6. Distribucija pozitivnih nalaza koronarografije u *HEART* skor grupama u odnosu na pol.

#### 5.4. Povezanost velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (*MACE*) i *HEART* skor grupa

U tromesečnom periodu praćenja, ispitivanjem učestalosti velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja nije ustanovljena statistički značajna razlika između *HEART* skor grupa u odnosu na pojedinačne elemente, kada su u pitanju nestabilna angina, akutni infarkt miokarda i hirurška revaskularizacija miokarda. Statistički značajna razlika je utvrđena u odnosu perkutanu koronarnu intervenciju i ukupan *MACE*.

U grupi pacijenata sa *HEART* skorom od 4-6, u tromesečnom periodu praćenja 16,7% je imalo neku od *MACE* komplikacija, za razliku od grupe pacijenata sa *HEART* skorom od 0-3 kod

kojih je 6,4% doživelo neki od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja ( $p = 0,003$ ) (Tabela 10-14).

Grupe HS	HS	APNS		Total
		Ne	Da	
Grupe HS	HS 0-3	124	1	125
		99,2,%	0,8%	100,0%
Grupe HS	HS 4-6	458	2	460
		99,6%	0,4%	100,0%
Total		582	3	585
		99,5%	0,5%	100,0%

*Tabela 10. Učestalost nestabilne angine pektoris u HEART skor grupama u tromesečnom periodu praćenja.*

Grupe HS	HS	AIM		Total
		Ne	Da	
Grupe HS	HS 0-3	124	1	125
		99,2%	0,8%	100,0%
Grupe HS	HS 4-6	457	3	460
		99,3%	0,7%	100,0%
Total		581	4	585
		99,3%	0,7%	100,0%

*Tabela 11. Učestalost akutnog infarkta miokarda u HEART skor grupama u tromesečnom periodu praćenja.*

Grupe HS	HS	PCI		Total
		Ne	Da	
Grupe HS	HS 0-3	125	0	125
		100%	0%	100,0%
Grupe HS	HS 4-6	429	31	460
		93,3%	6,7%	100,0%
Total		554	31	585
		94,7%	5,3%	100,0%

*Tabela 12. Učestalost perkutane koronarne intervencije u HEART skor grupama u tromesečnom periodu praćenja.*

Grupe HS	HS	CABG		Total
		Ne	Da	
Grupe HS	HS 0-3	119	6	125
		95,2%	4,8%	100,0%
Grupe HS	HS 4-6	416	44	460
		90,4%	9,6%	100,0%
Total		535	50	585
		91,5%	8,5%	100,0%

*Tabela 13. Učestalost hirurške revaskularizacije miokarda u HEART skor grupama u tromesečnom periodu praćenja.*

Grupe HS	HS	MACE		Total
		Ne	Da	
Grupe HS	HS 0-3	117	8	125
		93,3%	6,4%	100,0%
Grupe HS	HS 4-6	383	77	460
		83,3%	16,7%	100,0%
Total		500	85	585
		85,5%	14,5%	100,0%

*Tabela 14. Učestalost MACE u HEART skor grupama u tromesečnom periodu praćenja.*

## 5.5. Uticaj ispitivanih varijabli na pozitivan nalaz koronarografije

Ispitivanjem uticaja pojedinačnih parametara definisanih kroz *HEART* skor ustanovljeno je da svaki od njih ima statistički značajan uticaj u smislu predikcije pozitivnog nalaza koronarografije (Tabela 15). Istorija bolesti utiče na ishod nalaza ( $p=0,010$ ). Svaki bod u parametru „Istorija bolesti“ povećava rizik od pojave patološkog nalaza za 37,6%. Analizom EKG-a je takođe ustanovljena visoka statistička značajnost ( $p<0,0005$ ). Povećanje parametra „EKG“ za jedan bod povećava rizik od pojave patološkog nalaza za 2,6 puta.

Poput EKG-a i Troponin ima izuzetno veliki uticaj na pojavu pozitivnog nalaza koronarografije ( $p < 0,0005$ ). Povećanje parametra „Troponin“ za jedan bod povećava rizik od pojave patološkog nalaza za 3,6 puta.

	<b>B</b>	<b>S.E</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>95% C.I. for EXP (B) L-U</b>
<b>Istorija</b>	0,319	0,124	6,621	1	0,010	1,376	1,079- 1,754
<b>Constant</b>	1,033	0,122	72,053	1	0,000	2,808	
<b>EKG</b>	0,961	0,185	26,912	1	0,000	2,615	1,819- 3,761
<b>Constant</b>	0,653	0,140	21,793	1	0,000	1,922	
<b>Troponin</b>	1,283	0,214	35,946	1	0,000	3,607	2,371- 5,486
<b>Constant</b>	0,786	0,109	51,986	1	0,000	2,195	

Tabela 15. Uticaj pojedinačnih varijabli iz *HEART* skora na pozitivan nalaz koronarografije.

Pol takođe ima stitistički značajan uticaj na pojavu patološkog nalaza koronarografije ( $p= 0,012$ ). Žene imaju 40% manji rizik za pojavu patološkog nalaza u odnosu na muškarce. Na identičan način u istraživanju je analizirana povezanost ehokardiografskih parametara i

pozitivnog nalaza koronarografije. Ustanovljeno je da su svi parametri koji se odnose na funkciju i dimenzije leve komore povezani sa pozitivnim nalazom (Tabela 16).

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for Exp(B) L-U
<b>EF</b>	-0,049	0,013	15,476	1	0,000	0,952	0,929- 0,976
<b>Constant</b>	3,910	0,703	30,749	1	0,000	49,880	
<b>LVIDs</b>	0,346	0,151	5,289	1	0,021	1,414	1,052- 1,899
<b>Constant</b>	0,134	0,481	0,078	1	0,780	1,144	
<b>LVIDd</b>	0,371	0,175	4,511	1	0,034	1,449	1,029- 2,041
<b>Constant</b>	-0,569	0,848	0,450	1	0,502	0,566	
<b>EDVLV</b>	0,010	0,003	9,092	1	0,003	1,010	1,003- 1,016
<b>Constant</b>	0,263	0,326	0,650	1	0,420	1,301	
<b>ESVLV</b>	0,015	0,005	9,361	1	0,002	1,015	1,005- 1,024
<b>Constant</b>	0,542	0,234	5,351	1	0,021	1,719	

*Tabela 16. Povezanost ehokardiografskih parametara leve komore miokarda i pozitivnog nalaza koronarografije.*

Biohemijski parametri, koji su bili predmet istraživanja u smislu povezanosti sa pozitivnim nalazom koronarografije, imaju statistički značajnu povezanost sa pozitivnim nalazom. Rezultati su prikazani u tabeli 17.

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>EXP(B)</b>	<b>95% C.I. for EXP(B)</b>
							<b>L-U</b>
<b>CKMB</b>	0,026	0,007	14,115	1	0,000	1,26	1,012-1,040
<b>Constant</b>	0,506	0,194	6,813	1	0,009	1,659	
<b>ŠUK</b>	0,128	0,050	6,575	1	0,010	1,137	1,031-1,254
<b>Constant</b>	0,309	0,350	0,780	1	0,377	1,363	

Tabela 17. Povezanost biohemisjkih parametara i pozitivnog nalaza koronarografije.

*HEART* skor ima statistički značajan uticaj na pojavu pozitivnog nalaza koronarografije ( $p < 0.0005$ ). *HEART* skor grupa srednjeg rizika (HS 4-6) ima jedanaest puta veći rizik od pojave patološkog nalaza u odnosu na grupu malog rizika (HS 0-3), (Tabela 18).

	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>	<b>EXP(B)</b>	<b>95% C.I. for EXP(B)</b>
							<b>L-U</b>
<b>Grupe HS</b>	2,415	0,0232	108,206	1	0,000	11,190	7,099-17,637
<b>Constant</b>	-2,854	0,393	52,683	1	0,000	0,058	

Tabela 18. Povezanost *HEART* skora i pozitivnog nalaza koronarografije.



