

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Dragan M. Matic

**KRVARENJE KAO KOMPLIKACIJA LEČENJA
AKUTNOG INFARKTA MIOKARDA METODOM
PRIMARNE PERKUTANE KORONARNE
INTERVENCIJE**

Doktorska disertacija

Beograd, 2014

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Dr Dragan M. Matic

**BLEEDING COMPLICATING ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS
TREATED WITH PRIMARY PERCUTANEOUS
CORONARY INTERVENTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Mentor:

Prof. dr Goran Stanković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Akademik Prof. dr Petar Seferović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doc dr Vladan Vukčević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Prof. dr Slobodan Obradović, profesor Vojnomedicinske akademije

Datum odbrane:

Posebnu zahvalnost za izradu ove disertacije dugujem svom mentoru Prof. dr Goranu Stankoviću, koji je idejni tvorac istraživanja iz koga je proistekla ova disertacija i koji mi je svojim vrsnim medicinskim znanjem i bogatim istraživačkim iskustvom pružao nesebičnu pomoć i podršku tokom čitavog perioda izrade disertacije.

U izboru i primeni metoda statističke analize podataka dobijenih tokom ovog istraživanja dragocene savete, pomoć i podršku su mi pružili Prof. dr Jelena Marinković i Prof. dr Nikola Kocev, na čemu sam im veoma zahvalan.

Iskreno se zahvaljujem kolegama i celokupnom osoblju Koronarnih i Postkoronarnih jedinica Urgentnog centra kao i Sale za kateterizaciju na saradnji i razumevanju.

Krvarenje kao komplikacija lečenja akutnog infarkta miokarda metodom primarne perkutane koronarne intervencije

Sažetak

Nekoliko randomizovanih kliničkih studija je pokazalo da pacijenti sa velikim krvarenjem kao komplikacijom akutnih koronarnih sindroma (AKS) i perkutane koronarne intervencije (PKI) imaju lošiji klinički ishod, sa povećanim rizikom od nastanka glavnih neželjenih kardijalnih događaja (MACE), koji obuhvataju smrtni ishod, infarkt miokarda, šlog i trombozu stenta, u odnosu na bolesnike bez krvarenja. Prema tome, prevencija krvarenja je postala isto toliko značajna kao prevencija ishemijskih događaja. Međutim, napore da se ovo sprovede ometa nedostatak jednobraznosti u definicijama krvarenja koje se danas koriste.

U cilju standardizacije brojnih definicija krvarenja kod bolesnika koji primaju antitromboznu terapiju, tim naučnika okupljen oko Bleeding Academic Research Consortium-a (BARC) je nedavno konsenzusom doneo klasifikaciju krvarenja koristeći hijerarhijski pristup pri opisu stepena težine krvarenja. Pošto se od nove jedinstvene definicije krvarenja očekuje da bude široko prihvaćena u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi, potrebno je da se njena vrednost potvrdi putem primene na već postojećim podacima o krvarenju ili podacima sakupljenim putem budućih kliničkih studija.

Cilj: Glavni cilj ove studije je da ispita odnos između bolničkog krvarenja procenjenog prema BARC klasifikaciji i kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta/MACE-a kod neselektovane populacije bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom segmenta ST (STAIM) podvrgnutih hitnoj koronarnoj angiografiji i lečenih metodom primarne PKI.

Metode: Studija je obuhvatila 1808 konsekutivnih bolesnika sa STAIM, primljenih u periodu od avgusta 2009 do januara 2011 godine na Odeljenje urgentne kardiologije Kliničkog centra Srbije u Beogradu radi lečenja metodom primarne PKI. Podaci o bolesnicima sakupljeni su prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka. Bolesnici su grupisani prema težini krvarenja po BARC klasifikaciji (tip 0+1, tip 2, tip 3a, tip 3b, tip 3c, tip 5a i tip 5b).

Univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza je korišćena za ispitivanje povezanosti težine krvarenja po BARC-u i mortaliteta/MACE-a u 3 vremenska perioda: u okviru prvih 30 dana, između 30 dana i 1 godine i u periodu od 1 godine. Uporedili smo korigovani mortalitet i MACE pacijenata koji nisu krvarili (BARC tip 0+1) sa mortalitetom i MACE-om pacijenata koji su ispoljili različite stepene krvarenja (BARC tip 2, tip 3a i tip 3b). Prediktivna vrednost multivarijantnih modela sa i bez krvarećih komplikacija je procenjivana pomoću analize ROC (receiver operating characteristic) krivih.

Rezultati istraživanja: U našoj populaciji bolesnika sa STEMI upućenih na hitnu koronarografiju i primarnu PCI, krvarenje tipa ≥ 2 po BARC-u javilo se kod 6,4% slučajeva. Nezavisni prediktori krvarenja su: ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita na prijemu, primena inhibitora GP IIb/IIIa receptora na trombocitima i duže tajanje procedure u sali za kataterizaciju.

U prvih 30 dana jedini nezavisni prediktor mortaliteta je bilo krvarenje tipa 3b po BARC-u (HR 3.16, 95% CI 1.35-7.38; $p=0.008$). Između 30 dana i 1 godine nezavisni prediktori mortaliteta su bili krvarenje tip 3a i tip 3b po BARC-u. U 1-godišnjem periodu praćenja postoji hijerarhijska korelacija između stepena težine krvarenja po BARC-u i korigovanog rizika od smrtnog ishoda, pri čemu je krvarenje tipa 3b po BARC-u najjači prediktor mortaliteta. Bolesnici sa tipom 3a krvarenja po BARC-u bili su u dvostruko većem riziku (HR 1.99, 95% CI 1.16-3.40; $p=0.012$), a bolesnici sa tipom 3b krvarenja bili su u više nego trostruko većem riziku (HR 3.22, 95% CI 1.67-6.20; $p < 0.0001$) od smrtnog ishoda tokom 1-godišnjeg perioda praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Slično mortalitetu, korigovani rizik za nastanak MACE-a u 1-godišnjem periodu raste sa povećanjem stepena krvarenja.

Krvarenje ograničeno samo na mesto pristupa javilo se kod 3.7%, a učestalost krvarenja van mesta pristupa je bila 2.8%. Rizik od 30-dnevnog i 1-godišnjeg smrtnog ishoda/MACE-a je bio veći kod bolesnika sa krvarenjem tipa ≥ 2 po BARC-u van mesta punkcije u odnosu na krvarenjene na mestu punkcije. Trombotski intrahospitalni događaji desili su se kod 2.2% bolesnika. Većinu je činila rana tromboza stenta i revaskularizacija ciljnog krvnog suda zbog ishemije. Rana tromboza stenta je bila udružena sa nižim rizikom od 1-godišnjeg mortaliteta u poređenju sa intrahospitalnim krvarenjem. Bolesnici sa intrahospitalnim krvarenjem tipa ≥ 2 po BARC-u imali su 2 puta veći rizik od 1-godišnjeg mortaliteta nego bolesnici bez krvarećih i

trombotskih komplikacija, i 4 puta veći rizik ako je krvarenju pridružena trombotska komplikacija.

Zaključak: Rezultati naše studije pokazuju da težina krvarenja procenjena prema BARC kriterijumima hijerarhijski koreliše sa 1-godišnjim mortalitetom/MACE-om kod bolesnika upućenih na primarnu PCI. Bolesnici sa krvarenjem tipa 3b po BARC-u su u najvećem riziku od 30-dnevnog 1-godišnjeg smrtnog ishoda/MACE-a. Uključivanje krvarećih događaja definisanih prema BARC klasifikaciji u statističke modele značajno je unapredilo predikciju 1-godišnjeg mortaliteta i mortaliteta u periodu između 30 dana i 1 godine.

Ključne reči: primarna perkutana koronarna intervencija; krvarenje; mortalitet; Bleeding Academic Research Consortium klasifikacija

Nučna oblast: Kardiologija

Uža naučna oblast: Interventna kardiologija

Bleeding complicating acute myocardial infarction in patients treated with primary percutaneous coronary intervention

Abstract

Background: Several randomized trials have demonstrated that patients with major bleeding complicating acute coronary syndromes (ACS) and percutaneous coronary intervention (PCI) have worse clinical outcomes with increased risk of subsequent major adverse cardiac events (MACE), including death, myocardial infarction, stroke and stent thrombosis than those without bleeding. Therefore, prevention of bleeding has become equally as important as the prevention of ischemic event. However, this effort is hampered by the lack of uniformity in bleeding definition currently in use.

In order to standardize multiple bleeding definitions for patients receiving antithrombotic therapy, the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) has recently developed a consensus classification for bleeding by using a hierarchical approach to describe bleeding severity grade. Since newly proposed unified bleeding definition is expected to be widely accepted in clinical trials and real-world clinical practice, it must be validated with the use of existing data sets or data collected by future clinical trials.

Objective: The main objective was to investigate the relationship between in-hospital bleeding as defined by BARC consensus classification and short-term and long-term mortality/MACE in unselected patient population who underwent emergency coronary angiography and primary PCI for STEMI.

Methods: Our study obtained 1808 consecutive patients with STEMI admitted for primary PCI between August 2009 and January 2011 at the Department of Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade. Data of patients who experienced in-hospital bleeding were collected prospectively and entered into the dedicated electronic database. Patients were grouped

according to the BARC categorization of bleeding (type 0+1, type 2, type 3a, type 3b, type 3c, type 5a and type 5b).

Univariable and multivariable Cox proportional hazard model was used to test the association between BARC bleed severity and mortality at 30 days, between 30 days and 1 year, and at 1 year. We compared adjusted rates of mortality/MACE among patients with BARC type 0+1 bleeding and those within the other types of BARC bleeding. Discriminatory power of multivariable models without and with bleeding according to BARC categorization was assessed by performing receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Of the 1808 patients with STEMI who underwent emergency coronary angiography, 115 (6.4%) experienced a BARC bleeding type ≥ 2 . The independent predictors of bleeding were: female gender, lower body weight, systemic hypertension, hypercholesterolemia, heart failure and elevated white blood cell count at admission, as well as the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and increased time of PCI procedure.

Of bleeding types, the only independent predictor of mortality was type 3b bleeding compared with BARC 0+1 bleeding (HR 3.16, 95% CI 1.35-7.38; $p=0.008$). Between 30 days and 1 year, independent predictors of death were BARC 3a and 3b types. At 1 year, the severity of bleeding events by BARC hierarchically correlate with the adjusted risk of dying, with BARC type 3b bleeding as a strongest predictor of mortality. Thus, patients with BARC type 3a bleeding were at almost twofold higher risk (HR 1.99, 95% CI 1.16-3.40; $p=0.012$), and those with BARC type 3b were at more than threefold higher risk of 1-year death (HR 3.22, 95% CI 1.67-6.20; $p < 0.0001$) compared with patients with BARC type 0+1. As were mortality, the adjusted 1-year risk of MACE increased gradually with the higher BARC class.

Access site bleeding occurred in 3.7%, whereas the rate of nonaccess site bleeding was 2.8%. The risk of 30-day and 1-year mortality/MACE was higher in patients with BARC type ≥ 2 nonaccess versus access site bleeding. Thrombotic in-hospital events occurred in 2.2% patients. The majority of them experienced early stent thrombosis and target vessel revascularization due to ischemia. Early stent thrombosis was associated with lower risk of 1-year mortality compared with in-hospital bleeding. Patients with BARC type ≥ 2 in-hospital bleeding had 2-fold higher risk of 1-year mortality than those without bleeding and thrombotic complications, and 4-fold higher risk with coexistence of thrombotic complications.

Conclusion: The results of our study show that bleeding events defined according to the BARC classification hierarchically correlate with 1-year mortality/MACE after admission for primary PCI. Patients with BARC type 3b bleeding are at the highest risk of 30-day and 1-year mortality/MACE. The inclusion of bleeding defined by BARC criteria in models significantly improved the prediction of 1-year mortality and mortality for a period between 30 days and 1 year.

Key words: primary percutaneous coronary intervention; bleeding; Bleeding Academic Research Consortium classification; mortality

Scientific field: Cardiology

Special topic: Interventional cardiology

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Akutni infarkt miokarda sa elevacijom segmenta ST	1
1.2. Reperfuziona terapija	1
1.3. Komplikacije primarne perkutane koronarne intervencije	3
1.4. Krvarenje u akutnim koronarnim sindromima i perkutanim koronarnim intervencijama.....	4
1.5. Epidemiologija krvarenja u akutnom koronarnom sindromu	8
1.6. Uticaj krvarenja na prognozu kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom	10
1.7. Krvarenje u perkutanoj koronarnoj intervenciji.....	11
1.8. Prevencija krvarenja u akutnom koronarnom sindromu i perkutanoj koronarnoj intervenciji	12
1.9. Lečenje krvarenja u akutnom koronarnom sindromu	17
1.10. Značaj jedinstvene definicije krvarenja za buduća klinička istraživanja.....	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	20
3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE	21
4. REZULTATI	28
4.1. Karakteristike ispitivane populacije bolesnika	28
4.2. Karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC skali	31
4.3. Prediktori krvarenja procenjenog po BARC definiciji	43
4.4. Uticaj krvarenja na ishod	46
4.5. Krvarenje po BARC-u kao prediktor mortaliteta i MACE-a.....	55
4.6. Krvarenje prema TIMI i GUSTO kriterijumima u predikciji mortaliteta.....	60
4.7. Poređenje krvarenja na mestu pristupa sa krvarenjem van mesta pristupa.....	61
4.8. Poređenje smrtnosti od krvarećih sa smrtnošću od trombotskih komplikacija.....	70
5. DISKUSIJA	75
6. ZAKLJUČCI	92
7. LITERATURA	95

1. UVOD

1.1. Akutni infarkt miokarda sa elevacijom segmenta ST

Akutni infarkt miokarda (AIM) je klinički oblik koronarne bolesti kod koga okluzija koronarne arterije dovodi do ireverzibilne ishemije koja progredira do nekroze miokarda. (1-11) AIM karakteriše anatomski gubitak srčanog tkiva i trajno oštećenje miokardne funkcije. AIM može da ima veoma različitu kliničku sliku, elektrokardiografski (EKG) nalaz, različite nivoe povećanja kardiospecifičnih enzima i različitu prognozu, od veoma teške do sasvim blage. Ukoliko je tipični ili atipični anginozni bol praćen dugotrajnom elevacijom segmenta ST u EKG-u ili novonastalim blokom leve grane, ispunjeni su kriterijumi za dijagnozu akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STAIM).

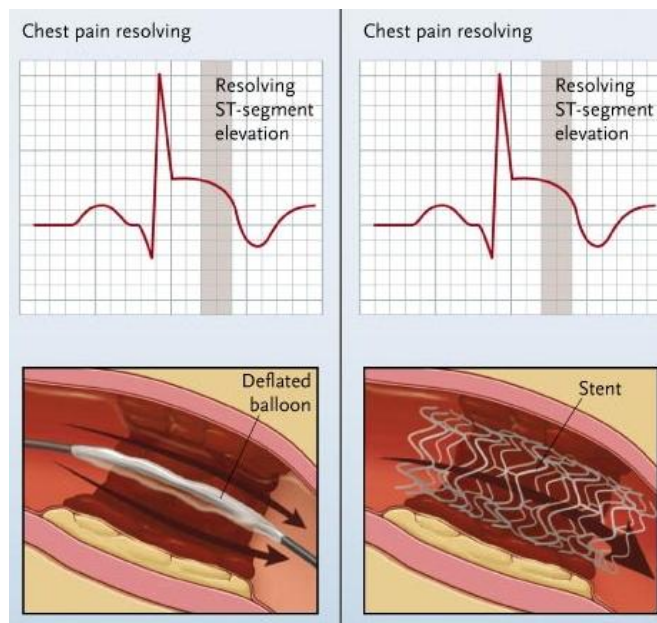
1.2. Reperfuziona terapija

Prema preporukama Američkog udruženja za srce/Američkog koledža za kardiologiju (AHA/ACC) i Evropskog udruženja kardiologa (ESC), kod bolesnika sa kliničkom slikom akutnog infarkta u toku prvih 12 sati od početka simptoma i sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim blokom leve grane u EKG-u neophodno je da se što pre primeni rana mehanička ili farmakološka reperfuzija. (12)

Primarna perkutana koronarna intervencija

Metoda rane mehaničke reperfuzije, odnosno tzv. primarne perkutane koronarne intervencije (PKI) se sastoji od hitne balon angioplastike (sa ili bez plasiranja stenta), bez prethodne primene fibrinolitičke terapije ili inhibitora glikoproteinskih (GP) IIb/IIIa receptora, da bi se otvorila infarktina arterija tokom akutne faze infarkta miokarda sa ST elevacijom. Nakon što se utvrdi mesto okluzije koronarne arterije trombom, najpre metalna žica prolazi kroz formirani tromb,

preko koje se balon kateter (sa ili bez stenta) pozicionira na mesto okluzije i potom naduva (ekspandira), čime se ponovo mehanički uspostavlja anterogradni protok (**slika 1**).



Keeley EC, Hillis LD. N Engl J Med 2007;356:47-54.

Slika 1. Primarna perkutana koronarna intervencija sa implantacijom stenta

Pomoću primarne PKI dolazi do uspostavljanja normalnog protoka potvrđenog angiografski kod prethodno okludirane arterije kod više od 90% bolesnika, (13,14) dok fibrinolitička terapija to čini kod svega 50-60% ovih bolesnika. U meta analizi 23 studije (15) koje su upoređivale primarnu PKI i trombolitičku terapiju na 7739 randomizovanih bolesnika, dokazano je da primarna PKI spasava dodatnih 20 na 1000 lečenih bolesnika posle 30 dana (mortalitet 7% prema 9%, $p=0.0002$). Takođe smanjuje učestalost reinfarkta (3% prema 7%, $P=0.0001$) i moždanih udara (1% prema 2%, $P=0.0004$). Imajući u vidu značaj primene PKI kao i njenu prednost nad drugim vidovima reperfuzione terapije, danas postoje brojne preporuke, vodiči i algoritmi za njeno sprovođenje. (12,16)

Pacijenti sa STAIM koji će biti lečeni metodom primarne PKI treba da prime dvojnju antitrombocitnu terapiju što je moguće pre angiografije, kao i parenteralnu antikoagulantnu terapiju. Dvojnja antitrombocitna terapija porazumeva primenu aspirina i leka koji blokira

receptore za adenzindifosfat (ADP). Antitrombocitni lekovi se primenjuju pre, u toku i dugoročno posle primarne PKI jer značajno doprinose poboljšanju preživljavanja i smanjenju reokluzije, ponovnog infarkta i rekurentne ishemije.

1.3. Komplikacije primarne perkutane koronarne intervencije

Pri primeni primarne PKI moguće su komplikacije.

Teška nefropatija posle PKI dešava se u 2% pacijenata. (17) Ona je delimično prouzrokovana radiografskim kontrastnim sredstvima, a najčešće nastaje kod pacijenata sa kardiogenim šokom (18) ili već postojećom bubrežnom insuficijencijom (19) i kod osoba odmakle životne dobi. (20)

Ventrikularna tahikardija ili ventrikularna fibrilacija dešavaju se kod 4,3% pacijenata podvrgnutih primarnoj PKI. (21) Iako ova komplikacija produžava vreme hospitalizacije, ona nema uticaja na dugoročnu prognozu ovih bolesnika.

Kod pacijenata koji se podvrgavaju elektivnoj koronarnoj angioplastici balonom, **naglo zatvaranje (engl. abrupt closing) infarktne arterije** (za vreme intervencije ili nekoliko sati kasnije) dešava se u oko 3% slučajeva. (22) Naglo zatvaranje infarktne arterije još češće se događa kod pacijenata podvrgnutih primarnoj angioplastici. Postavljanje stenta u infarktnu arteriju smanjuje učestalost njenog naglog zatvaranja na oko 1%, smanjujući značajno potrebu za urgentnom hirurškom revaskularizacijom miokarda. (23) Stoga je upotreba stenta metoda izbora ukoliko za to postoje anatomske uslovi na koronarnoj arteriji.

Kako je ranije istaknuto, stentovi takođe smanjuju rizik od **restenoze**. U većini studija koje su proučavale primenu koronarnih stentova, tromboza stenta se dešavala u manje od 1,5% slučajeva tokom prve godine praćenja, nezavisno od toga da li je primenjen metalni stent ili stent obložen lekom. (24,25)

Jedna od najčešćih komplikacija koja prati izvođenje primarne PKI je **krvarenje**.

1.4. Krvarenje u akutnim koronarnim sindromima i perkutanim koronarnim intervencijama

Antikoagulantni i antitrombocitni lekovi čine kamen temeljac terapije u lečenju pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) i onih podvrgnutih PKI. Napredci koji su tokom poslednje decenije postignuti u antitromboznoj terapiji, uporedo sa ranim invazivnim pristupom, smanjili su učestalost ponavljanih ishemijskih komplikacija i smrtnog ishoda u pacijenata sa svim oblicima AKS. (26,27,28) Međutim, kombinacija više antitromboznih lekova uključujući aspirin, inhibitor P2Y12 na trombocitima (blokator receptora za ADP), heparin uz inhibitore glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, direktne inhibitore trombina i rastuće korišćenje invazivnih procedura takođe su doveli do porasta rizika od krvarenja.

Do nedavno se smatralo da je krvarenje sastavni deo savremenog terapijskog pristupa AKS, cena kojom se plaća poboljšanje ishoda ovog oboljenja. Krvareće komplikacije manje ili više nisu smatrane značajnim događajem ukoliko se stanje pacijenata moglo popraviti odgovarajućim terapijskim merama, prekidanjem antitrombozne terapije i, ukoliko je potrebno, transfuzijom krvi. Međutim, nedavno je pokazano da krvarenje značajno povećava rizik za nastanak neželjenih događaja, uključujući infarkt miokarda, šlog, trombozu stenta i smrtni ishod kod pacijenata sa AKS i onih podvrgnutih PKI. (29-34) Dokazano je da sa porastom težine krvarenja dolazi do povećanja kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta. (30)

Randomizovane studije koje su poredile antitrombozne lekove su pokazale da je smanjenje krvarećih događaja povezano sa poboljšanjem preživljavanja pacijenata. (35,36) Stoga je od posebnog značaja pri lečenju bolesnika sa AKS da se uspostavi balans između korisnog antiishemijskog efekta novih antitromboznih lekova i rizika od krvarenja pri njihovoj primeni. Ovakav razvoj događaja je pokazao da je potreban novi pristup za procenu rizika u početnoj fazi AKS, koji nalaže da se uzme u obzir ne samo rizik za ponavljanu ishemiju, već takođe i rizik za nastanak krvarenja pre svake konačne odluke o načinu lečenja pacijenta. Vodiči za lečenje bolesnika sa AKS i primenu PKI savetuju da se proceni rizik za krvarenje pre početka terapije. Na ovaj način se identifikuju pacijenti koji su u visokom riziku od krvarenja i koji stoga zahtevaju terapijski pristup koji nosi niži rizik od ove komplikacije. (37)

Definicije krvarenja

Za definisanje krvarenja u publikovanim studijama i registrima koristi se više različitih klasifikacija. (38-40) Za razliku od ishemijskih kliničkih događaja (srčana smrt, infarkt miokarda, tromboza stenta) za koje je postignuta opšta saglasnost u njihovom definisanju, (41,42) definicije krvarenja koje su u upotrebi značajno se međusobno razlikuju.

Aktuelne definicije krvarenja sadrže laboratorijska obeležja, kao što su pad vrednosti hemoglobina i hematokrita, i klinička obeležja koja obuhvataju potrebu za transfuzijom ili kliničkom intervencijom, tamponadu srca, hematome, kao i stepenovanje prema težini krvarenja. Svaka od definicija sadrži različite kombinacije ovih podataka rangirane prema težini u kategorije koje široko variraju od definicije do definicije. Nedostatak standardizacije u definisanju krvarenja otežava obavljanje kliničkih studija koje imaju za cilj upoređivanje bezbednosti pojedinih antitromboznih lekova, zbog toga što rezultati mogu značajno da se razlikuju zavisno od upotrebljene definicije krvarenja. Za opisivanje krvarenja koriste se različiti termini od studije do studije (ozbiljno, teško, katastrofalno, veliko, životno-ugrožavajuće itd), što može značajno da umanju doprinos kliničkih studija u proceni bezbednosti i efikasnosti interventnih vaskularnih procedura.

Klasifikacija krvarenja prema TIMI kriterijumima (Thrombolysis In Myocardial Infarction) se koristi približno 30 godina i najčešće je primenjivana klasifikacija u kliničkim kardiovaskularnim studijama. Kriterijumi za ovu definiciju krvarenja ustanovljeni su tokom ranih studija iz ciklusa TIMI sa ciljem definisanja i klasifikovanja velikih i malih hemoragijskih događaja kod bolesnika sa STAIM lečenih fibrinolitičkom terapijom. Originalna TIMI definicija, nastala u prvoj fazi TIMI programa, oslanja se pretežno na laboratorijske podatke bazirane na sniženju vrednosti hemoglobina ili hematokrita nakon korigovanja za efekte primenjene transfuzije krvi (1 jedinica primljene transfuzije krvi podrazumeva smanjenje nivoa hemoglobina za 1g/dL). (43) TIMI definicija krvarenja koristi 4 kategorije: veliko, malo, minimalno i odsustvo krvarenja. (43) Prema ovoj klasifikaciji veliko krvarenje je definisano kao intrakranijalno krvarenje ili bilo koje krvarenje udruženo sa padom koncentracije hemoglobina $>5\text{g/dL}$ ili padom hematokrita $>15\%$. Tokom II faze TIMI studija definicija je evoluirala i obuhvatila širi opseg krvarećih kategorija i događaja definišući svaku pojedinu kategoriju. (44-46) Kategorija velikog krvarenja je proširena i uključivala je smrt unutar 7 dana od hemoragije i tamponadu

srca. Najčešće zamke koje se mogu javiti pri upotrebi TIMI definicije su konstatovanje velikog krvarenja na osnovu pada hemoglobina bez klinički vidljivog krvarenja, kao i nepreciznost u pogledu vremena određivanja vrednosti hemoglobina što može dovesti do neodgovarajućih najviših i najnižih vrednosti zavisno od krvarenja, čineći nejasnim vreme krvarenja u odnosu na intervenciju. (47)

Druga klasifikacija krvarenja, prvi put opisana 1993 godine, koja je takođe korišćena u brojnim studijama tokom poslednje 2 decenije, koristi GUSTO kriterijume (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries). (48) GUSTO kriterijumi krvarenja su prvobitno korišćeni za utvrđivanje značajnog krvarenja pri primeni fibrinolitičke terapije za lečenje STAIM. Ova klasifikacija krvarenja takođe sadrži 4 kategorije: teško ili životno-ugrožavajuće, umereno, blago i odsustvo krvarenja, bazirane na težini kliničkog stanja pacijenta. GUSTO definicija se razlikuje od mnogih drugih definicija krvarenja po tome što ne uzima u obzir promene u hemoglobinu, niti vodi računa o broju jedinica primenjene transfuzije krvi. Pošto je rukovođena kliničkim parametrima, težina krvarenja prema GUSTO definiciji pokazala je dobru korelaciju sa rizikom od smrtnog ishoda. (49) Međutim, GUSTO definicija takođe ima ograničenja. Pored činjenice da je osmišljena tokom fibrinolitičke ere, procena stanja bolesnika predstavlja izazov zbog nedostatka objektivnih standardizovanih kriterijuma. Zbog ovoga ishodi mogu značajno da variraju zavisno od geografskih regiona, obzirom da odluka za intervenciju i primenu transfuzije zavisi od lokalne kliničke prakse, vizualizacionih metoda dijagnostike, dužine skladištenja krvi i drugih okolnosti. Stoga korišćenje ove definicije zahteva posebnu pažnju tokom čitavog procesa primene kako bi se omogućilo da podaci o ishodu budu jednobrazno sakupljeni i statistički analizirani iako potiču iz različitih i udaljenih regiona.

Nedavno sprovedene kliničke studije iz oblasti AKS i PKI koristile su definicije krvarenja koje su kombinovalе laboratorijska i klinička obeležja sa ciljem da se prevaziđu ograničenja TIMI i GUSTO definicija. Nekoliko studija je kombinovalo elemente iz TIMI i GUSTO definicija, (50,51) modifikovalo ove elemente, (35, 52-56) ili dodalo nova obeležja. (54,55,57,58) Studije CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), (52) REPLACE-2 (Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), (59) STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation), (56) HERO-2 (Hirulog and Early Reperfusion/Occlusion), (60) OASIS-5 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes), (35) PLATO (Platelet

Inhibition and Patient Outcomes), GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (34,61) i ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) su koristile različite definicije za veliko/teško i malo krvarenje. Definicije krvarenja ACUITY (57) i HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) (54) su identične i nastale su prilagođavanjem komponenata TIMI velikog i GUSTO teškog/umerenog krvarenja bitnih za bolesnike podvrgnute PCI.

Nova univerzalna definicija krvarenja za pacijente na antitromboznoj terapiji

Postojanje suštinskih razlika među mnogobrojnim definicijama krvarenja značajno otežava poređenje rezultata kliničkih studija koje ispituju rizik od krvarenja pri primeni novih antitromboznih lekova. Potreba za standardizovanom definicijom krvarenja okupila je 2008 godine predstavnike nezavisnih akademskih naučnih organizacija Evrope i Sjedinjenih Američkih Država, profesionalnih udruženja kardiologa, nacionalnih instituta za zdravlje, državnih agencija za hranu i lekove, farmaceutske industrije kao i nezavisne priznate stručnjake iz oblasti kardiologije u Akademski istraživački konzorcijum za krvarenje (Bleeding Academic Research Consortium - BARC) sa zadatkom da načine jedinstvenu definiciju krvarenja koja će se koristiti u kardiovaskularnim kliničkim studijama za pacijente koji primaju antitromboznu terapiju. Proces usaglašavanja predloga unutar BARC grupacije je trajao 2 godine, potom su usledile spoljašnje recenzije, posle kojih je postignut konsenzus oko jedinstvene definicije krvarenja koja je 2011 godine preporučena za korišćenje u kliničkim studijama i registrima. (47)

Nova BARC definicija krvarenja se sa više aspekata razlikuje od prethodnih definicija. Definicija će imati široku kliničku primenu koja obuhvata i primenu u kardiovaskularnim kliničkim studijama i registrima u kojima je krvarenje glavni cilj ispitivanja. Kod nje je izbegnuta subjektivna procena i korišćenje kvalitativnih termina kao „veliko“ (engl. major) ili „teško“ (engl. severe) krvarenje i umesto toga se koristi numerička nomenklatura. Krvareći događaji su prema težini stepenovani u 6 tipova (tip 0 do 5) što omogućava da se utvrdi krvarenje koje nije bilo obuhvaćeno ranijim definicijama. Potom, definicija uključuje specijalnu kategoriju za krvarenje povezano sa operacijom aorto-koronarnog premošćenja (engl. CABG-related bleeding) koja je označena kao tip 4 krvarenja.