## 5.6. Istovremeni uticaj ispitivanih varijabli na pojavu pozitivnog nalaza koronarografije

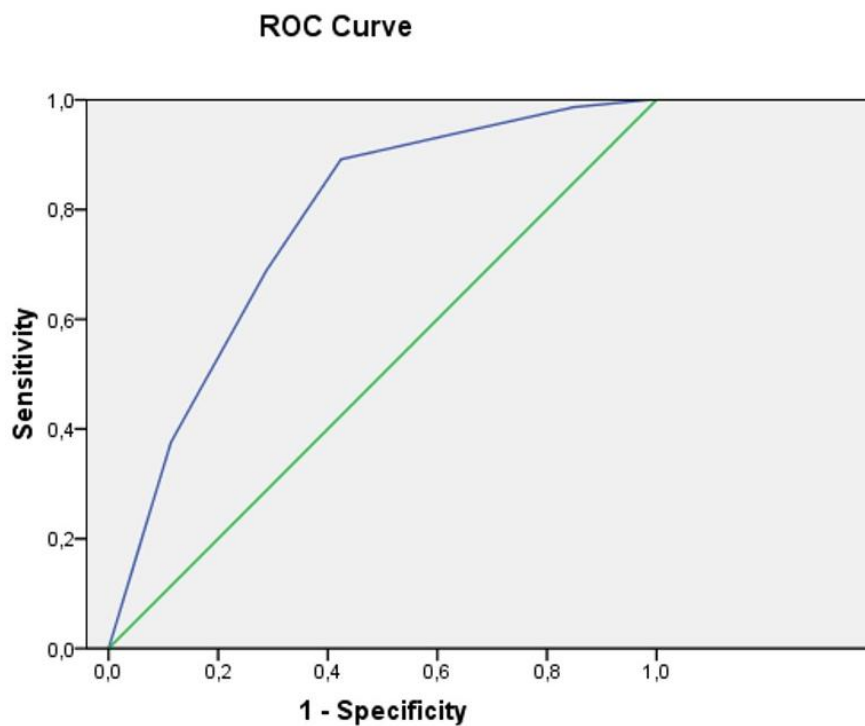
(multivarijantna binarna logistička regresija)

Multivarijantnom binarnom logističkom regresionom analizom ustanovljeno je da na pozitivan nalaz koronarografije istovremeno deluju sledeći faktori: HS grupe, pol, troponin, vrednosti CKMB i ŠUK. Rezultati su prikazani u tabeli 19.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Grupe HS	1,934	,357	29,280	1	,000	6,919	3,434	13,942
pol	-,454	,288	2,483	1	,115	,635	,361	1,117
Istorija	,220	,204	1,160	1	,281	1,246	,835	1,861
Ekg	,176	,247	,508	1	,476	1,192	,735	1,933
Troponin	,797	,251	10,047	1	,002	2,219	1,355	3,631
LVIDs	,110	,344	,103	1	,749	1,116	,569	2,191
LVIDd	-,399	,404	,976	1	,323	,671	,304	1,481
EDVLV	,002	,010	,055	1	,814	1,002	,983	1,022
ESVLV	,006	,012	,236	1	,627	1,006	,982	1,031
CKMB	,015	,008	3,792	1	,051	1,016	1,000	1,032
ŠUK	,122	,056	4,824	1	,028	1,130	1,013	1,261
Constant	-2,139	1,543	1,922	1	,166	,118		
<b>Grupe HS</b>	<b>2,217</b>	<b>,259</b>	<b>73,310</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>9,176</b>	<b>5,525</b>	<b>15,242</b>
<b>pol</b>	<b>-,538</b>	<b>,257</b>	<b>4,391</b>	<b>1</b>	<b>,036</b>	<b>,584</b>	<b>,353</b>	<b>,966</b>
<b>Troponin</b>	<b>,715</b>	<b>,234</b>	<b>9,357</b>	<b>1</b>	<b>,002</b>	<b>2,043</b>	<b>1,293</b>	<b>3,230</b>
<b>CKMB</b>	<b>,016</b>	<b>,008</b>	<b>4,230</b>	<b>1</b>	<b>,040</b>	<b>1,017</b>	<b>1,001</b>	<b>1,032</b>
<b>ŠUK</b>	<b>,119</b>	<b>,054</b>	<b>4,908</b>	<b>1</b>	<b>,027</b>	<b>1,127</b>	<b>1,014</b>	<b>1,253</b>
<b>Constant</b>	<b>-3,284</b>	<b>,682</b>	<b>23,215</b>	<b>1</b>	<b>,000</b>	<b>,037</b>		

Tabela 19. Parametri uvršteni u multivarijantnu logističku regresionu analizu.

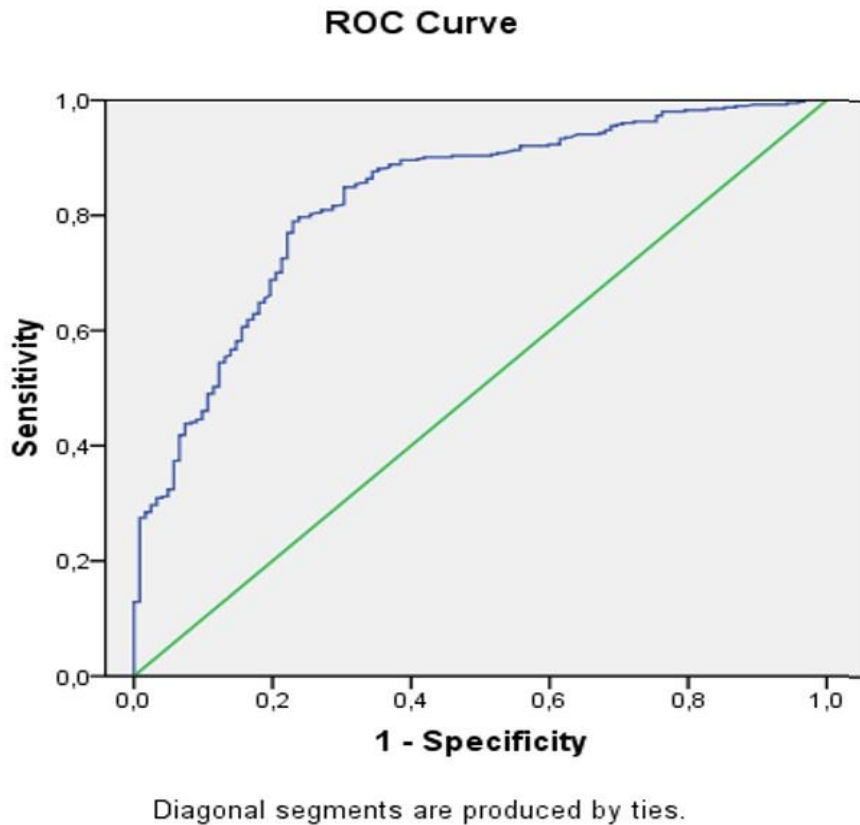
ROC kriva je pokazala da *HEART* skor može biti prediktor za pozitivan nalaz koronarografije ( $p < 0,005$ ; Area = 0,771 (0,722-0,820)). Cut off za *HEART* skor je 3,5. Senzitivnost je 89.2 % a specifičnost 57.6%.



Grafikon 7. ROC kriva za *HEART* skor.

## 5.7. Model

Parametri za koje se multivarijantnom analizom pokazalo da imaju značajni uticaj na pojavu pozitivnog nalaza koronarografije su integrisani u *HEART* skor gde je na taj način dobijen modifikovan *HEART* skor. *ROC* kriva za ovaj model (  $p < 0,0005$ ; Area = 0,828 ( 0,786-0.869 )) je pokazala senzitivnost 84,9 % i specifičnost 68% ( Grafikon 8).



Grafikon 8. *ROC* kriva za modifikovani *HEART* skor ( *HEART* skor + pol+CKMB+ŠUK).

## 6. Diskusija

*HEART* skor je osmišljen kao alatka za procenu rizika kod pacijenata sa bolom u grudima i sumnjom na postojanje akutnog koronarnog sindroma. Ovaj skor je vrlo jednostavan za upotrebu. U literaturi postoje različiti podaci o dijagnostičkoj preciznosti ovog skora kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i njegove prediktivne vrednosti u otkrivanju pacijenata sa značajnom koronarnom bolešću odnosno ishemijskom bolesti srca. U studiji su uključeni pacijenti koji su primljeni u Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na osnovu kliničke procene lekara specijaliste na prijemnom odeljenju. Ustanovljeno je da je 21,4% pacijenata sa bolom u grudima koji su ispunjavali uključujuće kriterijume klasifikovano kao pacijenti niskog *HEART* skor rizika (HS 0-3). Ovaj rezultat nije u korelaciji sa rezultatom koji su publikovali Backus i saradnici gde je 36,4% pacijenata bilo u grupi sa niskim rizikom (81). William i saradnici su registrovali 33% pacijenata sa niskim *HEART* skor rizikom u sklopu istraživačkog projekta i 25% na osnovu kliničke procene lekara hitnog prijemnog odeljenja (82). Otsuka i saradnici su analizom 132 pacijenta kroz *HEART* skor i 220 kroz *HEART* skor ustanovili da 39,4% čine nisko rizični pacijenti u odnosu na *HEART* skor i 48,6 % u odnosu na *HEART* skor (83). U metaanalizi 25 kliničkih studija publikovanih u periodu od 2010 do 2017-te godine, sa ukupnim brojem od 25.266 pacijenata, 39,3 % su definisani kao pacijenti niskog *HEART* skor rizika (84).

Niži procenat pacijenata niskog *HEART* skor rizika u našem istraživanju se može objasniti ispitivanim uzorkom koji se sastoji isključivo od već hospitalizovanih bolesnika kod kojih je urađena koronarografija, a koji su ispunjavali i ostale uključujuće kriterijume. Za pretpostaviti je da je najveći broj nisko rizičnih bolesnika već prepoznat kao takav i upućen sa prijemnog odeljenja na dalje ambulantno konzervativno lečenje.

Arterijska hipertenzija, akutni koronarni sindrom sa ili bez ranije perkutane koronarne intervencije ili hirurške revaskularizacije miokarda kao deo kriterijuma *HEART* skor sistema, je bio prisutan u očekivano višem procentu u *HEART* skor grupi srednjeg rizika. Postojala je značajna razlika između grupa u istisnoj frakciji miokarda leve komore; sistolnom i dijastolnom dijamteru i volumenu leve komore sa nižom ejectionom frakcijom i većim dijametrima i volumenima leve komore u grupi pacijenata srednjeg rizika po *HEART* skor, a kao rezultat

oštećene funkcije leve komore uzrokovane ishemijskom bolešću srca koja je u većem procentu prisutna u ovoj grupi pacijenata. U našoj studiji ustanovili smo da *HEART* skor može biti dijagnostički prediktor značajne koronarne bolesti (postojanje najmanje jedne stenozе koronarne arterije >50%), sa postojanjem pozitivnog nalaza kod 18,4% pacijenata u grupi niskog rizika i čak 68% pacijenata u grupi sa srednjim rizikom. Kern i saradnici su definisali značajnu stenozu koronarne arterije kao veću stenozu od 50% u levoj koronarnoj arteriji ili stenozu >70% na drugim koronarnim arterijama (85). Postoji više definicija signifikantne koronarne stenozе a u većini studija se stenozе između 50% i 80% smatraju kao značajne (86).

Senzitivnost testa (istinski pozitivna stopa ili verovatnoća detekcija) se odnosi na proporciju pozitivnih nalaza koji su adekvatno indikovani (procenat bolesnika koji su putem testa pravilno identifikovani kao bolesni). Za razliku od senzitivnosti, specifičnost (istinska negativna stopa) se odnosi na sposobnost testa da negativne ishode identifikuje kao takve (procenat zdravih bolesnika koji su putem testa pravilno identifikovani kao zdravi). Za svaki test postoji određeni procenat lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Kompromis u odnosu na lažno pozitivne i lažno negativne rezultate smo prikazili *ROC* krivom. Površina ispod *ROC* krive *HEART* skora u detekciji pacijenata sa ishemijskom bolešću srca kao uzrokom bola u grudima je bila 0,771 (95% CI:0,722-0,820). Tačka preseka je izračunata kao 3,5. Senzitivnost je bila 89,2% a specifičnost 57,6%. Od izuzetnog velikog značaja je što je senzitivnost približno 90%, što potvrđuje *HEART* skor kao pouzdan alat u detekciji bolesnika sa bolom u grudima čiji je uzrok ishemijska bolest srca. Drugim rečima, sigurnost bolesnika primenom ovog testa je zadovoljavajuća što opravdava njegovu široku primenu na nivou primarne zdravstvene zaštite. Sa druge strane, nešto niža specifičnost dozvoljava da određeni manji procenat „zdravih“ bolesnika bude upućen na dalju dijagnostičku evaluaciju. U radu koji su objavili Changsung i saradnici, u kome je značajno koronarno suženje bilo definisano kao veće od 70 %, pronašli su da je dijagnostička tačnost *HEART* skora bolja u odnosu na pozitivan nalaz koronarografije u poređenju sa njegovom efikasnošću kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Pokazali su da *HEART* skor može biti razmatran kao koristan alat u detekciji pacijenata sa okluzivnom koronarnom bolešću srca. Naime, prevalenca akutnog koronarnog sindroma i značajne stenozе koronarne arterije su u ovom istraživanju pokazale tendenciju porasta sa *HEART* skorom. Pacijenti sa *HEART* skorom od 0-1 nisu imali akutni koronarni sindrom, dok su pacijenti sa *HEART* skorom od 9-10 svi imali akutni koronarni sindrom. Kod pacijenata koji su podvrgnuti angiografiji koronarnih arterija u

grupi sa *HEART* skorom od 0-2 ni jedan nije imao signifikantna suženja koronarnih arterija, dok su svi pacijenti sa *HEART* skorom od 9-10 imali signifikantnu koronarnu bolest. U grupi pacijenata sa *HEART* skorom  $\leq 5$  manje od 30% pacijenata je imalo signifikantnu koronarnu bolest, dok je u grupi sa *HEART* skorom  $\geq 6$  broj pacijenata sa pozitivnim nalazom koronarografije progresivno rastao. *ROC* kriva je bila viša za signifikantnu koronarnu stenozu u odnosu na akutni koronarni sindrom pri razmatranju tačnosti *HEART* skora (*ROC*, 0,737 (95% CI, 0,660-0,804) vs. 0,706 (95% CI, 0,627-0,776)). U ovoj studiji nije pronađena značajna razlika u smislu uticaja faktora rizika kao elementa *HEART* skora u odnosu na postojanje signifikantne bolesti koronarnih arterija (87).

Značaj primene *HEART* skora u smislu smanjenja verovatnoće postavljanja pogrešne prve dijagnoze je utoliko veći jer greške u dijagnozi su glavni izvor preventabilnih loših ishoda. Iz tog razloga su nacionalne organizacije poput Agencije za istraživanje zdravstvene zaštite i Fondacije za kvalitet lečenja i nacionalnu bezbednost pacijenata, odredile smanjenje dijagnostičkih grešaka kao prioritet prvog reda (88). Dijagnoza kardiovaskularnih bolesti je poseban izazov, pogotovo kod pacijenata kod kojih nisu prisutni faktori rizika za nastanak ovih bolesti (89). Quinn i saradnici su retrospektivnom analizom CBS (Comparative Benchmarking System) baze podataka ustanovili da pacijenti sa malom verovatnoćom postojanja kardiovaskularnih bolesti čine minornu grupu pacijenata sa pogrešno postavljenom dijagnozom. Gotovo jedna četvrtina pacijenata u ovoj analizi sa dijagnozom akutnog infarkta miokarda ili koronarnom aterosklerozom su imali raniju istoriju kardiovaskularne bolesti kao jednog od najsnažnijih prediktora kardiovaskularnog događaja. Slučajevi loše kliničke prakse su se uglavnom odnosili na grešku ili odlaganje dijagnostičkih testova; grešku ili odlaganje upućivanja pacijenta kardiologu ili grešku u postavljanju prve i diferencijalne dijagnoze. (90). Lekari opšte prakse su pod velikim pritiskom da ne previde pacijente sa bolom u grudima i ishemijskom bolešću srca. U isto vreme oni se suočavaju sa dilemom u odnosu na dijagnostički algoritam jer porast senzitivnosti ujedno znači i smanjenje specifičnosti. To rezultuje velikim brojem nepotrebnih daljih ispitivanja sa pratećim troškovima. Ukoliko bi lekar opšte prakse svakog pacijenta sa potencijalnom ishemijskom miokarda upućivao na dalju dijagnostiku, na svakog pacijenta sa ishemijskom bolešću srca bi dolazilo 15 pacijenata kod kojih je sprovedena dodatna nepotrebna dijagnostika. Sa druge strane, svaka propuštena dijagnoza koronarnog događaja može za posledicu imati fatalan ishod. Trijažna funkcija lekara opšte prakse je od esencijalnog značaja

za pacijente sa bolom u grudima, u smislu adekvatne primene dijagnostičkih postupaka bez narušavanja bezbednosti pacijenta. U studiji koju su sprovedi Bösner i saradnici, uključivanjem 74 lekara opšte prakse i njihovih 1355 pacijenata sa bolom u grudima, ustanovili su da je čak jedna trećina pacijenata kojima je inicijalno postavljena lažno negativna dijagnoza ishemijske bolesti srca, kasnije došla na kardiološko odeljenje (47).