1.5. Epidemiologija krvarenja u akutnom koronarnom sindromu

Pošto je dokazana tesna povezanost krvarenja sa kasnijim neželjenim kardiovaskularnim događajima, (29,30,34) pažnja kliničara se usmerila na faktore koji dopirnose nastanku krvarenja i metode koje treba primeniti da bi se izbeglo krvarenja kod bolesnika sa AKS. (62)

Učestalost hemoragijskih komplikacija varira od 1% do 10% kod bolesnika lečenih zbog AKS i onih podvrgnutih PKI. (62-64) Ovako širok raspon u učestalosti krvarećih događaja uslovljen je sa nekoliko faktora, uključujući razlike u karakteristikama pacijenata, primenjenoj terapiji i klasifikaciji korišćenoj za definisanje krvarenja. (47) Većina informacija o epidemiologiji krvarenja kod bolesnika sa AKS dobijena je putem randomizovanih kontrolisanih studija koje su ispitivale efikasnost i bezbednost različitih antitromboznih lekova, krvarenje je znatno ređe praćeno putem registarskih studija. Za razliku od randomizovanih kontrolisanih studija, registarske studije obično obuhvataju mnogo reprezentativniji uzorak bolesnika sa AKS, koji uključuje i bolesnike starije životne dobi sa mnogo više pridruženih oboljenja i pratećih komplikacija AKS, kod kojih je rizik od krvarenja veći nego kod bolesnika uključenih u randomizovane kliničke studije. Stoga je učestalost krvarenja dobijena putem registarskih studija uglavnom veća u odnosu na randomizovane kliničke studije.

Uprkos agresivnijoj interventnoj terapiji i agresivnijoj anti-tromboznoj terapiji tokom poslednjih nekoliko godina, nedavno objavljeni podaci iz registra GRACE govore o opadanju učestalosti krvarenja. (65) Iako su razlozi ove pojave nejasni, na pad učestalosti mogu da utiču faktori kliničke prakse, što se ne može objasniti faktorima rizika od strane bolesnika.

Rizik od krvarenja u posebnim grupama bolesnika

Uprkos varijacijama u učestalosti i definisanju krvarenja koje postoje među studijama, studije dosledno ističu da su starije životno doba, ženski pol, niža telesna težina, korišćenje invazivnih procedura, i bubrežna insuficijencija snažni prediktori krvarećih komplikacija u AKS i PKI.

Rastuće životno doba je snažan faktor rizika za krvarenje: u GRACE registru kod svih oblika AKS korigovani rizik za nastanak velikog krvarenja pre otpusta je povećan za oko 30%

po deceniji starosti (OR 1.28, 95 % CI 1.21-1.37). (34) Ovo se objašnjava činjenicom da sa starenjem, kolageni i amiloidni depoziti u tunici mediji arterija mogu dovesti do krтости i propustljivosti krvnih sudova koji imaju manju sposobnost konstrikciji i više su skloni krvarenju.

Žene sa AKS takođe imaju tendenciju da imaju veći rizik od krvarenja u odnosu na muškarce: u GRACE registru, žene su imale za 43% veću verovatnoću za nastanak velikog bolničkog krvarenja u poređenju sa muškarcima (korigovani OR 1.43, 95% CI 1.23-1.66). (34) Ovaj povećani rizik verovatno potiče od manje telesne građe i veličine krvnih sudova, smanjenog klirensa kreatinina (za datu telesnu težinu i kreatinin u serumu), veće zastupljenost komorbiditeta, većeg rizika od predoziranosti lekova, (66) i, možda, razlika u farmakološkom odgovoru na antitrombozne lekove u poređenju sa muškarcima. (67)

Bubrežna funkcija takođe igra važnu ulogu u riziku od krvarenja: u savremenim AKS registrima, procenjen rizik od velikog bolničkog krvarenja povećava se za oko 50% u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (OR 1.48, 95% CI 1.19-1.84). (34) Eikelboom i sar. su u naknadnoj analizi preko 34 000 pacijenata uključenih u studije AKS bez elevacije segmenta ST (NSTE-AKS) i praćenih do 12 meseci našli da je korigovani OR za velika krvarenja bio 1,4 (95% CI 1.3-1.6) za svakih 1.13 mg / dL (ili 100 μ mol/L) povećanja kreatinina na prijemu. U ovoj studiji serumski kreatinin i starost su dva najjača prediktora krvarenja. (29) Bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom su osetljiviji na prevelike doze antitromboznih lekova i takođe obično imaju difuzniju i odmakliju arterijsku bolest te zbog toga mogu biti izloženi većim rizicima kako od tromboze tako i od krvarenja.

Pored ovih kliničkih faktora, genetski faktori takođe predstavljaju predispoziciju za krvarenje: među pacijentima kod kojih se započinje terapija varfarina, nosioci varijante *2 i *3 gena za citohrom P450 (CYP) 2C9 i varijante na genu C1173T za subjedinicu 1 kompleksa epoksid reduktaze vitamina K zahtevaju niže doze i češće razvijaju vrednost INR-a >4 u poređenju sa bolesnicima koji nisu nosioci varijanti ovih gena. (68) Isto tako, kod bolesnika lečenih klopidogetrelom, varijanta gena CYP2C19*18 dovodi do viših nivoa aktivnog metabolita klopidogetrela, a povećana inhibicija trombocita je povezana sa povećanjem incidence krvarenja bez poboljšane efikasnosti. (69)

1.6. Uticaj krvarenja na prognozu kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

Klinički uticaj krvarenja dugo je zanemarivan zbog dostupnosti transfuzije krvi i sredstava za zaustavljanje krvarenja. Često se smatralo da je krvarenje samo jedan neprijatan događaj, koji povećava dužinu hospitalizacije i troškove lečenja, ali nema jasan uticaj na preživljavanje bolesnika. Tek nedavno je prepoznato da je veliko krvarenje povezano sa povećanjem kasnog mortaliteta, potencijalno poništavajući dugoročnu korist od lečenja AKS. (34,35,70,71).

U poređenju sa pacijentima koji nisu krvarili, pacijenti koji su iskusili krvarenje imaju veći rizik od smrtnog ishoda ne samo u ranom intrahospitalnom periodu već takođe i kasnije posle otpusta iz bolnice. (35,49,72) Jedno od objašnjenja za povezanost krvarenja sa nepovoljnim ishodima u rutinskoj praksi leži u činjenici da su dobro poznati prediktori krvarenja u velikoj meri i prediktori ishemijskih događaja. Moguće je da krvarenje predstavlja marker za povećan ishemijski rizik kao i doprinosni činilac za smrtni ishod u nekim slučajevima. Druga mogućnost je da krvarenje ima direktno štetne posledice i takođe pokreće niz adaptivnih promena, koje sa svoje strane dovode do nepovoljnog ishoda. Posledice krvarenja obuhvataju hipotenziju, anemiju i smanjeno dopremanje kiseonika tkivima. Eksperimentalni podaci ukazuju da se pad nivoa hemoglobina do 7 g/dL podnosi bez ishemije miokarda ukoliko ne postoji opstruktivna bolest koronarnih arterija. Anemija je sama po sebi povezana sa povećanim rizikom od neželjenih događaja u pacijenata sa AKS, ili podvrgnutih koronarnoj revaskularizaciji. (73-75) Međutim, mnogi pacijenti sa anemijom su ustvari primljeni sa anemijom pre nego što im je ordinirana bilo kakva antitrombozna terapija i nisu imali vidljivo krvarenje. Kod ovih pacijenata, prethodno postojanje anemije može da pogorša posledice naknadnog krvarenja, i svakako povećava verovatnoću primene transfuzije.

Prekid antitrombozne terapije u cilju smanjenja krvarenje može ponovo da uslovi nastanak AKS. (76,77) Ponovni povećan rizik za nastanak tromboze može da dovede do gomilanja novog trombotskog materijala. Nije moguće doneti opšte smernice za sprečavanje krvarenja. Lekari treba da procene odgovarajuće rizike vezane za tekuće krvarenja, smanjenje doze ili privremeni prekid antitromboznih lekova, kad god je to moguće, sa brzim nastavkom inicijalne antitrombozne terapije, u zavisnosti od poluživota i reverzibilnosti efekta kao i mogućnosti za lečenje krvarenja (npr. kompresibilno nasuprot nekompresibilnog mesta

krvarenja). Antitromboznu terapije treba, međutim, prekinuti ukoliko krvarenje dovodi do hipotenzije ili ako krvarenje ugrožava život ili ne može da se stavi pod kontrolu. Ovo bi trebalo da bude praćeno hemodinamskom potporom sa nadoknadom tečnosti i vazokonstriktornom terapijom, ako je potrebno. Sve ove akcije, međutim, dovode pacijenta u stanje povećanog rizika od rekurentne ishemije i infarkta. (78)

Transfuzija pune krvi ili izdvojenih eritrocita mogla bi da izgleda kao jednostavno i konačno rešenje za zbrinjavanje velikog krvarenje, pošto brzo kompenzuje gubitak volumena izazvanog krvarenjem, i zbog toga je indikovana kada je krvarenje povezano sa hemodinamskom nestabilnošću ili šokom. Međutim, kada je krvarenje manje teško i pri kome hemodinamski uslovi ostaju stabilni, efekat transfuzije na smrtnost je u najboljem slučaju neutralan. Čak kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima ili u starijih, transfuzije nemaju pozitivan uticaj na ishod. (79) Osim toga, uprkos masivnom krvarenju sa gubitkom hemoglobina >5 g/dL, transfuzija krvi je povezana sa povećanim mortalitetom, a gubitak krvi sa padom hematokrita do vrednosti od 25% može biti dobro tolerisan. (80) Postoje mnogi potencijalni mehanizmi štetnog dejstva transfuzije, uključujući aktivaciju i agregaciju trombocita kao i smanjenu sposobnost isporuke kiseonika i azot oksida tkivima. Generalno gledano, restriktivna primena transfuzije vodi ka smanjenju smrtnosti, manjoj učestalosti infarkta miokarda i srčane insuficijencije. Stoga, transfuzija krvi može pre da poveća nego da smanji rizik od neželjenih događaja u bolesnika sa AKS. (81) Isto tako, ne preporučuje se sveopšte liberalno korišćenje transfuzije krvi u cilju održanja prvobitnog nivoa hemoglobina u bolesnika sa koronarnom bolešću bez klinički jasnog krvarenja i sa hematokritom $>25\%$ ili hemoglobinom >8 g/dL. (82)

1.7. Krvarenje u perkutanoj koronarnoj intervenciji

Kod bolesnika koji se podvrgavaju PKI, približno polovina krvarećih događaja nastaje na mestu pristupa arteriji, a mogu da se kreću u rasponu od klinički beznačajnog potkožnog hematoma na mestu pristupa do fatalnog retroperitonealnog krvarenja. (31) Pored činjenice da krvarenja na mestu pristupa kao i van mesta pristupa deluju nepovoljno na ishod, čini se da krvarenje van mesta pristupa ima veći uticaj na mortalitet. (83) Takođe treba obratiti pažnju na udaljene

krvareće komplikacije, nevezane za samu proceduru, već prouzrokovane dugotrajnom primenom kombinovane antitrombotične terapije koju je potrebno uzimati posle implantacije stenta.

Učestalost krvarenja kod bolesnika podvrgnutih PKI varira zavisno od primenjene definicije krvarenja i kliničkih uslova pri izvođenju PKI, (31,81) sa najnižom učestalošću kod elektivne PKI (56) i najvećom učestalošću pri primarnoj PKI kod STAIM. (71) Kao što je ranije istaknuto, veliko krvarenje kod bolesnika sa AKS ne prouzrokuje samo povećanje mortaliteta, već je takođe povezano i sa povećanim rizikom od ishemijskih događaja.

Iako je radijalni pristup kod angiografije i PKI povezan sa skoro potpunim prestankom javljanja krvarenja na mestu pristupa, (84,85) neke retke komplikacije se i dalje javljaju. One mogu da se kreću od lokalnih površnih hematoma u podlaktici, nađenih u manje od 5% slučajeva, do krvarenja koje značajno komprimuje okolne strukture i sreće se kod <0,01% slučajeva. Korišćenje uređaja za hemostazu na mestu pristupa izgleda da nema veliki uticaj u prevenciji teških krvarenja. (86)

U prevenciji krvarenja kod bolesnika podvrgnutih PKI, značajno mesto zauzima izbor antitrombotičnih lekova, iako nije jedini faktor koga treba uzeti u obzir. Rizik od krvarenja zavisi od vrste i doziranja antitrombotičnih lekova koji se koriste pri izvođenju PKI. (33,35,56,59,87,88) Imajući u vidu uticaj predoziranja leka na krvarenje i njegovu interakciju sa životnim dobom bolesnika, polom i bubrežnom funkcijom, (66,67) treba obratiti pažnju na odgovarajuće doziranje, posebno kod bolesnika u visokom riziku od krvarenja, koji se lako prepoznaju na osnovu ovih jednostavnih kliničkih karakteristika (33,34,65,66) ili korišćenjem skorova rizika. (89,90)

1.8. Prevencija krvarenja u akutnom koronarnom sindromu i perkutanoj koronarnoj intervenciji

Primena adekvatne doze leka

Utvrđeno je da je primena prevelikih doza antitrombotičnih lekova povezana sa povećanim rizikom od masivnog krvarenja i bolničke smrti. (66,67) Stoga je u cilju smanjenja rizika od

krvarenja potrebno da se koriste minimalne efektivne doze lekova i vrši prilagođavanje doze telesnoj težini, životnom dobu i bubrežnoj funkciji svakog pojedinog pacijenta.

Fondaparinux, heparini niske molekulske težine, hirudin, argatroban, bivalirudin, i blokatori GP IIb/IIIa receptora se u velikoj meri eliminišu putem bubrega, i stoga ne bi trebalo da se koriste kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, definisanom kao klirens kreatinina <30 mL/min, ili ih treba primeniti u nižoj dozi. (66,67) Nefrakcionisani heparin je antikoagulans izbora u ovoj posebnoj situaciji, ali ne štiti potpuno od krvarećih komplikacija. Sa pogoršanjem bubrežne funkcije postepeno raste rizik od krvarenja sa nefrakcionisanim heparinom, sličan riziku koji je viđen sa heparinom niske molekulske težine. (91)

Nefrakcionisani heparin, heparini niske molekulske težine, intravenski direktni inhibitori trombina, TNK-tPA, i blokatori GP IIb/IIIa receptora zahtevaju pažljivo doziranje prilagođeno telesnoj težini. (33,59,72,91,92) Upotreba visokih udarnih doza i visokih doza održavanja klopidogetrela da bi se ubrzala efikasnost leka i nadvladao ostatak visoke reaktivnosti trombocita, posebno u okolnostima PKI, može biti korisna (delotvorno) u odnosu na klinički ishod, iako je u studiji CURRENT/OASIS 7 ovo viđeno samo u bolesnika sa obavljenom PKI, ali ne kada je studija analizirana sa svim bolesnicima upućenim na PKI (engl „intention-to-treat analysis“ – analiza prema nameri za sprovođenje terapije) (93) i dostignut je na račun povećanja velikog krvarenja.

Dužina primene antitrombozne terapije

U određivanju trajanja antitrombozne terapije važno je uvek da se uravnoteže rizici koji se odnose na krvarenja sa prednostima antitromboznog delovanja, i shodno tome usvoji najkraće moguće trajanje terapije. Kao primer, dvojna terapija aspirinom i klopidogetrelom se preporučuje u trajanju od 1 mesec posle ugradnje metalnog stenta kod stabilnih bolesnika, i u trajanju od 6 do 12 meseci nakon AKS (bez obzira na stent) i nakon implantacije stentova obloženih lekom (bez obzira na kliničku dijagnozu). Nastavak dvojne antitrombocitne terapije posle ovih vremenskih intervala treba pre smatrati izuzetkom nego pravilom. Do sada su publikovani podaci jedne randomizovane studija koja pokazuje da nema opasnosti od prekida klopidogetrela nakon 1 godine od ugradnje stenta obloženog lekom. (94) U toku je sprovođenje nekoliko randomizovanih studija koje upoređuju različito trajanje dvojne antitrombocitne terapije u ovim okolnostima.

Izbor lekova

Pri izboru antitrombozne terapije treba dati prednost antitromboznim lekovima za koje je u randomizovanim kliničkim studijama dokazano da u manjoj meri izazivaju krvarenje a imaju očuvanu antiishemijsku efikasnost, posebno onima kod kojih je smanjenje krvarenja bilo povezano sa smanjenjem mortaliteta ili poboljšanjem kliničkog ishoda. Ovo je slučaj sa fondaparinux-om u odnosu na enoksaparin u zbrinjavanju bolesnika sa NSTEMI-AKS. (35) U prospektivnoj randomizovanoj studiji HORIZONS-AMI, koja je uključila 3602 bolesnika sa STAIM upućenih na primarnu PCI, pokazano je da su bolesnici koji su primali bivalirudin znatno ređe ispoljili veliko krvarenje i neželjene kliničke događaje tokom prvih mesec dana u odnosu na bolesnike koji su primali nefrakcionisani heparin + blokatori GPIIb/IIIa receptora.(71) Takođe su korisni lekovi koji snižavaju učestalost krvarenja, a ne pokazuju smanjenu efikasnost. Ovo se odnosi na bivalirudin naspram nefrakcionisani heparin + GPIIb/IIIa blokatori u NSTEMI-AKS (72,95) i, eventualno, na enoksaparin naspram nefrakcionisani heparin kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj ili primarnoj angioplastici. (56)

Pri odlučivanju o izboru terapije od značaja je sagledavanje rizika za pojavu krvarenja i rizika za trombotske komplikacije kod svakog pojedinog bolesnika.

Prevenција gastrointestinalnog krvarenja

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja se povećava dva do tri puta čak i sa niskom dozom aspirina kao monoterapijom u poređenju sa placebo, a sve doze aspirina su povezane sa povećanim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja. (78) Rizik od gastroduodenalnog ulkusa kao komplikacije povezane sa uzimanjem aspirina je značajno povećan kod bolesnika starijih od 60 godina, bolesnika sa ozbiljnim komorbiditetima, kod istovremene primene nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL), sistemskih kortikosteroida, antikoagulantne terapije, ili drugih antitrombocitnih sredstava. Nema dokaza da primena nižih doza aspirina smanjuje njegovu efikasnost, ali postoji jasan dokaz da niže doze povećavaju bezbednost ovog leka. (93) Inhibitori protonске pumpe prikazuju visok učinak u smanjenju rekurentnog gastrointestinalnog krvarenja

kod bolesnika na hroničnoj terapiji aspirina koji imaju visok rizik za neželjene gastrointestinalne događaje, iako oni nisu efikasni u sprečavanju krvarenja iz donjih partija gastrointestinalnog trakta.(96) Stoga se kod bolesnika sa visokim rizikom od gastrointestinalnog krvarenja, koji su na dugotrajnoj terapiji malim dozama aspirina, preporučuje dodavanje inhibitora protonske pumpe u cilju smanjenja gastrointestinalnog krvarenja. (97) S druge strane, postoji farmakološka interakcija između omeprazola i klopidogrela, (98) koja je prema nekim zapažanjima povezana sa povećanom učestalošću kardiovaskularnih događaja. Međutim, u naučnim krugovima se još uvek ne smatra da je ova interakcija klinički značajna, pošto nije pokazala da ima uticaj na kliničke ishode u jednoj prospektivnoj randomizovanoj studiji (99) ili u drugim velikim observacionim kohortama. (100,101) Inhibitori protonske pumpe još nisu uvedeni među potrebne lekove u zvaničnim preporukama za AKS i PKI. Umesto toga, nedavno konsenzus dokument o uporednoj primeni inhibitora protonske pumpe i tienopiridina ističe da su inhibitori protonske pumpe pogodni za primenu kod pacijenata koji imaju faktore rizika za gastrointestinalno krvarenje a zahtevaju antitrombocitnu terapiju, (102) kao što su pacijenti sa podacima o prethodnom krvarenju iz gornjih partija gastro-intestinalnog trakta, odmakle životne dobi; istovremena upotreba varfarina, steroida ili NSAIL; ili infekcija sa H. pylori.

Prevenција krvarenja na mestu pristupa

Konstruisani su brojni uređaji sa ciljem da se postigne efikasna hemostaza neposredno po završetku postupka PKI obavljenog femoralnim pristupom, ali to nije pomoglo da se spreči pojava velikih krvarenja na mestu pristupa ili poboljšaju klinički ishodi.(86) Postoje jasne činjenice koje ukazuju da manja veličina arterijskog uvodnika, blagovremeno uklanjanje arterijskog uvodnika, i korišćenje radijalnog (umesto femoralnog) arterijskog pristupa za PKI dovode do jasnog smanjenja učestalosti krvarenja posle PKI. Korišćenje radijalnog pristupa nasuprot femoralnom pristupu za angiografiju i PKI pokazuje značajnu efikasnost u prevenciji krvarenja na mestu pristupa (84,85): zbirni rezultati iz 17 randomizovanih studija pokazuju smanjenje komplikacija na ulaznom mestu za 78% pri korišćenju radijalnog pristupa.(84)

Bolesnici na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji

Bolesnici koji primaju dugotrajnu trojnu antitromboznu terapiju koja sadrži oralni antikoagulans (uveden zbog atrijalne fibrilacije, venske tromboze, plućne embolije, mehaničke valvule), (103) aspirin i tienopiridine nalaze se u povećanom riziku od krvarenja. Kod ovih bolesnika treba nastojati da se svede na najmanju meru istovremena upotreba ovih lekova, te stoga treba dati prednost metalnim stentovima nad stentovima obloženim lekom da bi se omogućio bezbedan rani prekid terapije klopidogetrela. Izbor antitrombozne terapije posle PKI u ovakvim slučajevima verovatno bi trebalo da se zasniva na individualnim karakteristikama pacijenta, pošto retrospektivne analize ukazuju da trojna terapija pruža najbolji odnos između koristi i rizika, pod uslovom da se dodatna terapija klopidogetrela sprovodi što je moguće kraće. (101)

Ukoliko je pacijent posle PKI u visokom riziku od tromboembolijskih događaja koji zahtevaju oralne antikoagulanse (npr. zbog veštačke mitralne valvule, nedavne venske tromboze ili atrijalne fibrilacije sa visokim rizikom za nastanak šloga), treba primeniti trojnu oralnu antitromboznu terapiju (aspirin + klopidogetrel + oralni antikoagulansi) sve dok klopidogetrel ne može biti bezbedno prekinut. Čim se smanji rizik od tromboze stenta, treba razmotriti nastavak terapije samo sa oralnim antikoagulantima, (104) iako nedostaju savremene studije o ovoj važnoj temi. Stoga treba nastojati da se tokom PKI u ovih bolesnika koriste metalni stentovi, jer to omogućava prekidanje klopidogetrela nakon 4 nedelje.

U bolesnika sa nižim tromboembolijskim rizikom kod kojih antikoagulantna terapija nije obavezna (npr. atrijalna fibrilacija sa niskim rizikom za nastanak šloga) – pogotovo ako imaju povećan rizik za krvarenje (npr. životno doba >75 godina, težak poremećaj bubrežne funkcije, nedavno gastrointestinalno krvarenje, prethodni šlog, nekontrolisana hipertenzija) – lekari mogu razmotriti korišćenje dvojne antitrombocitne terapije za vreme od nekoliko nedelja posle PKI pre ponovnog uvođenja oralnog antikoagulantnog leka i prekida jednog oralnog antitrombocitnog leka, ili održavanja dvojne antitrombocitne terapije u dugom vremenskom periodu (104) kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom koji se smatraju nepodobnim za antagoniste vitamina K. (104) Za dugotrajnu primenu, kada se smanji potreba za klopidogetrelom, radije se preporučuje primena samo antagonista vitamina K nego kombinacija antagonista vitamina K + aspirin. (104,105)

Kod bolesnika na hroničnoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji koji razviju AKS, treba razmotriti dodavanje antitrombocitne terapije. Optimalno trajanje trojne antitrombozne terapije kod ovih bolesnika je nepoznato, ali ga u cilju smanjenja rizika od krvarenja treba svesti na najmanju meru, posebno kod bolesnika koji se ne podvrgavaju postavljanji stenta. (78)

1.9. Lečenje krvarenja u akutnom koronarnom sindromu

Kao što je navedeno u preporukama ESC,(26) krvarenje se može zbrinuti na jednostavan način. Ponekad ovo zbrinjavanje zahteva delimično ili potpuno prekidanje antitrombozne terapije, pa čak i primenu specifičnih lekova i mera sa antagonističkim dejstvom. Kod bolesnika kod kojih je implantiran stent i kod kojih je indikovana dvojna antitrombocitna terapija, izostavljanjem jednog ili oba antitrombocitna leka pacijent se izlaže značajnom riziku od tromboze stenta. Iz tog razloga treba odmeriti korist od prekida terapije nasuprot riziku od tromboze stenta, a prekid terapije treba uvek smatrati kao privremenu meru. (78) Kad god je moguće, oralna antikoagulantna terapija mora biti ponovo uvedena posle prestanka krvarenja.

Opšti principi zbrinjavanja krvarenja

Krvarenje kod bolesnika sa AKS može nastati zbog same interventne procedure ili kao neželjeno dejstvo antitrombozne terapije. Manja krvarenja obično ne zahtevaju lekarski nadzor tokom akutne faze. Međutim, dokazano je da manje krvarenje može navesti bolesnika da posle otpusta iz bolnice prekine antitrombocitnu terapiju, što može da izazove ponovljeni ishemijski događaj.(61,106-108) Bolesnike sa značajnim ili velikim krvarenje tokom AKS treba pažljivo pratiti, poželjno u jedinici intenzivne nege ili koronarnoj jedinici, a kod hemodinamski nestabilnih bolesnika (uključujući bolesnike kod kojih je teško krvarenje u toku) treba razmotriti primenu transfuzije krvi, uz nastavak primene antitrombocitne terapije. Prekid antitrombozne terapije može biti udružen sa rekurentnim ishemijskim događajima. Inhibitori protonske pumpe treba da budu prioritetni lekovi za terapiju i profilaksu gastrointestinalnih lezija povezanih sa korišćenjem aspirina. (97,102,108) Ovim pristupom uz dodatni lokalni endoskopski tretman

može da se kontroliše gastrointestinalno krvarenje i izbegne prekid antitrombocitne terapije, o čemu se odlučuje na strogo individualnoj osnovi. (97)

Zbrinjavanje krvarenja u specifičnim situacijama

Zbrinjavanje krvarećih komplikacija u posebnim situacijama može se sažeti u sledećim tačkama:

- Malo krvarenje bi trebalo zbrinjavati bez prekida antitrombocitne terapije (klasa I, nivo dokaza C).
- Veliko krvarenje zahteva prekid i/ili neutralizaciju kako antikoagulantne tako i antitrombocitne terapije, osim ako se krvarenje može adekvatno kontrolisati specifičnim intervencijama za zaustavljanje krvarenja (klasa I, nivo dokaza C).
- Transfuzija krvi može da ima štetne efekte na ishod i stoga je treba individualno razmatrati, ali se treba uzdržati od njene primene kod bolesnika koji su hemodinamski stabilni bez vidljivog izvora krvarenja sa hematokritom preko 25% ili nivoom hemoglobina >8 g/dL (klasa I, nivo dokaza C). (78)

1.10. Značaj jedinstvene definicije krvarenja za buduća klinička istraživanja

U izveštajima svih randomizovanih i registarskih studija koje su ispitivale bolesnike sa AKS i one lečene metodom PKI postoji saglasnost da krvareće komplikacije povećavaju kako kratkoročni tako i dugoročni mortalitet. Takođe je pokazano da, uz savremeni terapijski pristup, prevencija velikih krvarećih događaja može da predstavlja značajan korak u poboljšanju ishoda bolesnika sa AKS. U cilju smanjenja rizika od krvarenja ispituje se efikasnost i bezbednost novih antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova i interventnih procedura putem randomizovanih kliničkih i registarskih studija. Tokom sprovođenja studija sistematski se identifikuju krvareći događaji kao najvažniji konačni ishodi. Saznanja dobijena na ovaj način ulaze potom u sastav preporuka za lečenje blesnika sa AKS. (109)

Među studijama o AKS postoje značajne razlike u zastupljenosti velikog krvarenja, kao i razlike u veličini rizika od smrtnog ishoda i MACE-a zbog krvarenja. Ovo je uslovljeno sa

nekoliko faktora koji obuhvataju razlike u karakteristikama bolesnika, primenjenoj terapiji, i razlike u klasifikaciji korišćenoj za definisanje krvarenja. (47) Zbog potrebe za standardizovanom definicijom krvarenja, posle usaglašavanja predloga unutar BARC grupacije postignut je konsenzus oko definicije krvarenja koja je 2011 godine preporučena za korišćenje u kliničkim studijama i registrima (47).

Posle donošenja nove jedinstvene BARC definicije krvarenja, od koje se očekuje da bude široko prihvaćena u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi, potrebno je da se njena vrednost potvrdi kroz primenu na već postojećim podacima o krvarenju ili podacima sakupljenim od strane posebno dizajniranih budućih studija. Ndrepepa i saradnici su nedavno objavili studiju (110) koja je ispitivala prognoznu vrednost krvarećih događaja prema BARC klasifikaciji kod pacijenata sa različitim oblicima koronarne bolesti lečenih metodom PKI, od stabilne angine do NSTEMI-AKS, izuzev pacijenata sa STAMI. Oni su potvrdili vrednost nove BARC definicije krvarenja poredeći je sa TIMI i REPLACE-2 skalama.

Prognozna vrednost BARC klasifikacije krvarenja nije ispitivana kod pacijenata sa STAMI u razvoju upućenih na primarnu PKI, koji primaju veći broj i veće doze antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova i zbog toga su u većem riziku od krvarenja u poređenju sa pacijentima koji imaju druge oblike koronarne bolesti. Ova disertacija je posvećena ispitivanju uticaja krvarenja procenjenog prema BARC klasifikaciji na prognozu neselektovane populacije pacijenata sa STAMI lečenih metodom primarne PKI.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj studije je da se kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom primarne PKI:

1. Proceni učestalost intrahospitalnog krvarenja prema novoj konsenzusom donetoj univerzalnoj BARC definiciji na osnovu detaljno prospektivno sakupljenih podataka o krvarećim događajima
2. Odrede prediktori krvarenja među demografskim, kliničkim i proceduralnim karakteristikama pacijenata
3. Utvrdi 30-dnevni i 1-godišnji rizik od smrtnog ishoda i drugih neželjenih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u zavisnosti od stepena krvarenja prema BARC definiciji
4. Uporede rizici od smrti i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja između pacijenata bez krvarenja i onih sa krvarenjem definisanim prema različitim skalama: BARC, TIMI, GUSTO
5. Uporedi rizik od smrtnog ishoda zbog krvarenja vezanog za mesto punkcije u odnosu na krvarenje van mesta punkcije
6. Uporede uticaji intrahospitalnog krvarenja i intrahospitalnih trombotskih događaja na 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet

3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE

Ispitivana populacija i podaci o bolesnicima

Studija je obuhvatila neselektovanu populaciju od 1808 konsekutivnih bolesnika sa STAIM, primljenih u periodu od avgusta 2009 do januara 2011 godine u Urgentni centar i upućenih u salu za kateterizaciju srca Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije u Beogradu radi lečenja metodom primarne PKI. Podaci o bolesnicima sakupljeni su prospektivno i uneti u jedinstvenu elektronsku bazu podataka koja je sadržavala sledeće grupe podataka:

1. Podaci o intrahospitalnom krvarenju (vreme nastanka, lokalizacija, stepen težine krvarenja prema definicijama BARC, TIMI i GUSTO)
2. Demografske karakteristike bolesnika (godine života, pol, telesna težina)
3. Prethodna obolenja (dijabetes melitus, hipertenzija, hiperholesterolemija, prethodni infarkt miokarda, prethodna PCI, prethodno aorto-koronarno premošćenje, prethodni šlog)
4. Kliničko stanje pri prijemu (klasa po Killipu, prisustvo kardiogenog šoka, vrednost ejekcione frakcije, vrednost kreatinina u serumu, vrednost enzima kreatinkinaze, prisustvo anemije, broj leukocita i broj trombocita u perifernoj krvi)
5. Proceduralne karakteristike (vreme trajanja koronarografije, primena primarne PKI, implantacija stenta, primena GPI, broj implantiranih stentova po pacijentu, ukupna dužina stentova, koronarna arterija zahvaćena infarktnom lezijom, primena intraaortne balon pumpe)
6. Ishod bolesti u 1-godišnjem periodu praćenja (smrt i glavni neželjeni kardijalni događaji)

Definicije korišćene u studiji

Definicija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STAIM) je podrazumevala postojanje bola ili nelagodnosti u grudima kao ekvivalenta bola u trajanju od najmanje 20 min koji je pripisan ishemiji miokarda, praćen perzistentnom elevacijom segmenta ST ≥ 1 mm u \geq dva konsektivna (uzastopna) ekstremitetna odvoda ili ≥ 2 mm u prekordijalnim odvodima, ili slikom infarkta zadnjeg zida miokarda sa ST depresijom od ≥ 1 mm u \geq dva konsektivna prekordijalna odvoda. (111)

Klasifikacija po Killip-u je načinjena kod svih bolesnika pri prijemu. Ovom klasifikacijom se procenjuje srčana insuficijencija kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda na osnovu prisustva ili odsustva prostih kliničkih parametara koji ukazuju na poremećaj funkcije leve komore. (112) Bolesnici u klasi I ne pokazuju znake srčane insuficijencije. Kod bolesnika u klasi II postoje znaci blage srčane insuficijencije – kasnoinspirijumski pukoti nad plućima, do $\frac{1}{2}$ plućnih polja i/ili ritam u tri vremena, a bolesnici u klasi III imaju znake edema pluća. U klasi IV su bolesnici sa znacima kardiogenog šoka.

Kardiogeni šok je definisan kao stanje kod koga je sistolni krvni pritisak <90 mmHg u trajanju barem 30 min ili kada je potrebna primena inotropnih lekova za održavanje sistolnog krvnog pritiska iznad 90 mmHg. (113)

Bubrežna insuficijencija je definisana kao klirens kreatinina < 60 ml/min. (114)

Klirens kreatinina je računat prema Cockroft-Gault formuli. (115)

Anemija je definisana prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije kao vrednost hemoglobina <130 g/L za muškarce i <120 g/L za žene. (116)

Klasifikacija krvarenja po BARC-u je rekonstruisana na osnovu detaljnih kliničkih podataka bolesnika sa intrahospitalnim krvarenjem. Prospektivno sakupljeni podaci o krvarenju su ponovo pregledani da bi se utvrdilo kojoj kategoriji po BARC-u pripadaju. Definicija po BARC-u sadrži 6 tipova krvarenja koji su hijerarhijski definisani od tipa 0 koji označava odsustvo krvarenja do tipa 5 koji označava fatalno krvarenja, (47) (**Tabela I** – Tipovi krvarenja po BARC-u).

Tabela I. Definicija krvarenja prema BARC kriterijumima

Tip 0	Bez krvarenja
Tip 1	Krvarenje koje ne zahteva intervenciju i zbog koga pacijentu nije potreban pregled, ispitivanje, hospitalizacija ili lečenje, može uključivati periode prekida medikamentne terapije od strane pacijenta bez konsultacije medicinskog osoblja
Tip 2	Bilo koje vidljivo krvarenje koje zahteva medicinsku intervenciju koja nije hirurška ili krvarenje zbog koga pacijent mora biti hospitalizovan ili detaljno nadgledan od strane medicinskog osoblja
Tip 3	
Tip 3a	Vidljivo krvarenje sa padom hemoglobina od 3 do <5 g/dl (ukoliko je pad hemoglobina povezan sa krvarenjem), primena transfuzije zbog vidljivog krvarenja
Tip 3b	Vidljivo krvarenje sa padom hemoglobina ≥ 5 g/dl (ukoliko je pad hemoglobina povezan sa krvarenjem), tamponada srca, krvarenje koje zahteva hiruršku intervenciju, krvarenje koje zahteva primenu vazokativnih supstanci
Tip 3c	Intrakranijalna hemoragija (ne uključuje mikro krvarenja ili hemoragijsku transformaciju, ali uključuje intraspinalno krvarenje), intraokularno krvarenje koje izaziva smetnje sa vidom, subkategorije koje su potvrđene autopsijom ili vizuelizacionim metodama ili lumbalnom punkcijom
Tip 4	Krvarenje povezano sa operacijom premošćenja koronarnih arterija
Tip 5	Fatalno krvarenje
Tip 5a	Verovatno fatalno krvarenje, bez potvrde učinjene autopsijom ili vizuelizacionim tehnikama, ali klinički suspektno
Tip 5b	Potvrđeno fatalno krvarenje, vidljivo krvarenje, ili potvrđeno autopsijom ili vizuelizacionim tehnikama

U ovoj studiji BARC tip 0 (nema evidentnog krvarenja) i BARC tip 1 krvarenja (pacijenti ne zahtevaju posebnu medicinsku pažnju zbog krvarenja) analizirani su zajedno. U studiji nisu razmatrani pacijenti sa krvarenjem BARC tip 4 (krvarenje u vezi sa operacijom aorto-koronarnog premošćenja) zbog toga što je ova operacija uglavnom rađena ≥ 4 sedmice posle akutne faze STAIM.

Svi slučajevi intrahospitalnog krvarenja takođe su procenjeni prema TIMI i GUSTO klasifikacijama. (43,48) Definicije TIMI i GUSTO krvarenja prikazane su na **Tabelama II i III**.

Glavni neželjeni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji (MACE – major adverse cardiac and cerebrovascular events) su definisani kao skup smrtnog ishoda, reinfarkta, ponovne revaskularizacije ciljne arterije zbog ishemije i moždanog udara.

Tabela II. Klasifikacija krvarenja prema TIMI kriterijumima

Veliko	Intrakranijalno krvarenje ili pad koncentracije hemoglobina ≥ 5 g/dl ili apsolutni pad hematokrita $\geq 15\%$
Malo	Vidljiv gubitak krvi: pad koncentracije hemoglobina ≥ 3 g/dl ili pad hematokrita $\geq 10\%$ Gubitak krvi koji nije vidljiv: pad koncentracije hemoglobina ≥ 4 g/dl ili pad hematokrita $\geq 12\%$
Minimalno	Bilo koji vidljiv znak krvarenja (uključujući vizuelizacione metode) koje je povezano sa padom koncentracije hemoglobina < 3 g/dl ili padom hematokrita $< 9\%$

Reinfarkt miokarda (re-MI) je definisan korišćenjem standardnih kriterijuma za infarkt miokarda sa i bez zupca Q. U toku prvih 48 sati, re-MI je definisan kao klinički događaj udružen sa re-elevacijom segmenta ST. Posle ≥ 48 sati od primarne PKI, re-MI sa i bez zupca Q je definisan kao klinički događaj sa povećanjem MB frakcije kreatin kinaze (CK-MB) barem 2 puta u odnosu na prethodnu vrednost sa ili bez pojave novog patološkog zupca Q u ≥ 2 susedna odvoda. (41)

Ponovna revaskularizacija ciljne odnosno infarktne arterije (TVR - target vessel revascularisation) zbog ishemije je definisana kao bilo koja ponovna perkutana intervencija ili hirurško premošćenje bilo kog segmenta ranije tretiranog koronarnog krvnog suda (proksimalno i distalno od ciljne lezije, uključujući grane iznad i ispod lezije kao i samu ciljnu leziju). (41)

Tromboza stenta je klasifikovana prema definiciji Academic Research Consortium (Akademska Istraživačko Udruženje) kao definitivna ili moguća. Rana tromboza stenta obuhvata akutnu trombozu (unutar prva 24 sata) i subakutnu trombozu (>24 sata do 30 dana). (41) U ovoj studiji intrahospitalna tromboza stenta je obuhvatila akutnu i subakutnu trombozu.

Trombotski intrahospitalni događaji u ovoj studiji su obuhvatili reinfarkt miokarda, ponovnu revaskularizaciju ciljne arterije zbog ishemije, ranu trombozu stenta i rani ishemijski moždani udar.

Krvarenje na mestu pristupa u ovoj studiji je definisano kao svako krvarenje za koje je utvrđeno da nastaje samo na mestu pristupa ili punkcije ili je locirano retroperitonealno.

Krvarenje izvan mesta pristupa je definisano kao krvarenje koje nije ograničeno samo na mesto pristupa. Bolesnici sa ovom vrstom krvarenja dalje se dele na 3 podgrupe: bolesnici sa prisustvom krvarenja na mestu pristupa i van mesta pristupa, bolesnici sa krvarenjem samo van mesta pristupa i oni bolesnici kod kojih nije moguće utvrditi izvor krvarenja.

Tabela III. Klasifikacija krvarenja prema GUSTO kriterijumima

Teško ili životno-ugrožavajuće	Intrakranijalno krvarenje ili krvarenje koje prouzrokuje hemodinamsku nestabilnost i zahteva intervenciju
Umereno	Krvarenje koje zahteva primenu transfuzije ali ne dovodi do hemodinamske nestabilnosti
Blago	Krvarenje koje ne ispunjava kriterijume bilo teškog ili umerenog krvarenja

Postupak pri izvođenju primarne perkutane koronarne intervencije i prateća antitrombozna terapija

Svi pacijenti sa STAIM primljeni unutar 12 sati od početka bola u grudima, ili 24 sata od početka bola ukoliko su i dalje postojali znaci perzistentne ishemije (bol i elevacija segmenta ST koja se održava), podvrgnuti su hitnoj koronarnoj angiografiji korišćenjem standardnih perkutanih tehnika sa pristupom putem femoralne ili radijalne arterije, posle koje je usledila primarna PKI (angioplastika ili implantacija stenta u koronarnu arteriju), operacija aortokoronarnog premošćenja ili medikamentna terapija.

Nefrakcionisani heparin je primenjen kao intravenski bolus u dozi od 100 IU po kilogramu telesne težine ili 50-60 IU/kg ukoliko su primenjeni inhibitori glikoproteinskih receptora IIb/IIIa (GPI) na trombocitima. (113) Pre početka intervencije kod svih pacijenata je primenjen aspirin u dozi od 300 mg oralno, nastavljeno sa dozom od 100-300 mg oralno prvih 30 dana, a potom 100 mg dnevno kao trajna terapijska doza. Klopidoogrel je primenjen kao udarna doza od 600 mg pre uvođenja koronarnog katetera, a nastavljeno sa 75 mg dnevno tokom godinu dana posle intervencije. Odluku o primeni GPI tokom primarne PKI donosio je interventni kardiolog prema sopstvenoj proceni. (117) Od lekova iz grupe GPI korišćen je jedino tirofiban,

primenjen kao intravenski bolus u dozi od 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ praćen infuzijom od 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, korigovano za stepen bubrežnog oštećenja, i nastavljeno tokom sledećih 24 sata. (117)

Praćenje bolesnika upućenih na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju

Kod svih bolesnika sa STAIM upućenih na primarnu PKI praćen je ukupni mortalitet i drugi glavni kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji (reinfarkt, ponovna revaskularizacija infarktne arterije i moždani udar) u prvih 30 dana i u toku prve godine posle primarne PKI. Podaci o ishodu kod bolesnika posle otpusta sa klinike dobijeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju ili telefonskim putem. Praćenje mortaliteta ostvareno je kod svih 100% bolesnika, pošto nam je omogućen uvid u podatke Nacionalnog instituta za zaštitu zdravlja Srbije. Praćenje drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja ostvareno je kod 94% bolesnika.

Statistička analiza

Analizirani su svi pacijenti sa STAIM upućeni na primarnu PKI kojima je načinjena hitna koronarna angiografija, bez obzira da li je bila ili nije bila praćena angioplastikom, tj sprovedena je tzv. „analiza prema nameri za sprovođenje određene terapije“ (engl. „intention to treat analysis“).

Pacijenti su grupisani prema stepenu težine krvarenja određenog definicijom po BARC-u (tip 0+1, tip 2, tip 3a, tip 3b, tip 3c, tip5a i tip 5b).

U odnosu na tip krvarenja prema BARC klasifikaciji, analizirane su demografske, kliničke i proceduralne karakteristike pacijenata upućenih na primarnu PKI.

Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom su prikazana kao aritmetička sredina i standardna devijacija (SD), a obeležja koja nisu imala normalnu raspodelu prikazana su kao medijana i odnos između kvartila. Kategorijska obeležja prikazana su kao apsolutna učestalost i procentualne vrednosti. Kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom testirana su pomoću Studentovog t testa, a kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu testirane su pomoću Wilcoxon-ovog

testa sume rangova i Kruskal-Wallis-ovog testa. Za testiranje kategorijskih obeležja korišćen je χ^2 test.

Prediktori krvarenja definisanog kao BARC klasa ≥ 2 i BARC klasa ≥ 3 utvrđeni su putem multivarijantne logističke regresione analize.

Posle isključenja bolesnika sa tipom 5 krvarenja po BARC-u (fatalno krvarenje), izvršena je statistička analiza u cilju procene ranog i poznog rizika od smrtnog ishoda kod bolesnika sa intrahospitalim krvarenjem koje nije u vezi sa by-pass operacijom, rangiranog od tipa 2 po BARC-u do tipa 3b po BARC-u. Krvarenje tip 3c po BARC-u (intrakranijalno) postojalo je samo kod 2 bolesnika i isključeno je iz statističke analize. Shodno ovome, za procenu rizika od smrtnog ishoda i MACE-a u zavisnosti od stepena krvarenja po BARC-u korišćena je baza od 1803 bolesnika sa STEMI upućenih na primarnu PCI.

Testiranje učestalosti smrtnog ishoda i MACE-a kod bolesnika sa različitim stepenom krvarenja po BARC-u, kumulativno za 1 godinu i unutar dva odvojena vremenska intervala (unutar 30 dana i između 30 dana i 1 godine) vršeno je putem χ^2 testa za trend. Kaplan-Meierova analiza je korišćena za ilustraciju 1-godišnjeg preživljavanja pacijenata sa različitim stepenom težine krvarenja. Poređenje krivih preživljavanja vršeno je pomoću logrank testa.

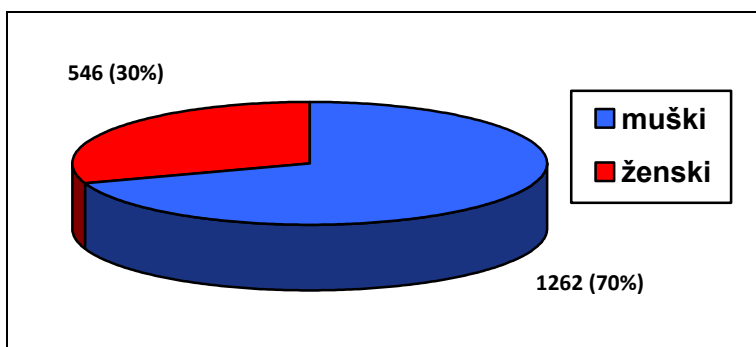
Univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza je upotrebljena za testiranje povezanosti težine krvarenja po BARC-u i 30-dnevnog mortaliteta, mortaliteta između 30 dana i 1 godine, i 1-godišnjeg mortaliteta. Uporedili smo korigovani mortalitet i MACE pacijenata koji nisu krvarili (BARC tip 0+1) sa mortalitetom i MACE-om pacijenata koji su ispoljili različite stepene krvarenja (BARC tip 2, tip 3a i tip 3b). Mortalitet i MACE zbog krvarenja korigovani su za sledeće faktore rizika: životna dob, pol i telesna težina; dijabetes melitus, hipertenzija i hiperholesterolemija; prethodni infarkt miokarda, prethodni PKI, prethodno aortokoronarno premošćenje, prethodni šlog, sadašnje pušenje, srčana insuficijencija, bubrežna insuficijencija, anemija na prijemu, povišen broj leukocita na prijemu, trombocitopenija na prijemu. Prediktivna vrednost multivarijantnih modela sa i bez krvarećih komplikacija je određivana pomoću analize ROC (receiver operating characteristic) krivih. Iste varijable koje su korišćene u Cox-ovom regresionom modelu u cilju utvrđivanja povezanosti krvarećih komplikacija i ishoda su korišćene za formiranje modela korigovanih ROC krivih.

Sve statističke analize su urađene koristeći programe IBM SPSS statistics V. 19.1, STATA V. 11. 2 i MedCalc V 12.5.0.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

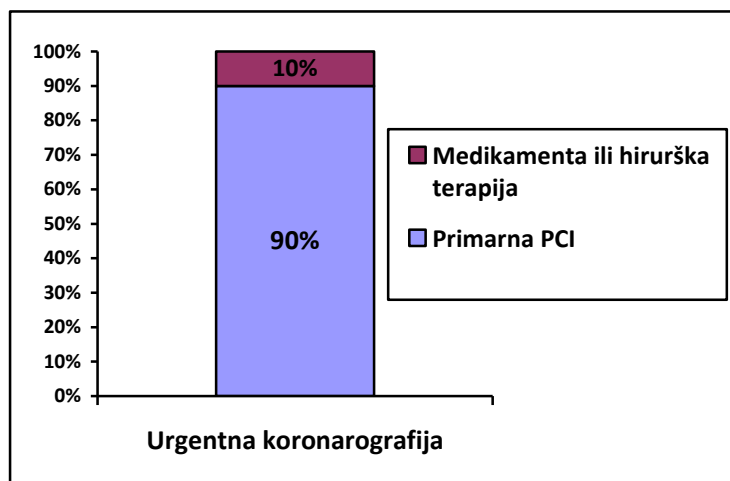
4.1. Karakteristike ispitivane populacije bolesnika

U ovu studiju je uključeno ukupno 1808 bolesnika sa STAIM koji su podvrgnuti hitnoj koronarnoj angiografiji. Udeo ženskog pola je iznosio 30.2% (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. Struktura prema polu pacijenata upućenih na primarnu PCI

Posle načinjene hitne koronarografije, 1628 bolesnika (90.0%) je lečeno metodom primarne PCI. Ostalih 180 (10%) je lečeno medikamentnom terapijom ili hirurški (aortokoronarno premošćenje) (**Grafikon 2**).



Grafikon 2. Lečenje bolesnika posle načinjene hitne koronarografije

Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika prikazane su na **Tabeli 1.** Prosečna starost bolesnika je bila 60 godina. Najčešće prisutni faktori rizika bili su hipertenzija i pušenje, kod više od 50% bolesnika sa STAIM upućenih na primarnu PCI. Srčana insuficijencija je bila zastupljena kod 23.1% bolesnika.

Tabela 1. Osnovne karakteristike bolesnika sa STAIM podvrgnutih primarnoj PCI

Osnovne karakteristike bolesnika	Vrednost
Demografske karakteristike	
Godine starosti, srednja vrednosti \pm SD	60.41 \pm 12.02
Ženski pol, %	30.2
Telesna težina, kg, srednja vrednost \pm SD	81.34 \pm 14.87
Prethodna oboljenja i faktori rizika	
Dijabetes melitus, %	22.8
Hipertenzija, %	59.9
Hiperholesterolemija, %	40.1
Sadašnje pušenje, %	52.7
Prethodni infarkt, %	15.3
Prethodna PCI, %	7.6
Prethodno aorto-koronarno premošćenje, %	1.4
Prethodni šlog, %	5.4
Karakteristike bolesnika pri prijemu	
Killip klasa II-IV, %	23.1
Kardiogeni šok, %	6.3
Ejekciona frakcija, %, srednja vrednost \pm SD	48.42 \pm 11.17
Serumski kreatinin, μ mol/l, srednja vrednosti \pm SD	85.78 \pm 46.74
Kreatin kinaza, U/l, srednja vrednosti \pm SD	2297.28 \pm 2206.55
Anemija pri prijemu, %	12.4
Broj Le, x1000/mm ³ , srednja vrednost \pm SD	11.87 \pm 3.64
Broj trombocita, x1000/mm ³ , srednja vrednost \pm SD	229.08 \pm 66.06

Osnovne proceduralne karakteristike bolesnika prikazane su na **Tabeli 2.** Od ukupnog broja bolesnika sa STAIM, stent je implantiran kod 1496 (82.7%), a njih 137 (7.2%) je lečeno dilatacijom koronarne arterije pomoću balona (balon-angioplastika). Metalni stent je ugrađen kod 1268 (70.1%) bolesnika, a stent obložen lekom kod 279 (15.4%) od ukupnog broja ispitivane populacije bolesnika. Antagonisti GP IIb/IIIa receptora na trombocitima primenjeni su

Tabela 2. Proceduralne karakteristike bolesnika upućenih na primarnu PCI

Proceduralne karakteristike bolesnika	Vrednost
Intraaortna balon pumpa, %	0.4
GP inhibitori, %	30.9
Vreme trajanja procedure, min., srednja vrednosti \pm SD	35.78 \pm 23.34
PCI, %	90.0
Implantacija stenta, %	82.7
Metalni stent, %	70.1
Stent sa oslobađanjem leka,%	15.4
Broj implantiranih stentova po pacijentu, srednja vrednost \pm SD	1.20 \pm 0.85
Ukupna dužina stentova, mm, srednja vrednost \pm SD	31.20 \pm 16.21
Radijalni pristup, %	0.7
Aspiracioni kateter, %	4.5
Glavno stablo, %	0.6
Prednje leva silazna koronarna arterija, %	37.8
Desna koronarna arterija, %	39.1
Cirkumfleksna koronarna arterija, %	12.1
Venski graft, %	0.7
Krvarenje na mestu punkcije, %	3.7
Krvarenje van mesta punkcije, %	2.7

kod 30.9% bolesnika. Za koronarografiju je korišćen femoralni pristup, svega u 0.7% pacijenata pristup je bio putem radijalne arterije. Prednja descendenta koronarna arterija (LAD) i desna koronarna arterija (RCA) su u podjednakom procentu bile infarktne arterije.

4.2 Karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC skali

Od ukupnog broja bolesnika sa STAIM koji su podvrgnuti hitnoj koronarnoj angiografiji, 115 bolesnika (6.4%) ispoljilo je krvarenje koje po BARC klasifikaciji pripada tipu ≥ 2 . Prema definiciji krvarenja po BARC-u, 1.7% bolesnika ispoljilo je tip 2 krvarenje, 3.1% bolesnika imalo je tip 3a krvarenja, a 1.3% ispoljilo je tip 3b krvarenja po BARC-u (**Tabela 3**).

Tabela 3. Učestalost krvarenja prema klasifikaciji po BARC-u

Tip krvarenja	Kategorizacija krvarenja prema BARC skali					
	BARC 0+1	BARC 2	BARC 3a	BARC 3b	BARC 3c	BARC 5b
Broj	1693	31	56	23	2	3
Procenat	93.6%	1.7%	3.1%	1.3%	0.1%	0.2%

Među pacijentima sa tipom 3b krvarenja po BARC-u, vidljivo krvarenje uz pad hemoglobina $\geq 5\text{g/dL}$ desilo se kod 21.7% bolesnika, krvarenje koje zahteva intravensku primenu vazoaktivnih supstanci javilo se kod 17.4%, dok je učestalost kombinacije dva prethodna krvarenja i krvarenja koje zahteva hiruršku intervenciju bila 60.9%. Krvarenje BARC tip 3c (intrakranijalno) desilo se kod samo dva bolesnika (0.1%), a krvarenje tip 5 (fatalno) dogodilo se kod tri (0.2%) bolesnika.

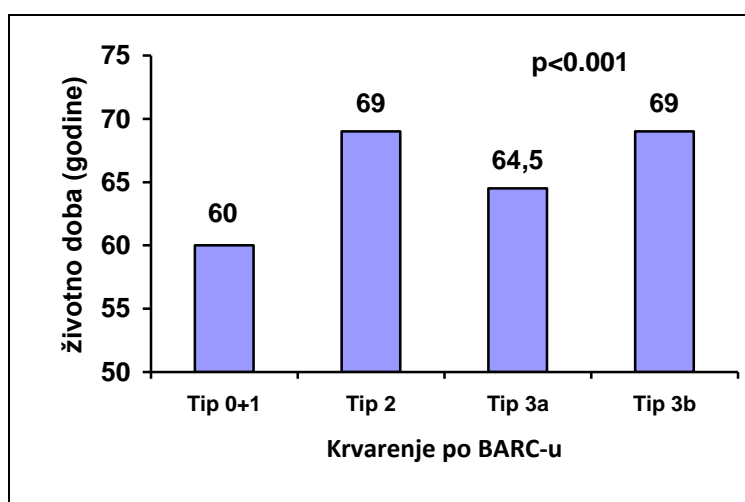
Osnovne demografske karakteristike bolesnika

Osnovne demografske karakteristike bolesnika u zavisnosti od težine krvarenja po BARC-u prikazane su na **Tabeli 4**.

Tabela 4. Osnovne demografske karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

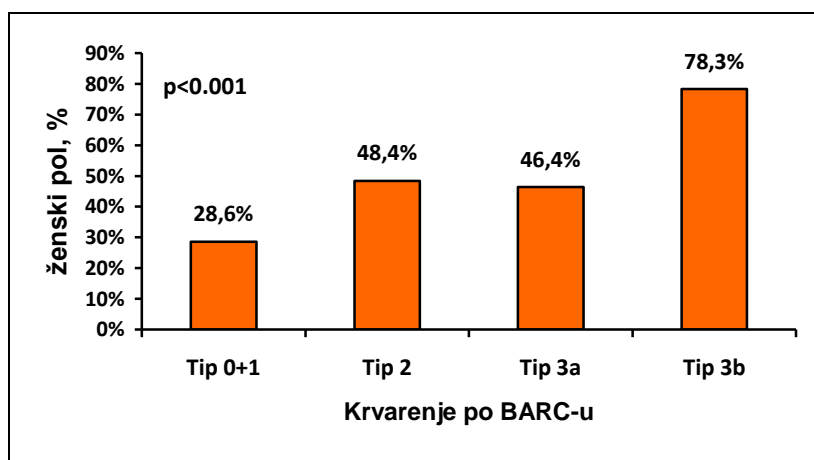
Demografske karakteristike bolesnika	Kategorizacija krvarenja prema BARC skali						P vrednost za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	Tip 3c n=2	Tip 5b n=3	
Godine starosti, mediana (25-i, 75-i percentil)	60.0 (52.0, 69.0)	69.0 (61.0, 77.0)	64.5 (56.25, 72.75)	69.0 (60.0, 76.0)	69.0 (69.0, 69.0)	66.0 (38.0, 82.0)	p<0.001
Ženski pol, %	28.6	48.4	46.4	78.3	50.0	33.3	p<0.001
Telesna težina, kg, mediana (25-i, 75-i percentil)	80.0 (71.0, 90.0)	75.0 (68.0, 90.0)	76.0 (69.25, 85.0)	70.0 (62.0, 80.0)	71.0 (70.0, 71.0)	80.0 (79.0, 80.0)	p<0.001

Prosečna starosna dob pacijenata koji nisu krvarili ili čije krvarenje nije zahtevalo lekarski nadzor (tip 0+1 po BARC-u) bila je 60 godina. Svi ostali bolesnici sa klinički značajnim krvarenjem bili su starije životne dobi, a razlika je bila statistički značajna (**Grafikon 3**).



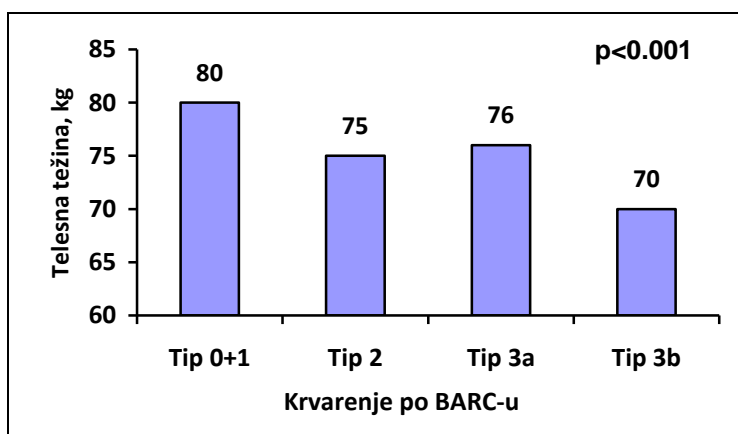
Grafikon 3. Životno doba bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

Sa rastom stepena težine krvarenja po BARC-u povećava se zastupljenost ženskog pola (**Grafikon 4**). Žene su bile najmanje zastupljene u grupi bez krvarenja odnosno sa zanemarljivim stepenom krvarenja (BARC tip 0+1), svega sa 28.5%. Kod krvarenja tip 2 i tip 3a po BARC-u ženski pol je bio zastupljen skoro sa 50%, a kod teškog stepena krvarenja (BARC tip 3b) žene su učestovale sa 78%. Ovaj porast u zastupljenosti ženskog pola sa rastućim stepenom krvarenja je statistički veoma značajan ($p < 0.001$). Najteži tipovi krvarenja, kao što su tipovi 3c i 5b, sadržavali su mali broj ispitanika (≤ 3) te se ne mogu valjano statistički porediti.



Grafikon 4. Zastupljenost ženskog pola prema težini krvarenja po BARC-u

Najveću prosečnu telesnu težinu od 80 kg imali su bolesnici sa tipom 0+1 krvarenja po BARC-u. Bolesnici sa tipom 2 i tipom 3a krvarenja po BARC-u imali su statistički značajno nižu (75 i 76 kg) prosečnu telesnu težinu, a najnižu prosečnu telesnu težinu imali su bolesnici sa tipom 3b krvarenja po BARC-u i ona je iznosila 70 kg (**Grafikon 5**).