Poređenjem nalaza koronarografije u *HEART* skor grupama u odnosu na pol je ustanovljena statistički značajna razlika između muškaraca i žena. U obe *HEART* skor grupe kod žena je manji procenat pozitivnih koronarografskih nalaza. U *HEART* skor grupi HS 0-3 13,33% (6) žena je imalo pozitivan nalaz koronarografije u odnosu na 21,25% (17) muškaraca. U *HEART* skor grupi 4-6 pozitivan nalaz koronarografije je imalo 71,93% (223) muškaraca i 60% (90) žena. Analizom pola kao nezavisnog prediktora, ustanovljeno je da on ima statistički značajan uticaj na pojavu patološkog nalaza koronarografije ( $p=0,012$ ). Žene imaju 40 % manji rizik za pojavu patološkog nalaza u odnosu na muškarce. U grupi pacijenata koji su imali akutni srčani događaj, žene su u odnosu na muškarce češće imale dijabetes (34% vs. 24%) i hipertenziju (47% vs. 37%) (91). Takođe, kod žena je češće prisutna gojaznost (25% vs. 18,5%), ali su žene u manjem procentu pušači (92). Postoji više stanja i faktora koji imaju uticaj na razvoj koronarne bolesti kod žena, kao što su rana menopauza ili menarha, postojanje eklampsije ili preeklampsije tokom trudnoće kao i sistemski inflamatorni poremećaj (93,94). Dobro je poznato da estrogen ima zaštitni efekat na kardiovaskularni sistem što dovodi do toga da žene koje i pate od ishemijske bolesti srca pokazuju negativne efekte ove bolesti deset godina kasnije u odnosu na muškarce. Iz tog razloga, žene u postmenopauzi imaju značajno veći rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Sve više je izveštaja koji ukazuju na različite manifestacije ishemijske bolesti srca među polovima. To se odnosi i na razmatranje pacijenata sa bolom u grudima. Nespecifičnost simptoma kod žena može da ometa postupak postavljanja tačne dijagnoze. U studiji u kojoj je analizirano 532 pacijenta koji su imali ST elevirani infarkt miokarda, ustanovljeno je da je kod žena u manjem procentu bio prisutan bol u grudima (74% vs. 93%). Zaključeno je da je ženski pol najjači prediktor takozvanog “nemog” akutnog koronarnog sindroma (95). Iz tog razloga ograničena primena ili netačna interpretacija neinvazivnih testova za rezultat ima primenu neadekvatne terapije i porast incidence životno ugrožavajućih kardioloških događaja i ishemijskih komplikacija kod žena (96). Rezultati svih ovih studija ukazuju na značaj postavljanja pravovremene dijagnoze u grupi žena kod kojih se ishemijska bolest srca često

prezentuje atipičnom kliničkom slikom. Upravo iz ovih razloga *HEART* skor može imati značajan doprinos u postavljanju tačne dijagnoze, što može sprečiti pojavu po život opasnih komplikacija u grupi žena. Naše istraživanje je pokazalo veliku diskriminativnu moć *HEART* skora u smislu otkrivanja pacijenata ženskog pola sa pozitivnim nalazom koronarografije. To može značajno unaprediti efikasnost lečenja žena sa akutnim koronarnim sindromom i popraviti negativnu statistiku koju su prikazali Sadowski i saradnici u svom istraživanju pacijenata sa *STEMI* gde su utvrdili da samo 35,8% žena dobije primarnu perkutanu koronarnu intervenciju unutar 12 sati od pojave simptoma (97). U odnosu na pozitivan nalaz koronarografije, naši rezultati su u skladu sa rezultatima iz dostupne literature gde je kod žena sa bolom u grudima u manjem procentu prisutan patološki nalaz. Mogući razlog za to je prisustvo takozvane neopstruktivne ateroskleroze kod žena. Kod žena je osnova ishemije često vaskularni remodeling i prisustvo neopstruktivnog plaka, vazomotorni poremećaji u smislu epikardijalne i mikrovaskularne disfunkcije, što samo po sebi predstavlja izazov za pravilnu interpretaciju neinvazivnih funkcionalnih testova (98).

U svojoj studiji Kleton i saradnici su analizirali 664 pacijenta kod kojih je 4,8% imalo *MACE*. U evaluaciji drugih kliničkih skorova (Marburg Heart Score - *MHS*, *INTERCHEST*, Gencer rule, Bruince rule) pri identifikaciji ishemijske koronarne bolesti srca Marburg Heart Score (*MHS*) i *INTERCHEST* su imali negativnu prediktivnu vrednost od najmanje 97%. *INTERCHEST* je imao najvišu pozitivnu prediktivnu vrednost u poređenju sa ostalim skorovima pri čemu je njegova vrednost preko dva boda pokazala optimalan odnos između pozitivne i negativne prediktivne vrednosti (negativna prediktivna vrednost 97,2%, pozitivna prediktivna vrednost 34%). Iako su se ovi skorovi pokazali sigurni u smislu dobrih diskriminativnih svojstava oni ne mogu zameniti kliničku procenu torakalnog bola. U ovoj studiji ukazuju da *INTERCHEST* skor može da da blag doprinos u stratifikaciji rizika od *MACE-a* i detekciji pacijenata sa ishemijskom bolešću srca (99).

Backus i saradnici su manji značaj pridavali faktorima rizika kao elementima *HEART* skora, naglašavajući veći značaj istorije bolesti i troponina. Postigli su određena poboljšanja skora u smislu njegove kalibracije i diskriminacije, ali je uticaj ove modifikacije na kliničku primenu bio simboličan (74). Naš pristup u smislu modifikacije *HEART* skora je podrazumevao integraciju pola, vrednosti kreatin kinaze *MB* i nivoa šećera u krvi (laboratorijski nalazi koji su



lako dostupni na nivou primarne zdravstvene zaštite). Poređenjem sa senzitivnošću i specifičnošću *HEART* skora naš model je pokazao približno istu senzitivnost i poboljšanu specifičnost. Chun-Peng i saradnici su analizirali efikasnost modifikovanog *HEART* skora kod 1300 pacijenata. Modifikacija se odnosila na uvođenje hs Troponina I umesto klasičnog Troponina I. Površina ispod *ROC* krive ovako modifikovanog *HEART* skora je bila 0,84, te je ovaj *HEART* skor ocenjen kao primenjiv kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u odnosu na predikciju *MACE* komplikacija (100).

U tromesečnom periodu praćenja nakon otpusta, u našem istraživanju je ustanovljena signifikantna razlika u pojavi značajnih neželjenih kardiovaskularnih događaja među ispitivanim grupama (HS 0-3 6,4 % vs. HS 4-6 16,7% p <0,005). Backus i saradnici su saopštili incidencu *MACE*-a u grupi pacijenata sa niskim *HEART* skor rizikom kod 1,7 % pacijenata. Ovaj rezultat ohrabruje u smislu smanjenja potrebe za nepotrebnom dijagnostikom uz otvaranje mogućnosti za brzi otpust ovih pacijenata (74). Mahler i saradnici su našli rizik od 0,6% za pojavu *MACE* komplikacija u grupi niskorizičnih *HEART* skor pacijenata u Severnoj Karolini (101). Shanaz i saradnici su analizirali *MACE* komplikacije kod 413 pacijenata azijske populacije u hitnim prijemnim odeljenjima, u smislu prediktivne vrednosti *HEART* skora. U ovoj studiji su kao niskorizične pacijente definisali one koji su imali *HEART* skor od 0-2; srednje rizične pacijente sa *HEART* skorom od 3-5 i visoko rizične sa *HEART* skorom od 6-10. Procenat pacijenata sa *MACE* komplikacijama je bio 1,4% ; 5,2 % i 26,2% sukcesivno (102).

James McCord i saradnici su analizirali 1282 pacijenta hitnih prijemnih odeljenja iz 12 centara koji su prezentovani sa mogućim akutnim infarktomiokarda. Ključni nalaz ove studije je bio da se kao nisko rizični pacijenti mogu smatrati pacijenti sa modifikovanim *HEART* skorom  $\leq 3$ ; ponovljenim hs-cTnT <14ng/l tokom 4-14h ili jednočasovnim delta hs-cTnT algoritmom. Posebno je značajno u ovom istraživanju da su pacijenti kod kojih je isključen akutni infarktomiokarda sa jednočasovnim delta algoritmom i *HEART* skorom  $\leq 3$  imali *MACE* komplikacije u svega 0,2% slučajeva. To je potvrdilo da ova niskorizična grupa pacijenata može biti otpuštena bez daljih kardioloških ispitivanja (103).

U evaluaciji prediktivne vrednosti *HEART* skora u isključivanju *MACE* komplikacija bez analize troponina, Moumneh i saradnici su u multicentričnoj studiji utvrdili da dvo-stepena

strategija u primeni *HEART* skora može sigurno da se primenjuje uz značajno smanjenje potrebe za određivanjem vrednosti troponina kod nisko rizičnih pacijenata (104). Otsuka i Takeda su pokazali da su modifikovani *HEART* i *HEAR* skorovi, koji ne podrazumevaju analizu troponina, efektivni u klasifikaciji pacijenata niskog rizika sa torakalnim bolom. Oni su ustanovili dobru diskriminativnu vrednost u odnosu na incidencu *MACE*-a unutar 6 nedelja: 0 % u grupi niskog rizika, 23,2% u grupi srednjeg rizika i 63,6% u grupi pacijenata visokog rizika u odnosu na *HEART* skor analizu i 4,7% , 22,9 % i 62,5 % sukcesivno u *HEAR* skor analizi (83).