Grafikon 5. Telesna težina bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

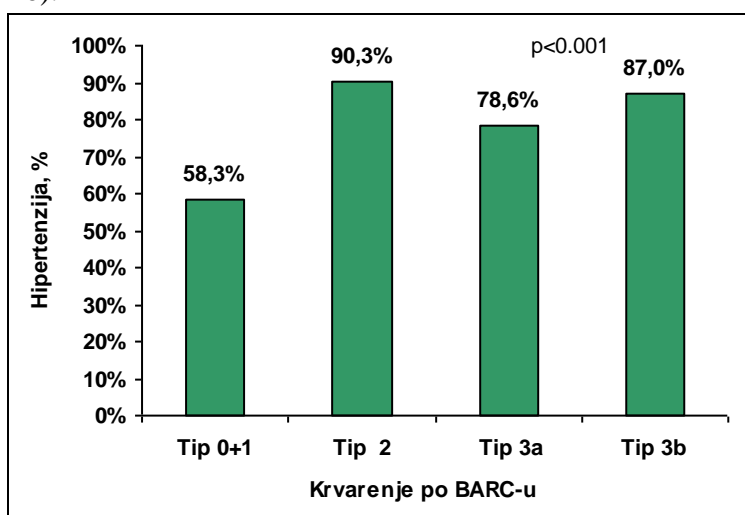
Glavni faktori rizika kod bolesnika i prethodna oboljenja

Glavni faktori rizika i podaci o prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima u zavisnosti od stepena težine krvarenja po BARC-u prikazani su na **Tabeli 5**.

Tabela 5. Faktori rizika i prethodna oboljenja bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

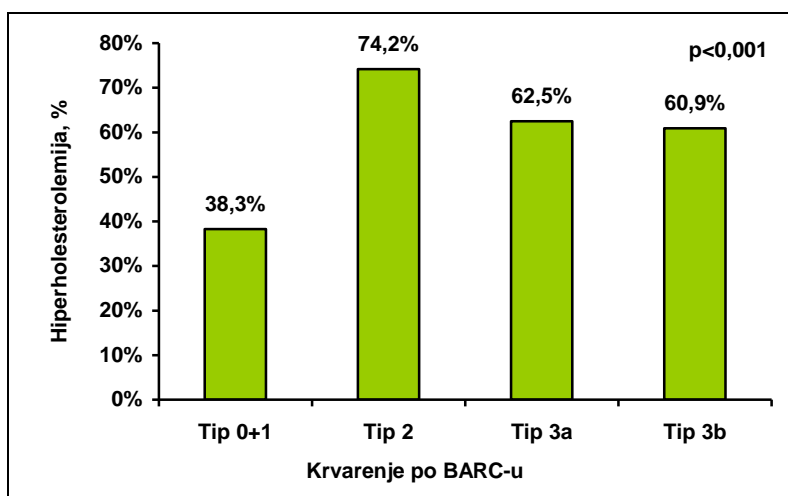
Faktori rizika i prethodna oboljenja	Kategorizacija krvarenja prema BARC skali						P vrednost za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	Tip 3c n=2	Tip 5b n=3	
Dijabetes melitus, %	22.6	16.1	32.1	21.7	0.0	66.7	0.206
Hipertenzija, %	58.3	90.3	78.6	87.0	100.0	66.7	p<0.001
Hiperholesterolemija, %	38.3	74.2	62.5	60.9	100.0	66.7	p<0.001
Sadašnje pušenje, %	53.6	38.7	39.3	43.5	0.0	33.3	0.005
Prethodni infarkt, %	15.1	16.1	17.9	17.4	0.0	66.7	0.188
Prethodna PCI, %	7.5	6.5	10.7	4.3	0.0	33.3	0.495
Prethodni CABG, %	1.4	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.618
Prethodni šlog, %	5.2	22.6	3.6	4.3	0.0	0.0	0.810

Hipertenzija, koja je najzastupljeniji faktor rizika u celokupnoj populaciji bolesnika podvrgnutih primarnoj PCI, češće je bila zastupljena kod bolesnika sa svim tipovima krvarenja ≥ 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike sa tipom 0+1 po BARC-u, a razlika je bila statistički značajna (**Grafikon 6**).



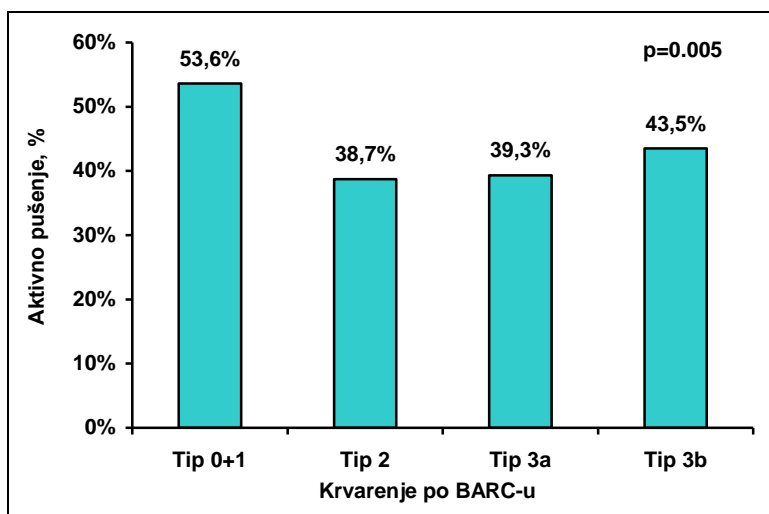
Grafikon 6. Zastupljenost hipertenzije prema težini krvarenja po BARC-u

Slično hipertenziji, i hiperholesterolemija je češće bila zastupljena kod svih tipova krvarenja ≥ 2 po BARC-u (preko 60%) u odnosu na tip 0+1 po BARC-u (zastupljena sa 38%), a razlika je bila statistički značajna - **Grafikon 7**.



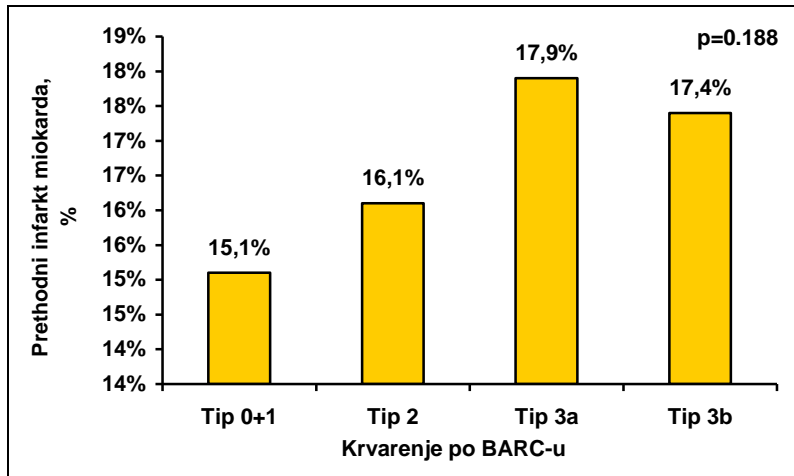
Grafikon 7. Zastupljenost hiperholesterolemije prema težini krvarenja po BARC-u

Bolesnici koji su ispoljili krvarenje po BARC-u ređe su bili pušači u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili, a razlika je bila statistički značajna (**Grafikon 8**).



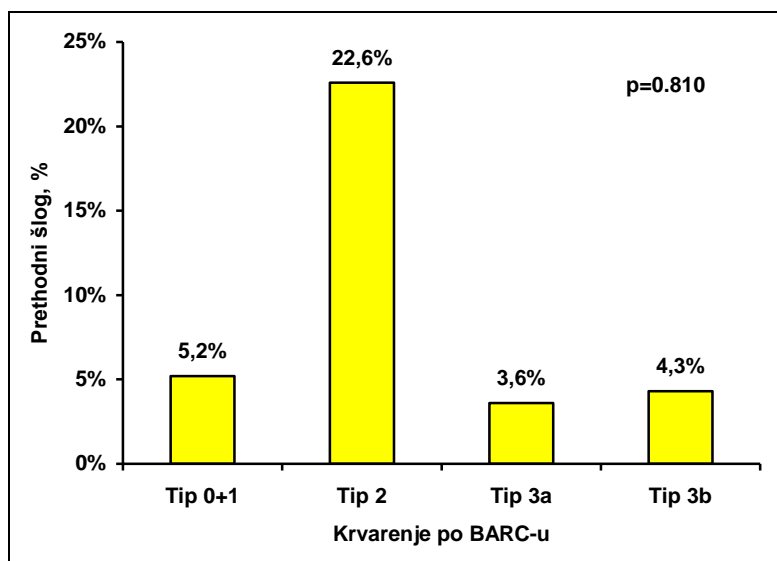
Grafikon 8. Zastupljenost aktivnog pušenja cigareta prema težini krvarenja po BARC-u

Zastupljenost prethodnog infarkta je rasla sa porastom težine krvarenja, ali ova razlika nije bila statistički značajna ($p=0.188$) - **Grafikon 9**.



Grafikon 9. Zastupljenost prethodnog infarkta prema težini krvarenja po BARC-u

U odnosu na bolesnike koji nisu krvarili, zastupljenost prethodnog moždanog udara je statistički značajno češća jedino kod bolesnika sa tipom 2 krvarenja po BARC-u (**Grafikon 10**).



Grafikon 10. Zastupljenost prethodnog moždanog udara prema težini krvarenja po BARC-u

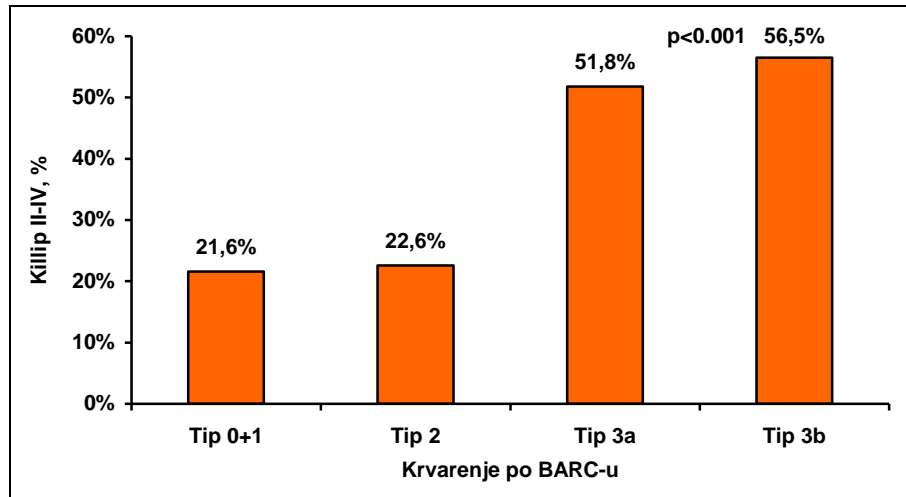
Glavne kliničke karakteristike bolesnika pri prijemu

Glavne kliničke karakteristike bolesnika pri prijemu u zavisnosti od stepena težine krvarenja po BARC-u prikazane su na **Tabeli 6**.

Tabela 6. Kliničke karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

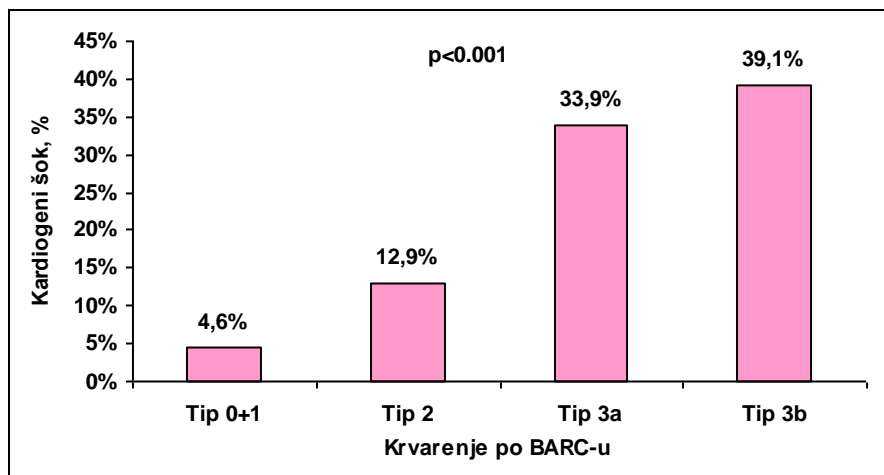
Karakteristike bolesnika pri prijemu	Kategorizacija krvarenja prema BARC skali						P vrednost za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	Tip 3c n=2	Tip 5b n=3	
Killip klasa II-IV, %	21.6	22.6	51.8	56.5	0.0	100.0	p<0.001
Kardiogeni šok, %	4.6	12.9	33.9	39.1	0.0	100.0	p<0.001
Ejekciona frakcija (mediana), % (25-i, 75-i percentil)	50.0 (40.0, 58.0)	52.0 (40.0, 60.0)	40.0 (35.0, 48.0)	40.0 (29.0, 46.0)	32.5 (25.0, -)	47.5 (45.0, -)	p<0.001
Serumski kreatinin, µmol/l, srednja vrednost ± SD	84.6 ± 43.8	83.4 ± 21.1	106.5 ± 95.7	102.6 ± 54.6	83.5 ± 4.9	155.7 ± 76.0	0.014
Bubrežna insuficijencija, %	14.0	29.0	30.4	39.1	50.0	66.7	p<0.001
CK, U/l, srednja vrednost ± SD	2189±1926	2528±1647	3507±2465	4876±7825	5734±3400	2209±3175	p<0.001
Anemija na prijemu,%	16.0	3.2	21.4	26.1	0.0	100.0	0.020
Broj leukocita na prijemu, 1000/mm ³ , mediana (25-i, 75-i percentil)	11.4 (9.3, 13.6)	11.2 (8.9, 14.1)	12.5 (10.1, 16.0)	13.3 (11.5, 16.6)	13.8 (13.7, -)	17.6 (10.3, -)	0.002
Broj trombocita na prijemu, 1000/ mm ³ , mediana (25-i, 75-i percentil)	223.0 (187.0, 261.0)	207.0 (169.0, - 241.0)	265.5 (206.5, 326.25)	214.0 (170.0, 276.0)	230.0 (229.0, -)	173.0 (134.0, -)	0.002

Učestalost srčane insuficijencije pri prijemu, koja je procenjivana putem klasa po Killipu, se povećavala sa porastom težine krvarenja počev od tipa 2 po BARC-u, a razlika u učestalosti je bila statistički značajna. Klase II-IV po Killipu bile su zastupljene kod 22% pacijenata sa tipom 2 po BARC-u, a kod više od 50% bolesnika sa tipom 3a i tipom 3b krvarenja po BARC-u (**Grafikon 11**).



Grafikon 11. Zastupljenost srčane insuficijencije pri prijemu prema težini krvarenja po BARC-u

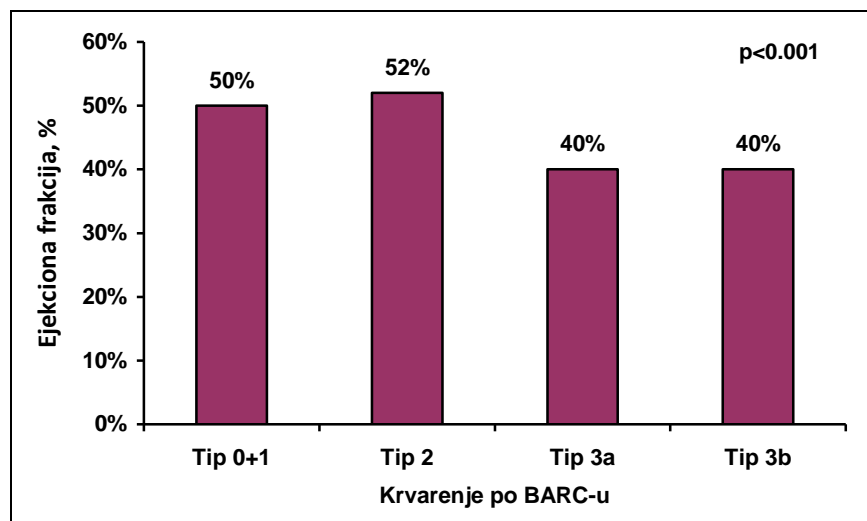
Kardiogeni šok, najteži stepen srčane insuficijencije kod akutnog infarkta miokarda, bio je pri prijemu zastupljen kod 4,6% bolesnika sa tipom 0+1 krvarenja po BARC-u. Trostruko veća zastupljenost kardiogenog šoka je postojala kod tipa 2 krvarenja, a višestruko veća kod tipova 3a i 3b krvarenja po BARC-u. Ova razlika u zastupljenosti je statistički visoko značajna (**Grafikon 12**).



Grafikon 12. Zastupljenost kardiogenog šoka pri prijemu prema težini krvarenja po BARC-u

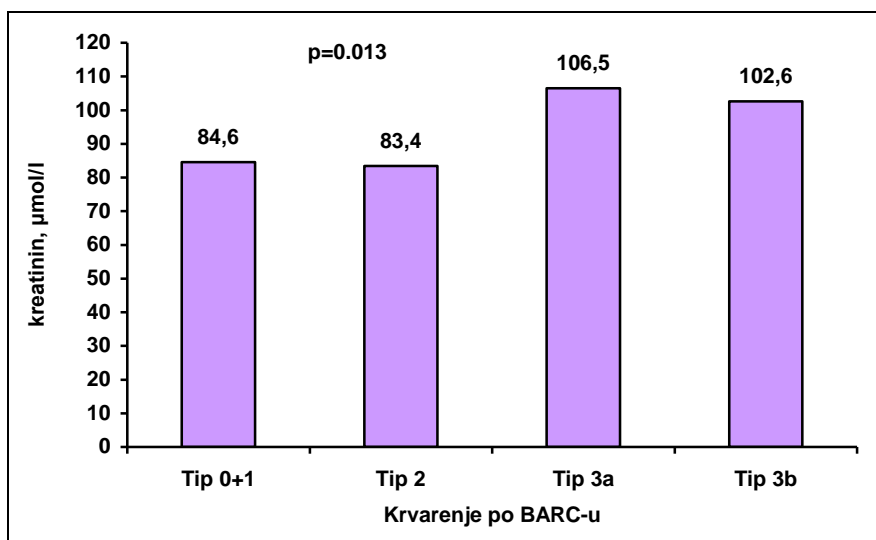
Bolesnici sa tipom 2 krvarenja po BARC-u imali su slične vrednosti ejeckione frakcije leve komore kao pacijenti bez krvarenja. Bolesnici sa težim oblicima krvarenja po BARC-u imali

su niže vrednosti ejejkione frakcije u odnosu na bolesnike bez krvarenja, a razlika je statistički visoko značajna (**Grafikon 13**).



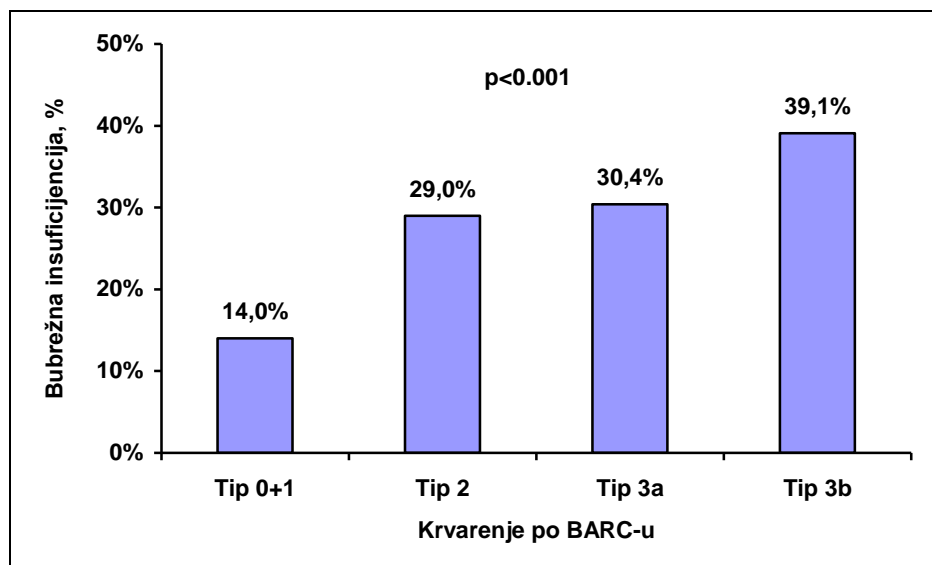
Grafikon 13. Vrednost ejejkione frakcije leve komore prema težini krvarenja po BARC-u

Vrednost kreatinina u serumu na prijemu kod blagog oblika krvarenja (tip 2 po BARC-u) nije se razlikovala od vrednosti kreatinina kod bolesnika bez krvarenja. Kod težih oblika krvarenja (tip 3a i 3b po BARC-u) beleže se statistički značajno veće vrednosti kreatinina u serumu u odnosu na blaži oblik krvarenja (tip 2 po BARC-u) - **Grafikon 14**.



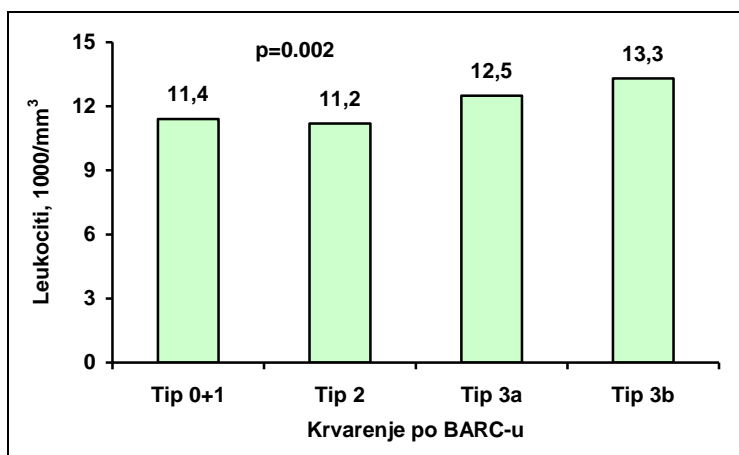
Grafikon 14. Vrednost kreatinina na prijemu prema težini krvarenja po BARC-u

Bubrežna insuficijencija pri prijemu, koja podrazumeva klirens kreatinina <60 ml/min, bila je češće prisutna u svih bolesnika koji su ispoljili krvarenje \geq tip 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili, a razlika je bila statistički značajna. Bolesnici sa krvarenjem tip 3b po BARC-u imali su statistički značajno češće bubrežnu insuficijenciju u odnosu na bolesnike sa nižim stepenom krvarenja (BARC tip 2 i BARC tip 3a) (**Grafikon 15**).



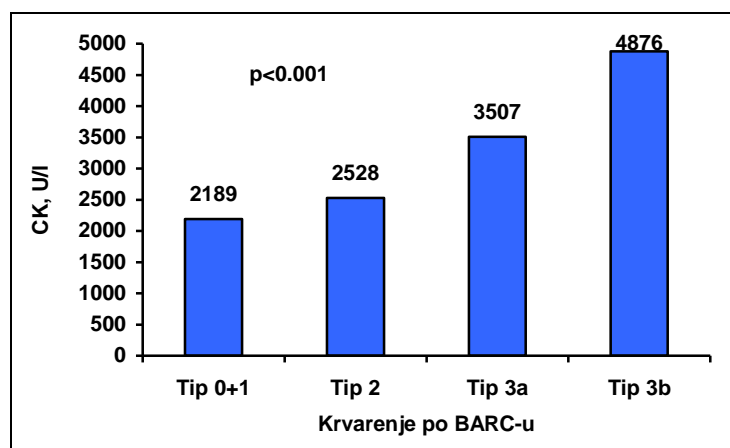
Grafikon 15. Zastupljenost bubrežne insuficijencije pri prijemu prema težini krvarenja po BARC-u

Vrednost leukocita u perifernoj krvi na prijemu kod bolesnika sa blagim oblikom krvarenja (tip 2 po BARC-u) nije se statistički značajno razlikovala od vrednosti leukocita kod bolesnika bez krvarenja. Sa porastom težine krvarenja (tip 3a i tip 3b po BARC-u) registruje se statistički značajno povećanje broja leukocita u perifernoj krvi (**Grafikon 16**).



Grafikon 16. Vrednosti leukocita na prijemu prema težini krvarenja po BARC-u

Vrednost enzima kreatin kinaze (CK) u serumu, koja je marker nekroze miokarda i ukazuje na veličinu infarkta, hijerarhijski se povećavala sa porastom stepena težine krvarenja po BARC-u, a ovaj porast je statistički visoko značajan (**Grafikon 17**).



Grafikon 17. Vrednosti enzima kreatin kinaze prema težini krvarenja po BARC-u

Proceduralne karakteristike bolesnika

Proceduralne karakteristike bolesnika u zavisnosti od stepena težine krvarenja po BARC-u prikazane su na **Tabeli 7**. Bolesnici kod kojih je primenjena intraaortna balon pumpa imali su teže oblike krvarenja po BARC-u (tip 3a i tip 3b). Blokatori GP IIB/IIIa receptora na trombocitima (GPI) češće su primenjeni kod bolesnika sa krvarenjem u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili, a razlika je bila statistički značajna. Bolesnici koji su ispoljili krvarenje imali su

duže trajanja intervencije, češću implantaciju stenta tokom primarne PCI i veću ukupnu dužinu implantiranih stentova, a ove razlike su bile statistički značajne.

Tabela 7. Proceduralne karakteristike bolesnika prema težini krvarenja po BARC-u

Proceduralne karakteristike bolesnika	Kategorizacija krvarenja prema BARC skali						P vrednosti za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	Tip 3c n=2	Tip 5b n=3	
Intraaortna balon pumpa, %	0.1	0.0	5.5	8.7	0.0	33.3	p<0.001
GP inhibitori, %	29.5	45.2	53.6	52.2	100.0	66.7	p<0.001
Vreme trajanja procedure, min., srednja vrednost ± SD	35.0 ± 22.3	44.8 ± 27.9	46.8 ± 31.4	49.1 ± 45.7	58.0 ± 38.2	49.0 ± 26.5	p<0.001
PCI, %	89.5	96.8	98.2	100.0	100.0	100.0	0.003
Implantacija stenta, %	82.1	87.1	91.1	100.0	100.0	100.0	0.002
Metalni stent, %	69.3	77.4	80.4	95.7	100.0	66.7	0.002
Stent sa oslobađanjem leka,%	15.5	16.1	14.3	4.3	50.0	33.3	0.697
Broj implantiranih stentova po pacijentu, srednja vrednost ± SD	1.18 ± 0.84	1.42 ± 0.85	1.50 ± 0.89	1.70 ± 1.22	2.0 ± 1.41	1.0 ± 0.0	0.006
Ukupna dužina stentova, mm, srednja vrednost ± SD	30.9 ± 15.9	36.4 ± 14.2	36.1 ± 18.2	33.6 ± 25.1	44.1 ± 28.2	18.3 ± 2.1	0.007
Radijalni pristup, %	0.6	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.815
Aspiracioni kateter, %	4.4	3.2	7.1	4.3	0.0	0.0	0.759
Glavno stablo, %	0.6	0.0	1.9	0.0	0.0	0.0	0.668
Prednje leva silazna koronarna arterija, %	42.0	40.0	38.5	50.0	100.0	100.0	0.416
Desna koronarna arterija, %	43.7	46.7	38.5	45.0	0.0	0.0	0.371
Cirkumfleksna koronarna arterija%	13.0	13.3	21.2	5.0	0.0	0.0	0.814
Venski graft, %	0.7	6.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.891
Krvarenje na mestu punkcije, %	-	77.4	53.6	52.2	0.0	0.0	p<0.001
Krvarenje van mesta punkcije, %	-	22.6	46.4	47.8	100.0	100.0	p<0.001

4.3. Prediktori krvarenja procenjenog po BARC definiciji

Statistički je testirana povezanost krvarenja sa demografskim, kliničkim i proceduralnim karakteristikama bolesnika podvrgnutih primarnoj PCI, pri čemu je krvarenje posmatrano kao dihotomno obeležje: BARC tip ≥ 2 i BARC tip $\geq 3a$. Najpre je testirano krvarenje tipa ≥ 2 po BARC-u i pri tome upoređene karakteristike bolesnika koji su krvarili sa karakteristikama bolesnika koji nisu ispoljili krvarenje (BARC tip 0+1) – **Tabela 8.** Bolesnici koji su krvarili bili su značajno starije životne dobi, češće ženskog pola i niže telesne težine, češće su imali hipertenziju i hiperholesterolemiju, a ređe bili aktivni pušači. Pored toga, bolesnici koji su ispoljili krvarenje značajno češće su imali srčanu insuficijenciju i kardiogeni šok pri prijemu, nižu ejekcionu frakciju (EF) leve komore procenjenu ultrazvukom, bubrežnu insuficijenciju i povišen broj leukocita na prijemu, češću primenu intraaortne balon pumpe i lekova iz grupe inhibitora GP IIb/IIIa receptora na trombocitima. Krvarenje je takođe bilo povezano sa dužim trajanjem procedure primarne PCI, većim brojem implantiranih stentova i većom ukupnom dužinom stentova u koronarnim arterijama.

Tabela 8. Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez krvarenja tipa ≥ 2 po BARC definiciji

Varijabla	Krvarenje po BARC-u		p
	BARC ≥ 2 n = 115	BARC 0+1 n = 1693	
Životno doba, godine, mediana (25-i, 75-i percentil)	66.0 (60.0, 75.0)	60.0 (52.0, 69.0)	0.000
Ženski pol, %	53.0	28.6	0.000
Telesna težina, kg, mediana (25-i, 75-i percentil)	75.0 (66.0, 84.0)	80.0 (71.0, 90.0)	0.000
Dijabetes melitus, %	26.1	22.6	0.392
Hipertenzija, %	83.5	58.3	0.000
Hiperholesterolemija, %	66.1	38.3	0.000
Aktivno pušenje, %	39.1	53.6	0.003
Prethodni nfarkt miokarda, %	18.3	15.1	0.366
Prethodna PCI, %	8.7	7.5	0.640
Prethodni CABG, %	1.7	1.4	0.779
Prethodni šlog, %	8.7	5.2	0.109
Killip klasa II-IV, %	45.2	21.6	0.000
Kardiogeni šok, %	30.4	4.6	0.000

EF, %, mediana (25-i, 75-i percentil)	40.0 (35.0, 50.0)	50.0 (40.0, 58.0)	0.000
Bubrežna insuficijencija, %	33.0	14.0	0.000
Anemija pri prijemu, %	19.1	16.0	0.387
Leukociti na prijemu, 1000/mm ³ , mediana (25-i, 75-i percentil)	12.5 (10.2, 15.6)	11.4 (9.3, 13.6)	0.000
Trombocitopenija pri prijemu, %	8.7	7.3	0.583
Intraaortna balon pumpa, %	5.2	0.1	0.000
GP IIb/IIIa inhibitori, %	52.2	29.5	0.000
Trajanje procedure, min, mediana (25-i, 75-i percentil)	36.0 (25.0, 59.0)	30.0 (20.0, 43.0)	0.000
Broj implantiranih stentova po jednom pacijentu, srednja vrednost \pm SD	1.51 \pm 0.95	1.18 \pm 0.84	0.000
Ukupna dužina stentova, mm, srednja vrednost \pm SD	35.26 \pm 18.95	30.89 \pm 15.95	0.012

Karakteristike po kojima su se bolesnici sa krvarenjem (BARC tip ≥ 2) i bez krvarenja (BARC tip 0+1) značajno razlikovali testirane su potom pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize u cilju određivanja prediktora krvarenja – **Tabela 9**. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su nezavisni prediktori krvarenja klase ≥ 2 po BARC-u ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita pri prijemu, primena inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa na trombocitima kao i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju.

Tabela 9. Prediktori krvarenja tipa ≥ 2 po BARC-u kod bolesnika lečenih primarnom PCI

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		Multivarijantna logistička regresiona analiza	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Životno doba, godine	1.04 (1.02-1.06)	0.000	1.01 (0.99-1.04)	0.378
Ženski pol	2.81 (1.92-4.12)	0.000	1.64 (1.00-2.71)	0.050
Telesna težina	0.97 (0.96-0.98)	0.000	0.97 (0.96-0.99)	0.006
Hipertenzija	3.61 (2.19-5.97)	0.000	2.49 (1.40-4.23)	0.002
Hiperholesterolemija	3.13 (2.10-4.67)	0.000	2.65 (1.66-4.21)	0.000
Aktivno pušenje	0.56 (0.38-0.82)	0.003	0.77 (0.46-1.30)	0.334
Killip klasa II-IV	3.00 (2.04-4.41)	0.000	2.14 (1.33-3.43)	0.002
Bubrežna insuficijencija	3.04 (2.00-4.60)	0.000	1.59 (0.89-2.82)	0.116
Leukociti na prijemu	1.11 (1.06-1.16)	0.000	1.12 (1.06-1.18)	0.000
GP IIb/IIIa inhibitori	2.61 (1.78-3.82)	0.000	2.12 (1.34-3.34)	0.001
Trajanje procedure	1.02 (1.01-1.02)	0.000	1.01 (1.00-1.02)	0.006
Broj implantiranih stentova	1.49 (1.22-1.81)	0.000	1.20 (0.62-2.32)	0.595
Ukupna dužina stentova	1.01 (1.00-1.02)	0.008	0.99 (0.97-1.02)	0.731

Potom je testirana razlika u osnovnim karakteristikama bolesnika sa i bez težeg oblika krvarenja po BARC-u (BARC tip $\geq 3a$) - **Tabela 10.** Karakteristike po kojima su se ove dve grupe bolesnika značajno razlikovale testirane su pomoću univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize. Multivarijantnom regresionom analizom su izdvojeni nezavisni

Tabela 10. Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez krvarenja tipa $\geq 3a$ po BARC-u

Varijabla	Krvarenje po BARC-u		p
	BARC $\geq 3a$ n = 84	BARC < 3a n = 1724	
Životno doba, godine, mediana (25-i, 75-i percentil)	66.0 (58.25, 73.75)	60.0 (52.0, 69.0)	0.000
Ženski pol, %	54.8	29.0	0.000
Telesna težina, kg, mediana (25-i, 75-i percentil)	75.0 (66.0, 82.75)	80.0 (71.0, 90.0)	0.000
Dijabetes melitus, %	29.8	22.5	0.122
Hipertenzija, %	81.0	58.9	0.000
Hiperholesterolemija, %	63.1	39.0	0.000
Aktivno pušenje, %	39.3	53.4	0.012
Prethodni infarkt miokarda, %	19.1	15.1	0.331
Prethodni PCI, %	9.5	7.5	0.490
Prethodni CABG, %	0.0	1.5	0.257
Prethodni šlog, %	3.6	5.5	0.443
Killip klasa II-IV, %	53.6	21.6	0.000
Kardiogeni šok, %	36.9	4.8	0.000
EF, %, mediana (25-i, 75-i percentil)	40.0 (33.5, 48.0)	50.0 (40.0, 58.0)	0.000
Bubrežna insuficijencija, %	34.5	14.3	0.000
Anemija pri prijemu, %	25.0	15.7	0.025
Leukociti na prijemu, 1000/mm ³ , mediana (25-i, 75-i percentil)	12.85 (10.30, 16.40)	11.40 (9.30, 13.60)	0.000
Trombocitopenija pri prijemu, %	7.1	7.4	0.992
Intraaortna balon pumpa, %	7.1	0.1	0.000
GP IIb/IIIa inhibitori, %	54.8	29.8	0.000
Trajanje procedure, min, mediana (25-i, 75-i percentil)	36.5 (26.25, 57.75)	30.0 (20.0, 43.0)	0.000
Broj implantiranih stentova po jednom pacijentu, srednja vrednost \pm SD	1.55 \pm 0.99	1.19 \pm 0.84	0.001
Ukupna dužina stentova, mm, srednja vrednost \pm SD	34.86 \pm 20.36	31.00 \pm 15.93	0.151

prediktori težeg oblika krvarenja po BARC-u. Slično kao kod krvarenja tipa ≥ 2 po BARC-u, prediktori krvarenja tipa $\geq 3a$ po BARC-u su ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i leukocitoza na prijemu kao i primena inhibitora GP IIb/IIIa receptora i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju - **Tabela 11.**

Tabela 11. Prediktori krvarenja tipa $\geq 3a$ po BARC-u kod bolesnika lečenih primarnom PCI

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		Multivarijantna logistička regresiona analiza	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Životno doba, godine	1.03 (1.01-1.05)	0.001	0.99 (0.97-1.02)	0.570
Ženski pol	2.96 (1.90-4.61)	0.000	1.84 (1.06-3.22)	0.031
Telesna težina	0.97 (0.95-0.98)	0.000	0.97 (0.95-0.99)	0.004
Hipertenzija	2.97 (1.71-5.16)	0.000	2.20 (1.16-4.14)	0.015
Hiperholesterolemija	2.68 (1.70-4.21)	0.000	2.55 (1.52-4.28)	0.000
Aktivno pušenje	0.56 (0.36-0.88)	0.013	0.65 (0.37-1.16)	0.145
Killip klasa II-IV	4.19 (2.69-6.54)	0.000	2.98 (1.78-5.00)	0.000
Bubrežna insuficijencija	3.16 (1.97-5.07)	0.000	1.41 (0.75-2.64)	0.291
Anemija na prijemu	1.79 (1.07-3.00)	0.027	1.60 (0.87-2.92)	0.130
Leukociti na prijemu	1.15 (1.09-1.20)	0.000	1.17 (1.10-1.24)	0.000
GP IIb/IIIa inhibitori	2.86 (1.84-4.44)	0.000	2.08 (1.25-3.46)	0.005
Trajanje procedure	1.02 (1.01-1.02)	0.000	1.01 (1.00-1.02)	0.012
Broj implantiranih stentova	1.53 (1.22-1.91)	0.000	1.22 (0.94-1.59)	0.135

4.4. Uticaj krvarenja na ishod

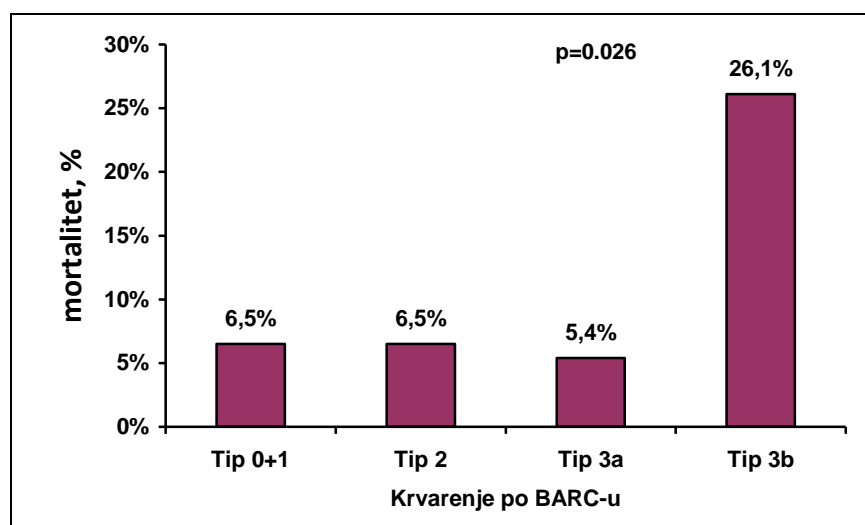
Učestalost smrtnog ishoda

Učestalost smrtnog ishoda među bolesnicima koji su ispoljili različiti stepen krvarenja po BARC klasifikaciji praćena je kumulativno za period od 1 godine i u dva odvojena vremenska intervala (unutar 30 dana i u periodu između 30 dana i 1 godine), što je prikazano na **Tabeli 12.** Tip 5 krvarenja po BARC-u (fatalno krvarenje sa neposrednim smrtnim ishodom) je isključeno iz statističke analize mortaliteta u posmatranim periodima, a takođe i krvarenje tipa 3c po BARC-u (intrakranijalno) pošto se desilo samo kod 2 bolesnika.

Tabela 12. Mortalitet bolesnika prema težini krvarenja po BARC klasifikaciji

Mortalitet	BARC klasifikacija krvarenja				P vrednost za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	
≤30 dana, svi uzroci, %	6.5	6.5	5.4	26.1	0.024
Srčani	6.3	6.5	5.4	21.7	0.073
Nesrčani	0.2	0.0	0.0	4.4	0.010
30 d–1g, svi uzroci, %	5.4	17.2	22.6	23.5	<0.0001
Srčani	4.9	6.9	17.0	11.8	<0.0001
Nesrčani	0.5	10.3	5.6	11.7	<0.0001
1 godina, svi uzroci, %	11.5	22.6	26.8	43.5	<0.0001
Srčani	10.9	12.9	21.4	30.4	<0.0001
Nesrčani	0.6	9.7	5.4	13.1	<0.0001

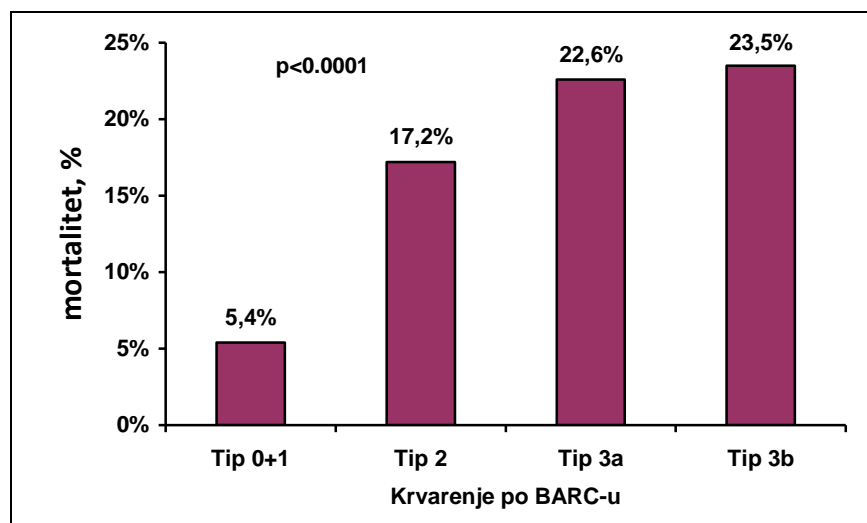
Iz **Tabele 12** i **Grafikona 18** se može videti da se 30-dnevni mortalitet bolesnika koji su ispoljili krvarenje tipa 2 i 3a po BARC-u statistički ne razlikuje od mortaliteta bolesnika koji nisu iskusili krvarenje. Statistički značajan porast 30-dnevnog mortaliteta je postojao tek kod teškog oblika krvarenja procenjenog kao tip 3b po BARC-u, a visina mortaliteta je iznosila 26,1%. U ovom periodu praćenja mortalitet je bio pretežno kardijalni, a samo malim delom nekardijalni.



Grafikon 18. Mortalitet u prvih 30 dana zavisno od težine krvarenja po BARC-u

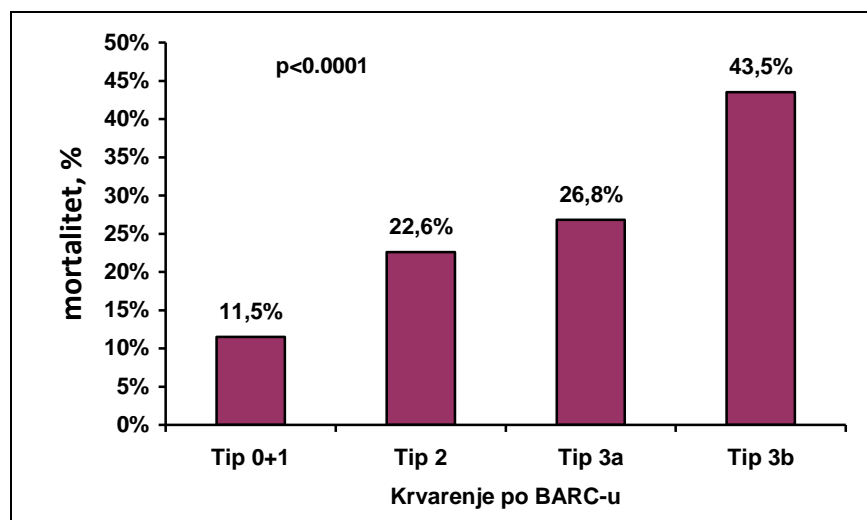
U periodu između 30 dana i 1 godine od krvarećeg događaja, mortalitet je iznosio 5.4% kod bolesnika koji nisu kvarili, a beležio je porast počev od blažeg stepena krvarenja tip 2 po

BARC-u (17.2%) ka težem obliku tip 3a po BARC-u (22.6%). Ova razlika u visini mortaliteta je bila statistički značajna. Sa daljim porastom težine krvarenja po BARC-u rastao je mortalitet, (23.5% kod tipa 3b po BARC-u), ali razlika nije bila statistički značajna – **Tabela 12 i Grafikon 19**. U ovom periodu praćenja u ukupnom mortalitetu podjednako su bili zastupljeni kardijalni i nekardijalni mortalitet.



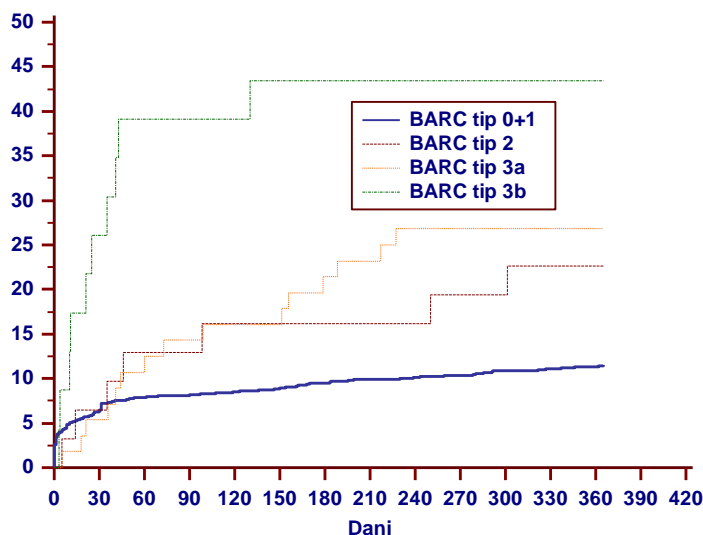
Grafikon 19. Mortalitet između 30 dana i 1 godine zavisno od težine krvarenja po BARC-u

Stopa kumulativnog 1-godišnjeg mortaliteta pokazala je hijerarhijski porast sa rastom težine krvarenja po BARC-u, a razlika u mortalitetu između pojedinih tipova krvarenja je bila statistički visoko značajna. Mortalitet je rastao od 11.5%, koliko je iznosio kod bolesnika koji nisu ispoljili krvareće komplikacije (BARC tip 0+1), do 43.5% kod onih sa teškim oblikom krvarenja tip 3b po BARC-u (**Tabela 12 i Grafikon 20**). Veći deo ukupnog mortaliteta pripadao je kardijalnom mortalitetu.



Grafikon 20. Mortalitet u 1-godišnjem periodu zavisno od težine krvarenja po BARC-u

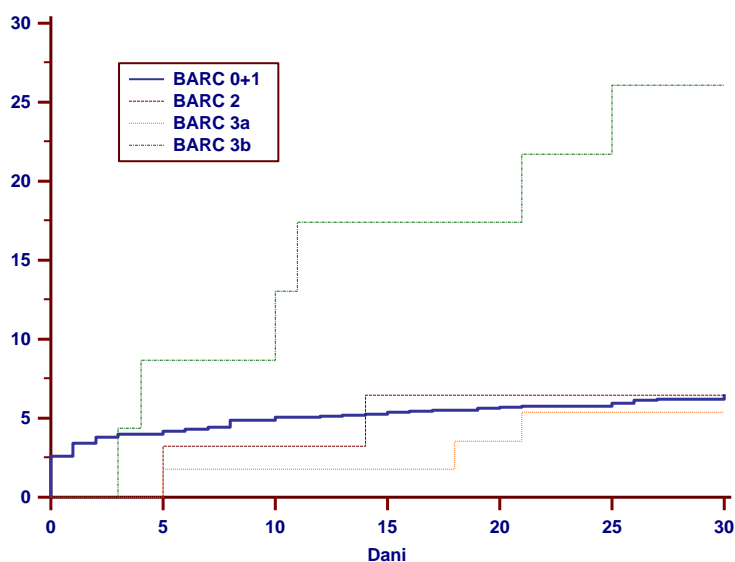
Grafikon 21 prikazuje Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet kod pacijenata sa različitim klasama krvarenja prema BARC definiciji. Tokom čitavog perioda mortalitet kod krvarenja tipa 3b po BARC-u je veći u odnosu na sve ostale tipove krvarenja, a razlika je statistički značajna.



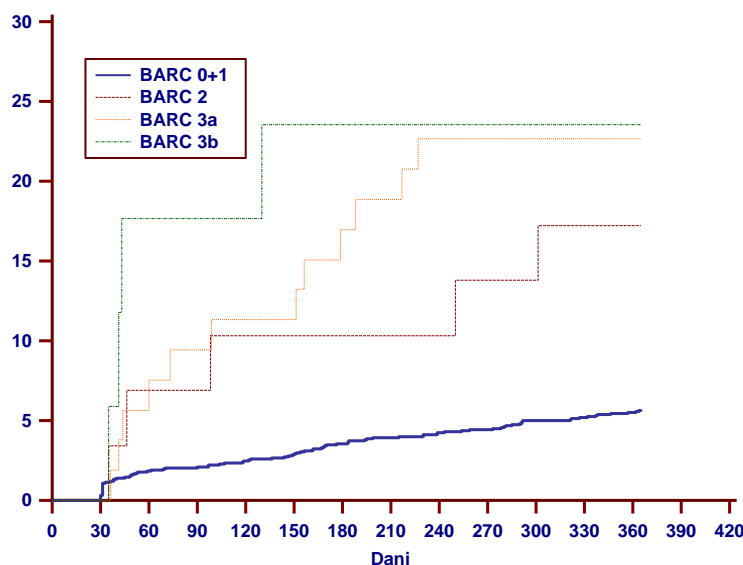
Grafikon 21. Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet

Na **Grafikonu 22** prikazane su Kaplan-Meier-ove krive za mortalitet unutar 2 odvojena vremenska intervala: u prvih 30 dana (A) i između 30 dana i 1 godine (B), posle isključenja smrtnih ishoda koji su se desili u prvih 30 dana posle načinjene primarne PCI. Unutar prvih 30

dana rizik od smrtnog ishoda je tokom celog posmatranog perioda statistički značajno veći kod bolesnika sa krvarenjem tipa 3b po BARC-u u odnosu na sve ostale niže tipove krvarenja (**Grafikon 22A**). Između 30 dana i 1 godine, rizik od smrti je sve vreme statistički značajno veći u svih bolesnika sa krvarenjem \geq tip 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike bez krvarenja. U drugom delu ovog perioda, rizik od smrti kod bolesnika sa krvarenjem tipa 3a i tipa 3b po BARC-u se međusobno statistički značajno ne razlikuju (**Grafikon 22B**).



A



B

Grafikon 22. Kaplan-Meier-ove krive mortaliteta unutar 2 odvojena vremenska intervala: u prvih 30 dana (A); između 30 dana i 1 godine (B)

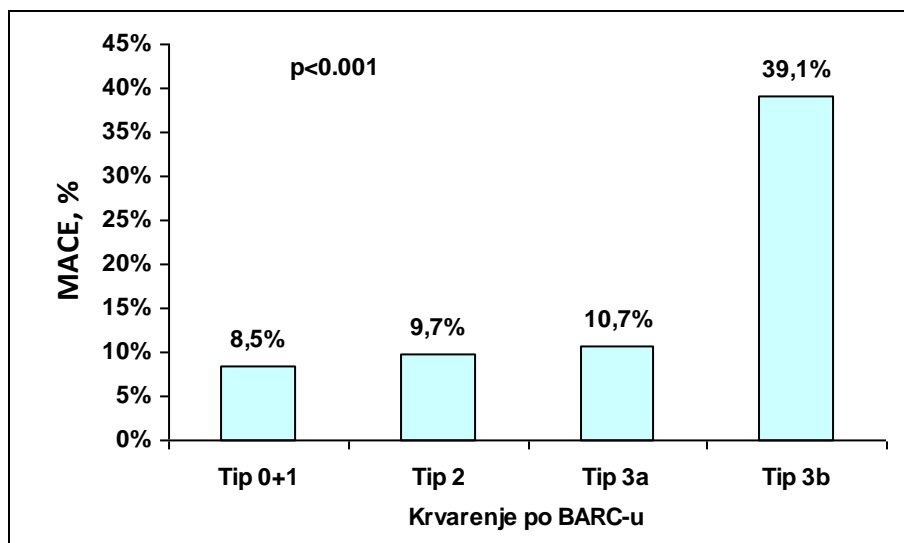
Učestalost glavnih neželjenih kardijalnih događaja

Uz mortalitet, u sva tri navedena vremenska perioda praćen je i MACE (**Tabela 13**).

Tabela 13. Učestalost MACE-a prema težini krvarenja po BARC klasifikaciji

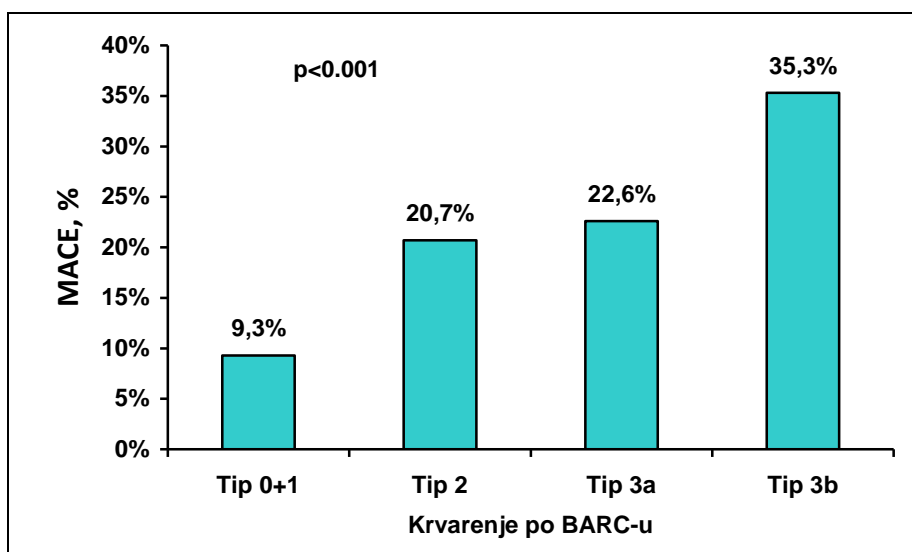
MACE	BARC klasifikacija krvarenja				P vrednost za trend
	Tip 0+1 n=1693	Tip 2 n=31	Tip 3a n=56	Tip 3b n=23	
≤30 dana, %	8.5	9.7	10.7	39.1	<0.0001
30 dana do 1 god. %	9.2	20.7	22.6	35.3	<0.0001
1 god., kumulativno %	17.0	29.0	32.1	60.9	<0.0001

Slično mortalitetu, učestalost glavnih neželjenih kardijalnih događaja u prvih 30 dana je bila veća samo kod bolesnika sa teškim stepenom krvarenja, tipa 3b po BARC-u, u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje (39.1% prema 8.5%; $p < 0.0001$), a ova razlika je bila statistički visoko značajna (**Tabela 13 i Grafikon 23**).



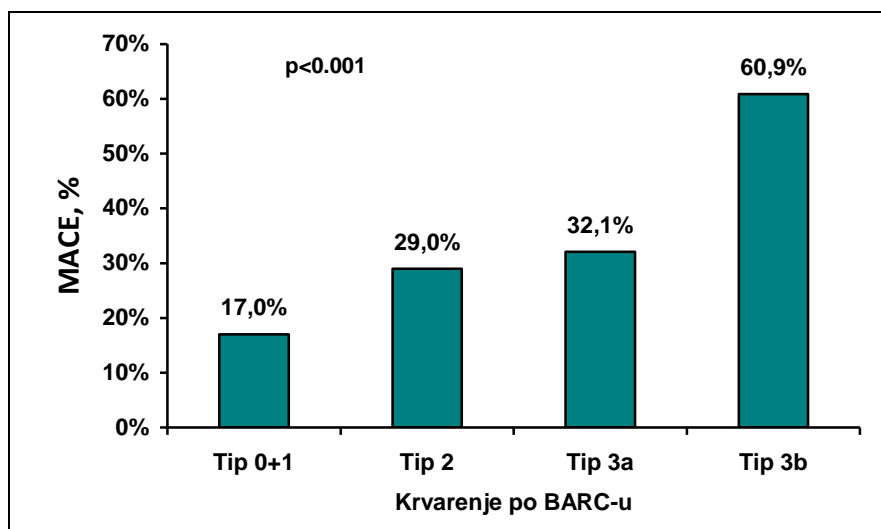
Grafikon 23. MACE u prvih 30 dana zavisno od težine krvarenja po BARC-u

U periodu između 30 dana i 1 godine od krvarećih događaja učestalost MACE-a je iznosila 9.2% kod bolesnika koji nisu krvarili. Bolesnici sa krvarenjem \geq tip 2 po BARC-u imali su veću učestalost MACE-a u odnosu na one koji nisu krvarili, a razlika je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$). Učestalost MACE-a je bila najveća kod bolesnika sa krvarenjem tipa 3b po BARC-u (35%), a razlika u odnosu na sve ostale tipove krvarenja je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$) (Tabela 13 i Grafikon 24).



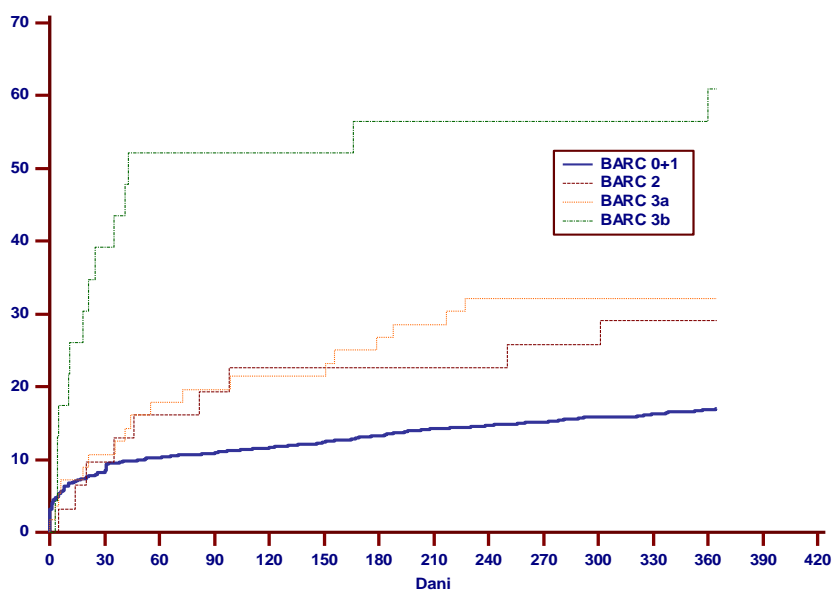
Grafikon 24. MACE između 30 dana i 1 godine zavisno od težine krvarenja po BARC-u

U kumulativnom 1-godišnjem periodu praćenja održava se hijerarhijski porast učestalosti MACE-a sa rastom težine krvarenja po BARC-u, krećući se od 17% kod bolesnika koji nisu krvarili do 60.9% kod onih sa teškim oblikom tip 3b krvarenja po BARC-u, a razlika u učestalosti je bila statistički visoko značajna ($p < 0.001$) (Tabela 13 i Grafikon 25).



Grafikon 25. MACE u 1-godišnjem periodu zavisno od težine krvarenja po BARC-u

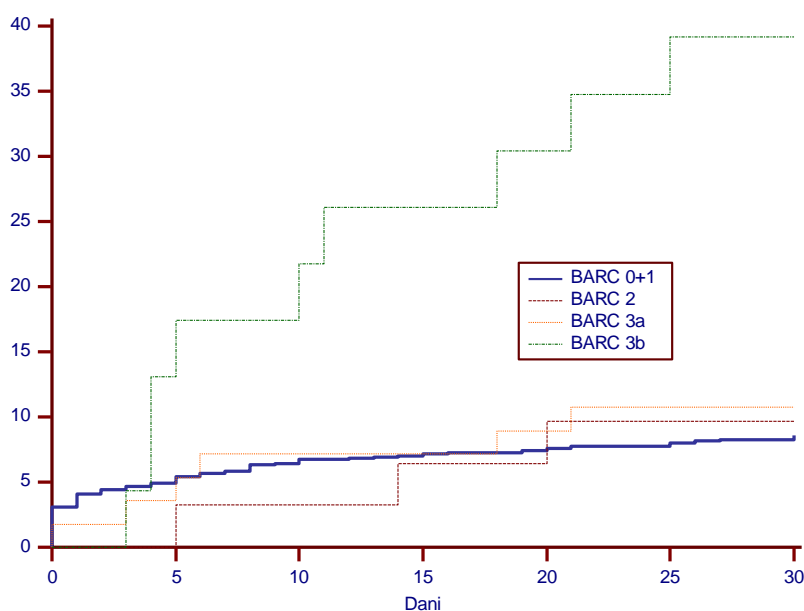
Grafikon 26 prikazuje Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji MACE kod bolesnika sa različitim klasama krvarenja prema BARC definiciji.