U meta analizi niskorizičnih *HEART* skor pacijenata, Laureano-Phillips i saradnici su ustanovili i pored različitih populacija pacijenata da *HEART* skor niskog rizika ima visoku senzitivnost i nisku prediktivnu vrednost u predikciji kratkoročnih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (84).

Veća incidenca *MACE*-a kod naših pacijenata bi se mogla objasniti mogućim prisustvom drugih faktora rizika koji se ne razmatraju u sklopu *HEART* scoring sistema, kao i činjenicom da su u studiju uključeni isključivo hospitalizovani pacijenti nakon inicijalne trijaže na prijemnom odeljenju.

Implementacija *HEART* skora u rutinsku praksu lekara opšte medicine i lekara urgentnih službi, može smanjiti potrebu za daljim nepotrebnim opservacijama i neinvazivnim i invazivnim dijagnostičkim procedurama. Postoje potvrde da se *HEART* skor pokazao efikasnijim u odnosu na druge skorove za definisanje uzroka grudnog bola. TIMI skor kada je primenjivan kod pacijenata sa bolom u grudima nepoznate etiologije je imao značajno lošiju prognostičku vrednost (105,106). Prijem pacijenata niskog rizika i njihovo podvrgavanje daljim ispitivanjima izaziva nepotrebno zauzimanje bolničkih kapaciteta uz velike materijalne troškove, a u ređim situacijama može biti i štetno za samog pacijenta. Široko rasprostranjena, naročito invazivna kardiološka ispitivanja, mogu naškoditi pacijentu. Jedan od takvih primera je izlaganje zračenju tokom snimanja (107). Doza od 10 mSv može povećati rizik za nastanak maligne bolesti, zbog čega je od izuzetno velikog značaja razmatranje opravdanosti nekritične primene dijagnostičkih procedura koje uključuju primenu zračenja, naročito kod pacijenata niskog rizika (108). Postavljanje tačne dijagnoze ima izuzetan značaj i u smislu smanjenja nepotrebnih dijagnostičkih postupaka u odnosu na klinički manje značajnu patologiju. Prekomerna dijagnostika ima i ovde

dotatne finansijske reperkusije. Abassi i saradnici su u svom radu ukazali da se kritično stanje u zdravstvenom sistemu bazira na krizi nedovoljnih kapaciteta, krizi narastajućih potreba za lečenjem i neracionalnom korišćenju zdravstvenih resursa (109). Na primer, globalna vrednost utrošenog ugradnog materijala u oblasti interventne kardiologije širom sveta je iznosila 20 milijardi dolara 2016-te godine sa kontinuiranim porastom od 10% na godišnjem nivou (110). Prevencija pogrešne dijagnoze je prepoznata kao nacionalni prioritet zdravstvene zaštite. U napomenama iz 2015-te godine, u smislu unapređenja dijagnostike u zdravstvenom sistemu, nacionalna medicinska akademija je iznela podatak da će većina ljudi iskusiti bar jednu grešku u dijagnostici tokom života, koja može imati razarajuće posledice. Malo je dostupnih preciznih podataka o učestalosti dijagnostičkih grešaka i njihovim posledicama, što je navelo Nacionalnu medicinsku akademiju na zaključak da dosadašnja istraživanja ne daju adekvatne podatke o incidenci dijagnostičkih grešaka u svakodnevnoj kliničkoj praksi (111). Iako ne postoje precizni podaci, po mišljenju eksperata 10 do 15 % svih dijagnoza je netačno (112). U kliničkoj studiji, gde je analizirano 7926 bolničkih istorija bolesti, pronađeno je 0,4 % pogrešnih dijagnoza (113). Slično istraživanje je sprovedeno na nivou primarne zdravstvene zaštite, gde je procenat grešaka bio nešto veći i iznosio je 2,4 % (114). Ovaj poslednji podatak ukazuje na čak 12 miliona Amerikanaca pogođenih ovim problemom samo na nivou primarne zdravstvene zaštite. Ukoliko bi se tome pridodali i pacijenti urgentnih odeljenja i oni koji posećuju lekara određenih specijalnosti van primarne zdravstvene zaštite, taj broj bi dostigao i 31 milion. Prospektivna studija u kojoj je analizirano 348 pacijenata na nivou primarne zdravstvene zaštite, ustanovila je 13% pogrešno postavljenih dijagnoza (115). Sa 1,3 milijarde godišnjih poseta lekarima u SAD-u, procena od 10-15% pogrešnih dijagnoza dovodi do broja od 100-200 miliona pacijenata kod kojih su načinjene greške u dijagnostici (116).

Stopa ozbiljnih komplikacija, vezanih za pogrešnu postavljenu dijagnozu je manje poznata ali su iste studije navele da ona iznosi 0,22% među hospitalizovanim pacijentima i 0,81% na nivou primarne zdravstvene zaštite (113,114). Ako se ove brojke primene na 36 miliona hospitalizacija godišnje, stopa od 0,22% dovodi do čak 80 hiljada teških komplikacija u smislu smrtnih ishoda ili teške onesposobljenosti (117,118). Sa pola milijarde poseta lekaru na nivou primarne zdravstvene zaštite stopa od 0,81 % dovodi do brojke od čak 4 miliona slučajeva teških komplikacija samo na nivou primarne zdravstvene zaštite. Kroz kliničku praksu propušteni kardiovaskularni događaji, infekcije i karcinomi (poznati kao “Velika trojka”) su odgovorni za

većinu morbiditeta i mortalitet proistekao iz dijagnostičkih grešaka (119). U odnosu na kardiovaskularne događaje, inicijalna procena o nedijagnostikovanom infarktu miokarda (0,8%, zasnovano na velikoj administrativnoj studiji koja nije uzeta od autora u razmatranje), smatrala se nerealnom od strane eksperata iz oblasti urgentne medicine i kardiologije. Njihovo mišljenje je da je mnogo realnija jedna starija ali sveobuhvatnija klinička studija u kojoj je 2,2-3% pacijenata sa akutnim infarktom miokarda ostalo neprepoznato (43). Skorašnja analiza podataka iz baze zdravstvenog osiguranja od strane Waxmana i saradnika, a koja se odnosi na otpuste pacijenata sa urgentnih odeljenja u odnosu na velike vaskularne događaje (akutni infarkt miokarda, rupturirane aneurizme aorte, disekcije aorte, moždani udar i subarahnoidalna krvarenja) koji su bili razlog rehospitalizacije zbog propuštene inicijalne dijagnoze, pokazala je da 3,9% bolesnika doživi ovakav scenario (raspon od 2,3-4,5% u odnosu na određenu bolest) (120). U svakodnevnoj kliničkoj praksi, naročito ako su u pitanju lekari sa manjim kliničkim iskustvom, veća je incidenca propuštenih dijagnoza koje su vezane za određenu bolest, naročito ako je manja prevalenca te bolesti (121). Od svih akutnih stanja, akutni infarkt miokarda je jedini sa dostignutim standardom manjim od 1% propuštenih dijagnoza sa teškim posledicama, u jedinicama intenzivne nege. To je postignuto visokim stepenom automatizacije u tumačenju elektrokardiografskih zapisa i razvojem visoko specifičnih biomarkera poput hs Troponina, uz definisanje preciznih protokola za opservaciju pacijenata sa bolom u grudima (122). Primena ovih protokola je naročito važna na nivou primarne zdravstvene zaštite, gde se u ne malom broju slučajeva prvo javljaju pacijenti sa bolom u grudima. Svi gore navedeni podaci, kao i rezultati našeg istraživanja ukazuju na značaj primene scoring sistema u cilju postavljanja tačne dijagnoze, čime je moguće izbeći neželjene često i fatalne komplikacije za bolesnika. To je jedan od ključnih strateških izazova u unapređenju kvaliteta zdravstvene zaštite.

Heart Score može da posluži kao korisna alatka u svakodnevnom radu lekara koji se suočava sa pacijentima sa bolom u grudima odnosno sumnjom na akutni koronarni sindrom. Korišćenje ove alatke može pomoći u donošenju važne odluke, primiti pacijenta na bolničko lečenje ili ga vratiti na dalje ambulantno lečenje, ali konačna odluka i dalje ostaje na proceni lekara koji pregleda ovakvog pacijenta.