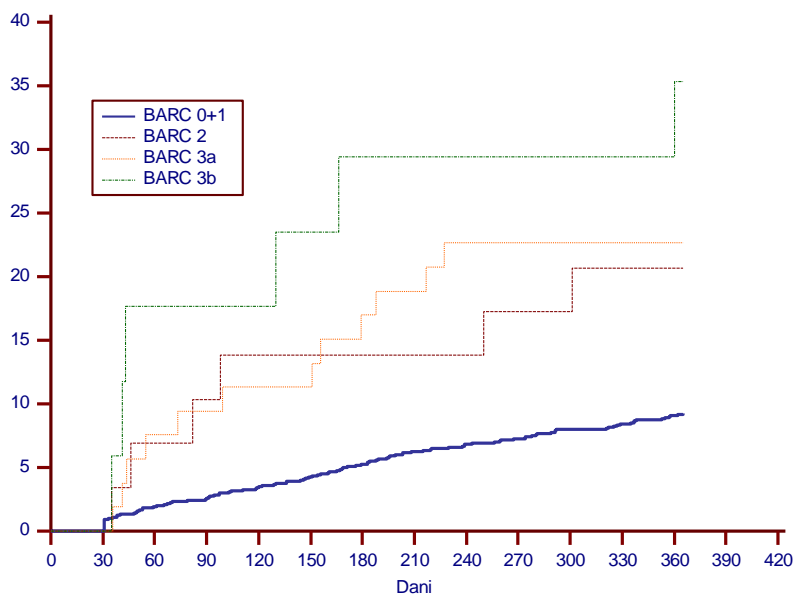
Grafikon 26. Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji MACE

Na **Grafikonu 27** prikazane su Kaplan-Meier-ove krive za MACE unutar 2 odvojena vremenska intervala: u prvih 30 dana (A) i između 30 dana i 1 godine (B), posle isključenja neželjenih kardiovaskularnih događaja koji su se desili u prvih 30 dana posle načinjene primarne

PCI. Unutar prvih 30 dana rizik za MACE je tokom celog perioda statistički značajno veći kod bolesnika sa krvarenjem tipa 3b po BARC-u u odnosu na sve ostale niže tipove krvarenja (**Grafikon 27A**). U periodu između 30 dana i 1 godine, rizik od nastanka MACE-a je sve vreme statistički značajno veći u svih bolesnika sa krvarenjem \geq tip 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Tokom celog perioda rizik od MACE-a kod bolesnika sa teškim stepenom krvarenja tip 3b po BARC-u je statistički veći od rizika za MACE kod nižih stepena krvarenja tip 2 u tip 3a po BARC-u (**Grafikon 27B**).



Grafikon 27A. Kaplan-Meier-ove krive za MACE unutar prvih 30 dana



Grafikon 27B. Kaplan-Meier-ove krive za MACE u periodu između 30 dana i 1 godine

4.5. Krvarenje po BARC-u kao prediktor mortaliteta i MACE-a

Za testiranje povezanosti težine krvarenja po BARC-u i mortaliteta/MACE-a u sva tri perioda praćenja bolesnika (unutar 30 dana, između 30 dana i 1 godine i kumulativno unutar 1 godine) korišćena je univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza. Rizik od smrtnog ishoda i MACE-a kod svakog pojedinog tipa krvarenja po BARC-u korigovan je za faktore rizika koji su obuhvatili demografske karakteristike, prethodna obolenja i kliničko stanje bolesnika na prijemu, kako je izneto u poglavlju o metodologiji istraživanja. Na ovaj način je dobijen korigovan rizik od smrtnog ishoda i MACE-a kod pojedinih tipova krvarenja (BARC tip 2, tip 3a i tip 3b) u odnosu na rizik koji imaju bolesnici koji nisu krvarili (BARC tip 0+1).

Težina krvarenja po BARC-u kao prediktor mortaliteta

Na **Tabeli 14** prikazani su rezultati testiranja rizika od smrtnog ishoda zavisno od stepena krvarenja putem Cox-ove regresione analize u posmatranim vremenskim periodima. Korigovani rizik od nastupanja smrtnog ishoda izražen je putem vrednosti korigovanog HR (engl. hazard ratio-odnos šansi za ostvarenje rizika). Iz tabele se može videti da je u prvih 30 dana jedini nezavisni prediktor mortaliteta bilo krvarenje tipa 3b po BARC-u (HR 3.16, 95% CI 1.35-7.38; $p=0.008$). Naime, bolesnici koji su ispoljili krvarenje tipa 3b po BARC-u imali su 3.16 puta veći rizik od smrtnog ishoda u prvih 30 dana u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje (BARC 0+1). U periodu između 30 dana i 1 godine, nezavisni prediktori smrtnog ishoda bili su krvarenje tipa 3a i 3b po BARC-u. Kao što se vidi iz Tabele 14, bolesnici sa tipom 3a krvarenja imali su 3.92 puta veći rizik od smrti, a bolesnici sa tipom 3b krvarenja 3.09 puta veći rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili.

Tabela 14. Težina krvarenja po BARC-u u predikciji mortaliteta

Mortalitet	Tip krvarenja	Nekorigovano		Korigovano	
		HR	95% CI	HR	95% CI
30-dnevni mortalitet	BARC 2	0.98	0.24-3.98	0.74	0.18-3.05
	BARC 3a	0.81	0.26-2.55	0.67	0.21-2.14
	BARC 3b	4.19	1.84-9.52	3.16	1.35-7.38
Mortalitet između 30 dana i 1 god.	BARC 2	3.44	1.39-8.47	1.96	0.77-4.99
	BARC 3a	4.70	2.57-8.61	3.92	2.10-7.33
	BARC 3b	5.19	1.90-14.14	3.09	1.09-8.73
1-godišnji mortalitet	BARC 2	2.01	0.95-4.28	1.34	0.62-2.91
	BARC 3a	2.41	1.42-4.07	1.99	1.16-3.40
	BARC 3b	4.60	2.43-8.68	3.22	1.67-6.20

U 1-godišnjem periodu praćenja može se jasno videti da postoji hijerarhijska korelacija između stepena težine krvarenja po BARC-u i korigovanog rizika od smrtnog ishoda, pri čemu je krvarenje tipa 3b po BARC-u najjači prediktor mortaliteta. Kao što se može videti iz tabele, bolesnici sa tipom 3a krvarenja po BARC-u bili su u dvostrukom većem riziku (HR 1.99, 95% CI 1.16-3.40; $p=0.012$) a bolesnici sa tipom 3b krvarenja bili su u više nego trostruko većem

riziku (HR 3.22, 95% CI 1.67-6.20; $p < 0.0001$) od smrtnog ishoda tokom 1-godišnjeg perioda praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili.

Na **Tabeli 15** izneti su ostali nezavisni prediktori mortaliteta u sva tri vremenska perioda praćenja. Pored krvarenja, nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta su bili starije životno doba (HR 1.05, 95% CI 1.03-1.07; $p < 0.0001$) i dijabetes melitus (HR 1.75, 95% CI 1.18-2.60; $p = 0.005$). U periodu između 30 dana i 1 godine kao i kumulativno unutar 1-godišnjeg perioda praćenja, pored krvarenja, nezavisni prediktori mortaliteta su bili starije životno doba, prethodni srčani infarkt i prethodni šlog.

Tabela 15. Ostali prediktori mortaliteta osim krvarenja

Mortalitet	Faktori rizika	Nekorigovano		Korigovano	
		HR	95% CI	HR	95% CI
30-dnevni mortalitet	Starost	1.05	1.03-1.07	1.05	1.03-1.07
	Prethodni infarkt miokarda	1.54	1.00-2.38	1.29	0.76-2.19
	Prethodni šlog	2.54	1.48-4.36	1.71	0.98-2.99
	Dijabetes melitus	1.98	1.37-2.86	1.75	1.18-2.60
Mortalitet između 30 dana i 1 god.	Starost	1.07	1.05-1.09	1.06	1.03-1.08
	Prethodni infarkt miokarda	2.02	1.31-3.13	2.05	1.23-3.42
	Prethodni šlog	2.87	1.60-5.12	1.94	1.06-3.55
	Dijabetes melitus	1.17	0.75-1.82	0.88	0.55-1.39
1-godišnji mortalitet	Starost	1.06	1.05-1.07	1.05	1.04-1.07
	Prethodni infarkt miokarda	1.76	1.29-2.39	1.61	1.12-2.32
	Prethodni šlog	2.68	1.81-3.99	1.77	1.18-2.67
	Dijabetes melitus	1.57	1.19-2.08	1.29	0.95-1.73

Težina krvarenja po BARC-u kao prediktor MACE-a

Na **Tabeli 16** prikazani su rezultati testiranja rizika za nastanak glavnih neželjenih kardijalnih događaja (MACE) kod različitog stepena krvarenja po BARC-u. Korigovani rizik za MACE u različitim kategorijama krvarenja po BARC-u, u odnosu na rizik kod onih koji nisu krvarili (BARC 0+1) kao referentnu kategoriju, je sličan riziku za mortalitet u svim periodima praćenja (30-dnevni, između 30 dana i 1 godine, 1-godišnji).

Tabela 16. Težina krvarenja po BARC-u u predikciji MACE-a

MACE	Tip krvarenja	Nekorigovano		Korigovano	
		HR	95% CI	HR	95% CI
30-dnevni MACE	BARC 2	1.12	0.56-3.52	0.87	0.27-2.78
	BARC 3a	1.26	0.56-2.86	1.04	0.45-2.38
	BARC 3b	5.01	2.55-9.84	3.81	1.89-7.72
MACE između 30 dana i 1 god.	BARC 2	2.44	1.08-5.53	1.66	0.72-3.84
	BARC 3a	2.72	1.51-6.17	2.33	1.27-4.27
	BARC 3b	4.67	2.06-10.59	3.24	1.39-7.53
1-godišnji MACE	BARC 2	1.79	0.92-3.47	1.27	0.65-2.50
	BARC 3a	2.03	1.26-3.27	1.63	1.01-2.65
	BARC 3b	4.95	2.89-8.49	3.69	2.11-6.45

Od krvarećih događaja, jedini nezavisni prediktor MACE-a u prvih 30 dana bilo je krvarenje tipa 3b po BARC-u. Težina krvarenja po BARC definiciji hijerarhijski koreliše sa korigovanim rizikom za 1-godišnji MACE i MACE u periodu između 30 dana i 1 godine. Nezavisni prediktori MACE-a u 1-godišnjem periodu bili su krvarenje tipa 3a i tipa 3b po BARC-u. Pored krvarenja, nezavisni prediktori MACE-a u prvih 30 dana bili su starije životno doba i dijabetes melitus (**Tabela 17**). Među nezavisnim prediktorima 1-godišnjeg MACE-a pored krvarenja bili su starije životno doba, prethodni miokardni infarkt, prethodni šlog i dijabetes melitus.

Tabela 17. Ostali prediktori MACE-a osim krvarenja

MACE	Faktori rizika	Nekorigovano		Korigovano	
		HR	95% CI	HR	95% CI
30-dnevni MACE	Starost	1.04	1.03-1.06	1.04	1.02-1.06
	Prethodni infarkt miokarda	1.46	0.99-2.16	1.20	0.74-1.94
	Prethodni šlog	1.93	1.13-3.29	1.31	0.76-2.28
	Dijabetes melitus	1.78	1.27-2.49	1.58	1.11-2.25
MACE između 30 dana i 1 god.	Starost	1.05	1.03-1.06	1.04	1.02-1.06
	Prethodni infarkt miokarda	2.10	1.48-2.99	2.08	1.36-3.17
	Prethodni šlog	2.33	1.39-3.91	1.61	0.94-2.74
	Dijabetes melitus	1.30	0.91-1.84	1.07	0.74-1.54
1-godišnji MACE	Starost	1.04	1.03-1.06	1.04	1.03-1.05
	Prethodni infarkt miokarda	1.73	1.33-2.25	1.50	1.09-2.07
	Prethodni šlog	2.12	1.46-3.07	1.46	1.00-2.13
	Dijabetes melitus	1.56	1.22-1.98	1.04	1.03-1.05

Značaj krvarenja definisanog po BARC-u u predikciji 1-godišnjeg mortaliteta i mortaliteta unutar 2 odvojena vremenska intrvala (unutar 30 dana i između 30 dana i 1 godine) procenjivan je izračunavanjem korigovanih površina ispod krive (AUC) multivarijantnih modela od kojih je svaki uključivao krvarenje procenjeno po BARC skali (**Tabela 18**). Krvareći događaji definisani prema BARC klasifikaciji imaju značajnu prediktivnu vrednost u odnosu na 1-godišnji mortalitet ($p=0.037$) i mortalitet u intervalu između 30 dana i 1 godine ($p=0.047$), ali ne u odnosu na mortalitet unutar prvih 30 dana ($p=0.093$).

Tabela 18. Prediktivna vrednost multivarijantnih modela bez i sa uključenjem krvarenja u odnosu na mortalitet

Multivarijantni model	Korigovana AUC (95% CI)	P
Osnovna vrednost bez krvarenja za mortalitet unutar prvih 30 dana	0.700 (0.679-0.721)	0.093
Vrednost posle uključivanja krvarenja procenjenog po BARC skali za period unutar prvih 30 dana	0.716 (0.694-0.736)	
Osnovna vrednost bez krvarenja za mortalitet između 30 dana i 1 godine	0.727 (0.705-0.748)	0.047
Vrednost posle uključivanja krvarenja procenjenog po BARC skali za period između 30 dana i 1 godine	0.753 (0.732-0.774)	
Osnovna vrednost bez krvarenja za kumulativni mortalitet unutar godinu dana	0.715 (0.694-0.736)	0.037
Vrednost posle uključivanja krvarenja procenjenog po BARC skali za kumulativni mortalitet unutar godinu dana	0.730 (0.709-0.751)	

4.6. Krvarenje prema TIMI i GUSTO kriterijumima u predikciji mortaliteta

Intrahospitalno krvarenje posle primarne PCI procenjeno je i prema TIMI i GUSTO kriterijumima. Slično kao kod krvarenja prema BARC definiciji, sprovedena je analiza krvarenja prema TIMI i GUSTO definicijama u cilju ispitivanja uticaja krvarenja na prognozu bolesnika. Na **Tabeli 19** prikazani su rezultati testiranja rizika od smrtnog ishoda putem Cox-ove regresione analize. Prikazan je korigovani rizik za smrtni ishod zavisno od stepena krvarenja prema TIMI i GUSTO klasifikacijama u posmatranim vremenskim periodima.

Tabela 19. Težina krvarenja prema TIMI i GUSTO kriterijumima u predikciji mortaliteta

Mortalitet	Težina krvarenja prema TIMI klasifikaciji	HR	95% CI	Težina krvarenja prema GUSTO klasifikaciji	HR	95% CI
30-dnevni mortalitet	TIMI minimalno	1.52	0.65-3.55	GUSTO blago	0.54	0.17-1.71
	TIMI malo	1.20	0.44-3.28	GUSTO umereno	1.58	0.50-5.06
	TIMI veliko	3.25	1.29-8.17	GUSTO veliko	5.69	2.77-11.67

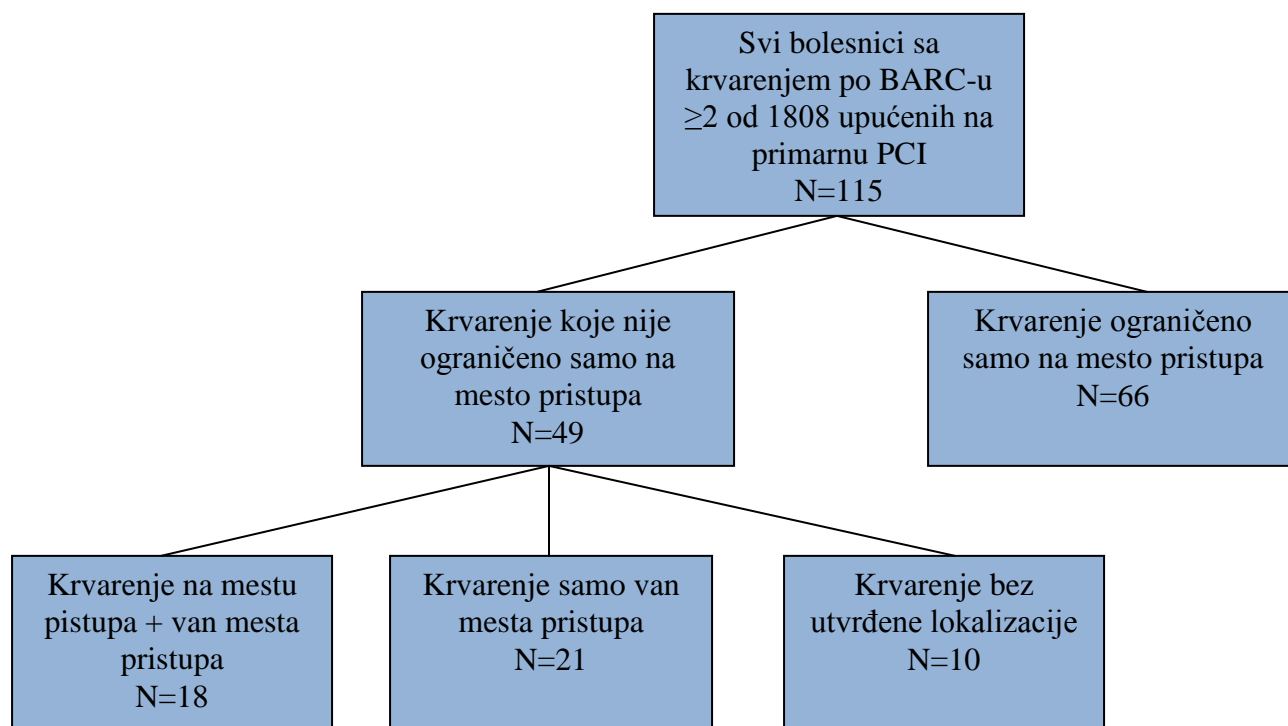
Mortalitet između 30 dana i 1 god.	TIMI minimalno	2.93	1.47-5.83	GUSTO blago	2.35	1.23-4.50
	TIMI malo	3.35	1.53-7.34	GUSTO umereno	5.94	2.66-13.30
	TIMI veliko	3.38	1.19-9.59	GUSTO veliko	3.08	0.93 – 10.15
1-godišnji mortalitet	TIMI minimalno	2.21	1.30-3.75	GUSTO blago	1.37	0.78-2.38
	TIMI malo	2.02	1.09-3.75	GUSTO umereno	3.26	1.70-6.26
	TIMI veliko	3.38	1.70-6.73	GUSTO veliko	4.85	2.63-8.94

Unutar 30 dana samo su bolesnici sa velikim krvarenjem prema TIMI skali i oni sa velikim krvarenjem prema GUSTO skali imali značajno povećan rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Stepenn rizika je bio veći kod krvarenja procenjenog prema GUSTO (HR 5.69, 95% CI 2.77-11,67; $p < 0.0001$) nego prema TIMI skali (HR 3.25, 95% CI 1.29-8.17; $p = 0.012$). Unutar 1-godišnjeg perioda praćenja, rizik od smrtnog ishoda bio je značajno povećan kod svih bolesnika sa krvarenjem prema TIMI klasifikaciji. Rizik od smrti je bio sličan (dvostruko povećan) kod bolesnika sa minimalnim i malim TIMI krvarenjem u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Bolesnici sa velikim TIMI krvarenjem bili su u trostruko većem riziku od smrtnog ishoda u poređenju sa bolesnicima koji nisu ispoljili krvarenje. Prema GUSTO skali krvarenja, povećan 1-godišnji rizik od smrtnog ishoda imali su bolesnici sa umerenim i velikim GUSTO krvarenjem. Rizik od smrtnog ishoda je rastao hijerarhijski sa povećanjem stepena krvarenja, slično kao kod krvarenja po BARC-u, pokazujući nagliji porast rizika od smrti sa pogoršanjem GUSTO krvarenja u odnosu na porast rizika kod BARC krvarenja.

4.7. Poređenje krvarenja na mestu pristupa sa krvarenjem van mesta pristupa

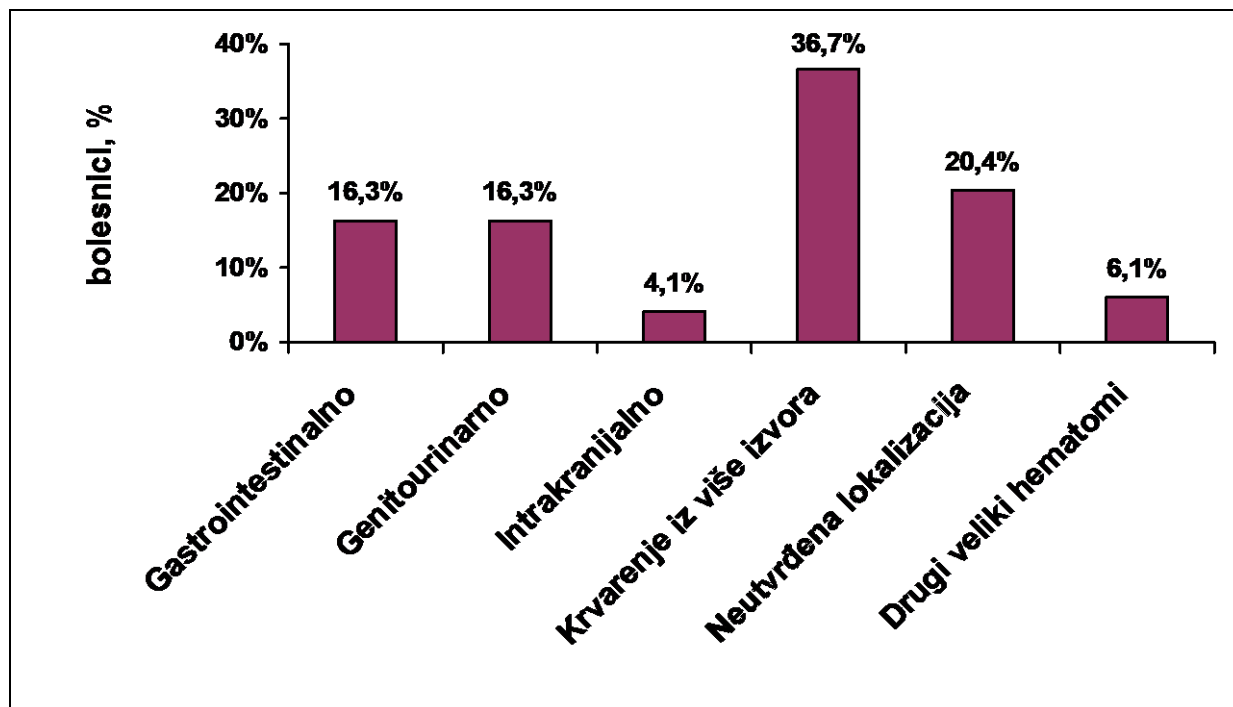
Od ukupno 1808 bolesnika sa STAIM upućenih na primarnu PCI, krvarenje ograničeno samo na mesto pristupa (isključivo femoralna lokalizacija) javilo se kod 3.7%, a krvarenje koje nije ograničeno samo na mesto pristupa nastalo je kod 2.8%. Među 115 bolesnika sa intrahospitalnim

krvarenjem klase ≥ 2 po BARC definiciji, krvarenje samo na mestu pristupa javilo se kod 66 (57.4 %), a krvarenje koje nije ograničeno samo na mesto pristupa desilo se kod 49 (42.6 %). Krvarenje isključivo van mesta pristupa javilo se kod 21 bolesnika, udruženo na mestu i van mesta pristupa kod 18 bolesnika, a krvarenje bez utvrđene lokalizacije imalo je 10 bolesnika. Na **Shemi 1** je prikazano poreklo i klasifikacija krvarenja prema mestu nastanka.



Shema 1. Raspodela lokalizacije krvarenja

Na **Grafikonu 28** su prikazane sve lokalizacije krvarenja koje nije bilo ograničeno samo na mesto pristupa pri izvođenju primarne PCI. Među ovim krvarenjima najzastupljenije je bilo krvarenje iz više izvora (36.7%), potom krvarenje neutvrđene lokalizacije (20.4%), a podjednako su bili zastupljeni gastrointestinalno i genitourinarno krvarenje (sa po 16.3%). Najređe je bilo zastupljeno intrakranijalno krvarenje, sa 4.1%.



Grafikon 28. Zastupljenost lokalizacija krvarenja van mesta pristupa

Lokalizacija krvarenja i mortalitet

Analiziran je mortalitet u zavisnosti od lokalizacije krvarenja. Analiza je najpre obuhvatila sve tipove krvarenja ≥ 2 po BARC-u, a potom samo teže oblike krvarenja $\geq 3a$ po BARC-u.

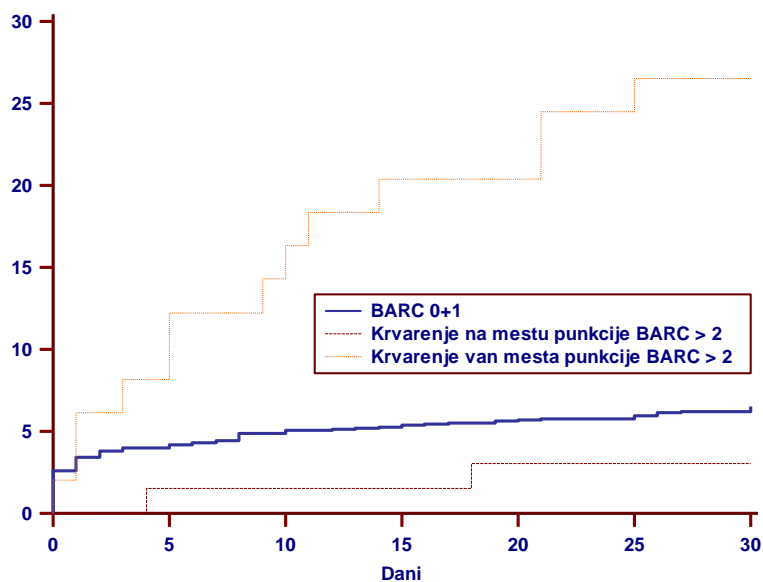
Bolesnici koji su ispoljili krvarenje BARC tip ≥ 2 van mesta pristupa imali su višestruko veću 30-dnevnu smrtnost što je statistički veoma značajna razlika u odnosu na bolesnike koji su krvarili na mestu pristupa (26.5% prema 3.0%; $p < 0.001$), kao i u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje (26.5% prema 6.5%; $p < 0.001$), a visoka smrtnost je uglavnom bila srčanog porekla - **Tabela 20.**

Tabela 20. Mortalitet u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip ≥ 2

Smrtnost	BARC tip 0+1 N=1693	BARC tip ≥ 2		P za trend
		Na mestu pristupa	Van mesta pristupa	
		N=66	N=49	
≤ 30 dana, svi uzroci, %	6.5	3.0	26.5	0.000
Srčana, %	6.3	1.5	20.4	0.008
Nesrčana, %	0.2	1.5	6.1	0.000
30 dana-1 godina, svi uzroci, %	5.4	17.2	27.8	0.000
Srčana, %	4.9	9.4	19.4	0.000
Nesrčana, %	0.4	7.8	8.3	0.000
1-godišnja, svi uzroci, %	11.5	19.7	46.9	0.000
Srčana, %	10.9	10.6	34.7	0.000
Nesrčana, %	0.6	9.1	12.2	0.000

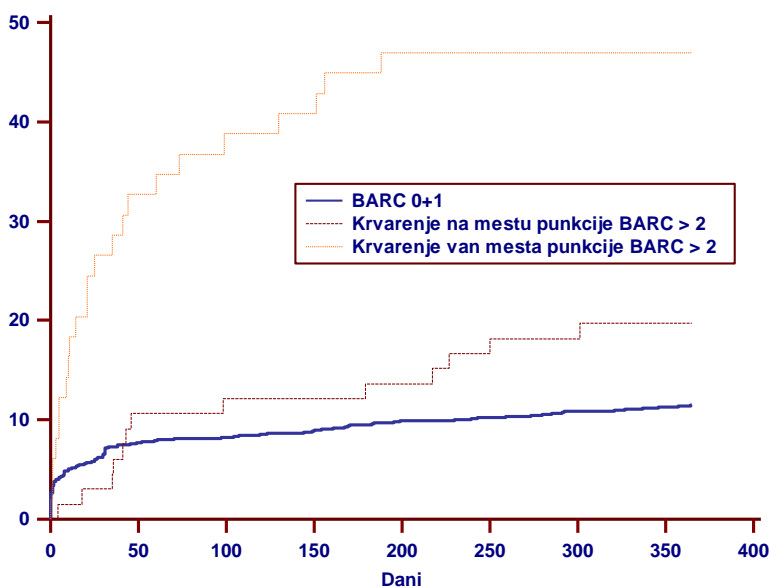
Smrtnost u 1-godišnjem periodu bila je dvostruko i više veća kod bolesnika koji su krvarili van mesta pristupa u odnosu na bolesnike sa krvarenjem na mestu pristupa (46.9% prema 19.7%; $p < 0.001$). U odnosu na bolesnike bez krvarenja, smrtnost je bila četiri puta veća (46.9% prema 11.5%; $p < 0.001$).

Kaplan-Meier-ove krive za 30-dnevni mortalitet pokazuju da tokom čitavog posmatranog perioda postoji statistički veoma značajana razliku u mortalitetu kod bolesnika sa krvarenjem van mesta punkcije u odnosu na bolesnike sa krvarenjem na mestu punkcije i one koji nisu ispoljili krvarenje (**Grafikon 29**).



Grafikon 29. Kaplan-Meier-ove krive za 30-dnevni mortalitet u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip ≥ 2

Grafikon 30 prikazuje Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet. Može se uočiti da se tokom celog perioda održava statistički veoma značajna razlika u mortalitetu između bolesnika sa krvarenjem van mesta pristupa i bolesnika sa krvarenjem na mestu pristupa kao i onih koji nisu krvarili.



Grafikon 30. Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip ≥ 2

Potom je analiziran mortalitet kod težeg stepena krvarenja BARC tip $\geq 3a$ u zavisnosti od lokalizacije krvarenja – **Tabela 21**. Iz tabele se vidi da su obe lokalizacije krvarenja, na mestu pristupa i van mesta pristupa, bile zastupljene u istom broju, kod 42 bolesnika. Smrtnost u prvih 30 dana kod BARC tip $\geq 3a$ krvarenja van mesta punkcije takođe je bila višestruko veća u odnosu na bolesnike koji su krvarili samo na mestu punkcije (26.2% prema 4.8%) i u odnosu na one koji nisu ispoljili krvarenje (26.2% prema 6.5%), a ova razlika je statistički visoko značajna ($p < 0.001$). Jednogodišnji mortalitet kod BARC tip $\geq 3a$ krvarenja van mesta punkcije je takođe bio veći u odnosu na isti stepen krvarenja na mestu punkcije (50% prema 19%), a razlika je statistički visoko značajna ($p < 0.001$).