## 7. Zaključci

1. Ustanovljeno je da postoji statistički značajna povezanost između izračunatog skora po sistemu *HEART* skor i nalaza koronarografije. U *HEART* skor grupi srednjeg rizika (HS 4-6) statistički je značajno veći procenat pacijenata koji imaju pozitivan nalaz koronarografije (HS 0-3 = 18,4% vs. HS 4-6 = 68,04% ).
2. Ustanovljeno je da postoji statistički značajna povezanost između izračunatog skora po sistemu *HEART* skor i ehokardiografskog nalaza, kada su u pitanju parametri koji se odnose na poremećaje segmentne kinetike i dijametara leve komore.
3. Ustanovljeno je da postoji značajna povezanost između izračunatog skora po sistemu *HEART* skor i pojave velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja u osmonedeljnom periodu praćenja nakon otpusta iz bolnice. U grupi pacijenata sa *HEART* skorom od 4-6, neku od *MACE* komplikacija je imalo 16.7% pacijenata, za razliku od niskorizičnih pacijenata sa *HEART* skorom od 0-3 kod kojih je 6,4% doživelo neki od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.
4. Ustanovljeno je da pored parametara koji se vrednuju u sklopu *HEART* skora na pozitivan nalaz koronarografije utiču još i pol, vrednosti glukoze u krvi i kreatin kinaze MB. Modifikovan *HEART* skor uvođenjem navedenih faktora je pokazao sličnu senzitivnost, a veću specifičnost.
5. Ustanovljeno je da modifikovani *HEART* skor uvođenjem parametara kao što su pol, vrednosti glukoze u krvi i kreatin kinaze MB imaju dodatnu ulogu prediktora velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja.

## 8. Literatura:

1. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(2 Pt 1):574–5.
2. Junghans C, Sekhri N, Zaman MJ, Hemingway H, Feder GS, Timmis A. Atypical chest pain in diabetic patients with suspected stable angina: impact on diagnosis and coronary outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2015;1(1):37- 43.
3. Hermann LK, Weingart SD, Yoon YM, Hermann LK, Weingart SD, Yoon YM, et al. Comparison of frequency of inducible myocardial ischemia in patients presenting to emergency department with typical versus atypical or nonanginal chest pain. *Am J Cardiol.* 2010;105(11):1561-4.
4. Aydin F, Aksit E, Yildirim OT, Aydin AH, Dagtekin E, Samsa M. Chest pain score: a novel and practical approach to angina pectoris. A diagnostic accuracy study. *Sao Paulo Med J.* 2019; 137(1):54-9.
5. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, et al. *Tintinallis emergency medicine: a comprehensive study guide (Eighth ed.).* New York: McGraw-Hill Education. 2016; pp:325–331.
6. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191-6.
7. Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Jones R. Chest pain in general practice: incidence, comorbidity and mortality. *Fam Pract* 2006; 23: 167–74.
8. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update. A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016, 133:e38-e360.
9. Sampasa-Kanyinga H, Lewis RF: Frequent use of social networking sites is associated with poor psychological functioning among children and adolescents. *Cyberpsychology Behav Soc Netw.* 2015, 18:380-385.
10. Colbeck EH. Angina pectoris: a criticism and a hypothesis. *Lancet.* 1903;1:793-795.
11. Lewis T. Pain in muscular ischemia: its relation to anginal pain. *Arch Intern Med.* 1932;49:713-727.

12. Tomai F, Crea F, Gaspardone A, Versaci F, Esposito C, Chiariello L, et al. Mechanisms of cardiac pain during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1892-1896.
13. Sylven C, Beermann B, Jonzon B, Brandt R. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *Br Med J.* 1986;293:227-230.
14. Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, Kaski JC, Davies G, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation.* 1990;81:164-172.
15. Sylven C, Jonzon B, Edlund A. Angina pectoris like pain provoked by iv bolus of adenosine: relationship to coronary sinus blood flow, heart rate and blood pressure in healthy volunteers. *Eur Heart J.* 1989;10:48-54.
16. Crea F, Galassi AR, Kaski JC, el Tamimi H, Kaski JC, Davies GJ, et al. Effect of theophylline on exercise-induced myocardial ischemia. *Lancet.* 1989;1:683-686.
17. Bohm M, Ungerer M, Erdmann E. Adenosine receptors in the human heart: pharmacological characterization in nondiseased and cardiomyopathic tissue. *Drug Dev Res.* 1993;28:268-276.
18. Belardinelli L. Adenosine system in the heart. *Drug Dev Res.* 1993;28:263-267.
19. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O'Connell JB, Herskowitz A, McManus BM, et al. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment. *Eur Heart J.* 1995; 16(Suppl O):162–167.
20. Kyto V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, Saukko P. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:570–574.
21. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust.* 2004; 180:110–112.
22. McCully RB, Cooper LT, Schreiter S. Coronary artery spasm in lymphocytic myocarditis: a rare cause of acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society).* 2005; 91:202.
23. Meszaros I, Morocz J, Szilavi J, Schmidt J, Tornóci L, Nagy L, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117(5): 1271–1278.
24. Dominic P.J. Howard, MA, BanerjeeFairhead JF, MA, Perkins J, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the oxford vascular study. *Circulation* 2013; (127):2031–2037.

25. Anderson FA Jr, ZayaAnderson FA Jr, Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007;82(09):777–782.
26. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O' Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158(06):585–593.
27. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM, et al. Analysis of national trends in admissions for pulmonary embolism. *Chest* 2016; 150(01):35–45.
28. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5(04): 692–699.
29. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095–128.
30. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: Syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009;27:2394–401.
31. Cillóniz C, Cardozo C, García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community acquired-pneumonia. *Ann of Res Hosp* 2018; 2:1.
32. Kim HP, Dellon ES. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018 Jun;14(6):358-366.
33. Wang F, Li G, Ning J, Chen L, Xu H, Kong X, et al. Alcohol accumulation promotes esophagitis via pyroptosis activation. *Int J Biol Sci*. 2018;14(10):1245-1255.
34. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. State Cancer Profiles, 2017.
35. Lau GK, Hui WM, Lam SK: Life events and daily hassles in patients with atypical chest pain. *Am J Gastroenterol* 1996, 91(10):157-2162.
36. Bösner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Karatolios K, et al. Chest wall syndrome in primary care patients with chest pain: presentation, associated features and diagnosis. *Family Practice* 2010; 27:363–369.



37. Buntinx F, Truyen J, Embrechts P, Moreel G, Peeters R. Chest pain: an evaluation of the initial diagnosis made by 25 Flemish general practitioners. *FamPract* 1991; 8: 121–4.
38. Verdon F, Herzig L, Burnand B, Bischoff T, Pécoud A, Junod M, et al. Chest pain in daily practice: occurrence, causes and management. *Swiss Medical Weekly* 2008; 138: 340–7.
39. Bösner S, Becker A, Haasenritter J, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, et al. Chest pain in primary care: Epidemiology and pre-work-up probabilities. *Eur J Gen Pract* 2009; 15: 141–6.
40. Panju AA, Hemmelgarn BR, Guyatt GH, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient having a myocardial infarction? *JAMA* 1998; 280: 1256–63.
41. Goodacre SW, Morris F P, Arnold J, Angelini K, et al. Is a chest pain observation unit likely to be cost-saving in a typical British hospital. *Emerg Med J* 2001; 18: 11–14.
42. Capewell S, McMurray JJV. “Chest pain—please admit”, is there an alternative? *BMJ* 2000; 320: 951–2.
43. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischaemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163–70.
44. Nilsson S, Ortoft K, Molstad S: The accuracy of general practitioners’ clinical assessment of chest pain patients. *Eur J GenPract* 2008; 14: 50–5.
45. Knockaert DC, Buntinx F, Stoens N, Bruyninckx R, Delooz H. Chest pain in the emergency department: the broad spectrum of causes. *Eur J Emerg Med* 2002; 9: 25–30.
46. Bösner S, Haasenritter J, Abu Hani M, Keller H, Sönnichsen AC, Karatolios K, et al. Accuracy of General Practicioners’ assessment of chest pain patients for CHD in primary care: a cross sectional study with follow up. *Croat Med J* 2010; 51: 243–9.
47. Bösner S, Haasenritter J, Keller H, Abu Hani M, Sönnichsen AC, Baum E, et al. The diagnosis of coronary heart disease in low prevalence setting. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(26): 445–51.
48. Bösner S, Bönisch K, Haasenritter J, Schlegel P, Hüllermeier E, Donner-Banzhoff N. Chest pain in primary care: is the localization of pain diagnostically helpful in the critical evaluation of patients? - A cross sectional study *BMC Family Practice* 2013; 14: 154.