Tabela 21. Mortalitet u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip $\geq 3a$

Smrtnost	BARC tip <3a N=1610	BARC tip $\geq 3a$		P za trend
		Na mestu pristupa	Van mesta pristupa	
		N=42	N=42	
≤ 30 dana, svi uzroci, %	6.5	4.8	26.2	0.000
Srčana, %	6.3	2.4	19.0	0.012
Nesrčana, %	0.2	2.4	7.1	0.000
30 dana-1 godina, svi uzroci, %	5.6	15.0	32.3	0.000
Srčana, %	5.0	10.0	22.6	0.000
Nesrčana, %	0.6	5.0	9.7	0.000
1-godišnja, svi uzroci, %	11.7	19.0	50.0	0.000
Srčana, %	11.0	11.9	35.7	0.000
Nesrčana, %	0.8	7.1	14.3	0.000

Lokalizacija krvarenja i neželjeni kardijalni događaji

Pored mortaliteta, analizirana je i pojava MACE-a u zavisnosti od lokalizacije krvarenja. U prvih 30 dana bolesnici sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 van mesta punkcije imali su višestruko veći procenat MACE-a u odnosu na bolesnike sa krvarenjem na mestu pristupa (36.7% prema 6.1%; $p < 0.001$) – **Tabela 22**. Statistički značajna razlika je postojala i u 1-godišnjem periodu praćenja gde je učestalost MACE-a kod krvarenje van mesta punkcije bila 59.2% prema 24.2% kod krvarenja na mestu punkcije i 17% kod bolesnika koji nisu krvarili ($p < 0.001$).

Tabela 22. MACE u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip ≥ 2

MACE	BARC tip 0+1 N=1579	BARC tip ≥ 2		P za trend
		Na mestu pristupa	Van mesta pristupa	
		N=66	N=49	
≤ 30 dana, %	8.5	6.1	36.7	0.000
30 dana-1 godina, %	9.3	18.8	33.3	0.000
1godina, kumulativno, %	17.0	24.2	59.2	0.000

Slično mortalitetu, i 30-dnevni MACE kod krvarenja BARC tip $\geq 3a$ van mesta punkcije je bio višestruko veći u odnosu na MACE kod krvarenja na mestu punkcije (35.7% prema 9.5%; $p < 0.001$) – **Tabela 23**. U 1-godišnjem periodu praćenja dvostruko je češća pojava MACE-a kod krvarenja BARC tip $\geq 3a$ van mesta pristupa u odnosu na krvarenje na mestu pristupa, što je takođe statistički visoko značajna razlika (59.9% prema 26.2%; $p < 0.001$).

Tabela 23. MACE u odnosu na lokalizaciju krvarenja BARC tip $\geq 3a$

MACE	BARC tip $< 3a$ N=1610	BARC tip $\geq 3a$		P za trend
		Na mestu pristupa	Van mesta pristupa	
		N=42	N=42	
≤ 30 dana, %	8.6	9.5	35.7	0.000
30 dana-1 godina, %	9.5	17.5	35.5	0.000
1godina, kumulativno, %	17.3	26.2	59.9	0.000

Lokalizacija krvarenja van mesta punkcije kao prediktor mortaliteta i MACE-a

Za testiranje povezanosti lokalizacije krvarenja i mortaliteta/MACE-a u sva tri perioda praćenja bolesnika (unutar 30 dana, između 30 dana i 1 godine i kumulativno u 1-godišnjem periodu) korišćena je univarijantna i multivarijantna Cox-ova regresiona analiza. Rizik od smrtnog ishoda i MACE-a kod krvarenja na mestu pristupa i van mesta pristupa korigovan je za faktore rizika koji mogu uzicati na ishod, a to su: životno doba, pol, telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes, aktivno pušenje, prethodni srčani infarkt, prethodni PCI, prethodni CABG, prethodni šlog, srčana insuficijencija na prijemu, bubrežna insuficijencija na prijemu i anemija na prijemu. Dobijene vrednosti korigovanog rizika za mortalitet i MACE kod krvarenja na mestu pristupa i van mesta pristupa u odnosu na rizik kod bolesnika koji nisu krvarili prikazan je na **Tabelama 24 i 25**.

Tabela 24. Rizik za mortalitet zavisno od lokalizacije intrahospitalnog krvarenja

Mortalitet	Tip krvarenja	Nekorigovano	P	Korigovano	P
		HR (95% CI)		HR (95% CI)	
30-dnevni mortalitet	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	0.46 (0.11-1.85)	0.272	0.40 (0.09-1.71)	0.218
	Van mesta pristupa	4.34 (2.44-7.71)	0.000	2.41(1.21-4.81)	0.012
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	0.72 (0.18-2.92)	0.648	0.48 (0.11-2.09)	0.330
Van mesta pristupa	4.29 (2.31-7.96)	0.000	2.63 (1.29-5.40)	0.008	
Mortalitet u periodu 30 dana do 1 godine	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	3.44 (1.84-6.45)	0.000	2.53 (1.27-5.06)	0.009
	Van mesta pristupa	6.10 (3.17-11.75)	0.000	3.60 (1.74-7.46)	0.001
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	2.86 (1.25-6.53)	0.013	1.70 (0.69-4.17)	0.247
Van mesta pristupa	7.05 (3.66-13.55)	0.000	4.18 (2.06-8.51)	0.000	
1-godišnji mortalitet	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	1.98 (1.70-3.01)	0.058	1.43 (0.78-2.63)	0.252
	Van mesta pristupa	5.02 (3.25-7.73)	0.000	2.93 (1.78-4.79)	0.000
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	1.64 (0.81-3.33)	0.167	1.04 (0.49-2.23)	0.910
Van mesta pristupa	5.31 (3.39-8.33)	0.000	3.26 (1.98-5.38)	0.000	

Na **Tabeli 24** može se videti da bolesnici koji su krvarili na mestu pristupa nisu bili u povećanom riziku od 30-dnevnog smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Nasuprot tome, rizik od smrtnog ishoda bio je značajno povećan kod bolesnika koji su krvarili van mesta pristupa. Rizik je bio veći kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip $\geq 3a$ (HR 2.63, 95% CI 1.29-5.40; $p=0.008$) u odnosu na bolesnike sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 (HR 2.41, 95% CI 1.21-4.81).

Slično 30-dnevnom, ni u 1-godišnjem periodu praćenja bolesnici sa krvarenjem na mestu pristupa nisu bili u povećanom riziku od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Za razliku od njih, bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imali su značajno povećan rizik od smrtnog ishoda. Rizik od smrtnog ishoda je bio skoro trostruko povećan kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 (HR 2.93, 95% CI 1.78-4.79; $p < 0.001$), a više od trostruko povećan kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip $\geq 3a$ (HR 3.26, 95% CI 1.98-5.38; $p < 0.001$).

Tabela 25. Rizik za MACE zavisno od lokalizacije intrahospitalnog krvarenja

MACE	Tip krvarenja	Nekorigovano	P	Korigovano	P
		HR (95% CI)		HR (95% CI)	
30-dnevni MACE	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	0.70 (0.26-1.88)	0.476	0.60 (0.21-1.68)	0.328
	Van mesta pristupa	4.74 (2.90-7.75)	0.000	2.83 (1.59-5.02)	0.000
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	1.11 (0.41-2.99)	0.842	0.75 (0.26-2.13)	0.586
	Van mesta pristupa	4.62 (2.71-7.87)	0.000	2.78 (1.52-5.09)	0.001
MACE u periodu 30 dana do 1 godine	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	2.16 (1.20-3.91)	0.010	1.52 (0.81-2.85)	0.195
	Van mesta pristupa	4.34 (2.41-7.84)	0.000	2.73 (1.44-5.16)	0.002
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	1.96 (0.92-4.18)	0.082	1.21 (0.54-2.71)	0.645
	Van mesta pristupa	4.57 (2.47-8.44)	0.000	2.96 (1.55-5.67)	0.001
1-godišnji MACE	BARC tip ≥ 2				
	Na mestu pristupa	1.44 (0.87-2.40)	0.154	1.12 (0.65-1.19)	0.680
	Van mesta pristupa	4.76 (3.24-6.99)	0.000	2.99 (1.95-4.59)	0.000
	BARC tip $\geq 3a$				
	Na mestu pristupa	1.57 (0.86-2.87)	0.141	0.99 (0.52-1.88)	0.980
	Van mesta pristupa	4.71 (3.13-7.10)	0.000	2.96 (1.89-4.64)	0.000

Na **Tabeli 25** prikazan je korigovani rizik za MACE kod krvarenja na mestu pristupa i van mesta pristupa. Ni u jednom periodu posmatranja (unutar 30 dana, 30 dana do 1 godine, 1-godišnji period kumulativno) bolesnici sa krvarenjem na mestu pristupa nisu imali povećan rizik od nastanka MACE-a u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. Nasuprot tome, bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imali su skoro trostruko veći rizik za MACE u sva tri posmatrana perioda u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili. U sličnom riziku su bili bolesnici sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 i bolesnici sa krvarenjem BARC tip $\geq 3a$.

4.8. Poređenje smrtnosti od krvarećih sa smrtnošću od trombotskih komplikacija

Od ukupnog broja bolesnika sa STAIM koji su podvrgnuti hitnoj koronarnoj angiografiji, kod 115 (6.4%) javilo se intrahospitalno krvarenje koje po BARC klasifikaciji pripada tipu ≥ 2 , a 40 bolesnika (2.2%) doživelo je intrahospitalne trombotske komplikacije. Samo trombotske komplikacije nastale su kod 29 (1.6%) bolesnika, samo hemoragijske komplikacije javile su se kod 104 (5.8%) bolesnika, a udružene trombotske i hemoragijske komplikacije imalo je 11 (0.6%) bolesnika.

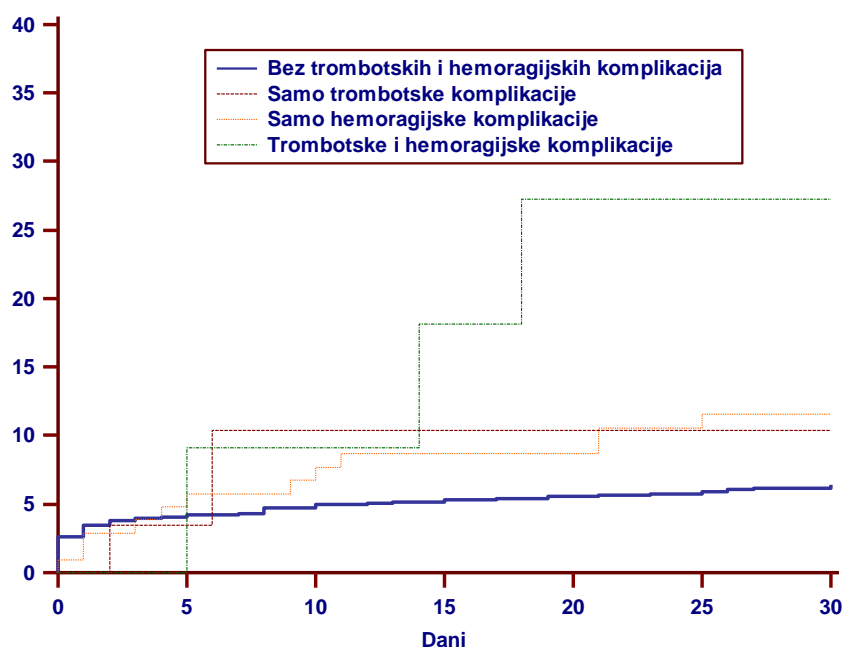
Intrahospitalni ishemijski događaji u našoj studiji su se manifestovali na sledeći način: 38 bolesnika (2.0%) su imali reinfarkt miokrada a 2 bolesnika (0.1%) su imala ishemijski moždani udar. Među bolesnicima sa implantacijom stenta, njih 34 (2.27%) je imalo dokazanu ranu trombozu stenta i revaskularizaciju ciljnog krvnog suda zbog ishemije (TVR). Jedan bolesnik je imao verovatnu ranu trombozu stenta (0.07%). Među ranim trombozama stenta, kod 10 bolesnika (0.67%) tromboza je bila akutna, a 25 bolesnika (1.67%) je imalo subakutnu trombozu stenta.

Tabela 26. Mortalitet kod trombotskih i hemoragijskih komplikacija (BARC tip ≥ 2)

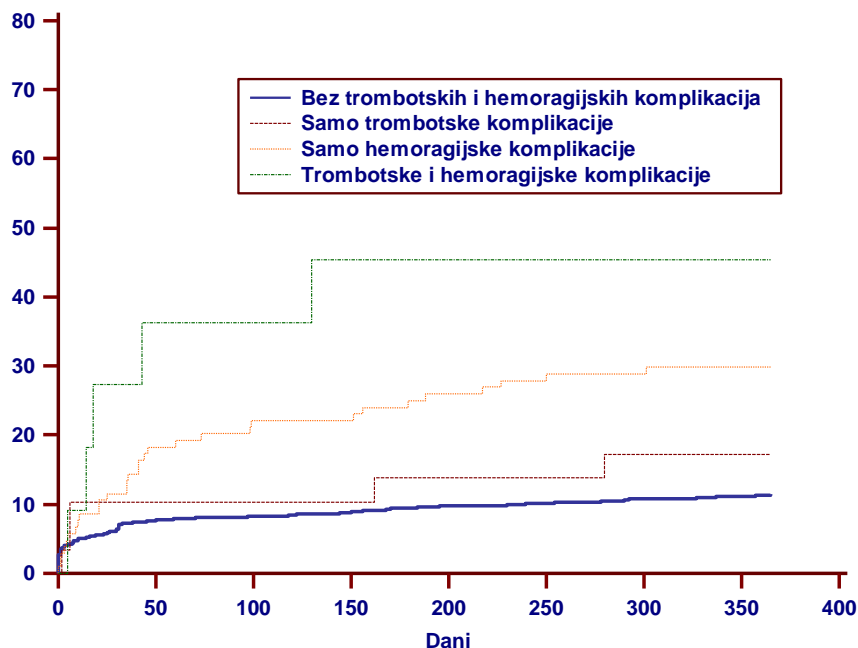
Smrtnost	Bez trombotskih i hemoragijskih komplikacija N=1664 (92.0%)	Samo trombotske komplikacije N=29 (1.6%)	Samo hemoragijske komplikacije N=104 (5.8%)	Trombotske i hemoragijske komplikacije N=11 (0.6%)	P za trend
≤ 30 dana, svi uzroci, %	6.4	10.3	11.5	27.3	0.002
Srčana, %	6.3	10.3	7.7	27.3	0.061
Nesrčana, %	0.2	0.0	3.8	0.0	0.000
30 dana-1 godina, svi uzroci, %	5.3	7.7	20.7	25.0	0.000
Srčana, %	4.9	7.7	13.0	15.2	0.001
Nesrčana, %	0.4	0.0	7.6	12.5	0.000
1-godišnja, svi uzroci, %	11.4	17.2	29.8	45.5	0.000
Srčana, %	10.8	17.2	19.2	36.4	0.000
Nesrčana, %	0.6	0.0	10.6	9.1	0.000

Mortalitet kod bolesnika sa trombotskim i krvarećim komplikacijama posmatran je u tri vremenska perioda: unutar 30 dana, između 30 dana i 1 godine i kumulativno u 1-godišnjem periodu (**Tabela 26**). Unutar 30 dana mortalitet kod trombotskih i hemoragijskih komplikacija imao je slične vrednosti (10.3% i 11.5%), a veći mortalitet sa statistički značajnom razlikom ($p < 0.0001$) imali su bolesnici koji su ispoljili udružene trombotske i hemoragijske komplikacije (27.3%). U periodu između 30 dana i 1 godine bolesnici sa krvarećim komplikacijama imali su veći mortalitet od bolesnika sa trombotskim komplikacijama (20.7% prema 7.7%) sa statistički značajnom razlikom ($p < 0.001$), a najveći mortalitet je bio kod bolesnika sa udruženim trombotskim i hemoragijskim komplikacijama (25%). U 1-godišnjem periodu praćenja mortalitet je takođe bio najniži kod bolesnika sa trombotskim komplikacijama a najviši kod bolesnika sa udruženim hemoragijskim i trombotskim komplikacijama (17.2% prema 45.5%; $p < 0.001$).

Na **Grafikonu 31** prikazane su Kaplan-Meier-ove krive za 30-dnevni mortalitet kod trombotskih, hemoragijskih i udruženih trombotskih i hemoragijskih komplikacija. Mortalitet kod udruženih trombotskih i hemoragijskih komplikacija u odnosu na izolovane trombotske i hemoragijske komplikacije je povećan u drugoj polovini posmatranog perioda, a razlika je statistički visoko značajna. Na **Grafikonu 32** prikazane su Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet kod ovih komplikacija. Uočava se da je posle prvih 30 dana, u nastavku 1-godišnjeg perioda, mortalitet kod hemoragijskih komplikacija sve vreme veći od mortaliteta kod trombotskih komplikacija, a razlika je statistički značajna ($p < 0.001$). U istom periodu mortalitet kod udruženih trombotskih i hemoragijskih komplikacija je veći od mortaliteta kod izolovanih hemoragijskih komplikacija, a razlika je statistički značajna ($p < 0.001$).



Grafikon 31. Kaplan-Meier-ove krive za 30-dnevni mortalitet kod trombotskih i hemoragijskih komplikacija



Grafikon 32. Kaplan-Meier-ove krive za 1-godišnji mortalitet kod trombotskih i hemoragijskih komplikacija

Povezanost trombotskih i krvarećih komplikacija sa mortalitetom u sva tri perioda praćenja bolesnika (unutar 30 dana, između 30 dana i 1 godine i kumulativno u 1-godišnjem periodu) testirana je pomoću univarijantne i multivarijantne Cox-ove regresione analize. Rizik od smrtnog ishoda korigovan je za faktore rizika, a to su: životno doba, pol, telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes, aktivno pušenje, prethodni srčani infarkt, prethodni PCI, prethodni CABG, prethodni šlog, srčana insuficijencija na prijemu, bubrežna insuficijencija na prijemu i anemija na prijemu. Dobijene vrednosti korigovanog rizika za mortalitet kod trombotskih komplikacija, hemoragijskih komplikacija (krvarenje BARC tip ≥ 2) i udruženih trombotskih i hemoragijskih komplikacija u odnosu na rizik kod bolesnika koji nisu imali ove komplikacije prikazan je na **Tabeli 27**.

27. Trombotske i hemoragijske komplikacije (BARC tip ≥ 2) u predikciji mortaliteta

Mortalitet	Komplikacije	Nekorigovano	P	Korigovano	P
		HR (95% CI)		HR (95% CI)	
30-dnevni mortalitet	Trombotske komplikacije	1.63 (0.52-5.14)	0.403	1.94 (0.43-8.74)	0.386
	Hemoragijske komplikacije	1.81 (1.00-3.29)	0.050	1.28 (0.63-2.58)	0.490
	Trombotske i hemoragijske komplikacije	4.43 (1.40-13.94)	0.011	3.44 (0.94-12.57)	0.062
Mortalitet u periodu 30 dana do 1 godine	Trombotske komplikacije	1.44 (0.35-5.85)	0.610	0.96 (0.13-7.11)	0.968
	Hemoragijske komplikacije	4.28 (2.60-7.05)	0.000	2.75 (1.54-4.90)	0.001
	Trombotske i hemoragijske komplikacije	5.49 (1.35-22.33)	0.017	7.13 (1.60-31.75)	0.010
1-godišnji mortalitet	Trombotske komplikacije	1.55 (0.64-3.77)	0.333	1.42 (0.44-4.65)	0.557
	Hemoragijske komplikacije	2.82 (1.93-4.12)	0.000	1.95 (1.25-3.03)	0.003
	Trombotske i hemoragijske komplikacije	4.85 (1.99-11.79)	0.000	5.08 (1.93-13.35)	0.001

Može se videti da kako trombotske, tako i hemoragijske komplikacije (krvarenje BARC tip ≥ 2) i udružene trombotske i hemoragijske komplikacije nisu bile nezavisni prediktori mortaliteta u 30-dnevnom periodu praćenja. Iako udružene trombotske i hemoragijske komplikacije nisu bile nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, korigovani rizik po smrtni ishod sa ovim komplikacijama je bio blizu granice značajnosti (HR 3.44, 95% CI 0.94-12.57; $p=0.062$). Izolovane trombotske komplikacije nisu bile prediktor ni 1-godišnjeg mortaliteta niti mortaliteta u periodu između 30 dana i 1 godine. Nasuprot tome, hemoragijske komplikacije su bile nezavisni prediktor mortaliteta u periodu između 30 dana i 1 godine (HR 2.75, 95% CI 1.54-4.90; $p=0.001$) kao i u 1-godišnjem periodu praćenja (HR 1.95, 95% CI 1.25-3.03; $p=0.003$). Najjači nezavisni prediktor mortaliteta bile su udružene trombotske i hemoragijske komplikacije. Bolesnici sa ovim udruženim komplikacijama imali su 7 puta veći rizik od smrtnog ishoda u periodu između 30 dana i 1 godine i 5 puta veći rizik u 1-godišnjem periodu praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu imali ove komplikacije.

5. DISKUSIJA

Najvažniji nalazi našeg ispitivanja su: 1) Težina krvarenja definisana prema klasifikaciji po BARC-u hijerarhijski koreliše sa 1-godišnjim mortalitetom/MACE-om kod bolesnika sa STAIM upućenih na primarnu PKI; 2) Krvarenje tipa 3b po BARC-u je nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta/MACE-a, a krvarenje tipa 3a i 3b po BARC-u su nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta/MACE-a posle upućivanja na primarnu PKI; 3) Uključivanje krvarenja definisanog po BARC-u u statističke modele značajno unapređuje predikciju 1-godišnjeg mortaliteta posle upućivanja na primarnu PKI; 4) Nezavisni prediktori krvarenja posle upućivanja na primarnu PKI su: ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita na prijemu, primena inhibitora GP IIb/IIIa receptora na trombocitima i duže trajanje procedure u sali za kataterizaciju; 5) Rizik od smrtnog ishoda je značajno veći kod krvarenja van mesta punkcije u odnosu na krvarenjene na mestu punkcije posle primarne PKI; 6) Rizik od smrtnog ishoda je značajno veći kod intrahospitalnog krvarenja u odnosu na intrahospitalne trombotske događaje posle primarne PKI.

Nedavno je pokazano da su krvareće komplikacije udružene sa povećanim rizikom za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja, uključujući smrtni ishod, infarkt miokarda, šlog i trombozu stenta kod pacijenata sa AKS i onih podvrgnutih PKI (29-34). Prema tome, prevencija krvarenja je postala isto toliko značajna kao prevencija ishemijskih događaja. Međutim, napore da se ovo sprovede ometa nedostatak jednobraznosti u definicijama krvarenja koje se danas koriste. Dve definicije krvarenja koje su najčešće korišćene u publikovanim kliničkim studijama i registrima su TIMI i GUSTO klasifikacija.

Prva zvanična **definicija krvarenja** je TIMI klasifikacija, koja je uvedena pre skoro 30 godina i korišćena u najvećem broju kardiovaskularnih studija. Ova klasifikacija je uvedena tokom sprovođenja prvih TIMI studija da bi se definisali i klasifikovali „veliki“ i „mali“ (engl. „major“ i „minor“) krvareći događaji u pacijenata sa STAIM lečenih trombolitičkom terapijom. Originalna TIMI definicija oslanja se prvenstveno na laboratorijske podatke bazirane na sniženju vrednosti hemoglobina i hematokrita posle korekcije za učinak transfuzije krvi. (43) Tokom

vremena definicija je evoluirala da bi prikazala širi opseg krvarećih događaja, definišući posebno svaku od četiri kategorije krvarenja: veliko, malo, minimalno i odsustvo krvarenja. (44)

GUSTO definicija krvarenja takođe je često primenjivana u brojnim studijama tokom poslednje dve decenije. (47,48) I ona je, kao i TIMI klasifikacija, primarno korišćena za utvrđivanje značajnog krvarenja pri primeni fibrinolitičke terapije za lečenje STAIM. GUSTO definicija krvarenja je bazirana na kliničkim kriterijumima bez objektivne standardizacije, ne uzimajući u obzir promene u hemoglobinu niti količinu primljene transfuzije krvi. Ova definicija krvarenja koristi takođe četiri kategorije: teško ili životno ugrožavajuće, umereno, blago i odsustvo krvarenja.

U kasnije sprovedenim studijama koje su se odnosile na AKS i PCI korišćene su nove definicije krvarenja u kojima su kombinovana laboratorijska i klinička obeležja u pokušaju da se prevaziđu ograničenja TIMI i GUSTO definicija. Nekoliko studija su kombinovale elemente iz TIMI i GUSTO definicije (50,51), modifikovale ove elemente, (35,52-55) ili dodale nova obeležja. (54,55,57,58)

U studiji koju su objavili Rao i sar. pokazano je da upotreba različitih definicija krvarenja u istoj populaciji bolesnika sa NSTEMI-AKS može da dovede do značajnih razlika u izveštavanju o krvarećim događajima. (49) Cilj studije je bio ispitivanje povezanosti TIMI i GUSTO krvarenja sa 30-dnevnim i 6-mesečnim mortalitetom/infarktomiokarda kod bolesnika sa AKS uključenih u studiju PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) i studiju PARAGON (Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network) B. Multivarijantna analiza je pokazala da je korigovani rizik od 30-dnevnog i 6-mesečnog mortaliteta i dalje postepeno rastao sa pogoršanjem krvarenja po GUSTO skali, a da sa pogoršanjem krvarenja po TIMI skali rizik nije više bio statistički značajan. (49) U studiji HORIZONS-AMI, krvarenje kao dihotomno obeležje u pacijenata sa STAIM lečenih primarnom PKI bilo je povezano sa sličnim povećanjem rizika od smrtnog ishoda posle 30 dana i posle 1 godine (približno šestostruko povećanje) u odnosu na one koji nisu krvarili. (118) U ovoj studiji, veliko krvarenje prema ACUITY kriterijumima sadržavalo je komponente velikog krvarenja prema TIMI kriterijumima i teškog/umerenog krvarenja prema GUSTO kriterijumima.

Nova BARC definicija krvarenja se razlikuje od prethodnih po tome što pruža uravnoteženu kombinaciju laboratorijskih i kliničkih obeležja za procenu težine krvarenja. Pri

tome je izbegnuta subjektivna procena i korišćenje kvalitativnih termina kao „veliko“ ili „teško“ krvarenje, a krvareći događaji su prema težini stepenovani u 6 tipova (tip 0 do 5). Definicija sadrži specijalnu kategoriju za krvarenje povezano sa operacijom aorto-koronarnog premošćenja koja je označena kao tip 4. (47)

Pošto se od nove jedinstvene BARC definicije krvarenja očekuje da bude široko prihvaćena u kliničkim studijama i svakodnevnoj kliničkoj praksi, tim naučnika koji je učestvovao u njenom donošenju pozvao je naučnu i stručnu javnost da primeni ovu definiciju na već postojećim podacima o krvarenju kako bi se potvrdila njena vrednost. Do sada je jedino Ndrepepa primenio u praksi novu BARC klasifikaciju objavivši nedavno sa saradnicima studiju koja je ispitivala odnos između krvarećih događaja definisanih prema BARC kriterijumima i 1-godišnjeg mortaliteta kod 12 459 bolesnika u 6 randomizovanih ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) kliničkih studija bolesnika sa različitim oblicima koronarne bolesti lečenih metodom PKI, od stabilne angine pektoris do AKS bez ST-elevacije, izuzev bolesnika sa STAIM. (110) Krvarenje je prospektivno procenjivano putem TIMI klasifikacije, prospektivno i retrospektivno putem REPLACE-2 kriterijuma i retrospektivno prema BARC klasifikaciji. Autor je koristio BARC klasifikaciju krvarenja kao dihotomno obeležje: BARC tip ≥ 2 i BARC tip ≥ 3 . Učestalost krvarenja BARC tip ≥ 2 je iznosila 5.4%, učestalost TIMI velikog i malog krvarenje zajedno je bila 3%, a veliko krvarenje prema REPLACE-2 kriterijumu je bilo zastupljeno kod 3.9% bolesnika. Krvarenje BARC tip ≥ 2 je bilo udruženo sa značajnim povećanjem 1-godišnjeg mortaliteta (korigovani HR 2.72; 95% CI 2.03-3.63; $p < 0.001$), u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje, a rizik od 1-godišnjeg mortaliteta bio je veći kod težeg krvarenja BARC tip ≥ 3 (HR 3.19; 95% CI 2.34-4.35; $p < 0.001$). Studija je pokazala da postoji tesna povezanost između krvarećih događaja definisanih po BARC-u (BARC tip ≥ 2 i BARC tip ≥ 3) i 1-godišnjeg mortaliteta među bolesnicima sa različitim oblicima koronarne bolesti podvrgnutih PCI. Pored toga autori su zaključili da je krvarenje po BARC definiciji povezano sa mortalitetom slično kao krvarenje definisano prema TIMI i REPLACE-2 kriterijumima.

U literaturi nema podataka o primeni BARC skale krvarenja kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom primarne PKI, koji primaju veći broj i veće doze antitrombocitnih i antikoagulantnih lekova i zbog toga su u većem riziku od krvarenja u poređenju sa bolesnicima koji imaju druge oblike koronarne bolesti. Takođe nedostaje provera svake od klasa krvarenja po

BARC-u u predikciji mortaliteta i drugih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Stoga smo postavili zadatak da među prvima ispitamo uticaj krvarenja procenjenog prema BARC klasifikaciji na prognozu neselektovane populacije bolesnika sa STAIM podvrgnutih hitnoj koronarnoj angiografiji i lečenih metodom primarne PKI.

U našoj studiji **učestalost** krvarenja tipa ≥ 2 po BARC skali iznosi 6.4%. Naša populacija od 1808 bolesnika sa STAIM podvrgnutih urgentnoj koronarografiji i primarnoj PKI slična je subpopulaciji od 1800 bolesnika sa STAIM u studiji HORIZONS-AMI randomizovanoj da primi heparin plus GPI. (71) Učestalost velikog krvarenja u ovoj subpopulaciji bila je veća nego u našoj studiji i iznosila je 8.3% prema ACUITY kriterijumu. Manja učestalost krvarenja tipa ≥ 2 po BARC-u u našoj studiji (obuhvata i lakše krvarenje od ACUITY), koja je uključivala konsektivne bolesnike sa STAIM koji imaju težu kliničku sliku, sa češćim prisustvom srčane insuficijencije, kardiogenog šoka i više komorbiditeta u odnosu na studiju HORIZONS-AMI, mogla bi da se objasni redom upotrebom antitromboznih lekova iz grupe GPI u našoj studiji (30%) u odnosu na studiju HORIZONS-AMI (97.7%). U našoj studiji 30-dnevni mortalitet je bio dvostruko veći kod bolesnika kod kojih je prethodilo krvarenje tip ≥ 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike koji nisu iskusili krvarenje (13.0% prema 6.5%; $p=0.007$), a 1-godišnji mortalitet je bio skoro 3 puta veći (31.3% prema 11.5%; $p < 0.0001$).