49. Bulgiba AM, Razaz M: How well can signs and symptoms predict AMI in the Malaysian population? *Int J Cardiol* 2005; 102(1):87–93.
50. Goodacre SW, Angelini K, Arnold J, Revill S, Morris F. Clinical predictors of acute coronary syndromes in patients with undifferentiated chest pain. *QJM* 2003, 96(12):893–8.
51. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, et al. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: National cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1807.
52. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, et al. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2009; 302: 947–954.
53. Simms A, Weston C, West R, Hall AS, Batin PD, Timmis A, et al. Mortality and missed opportunities along the pathway of care for ST-elevation myocardial infarction: A national cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 4(3): 241–253.
54. Quinn T, Johnsen S, Gale CP, Snooks H, McLean S, Woollard M, et al. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: A linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Heart* 2014; 100(12): 944–950.
55. Jianhua W, Gale CP, Hall M, Dondo TB, Metcalfe E, Oliver G, et al. Editors Choice – Impact of initial hospital diagnosis on mortality for acute myocardial infarction: A national cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Care* 2018; 7(2):139-148.
56. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; 126:3097– 3137.
57. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on

- the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*.2013; 34: 2949–3003.
58. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients:an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. J Am Coll Cardiol*.1999; 33: 661–669.
  59. Chow BJ, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, Govas N, et al. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:16–23.
  60. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000; 284:835–842.
  61. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP,et al. Implications of upstream glycoprotein IIb/IIIa inhibition and coronary artery stenting in the invasive management of unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a comparison of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB trial and the Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS)-TIMI 18 trial. *Circulation*. 2004;109:874–880.
  62. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol*. 2005; 96:913–916.
  63. Than M, Herbert M, Flaws D, Cullen L, Hess E, Hollander JE, et. al. What is an acceptable risk of major adverse cardiac event in chest pain patients soon after discharge from the emergency department? *Int J Cardiol*. 2017; 166(3):752–4.
  64. Aragam G.K, Tamhane U, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG,at al. Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Predictio? A retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores. 2009; 4(11) Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007947>
  65. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. For the PURSUIT investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary

- syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*. 2000;101:2557–67.
66. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndrome. *The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)* *Eur Heart J*. 2003; 24:1414-24.
  67. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE Risk Score for Predicting Death Within 6 Months of Follow-Up in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(6): 640-8
  68. Kaa F, Eagle K.A, Gore J.M, Steg PG, Anderson FA. For the GRACE investigators, The global registry of acute coronary events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart*. 2010; 96: 1095-1101.
  69. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*. 2005; 91(8):1047-52.
  70. Flaws D, Than M, Scheuermeyer F, Christenson J, Boychuk B, Greenslade JH, et al. External validation of the emergency department assessment of chest pain score accelerated diagnostic pathway (EDACS-ADP). *Emerg Med J*. 2016;33:618-25.
  71. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker: the ADAPT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(23):2091-8.
  72. Stopyra J. P, Miller, Chadwick D. Performance of the EDACS-Accelerated Diagnostic Pathway in a Cohort of US Patients with Acute Chest Pain. *Critical Pathways in Cardiology*. 2015; 14(4): 134-138.
  73. Valadkhani S, Jalili M, Hesari E, Mirfazaelian H. Validation of the North American Chest Pain Rule in Prediction of Very Low-Risk Chest Pain; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg(Tehran)* 2017; 5(1): e11.

74. Backus BE, Six AJ, Doevendans PA, Kelder JC, Steyerberg EW, Vergouwe Y. Prognostic factors in chest pain patients: a quantitative analysis of the HEART score. *Crit Pathw Cardiol.* 2016;15(2):50-5.
75. Hoorweg BB, Willemsen RT, Cleef LE, Boogaerts T, Buntinx F, Glatz JF, et al. Frequency of chest pain in primary care, diagnostic tests performed and final diagnoses. *Heart.* 2017;103:1727–32.
76. Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, et al. Clinical trial-derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2004;148:1020–1027.
77. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2017;227:656-61.
78. De Araujo Goncalves 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;26:865-72.
79. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 2345-53.
80. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry. *JAMA.* 2004; 291: 2727-33.
81. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *International J of Cardiology* 168 (2013):2153-8.
82. William ES, Knee A, Gemme R, Hambrecht R, Dybas S, Poronsky KE, et al. A prospective evaluation of clinical HEART score agreement, accuracy and adherence in emergency department chest pain patients. *Ann Emerg Med* 2021:78.
83. Otsuka Y, Takeda S. Validation study of the modified HEART and HEAR scores in patients with chest pain who visit the emergency department. *Acute Med and Surg.* 2020; 7:e591.

84. Phillips JL, Robinson RD, Aryal S, Blair S, Wilson D, Boyd K, et al. HEART score stratification of low-risk chest pain patients in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2019;74(2):187-203.
85. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Ofili E, et al. Assessment of angiographically intermediate coronary artery stenosis using the Doppler flowire. *Am J Cardiol.* 1993;71:26–33.
86. Lipinski M, Do D, Morise A, Froelicher V. What percent luminal stenosis should be used to define angiographic coronary artery disease for noninvasive test evaluation? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2002;7:98–105.
87. Chansung H, Heajin Ch, Youngjoo L, Jang HY, Cho YS, Park J, et al. The predictive value of HEART score for acute coronary syndrome and significant coronary artery stenosis. *Clin Exp Emerg Med* 2020;7(4):267-274.
88. Newman-Toker DE, Pronovost PJ. Diagnostic errors—the next frontier for patient safety. *JAMA.* 2009 Mar 11;301:1060–62.
89. Sequist TD, Morong SM, Marston A, Keohane CA, Cook EF, Orav EJ, et al. Electronic risk alerts to improve primary care management of chest pain: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med.* 2012;27:438–44.
90. Quinn GR, Ranum D, Song E, Linets M, Keohane C, Riah H, et al. Missed diagnosis of Cardiovascular disease in outpatient General Medicine: Insights from malpractice claims data. *The Joint Comm J on Qual ant Pat Safety* 2017;43:508-16.
91. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J.* 2008;155:375–381.
92. Araújo C, Laszczyńska O, Viana M, Melão F, Henriques A, Borges A, et al. Sex differences in presenting symptoms of acute coronary syndrome: the EPIHeart cohort study. *BMJ Open.* 2018;2:e018798.
93. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482c–489c.
94. Lubiszewska B, Kruk M, Broda G, Ksiezycka E, Piotrowski W, Kurjata P, et al. The impact of early menopause on risk of coronary artery disease (PREmature Coronary

- Artery Disease In Women–PRECADIW case-control study) *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:95–101.
95. Sederholm Lawesson S, Isaksson RM, Thylén I, Ericsson M, Ångerud K, Swahn E. Gender differences in symptom presentation of ST-elevation myocardial infarction: an observational multicenter survey study. *Int J Cardiol.* 2018;264:7–11.
  96. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation.* 2011;124:2145–54.
  97. Sadowski M, Gasior M, Gierlotka M, . anion M, Poloński L. Gender-related differences in mortality after ST-segment elevation myocardial infarction: a large multicentre national registry. *EuroIntervention.* 2011;6:1068–1072.
  98. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al. ACC CVD in Women Committee. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman’s problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1918–1933.
  99. Kleton M, Manten A, Smits I, Rietveld R, Lucassen WAM, Harskamp RE. Performance of risk score for coronary artery disease: a retrospective cohort study of patients with chest pain in urgent primary care. *BMJ Open* 2011;11:e045387.
  100. Chun-Peng MA, Xiao W, Quing-Sheng W, Liu XL, He XN, Nie SP. A modified HEART risc score in chest pain patients with suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *JGC* 2016;13:64-9.
  101. Mahler SA, Hiestand BC, Goff DC, Hoekstra JW, Miller CD. Can the HEART scoresafely reduce stress testing and cardiac imaging in patients at low risk for majoradverse cardiac events? *Crit Pathw Cardiol* 2011;10:128–33.
  102. Sajeed SM, De Dios MP, Jun Ong DW, Punyadasa AC. Performance of the modified HEART score in an Asian population. *Inter J of Emerg Med* 2020;13:43-50.
  103. Mc Cord J, Cabrera R, Lindahl B, Giannitsis E, Evans K, Nowak R, et al. Prognostic utility of a modified HEART score in chest pain patients in the Emergency Department. *AHA Journals Org* 2022; *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003101
  104. Moumneh T, Penaloza A, Cismas A, Charpentier S, Schotté T, Pernet S, et al. Evaluation of HEAR score to rule-out major adverse cardiac events without troponin

- test in patients presenting to the emergency department with chest pain. *Eur J of Emerg Med* 2021; 28(4):292-8.
105. Jaffery Z, Hudson MP, Jacobsen G, Nowak R, McCord J. Modified thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score to risk stratify patients in the emergency department with possible acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;24:137–144. doi: 10.1007/ s11239-007-0013-0.
  106. Boubaker H, Beltaief K, Grissa MH, Kerkeni W, Dridi Z, Msolli MA, et al. Inaccuracy of thrombolysis in myocardial infarction and global registry in acute coronary events scores in predicting outcome in ed patients with potential ischemic chest pain. *Am J Emerg Med*. 2015;33:1209–12.
  107. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2693–2700.
  108. US Food and Drug Administration. What are the radiation risks from CT? Updated 2/27/2017. <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalXRays/ucm115329.htm>. Accessed April 15, 2017.
  109. Abbasi K. In a Place Near You, The NHS is in Crisis. *J R Soc Med* 2017; 110: 47.
  110. Bail DH and Doeblner K. The MitraClip System: a systematic review of indications, procedural requirements, and guidelines. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 18–25.
  111. Improving Diagnosis in Healthcare. Institute of Medicine, 2015. <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/Improving-Diagnosis-in-Healthcare.aspx>. Accessed 9 Feb 2020.
  112. Graber ML. The incidence of diagnostic error in medicine. *BMJ Qual Saf* 2013;22 Suppl 2:21–7.
  113. Zwaan L, de Bruijne M, Wagner C, Thijs A, Smits M, van der Wal G, et al. Patient record review of the incidence, consequences, and causes of diagnostic adverse events. *Arch Intern Med* 2010;170:1015–21.
  114. Singh H, Meyer AN, Thomas EJ. The frequency of diagnostic errors in outpatient care: estimations from three large observational studies involving US adult populations. *BMJ Qual Saf* 2014;23:727–31.



115. Peabody JW, Luck J, Jain S, Bertenthal D, Glassman P . Assessing the accuracy of administrative data in health information systems. *Med Care* 2004;42:1066–72.
116. Ambulatory Care Use and Physician Office Visits (2016). Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. January 2017. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/physician-visits.htm>. Accessed 9 Feb 2020. 13.
- Emergency Department Visits (2016). Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. January 2017. <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/emergency-department.htm>. Accessed 9 Feb 2020.
117. HCUP Fast Stats – Trends in Inpatient Stays (2007–2016). Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). December 2019. Agency for Healthcare Research & Quality, Rockville, MD. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/faststats/NationalTrendsServlet>. Accessed 9 Feb 2020.
118. Sonderegger-Iseli K, Burger S, Muntwyler J, Salomon F. Diagnostic errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet* 2000;355:2027–31.
119. Hanscom R, Small M, Lambrecht A. Diagnostic accuracy:room for improvement: coverys; 2018. [https://coverys.com/PDFs/Coverys\\_Diagnostic\\_Accuracy\\_Report.aspx](https://coverys.com/PDFs/Coverys_Diagnostic_Accuracy_Report.aspx). Accessed 9 Feb 2020.
120. Waxman DA, Kanzaria HK, Schriger DL. Unrecognized cardiovascular emergencies among medicare patients. *JAMA Intern Med* 2018;178:477–84.
121. Newman-Toker DE, Wang Z, Zhu Y, Nassery N, Saber Tehrani AS, Schaffer AC, et al. Rate of diagnostic errors and serious misdiagnosis-related harms for major vascular events, infections, and cancers: toward a national incidence estimate using the “Big Three”. *Diagnosis* 2021;8(1):67-84.
122. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med* 2017;12:147–55.

*Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.*

## План третмана података

<b>Назив пројекта/истраживања</b>
Утврђивање ефикасности HEART score бодовног система код болесника са болом у грудима у односу на налаз ехокардиографије и коронарографије
<b>Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање</b>
а) Институт за кардиоваскуларне болести Војводине- Сремска Каменица
<b>Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање</b>
Страживање је спроведено у оквиру израде докторске дисертације и није део другог пројекта. Докторске академске студије, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.
<b>1. Опис података</b>
<b>1.1 Врста студије</b>  <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i>  Ретроспективна- проспективна студија у којој су анализирани пацијенти који су се због бола у грудима односно сумње на постојање акутног коронарног синдрома јкављали у пријемну амбуланту Института за кардиоваскуларне болести Војводине и били примљени на болничко лечење у периоду од 1.1.2014. до 31.12.2020. године. У овом истраживању су у односу на постојање коронарне болести анализирани пацијенти ниског (HS 0-3) и пацијенти средњег ризика (HS 4-6). У истраживању је испитиван значај ниског и средњег HEART скор ризика у предвиђању постојања исхемијске болести срца, позитивног ехокардиографског налаза и великих нежељених кардиоваскуларних догађаја. У студију је укључено укупно 585 пацијената од којих је 125 било у групи ниског ризика(HS 0-3) и 460 болесника у групи средњег ризика (HS 4-6).
<b>1.2 Врсте података</b>  а) <u>квантитативни</u>  б) квалитативни

### 1.3. Начин прикупљања података

а) анкете, упитници, тестови

б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи

в) генотипови: навести врсту \_\_\_\_\_

г) административни подаци: навести врсту \_\_\_\_\_

д) узорци ткива: навести врсту \_\_\_\_\_

ђ) снимци, фотографије: навести врсту \_\_\_\_\_

е) текст, навести врсту \_\_\_\_\_

ж) мапа, навести врсту \_\_\_\_\_

з) остало: описати \_\_\_\_\_

### 1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

#### 1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека - .xls

б) SPSS фајл, датотека - .version 17

в) PDF фајл, датотека - .pdf

г) Текст фајл, датотека - .docx

д) JPG фајл, датотека - .jpg

е) Остало, датотека \_\_\_\_\_

#### 1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли - велики \_\_\_\_\_

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) 585 испитаника, код сваког урађен ЕКГ, ехокардиографија и коронарографија.

### 1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је - 8 недеља

б) варијабле које се више пута мере односе се на ЕКГ

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као \_\_\_\_\_

Напомене: \_\_\_\_\_

*Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?*

а) Да

б) Не

*Ако је одговор не, образложити* \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 2. Прикупљање података

### 2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

#### 2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент, навести тип студија пресека

\_\_\_\_\_

б) корелационо истраживање, навести тип корелациона и регресиона анализа и упоређивање варијабли

ц) анализа текста, навести тип прикупљање података анализом доступне литературе

д) остало, навести шта \_\_\_\_\_

*2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).*

1. Користи се стандардан 12-канални ЕКГ, модел MAC 2000 или модел MAC 1200 произвођача GE, General Electric.

Региструју се стандардни параметри (срчана фреквенца, ритам срца, показатељи исхемије/лезије/некрозе миокарда, поремећаји ритма и поремећаји спровођења).

2. Ехокардиографски преглед (ЕНО)

Користи се апарат GE VIVID 9 произвођача GE, General Electric.

Овај преглед ради сертификовани специјалиста. Прегледом ће се регистровати јачина истисне фракције, постојање испада у сегментној кинетици миокарда.

3. ЦТ коронарографија (СТ cor) или класична коронарографија (ИНО)

Компјутеризована томографија коронарних артерија изводи се на апарату произвођача Siemensкоју изводи радиолог или инвазивно хемодинамско испитивање (коронарографија) на апарату произвођача Siemens или Philips коју изводи сертификовани специјалиста.

Региструје се постојање стенотичних промена ка коронарним артеријама.

4. Биохемијска анализа: високо сензитиван тропонин (hs TnI)

Ова анализа се одређује квантитативно из серума ЕЛФА техником (ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay). Одређивање се изводи на имунохемијском анализатору Vidas PC. Референтне вредности су за мушкарце до 25 нг/л а за жене до 11 нг/л. Мерно подручје је од 1,5 до 40000 нг/л.

Тропонин је кардиоспецифични маркер, показатељ оштећења миокарда.

5. Биохемијска анализа: NT pro-BNP

Ова анализа се одређује квантитативно из серума ЕЛФА техником (ELFA: Enzyme Linked Fluorescent Assay). Одређивање се изводи на имунохемијском анализатору Vidas PC. Референтне вредности су 0-125 пг/мл. Мерно подручје је 0-25000 пг/мл.

Ова анализа је показатељ постојања срчане инсуфицијенције.

## 2.2 Квалитет података и стандарди

### 2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? \_\_\_\_\_

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

---

### 2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет је контролисан применом различитих статистичких тестова, одбацивањем екстрема поређењем са литературним подацима

### 2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података ју матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним.

## 3. Третман података и пратећа документација

### 3.1. Третман и чување података

*3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду.*

*3.1.2. URL адреса <http://cris.uns.ac.rs/searchDissertation.jsf>*

*3.1.3. DOI \_\_\_\_\_*

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

а) Да

б) Да, али после ембарга који ће трајати до \_\_\_\_\_

в) Не

Ако је одговор не, навести разлог \_\_\_\_\_

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

---

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? \_\_\_\_\_

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

---

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? Трајно

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

#### 4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

##### 4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности ([https://www.paragraf.rs/propisi/zakon\\_o\\_zastiti\\_podataka\\_o\\_licnosti.html](https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html)) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

##### 4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

11.12.2019. Етички одбор Института за кардиоваскуларне болести Војводине у Сремској Каменици.

##### 4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- а) Подаци нису у отвореном приступу
- б) Подаци су анонимизирани
- ц) Остало, навести шта

---

---

#### 5. Доступност података

##### 5.1. Подаци ће бити

- а) јавно доступни
- б) *доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области*
- ц) *затворени*

*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:*

---



*Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:*

---

*5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.*

Ауторство –некомерцијално- делити под истим условима

## **6. Улоге и одговорност**

*6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података*

Тања Стојковић

tanjastojkovic85@gmail.com

*6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима*

Тања Стојковић

tanjastojkovic85@gmail.com

*6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима*

Тања Стојковић

tanjastojkovic85@gmail.com