Naša studija je pokazala da težina krvarenja definisana prema BARC klasifikaciji hijerarhijski koreliše sa 1-godišnjim **mortalitetom i MACE-om** kod bolesnika primljenih u bolnicu radi primarne perkutane koronarne intervencije. Porast 1-godišnjeg mortaliteta od 11.5% kod BARC tip 0+1 (bez krvarenja + krvarenje koje ne zahteva intervenciju i ispitivanje) do visokog procenta od 43.5% kod teškog krvarenja (BARC tip 3b) je jasan primer tesne povezanosti između hijerarhijskog stepenovanja težine krvarenja i rizika od smrtnog ishoda. Postojanje ovako dobre saglasnosti između stepena krvarenja i mortaliteta/MACE-a u našoj studiji se može objasniti time što definicija krvarenja po BARC-u sadrži uravnoteženu kombinaciju laboratorijskih i kliničkih obeležja krvarenja. Prethodne studije su naglasile značaj objedinjavanja skala krvarenja baziranih na laboratorijskoj proceni i skala krvarenja baziranih na

kliničkim karakteristikama krvarenja radi boljeg sagledavanja uticaja krvarenja na klinički ishod bolesnika, (49) što je i postignuto u novoj definiciji krvarenja po BARC-u.

U cilju ispitivanja prediktivne vrednosti svakog od tipova krvarenja po BARC skali u našoj studiji konstruisan je Cox-ov multivarijantni regresioni model, koji je pored krvarenja uključivao i ostale uobičajene prediktore neželjenog ishoda bolesnika lečenih metodom primarne PKI. Nakon načinjene Cox-ove regresione analize pokazalo se da težina krvarenja po BARC-u hijerarhijski koreliše sa korigovanim rizikom od 1-godišnjeg smrtnog ishoda/MACE-a, a da su klase krvarenja 3a i 3b po BARC-u nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta/MACE-a. Tako, bolesnici sa krvarenjem tipa 3a po BARC-u su u skoro dvostruko većem riziku, a oni sa krvarenjem tipa 3b po BARC-u u više nego trostruko većem riziku od 1-godišnjeg mortaliteta i MACE-a u poređenju sa bolesnicima koji nisu krvarili (BARC tip 0+1).

U kraćem vremenskom periodu praćenja, tokom prvih 30 dana, značajan porast mortaliteta/MACE-a beležio se jedino među bolesnicima sa teškim stepenom krvarenja (tip 3b) po BARC skali. Posle načinjene Cox-ove regresione analize, tip 3b krvarenja po BARC-u se pokazao kao nezavisan prediktor 30-dnevnog mortaliteta/MACE-a, a bolesnici sa ovim stepenom krvarenja su bili u više nego trostrukom većem riziku od 30-dnevnog smrtnog ishoda i skoro četvorostruko većem riziku od MACE-a u odnosu na bolesnike bez krvarenja (BARC tip 0+1).

U odnosu na velike randomizovane kliničke studije, naša baza podataka uključivala je sve konsektivno primljene bolesnike sa STAIM upućene na primarnu PKI, sa mnogo više pridruženih oboljenja i komplikacija akutnog infarkta miokarda. Stoga su kod naše populacije bolesnika u visokom procentu bili zastupljeni faktori rizika, uključujući srčanu insuficijenciju procenjenu klasifikacijom po Killipu, o čemu govori podatak da je kod 23% bolesnika pri prijemu evidentirano postojanje Killip klase II-IV. Učestalost 1-godišnjeg mortaliteta kod bolesnika koji nisu ispoljili krvarenje u našoj studiji je iznosila 11.5%, što je znatno veća vrednost u odnosu na studiju HORIZONS-AMI u kojoj je mortalitet bio 2.3%. (38,118) Ovo može biti u vezi sa visokom zastupljenošću srčane insuficijencije procenjene kao Killip klasa II-IV u našoj registarskoj populaciji bolesnika.

Prema podacima iz drugih studija i naše sadašnje analize, bolesnici sa težim oblikom krvarenja imaju lošiju prognozu. Udruženost krvarećih komplikacija sa rastućim mortalitetom bolesnika koji se leče od AKS najverovatnije je prouzrokovan sa više činilaca. Akutno, intrahospitalno krvarenje može biti udruženo sa hipovolemijom, anemijom i smanjenim

kapacitetom za prenos kiseonika. Nastali hemodinamski poremećaji mogu da prouzrokuju povećanje tonusa simpatikusa sa štetnim efektima na već prethodno ishemijskom zahvaćenom miokardu. (33) Pojava intrahospitalnog krvarenja može dovesti do obustave uzimanja dvojne antitrombotične terapije, što povećava rizik od ponovnih ishemijskih događaja i tromboze stenta. Osim toga, uočeno je da skladištenje krvi za transfuziju dovodi do brzog opadanja funkcija eritrocita. Što duže krv leži u skladištu, to više opada njena sposobnost za transport i predaju kiseonika tkivima. Neposredno po uzimanju sveže krvi za transfuziju i slanja u skladište započinje proces trošenja 2,3-difosfoglicerolske kiseline koja je neophodna za regulaciju transporta i predaju kiseonika na nivou tkiva. Dokazano je da transfuzija uskladištene krvi može da dovede do značajne vazokonstriktivne reakcije, koja može biti izazvana sniženjem nivoa azot oksida. Pogoršanje mikrocirkulacije doprinosi i smanjena sposobnosti eritrocita da menjaju i prilagođavaju svoj oblik pri prolasku kroz krvne kapilare. (62,64) U našoj studiji blaži oblici krvarenja (krvarenje tipa BARC 3a i BARC 2) su udruženi sa dugoročnom lošom prognozom. Mehanizmi koji se dovode u vezu sa kasnim mortalitetom obuhvataju proinflatorne i protrombotičke efekte prouzrokovane krvarenjem i transfuzijom, koji mogu da traju dugo posle perioda akutnog krvarenja i predstavljaju osnovu za buduće ishemijske događaje. (36,119) Većoj učestalosti kasnog mortaliteta kod bolesnika sa krvarenjem kao komplikacijom primarne PKI može doprineti neodlučnost lekara da posle krvarenja ponovo uvedu punu dozu antitrombotičnih lekova, beta blokatora i ACE inhibitora. (36)

Kada je uočeno da bolesnici koji su krvarili imaju lošiju prognozu u odnosu na one koji nisu ispoljili krvarenje, nametnulo se pitanje koji bolesnici na antitrombotičnoj terapiji ispoljavaju sklonost ka krvarenju, odnosno šta su **faktori rizika za krvarenje**. Prema autoru Manoukian-u i sar. sa Emory Univerziteta u Atlanti, faktori rizika za krvareće komplikacije mogu se podeliti na dve kategorije: faktori koji se ne mogu modifikovati i faktori koje je moguće modifikovati. (120) Faktori rizika za krvarenje koji se ne mogu modifikovati obuhvataju sledeće: životno doba, pol, rasa, telesna težina, bubrežna insuficijencija, anemija, promene segmenta ST, povećanje srčanih biomarkera, dijabetes i hipertenzija. Među faktore koji se mogu modifikovati ubrajaju se: proceduralne karakteristike, izbor antitrombotične terapije, kao i doziranje i dužina primene antitrombotičnih lekova.

U našoj studiji bolesnici koji su krvarili (BARC tip ≥ 2) bili su značajno starije životne dobi od bolesnika koji nisu krvarili (66 godina prema 60 godina, $p < 0.0001$). Iako je unuvarijantna regresiona analiza pokazala da sa svakom godinom života značajno raste rizik od krvarenja, životno doba nije bilo nezavisan faktor rizika za krvarenje u našoj populaciji bolesnika lečenih primarnom PKI. Iako razlozi za povećan rizik od krvarenja kod starijih nisu posebno proučavani, verovatno učestvuje više faktora uključujući bubrežnu funkciju, prateću perifernu vaskularnu bolest sa češćim krvarenjem na mestu pristupa, kao i veću osetljivost na antikoagulantne lekove i interakciju primenjenih medikamenata. (32)

Eikelboom i sar. su u već napred pomenutoj meta analizi 34 146 bolesnika sa AKS iz studija OASIS, OASIS-2 i CURE utvrdili da su životno doba, nivo kreatinina u serumu i prethodni moždani udar značajni osnovni prediktori velikog krvarenja. Uz to su utvrdili da je povišen krvni pritisak značajan negativan prediktor velikog krvarenja. (29) Manoukian i sar. su proširili ova zapažanja tokom analize 13 819 bolesnika sa AKS lečenih ranom invazivnom metodom u studiji ACUITY. (33) Pokazali su da uz životno doba i bubrežnu insuficijenciju, nezavisni prediktori velikog krvarenja obuhvataju ženski pol, hipertenziju, anemiju, promene segmenta ST u EKG-u pri prijemu i povećanje srčanih biomarkera pri prijemu.

Pre više od jedne decenije Kinnaird i saradnici su u retrospektivnoj studiji o učestalosti, prediktorima i prognoznom značaju krvarenja kod 10 974 bolesnika podvrgnutih PKI ustanovili da je životno doba bilo među najjačim prediktorima velikog krvarenja. Bolesnici sa velikim krvarenjem (procenjenim prema TIMI kriterijumima) bili su stariji od bolesnika sa malim krvarenjem ili bez krvarenja (67.8 prema 65.9 godina, $p < 0.0001$). (31) U poređenju sa bolesnicima mlađim od 50 godina, životno doba 70-80 godina nosilo je 1.6 puta veći rizik, a doba preko 80 godina 1.9 puta veći rizik od velikog krvarenja ($p < 0.0001$ za obe komparacije). Nelson i sar. analizirali su preko 800 bolesnika životnog doba > 75 godina podvrgnutih PKI u studiji REPLACE-2. Autori su utvrdili da su stariji bolesnici (13.4% celokupne populacije u studiji REPLACE-2) imali povećan rizik od veliko krvarenja u odnosu na mlađe (6.7% prema 2.7%). (121) I u studiji HORIZONS-AMI povećanje životnog doba za 10 godina je nezavisni prediktor intrahospitalnog krvarenja (OR 1.18, 95% CI 1.01-1.39; $p=0.04$). (118)

Pripadnost ženskom polu se u našoj studiji pokazao kao nezavisni prediktor krvarenja BARC tip ≥ 2 (OR 1.64, 95% CI 1.00-2.71; $p=0.05$) i BARC tip ≥ 3 (OR 1.84, 95% CI 1.06-3.22; $p=0.031$). Iako u literaturi ne postoji potpuna saglasnost, (29) većina autora je našla da je ženski

pol udružen sa povećanim rizikom za veliko krvarenje u odnosu na muški pol (122-124). Mehran i sar. u studiji HORIZONS-AMI pokazali su da je ženski pol u 2.32 puta većem riziku od krvarenja posle primarne PKI. (90) Autor Manoukian i sar. su analizom podataka studije ACUITY utvrdili da je ženski pol nezavisni prediktor velikog krvarenja u bolesnika sa AKS (OR 1.92, 95% CI 1.62-2.29; $p < 0.0001$). (33) Iako tačan mehanizam nije poznat, ova konstatacija može biti u vezi sa manjom dimezijom krvnih sudova i češćim komplikacijama na mestu punkcije, kao i tendencijom za predoziranje antikoagulantne terapije zbog manje telesne mase. (122)

U našoj studiji bolesnici koji su krvarili imali su značajno nižu prosečnu telesnu težinu u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje (75 kg prema 80 kg). Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da je niža telesna težina nezavisni prediktor krvarenja kod bolesnika upućenih na primarnu PKI. Podaci iz literature koji govore o uticaju telesne težine na rizik od krvarenja su kontradiktorni; neke studije ukazuju da je niska telesna težina značajan faktor rizika, dok druge nisu utvrdile značajnu vezu između telesne težine i krvarenja. (31,121). Analiza objedinjenih podataka iz četiri velike studije bolesnika podvrgnutih PKI pokazala je da je niža telesna težina obrnuto srazmerna sa krvarenjem i da je veća doza nefrakcionisanog heparina u odnosu na telesnu težinu bila nezavisno udružena sa većom učestalošću krvarenja. (122) Na populaciji bolesnika u studijama REPLACE-1 i REPLACE-2 autor E. Nikolski i sar. su utvrdili putem univarijantne analize da je niža telesna težina bila udružena sa povećanom učestalošću velikog krvarenja, ali multivarijantna analiza nije pokazala ovu povezanost. (122)

Bubrežna insuficijencija je u našoj populaciji značajno češće bila zastupljena među bolesnicima koji su ispoljili krvarenje u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili (za BARC tip ≥ 2 odnos je 33% prema 14% ; za BARC tip ≥ 3 odnos je 34.5% prema 14.3% - Tabela 8). Iako je prema univarijantnoj analizi rizik od krvarenja 3 puta veći kod bolesnika koji imaju bubrežnu insuficijenciju, bubrežna insuficijencija nije nezavisni faktor rizika za krvarenje u našoj populaciji bolesnika upućenih na primarnu PKI. Rezultati brojnih studija bolesnika sa AKS i onih podvrgnutih PKI pokazali su povezanost bubrežne insuficijencije sa rizikom od krvarenja i ishemijskih događaja. (19,32,34,125) Analizom studije REPLACE-2 Chew i sar. su našli da je bubrežna insuficijencija (definisana kao klirens kreatinina < 60 ml/min) bila udružena sa 1.72 puta povećanim rizikom od krvarećih komplikacija ($p=0.028$), kao i značajno uvećanim rizikom od ishemijskih događaja i 1-godišnjeg mortaliteta. (125) Slično tome, podaci o bubrežnoj

insuficijenciji bili su udruženi sa 1.48 puta većim rizikom od krvarenja ($p=0.0004$) među 24 045 bolesnika sa AKS iz registra GRACE. (34) U studiji HORIZONS-AMI u kojoj je 3345 bolesnika lečeno metodom primarne PKI, bubrežna insuficijencija je bila nezavisni faktor intrahospitalnog krvarenja (OR 1.62, 95% CI 1.07-2.44; $p=0.02$). (118) Uticaj bubrežne insuficijencije na rizik za krvarenje delimično zamagljuje činjenica što su bolesnici sa bubrežnom insuficijencijom češće stariji, ženskog pola i sa pridruženim oboljenjima kao što su hipertenzija, periferna vaskularna bolest, cerebrovaskularno oboljenje i srčana insuficijencija. (19) Pored toga, stariji bolesnici mogu da imaju skoro normalne nivoe kreatinina u serumu a ipak oštećenu bubrežnu funkciju. (66) Kao posledica ovoga, bolesnici sa oštećenom bubrežnom funkcijom, posebno stariji, su u povećanom riziku od visokih doza nefrakcionisanog heparina i GPI. (66)

U našoj studiji hipertenzija utvrđena pre primarne PKI bila je nezavisni prediktor krvarenja. Bolesnici sa prethodnom hipertenzijom imali su 2.49 puta veći rizik da ispolje krvarenje tipa ≥ 2 po BARC-u posle primarne PKI. Prema ACUITY studiji, bolesnici sa AKS i prethodnom hipertenzijom imali su 1.24 puta veći korigovani rizik od velikog krvarenja u odnosu na bolesnike bez hipertenzije. (33) U studiji REPLACE-2 autori E. Nikolsky i sar. su utvrdili pothodnu hipertenziju kod bolesnika koji su ispoljili veliko krvarenje (140.7 ± 23.2 prema 136.9 ± 21.1 mmHg, $p=0.032$). (122) Hipertenzija, međutim, nije bila nezavisni prediktor velikog krvarenja.

Zastupljenost srčane insuficijencije pri prijemu kod naših bolesnika, procenjena Killip klasom II-IV, rasla je sa porastom težine krvarenja po BARC skali, od 21.2% kod BARC tip 0+1 do 56.5% kod BARC tip 3c. Kod bolesnika sa krvarenjem ≥ 2 po BARC-u srčana insuficijencija je bila zastupljena kod 45.2%, a kod krvarenja ≥ 3 po BARC-u kod 53.6% bolesnika, naspram 21.6 % kod bolesnika koji nisu ispoljili krvarenje. Multivarijantnom analizom utvrđeno je da bolesnici sa srčanom insuficijencijom pri prijemu imaju 2.14 puta veći rizik od krvarenja tip ≥ 2 po BARC-u i 2.98 puta veći rizik od krvarenja tip ≥ 3 po BARC-u u odnosu na bolesnike bez srčane insuficijencije. Analizom 89 134 bolesnika u CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) registru, koji je uključivao bolesnike sa nestabilnom anginom pectoris, autori su utvrdili da je srčana insuficijencija nezavisni prediktor intrahospitalnog velikog krvarenja (OR 1.13, 95% CI 1.01-1.28). (89) U studiji HORIZONS-AMI, koja je kao i naša studija analizirala bolesnike sa STAIM lečene primarnom PKI, srčana insuficijencija pri prijemu

bila je nezavisan prediktor velikog krvarenja, a bolesnici sa srčanom insuficijencijom (Killip klasa II-IV) imali su 1.78 puta veći rizik za nastanak krvarenja u odnosu na bolesnike bez srčane insuficijencije. (118)

Naša studija je pokazala da je broj leukociti u krvi na prijemu nezavisni prediktor krvarenja po BARC-u. Sa porastom broja leukocita od $1\ 000/1\text{mm}^3$ značajno raste rizik od krvarenja ≥ 2 po BARC-u (OR 1.12, 95% CI 1.06-1.18; $p < 0.0001$). Ovo je u skladu sa nalazima studije HORIZONS-AMI koja je skrenula pažnju na povećanje leukocita pri prijemu kao prediktora krvarenja kod bolesnika lečenih primarnom PKI (OR 1.10, 95% CI 1.07-1.12; $p=0.001$). Autori Mehran i sar. su prvi izneli ovu činjenicu, ukazujući na mogućnost da krvarenje nastaje pod uticajem sistemske inflamacije, što zaslužuje buduća istraživanja. (90)

U našoj studiji anemija na prijemu je značajno češće bila prisutna kod bolesnika sa STAIM koji su ispoljili krvarenje u odnosu na bolesnike bez krvarenja (25.0% prema 15.7%, $p=0.025$). Univarijantnom analizom našli smo je da je anemija pri prijemu prediktor težeg oblika krvarenja tip ≥ 3 a po BARC-u (OR 1.79, 95% CI 1.07-3.00; $p=0.027$), ali nije nezavisni prediktor krvarenja (Tabela 11).

Anemija se često javlja kod bolesnika sa AKS i lečenih metodom PKI, u nekim studijama prisutna je kod više od 40%, i predstavlja značajan faktor rizika za krvarenje, transfuziju, kardiovaskularne događaje i mortalitet, kao i za produženu hospitalizaciju i visoke troškove bolničkog lečenja. Voeltz i saradnici su analizirali podatke iz studije REPLACE-2 i našli da je anemija bila prisutna u 23% bolesnika. Veliko krvarenje je bilo značajno češće kod anemičnih u odnosu na bolesnike bez anemije (4.9% prema 2.8%, $p=0.0001$). (126) Osim toga, 1-godišnji mortalitet je bio skoro tri puta veći kod anemičnih bolesnika nego kod neanemičnih (4.3% prema 1.5%, $p < 0.0001$), mada je učestalost ishemijskih komplikacija u kratkoročnom periodu bila slična. Obzirom da je u REPLACE-1 i REPLACE-2 studijama gastrointestinalno krvarenje bilo četiri puta češće kod bolesnika sa anemijom u odnosu na bolesnike bez anemije, naglašen je značaj temeljne pretrage u cilju utvrđivanja predilekcionih mesta krvarenja kod bolesnika sa anemijom na prijemu. (122) Značajno je istaći da je primena bivalirudina kod anemičnih bolesnika dovela do smanjenja rizika od velikog krvarenja u poređenju sa primenom GPI plus heparin (3.5% prema 6.2%, $p=0.0221$). U meta analizi 39 922 bolesnika sa AKS u 16 TIMI kliničkih studija Sabatini i saradnici su našli da je anemija bila značajan nezavisni prediktor velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja, kako kod STAIM tako i kod NSTAIM. (73)

Autori su utvrdili da je sa sniženjem nivoa hemoglobina ispod 14 g/dL rasla učestalost kardiovaskularnog mortaliteta i srčane insuficijencije u bolesnika sa STAIM. Međutim, u bolesnika sa NSTAIM, rizik od kardiovaskularnog mortaliteta, miokardnog infarkta ili rekurentne ishemije nije rastao sve dok bazalne vrednosti hemoglobina nisu iznosile ispod 11g/dL. Studija HORIZONS-AMI je potvrdila značaj anemije na prijemu kao nezavisnog prediktora velikog krvarenja kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom PKI (OR 2.09, 95% CI 1.41-3.10; p=0.0002) i nezavisnog prediktora 3-godišnjeg mortaliteta posle primarne PKI (OR 1.79, 95% CI 1.21-2.65; p <0.004). (118)

Primena GPI je u našoj populaciji bolesnika bila znatno češća kod bolesnika koji su posle primarne PKI ispoljili krvarenje tipa ≥ 2 po BARC-u u odnosu na bolesnike bez krvarenja (52,2% prema 29.5%, p <0.000). Multivarijantnom analizom utvrdili smo je da je primena GPI bila nezavisan prediktor krvarenja (OR 2.12, 95% CI 1.34-3.34; p=0.001).

Studije sprovedene krajem prošlog milenijuma su pokazale da primena GPI povećava učestalost krvarećih komplikacija kod bolesnika podvrgnutih PKI, uprkos primeni nižih doza heparina od propisanih za datu telesnu težinu i ranom uklanjanju pristupnih arterijskih uvodnika. (127,128) Kasnije sprovedene studije su potvrdile ovu konstataciju. U CRUSADE registru, bolesnici koji su primili visoke doze nefrakcionisanog heparina, niskomolekularnog heparina i GPI bili su u većem riziku od nastanka velikog krvarenja u odnosu na bolesnike koji nisu primili visoke doze ovih lekova. (66) U istoj studiji, među bolesnicima koji su primali previsoke doze GPI registrovan je povećan mortalitet, a visoke doze niskomolekularnog heparina i GPI bile su povezane i sa dužim trajanjem bolničkog lečenja. Autori su ukazali da je primena previsokih doza česta pojava koja ima značajne kliničke posledice, i ukazali da je neophodno pravilno podesiti doziranje i pažljivo primeniti antikoagulantne i antitrombocitne lekova da bi se postiglo što veće smanjenje rizika od krvarenja. Pri upotrebi niskomolekularnog heparina treba obratiti posebnu pažnju na bubrežnu funkciju pošto se ovaj lek izlučuje putem bubrega. Pokazano je da čak blaga do umerena hronična bubrežna insuficijencija može da dovede do povećanog rizika od krvarenja, (129) što je ukazalo na potrebu primene umerenih doza ovih lekova. (130) Slično tome, bubrežna funkcija utiče na doziranje GPI, što zahteva da se bude obazriv. Kod bolesnika sa umerenim i težim poremećajem bubrežne funkcije, pravilna odluka je ili smanjenje predviđene doze ili izbegavanje primene leka. Nažalost, ovo prilagođavanje doze ne primenjuje se često u kliničkoj praksi. Pregled podataka o terapiji iz registra CRUSADE od preko 140 000 bolesnika

sa NSTE-AKS pokazuje da su i antikoagulantni lekovi i GPI često predozirani u starijih bolesnika, što dovodi do značajnog porasta krvarećih komplikacija. (66)

U nekoliko nedavno sprovedenih studija ispitivan je direktni inhibitor trombina bivalirudin, sa ciljem da se utvrdi uticaj ovog antikoagulantnog leka na smanjenje krvarećih događaja. Studije su procenjivale upotrebu bivalirudina u poređenju sa heparinom plus GPI kod bolesnika sa stabilnim i nestabilnim ishemijskim sindromima (studija REPLACE-2), (131) kod nestabilne angine i NSTAIM (studija ACUITY), (72) i STAIM (studija HORIZONS-AMI). (71) U velikoj meta-analizi (N=18819) ove tri randomizovane studije ispitivan je 30-dnevni i 1-godišnji mortalitet. Bivalirudin je bio udružen sa nesignifikantnim smanjenjem 30-dnevnog mortaliteta od 9% i signifikantnim smanjenjem 1-godišnjeg mortaliteta od 15% kod bolesnika lečenih invazivnim metodama.

Poredeći karakteristike same invazivne procedure kod bolesnika u našoj studiji, našli smo da je kod bolesnika koji su ispoljili krvarenje tip ≥ 2 po BARC-u značajno duže trajala invazivna procedura, broj implantiranih stentova je bio veći kao i ukupna dužina stentova, a takođe je značajno češće korišćena intraaortna balon-pumpa u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje. Od ovih karakteristika, jedino je trajanje procedure u sali za kateterizaciju bilo nezavisni prediktor krvarenja kod naših bolesnika. U literaturi se iznose podaci da duže trajanje invazivne procedure i upotreba određenih uređaja mogu doprineti povećanju rizika od krvarenja. Analiza EPIC (Evaluation of c7E3 Fab in Preventing Ischemic Complications of High-Risk Angioplasty) studije utvrdila je povećan rizik od krvarenja među bolesnicima podvrgnutim dužoj PKI, ponavljanoj PKI i neuspešnoj PKI. (132) U drugoj analizi iste studije Blankenship i sar. su našli da je veličina arterijskog uvodnika nezavisan prediktor krvarenja ili hirurške intervencije na mestu punkcije. Prema Kinnairdu i sar., upotreba intraaortne balon pumpe je takođe bila udružena sa značajnim povećanjem rizika od krvarećih događaja. (31) Iako proceduralne karakteristike najvećim delom zavise od kliničkih uslova, izneti podaci ukazuju da treba nastojati da se identifikuju bolesnici koji su u visokom riziku od krvarećih komplikacija. Kod takvih bolesnika treba primeniti minimalni invazivni pristup pri izvođenju PKI koji obuhvata sledeće postupke: minimalna veličina katetera, korišćenje radijalnog pristupa, antitrombozna terapija koja smanjuje rizik od krvarenja, direktno stentiranje, kao i izbegavanje upotrebe uređaja za hemostazu, ranog podizanja bolesnika iz postelje, kratkog opservacionog perioda i ranog otpuštanja iz bolnice. (133,134)

Rezultati naše studije su pokazali da su **nezavisni prediktori krvarenja** tip ≥ 2 po BARC-u i tip $\geq 3a$ po BARC-u ženski pol, niža telesna težina, hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita pri prijemu, primena GPI, kao i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju. Do sada je načinjeno nekoliko bodovnih sistema (engl. scoring systems) za predviđenje velikog krvarenja kod bolesnika lečenih metodom PKI. Kod bolesnika podvrgnutih elektivnoj PKI u studiji STEEPLE (Safety and Efficacy of Enoxaparin in PCI Patients, an International Randomized Evaluation) bilo je samo 3 prediktora velikog krvarenja koja su uključivala ženski pol, upotrebu nefrakcionisanog heparina naspram enoksaparina i upotrebu GPI naspram izostanka GPI. (135) Na osnovu podataka iz randomizovanih studija REPLACE-1 i REPLACE-2 bolesnika podvrgnutih PKI sa pretežno stabilnom ishemijskom bolešću srca, nezavisni prediktori velikog krvarenja su obuhvatali životno doba ≥ 73 godine, ženski pol, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, anemiju na prijemu, sistolni krvni pritisak >150 mmHg, telesnu težinu <70 kg, primenu niskomolekularnog heparina unutar 48 sati pre procedure, upotrebu intra-aortne balon pumpe i primenu GPI. (122) U studiji OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes-5) bolesnika sa AKS bez elevacije segmenta ST, zbir poena za procenu rizika (engl. risk score), koji je poznat po korišćenju za predviđanje intrahospitalnog i 6-mesečnog mortaliteta kod bolesnika sa AKS, pokazao se kao osrednje pogodan u predviđanju velikog krvarenja. (136,137) Među bolesnicima sa NSTAIM uključenim u registar CRUSADE, faktori nezavisno udruženi sa velikim intrahospitalnim krvarenjem uključivali su hematokrit na prijemu, klirens kreatinina, srčanu frekvenciju i sistolni krvni pritisak na prijemu, ženski pol, znake zastoje srčane insuficijencije na prijemu, prethodno vaskularno oboljenje i dijabetes melitus. (89) Nedavno su Mehran i sar. načinili novi skor za predikciju rizika od krvarenja, nazvan „integer risk score“, na osnovu analize podataka iz dve od najvećih savremenih randomizovanih studija bolesnika sa NSTAIM (studija ACUITY) i STAIM (studija HORIZONS-AMI) podvrgnutih invazivnom načinu lečenja. Autori su multivarijantnom analizom izdvojili 6 osnovnih demografskih i laboratorijskih varijabli i 1 terapijsku varijablu kao nezavisne prediktore velikog krvarenja unutar 30 dana. (90) Prema ovim autorima nezavisni prediktori krvarenja su: ženski pol, odmaklo životno doba, povećanje kreatinina u serumu i broja leukocita u perifernoj krvi, anemija na prijemu, STAIM pri prijemu i povećanje biomarkera u krvi (NSTAIM) i antitrombozna terapija (heparin+GPI u poređenju sa monoterapijom bivalirudina). „Integer risk score“ se sastoji od zbira 6 celih brojeva (1 ceo broj od svake

osnovne varijable), prikazujući na taj način individualni rizik od nastanka krvarenja ukoliko bolesnik prima heparin + GPI. Ukoliko umesto toga prima bivalirudin, oduzima se 5 poena od integer skora. Promatranjem ovih podataka mogu se definisati 4 kategorije rizika od krvarenja: mali, umeren, visok i vrlo visok, a njima odgovaraju integer skorovi <10, 10 do 14, 15 do 19 i ≥ 20 .

U našoj studiji **izvor krvarenja** kod bolesnika lečenih primarnom PCI često se nalazio van mesta punkcije, no kod većeg broja bolesnika (57.4%) sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 jedini izvor krvarenja je bio na mestu punkcije. U našoj populaciji bolesnika mesto pristupa je skoro isključivo bila femoralna arterija, u veoma malom broji slučajeva intervencija je vršena putem radijalne arterije. Analiza mortaliteta u odnosu na izvor krvarenja je pokazala da je krvarenje van mesta punkcije udruženo sa značajno povećanim rizikom od smrtnog ishoda u sva tri vremenska perioda praćenja (unutar 30 dana, u periodu od 30 dana do 1 godine i kumulativno unutar 1 godine) u poređenju sa bolesnicima koji nisu ispoljili krvarenje. Korigovani rizik od smrtnog ishoda je 2.5 puta veći u prvih 30 dana, 3 puta veći u toku 1 godine, a čak 4 puta veći u periodu od 30 dana do 1 godine kod bolesnika sa krvarenjem van mesta punkcije tipa $\geq 3a$ po BARC-u. Slično kao kod rizika za smrtnost, i rizik za nastanak MACE-a je bio skoro trostruko veći kod bolesnika sa krvarenjem van mesta pristupa u odnosu na bolesnike bez ispoljenog krvarenja. Nasuprot tome, bolesnici sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 i BARC tip $\geq 3a$ koji su krvarili isključivo na mestu punkcije nisu imali povećan rizik od 30-dnevnog i 1-godišnjeg mortaliteta. Kod ove lokalizacije krvarenja korigovani rizik od smrtnog ishoda bio je povećan jedino u periodu između 30 dana i 1 godine i to kod bolesnika sa krvarenjem BARC tip ≥ 2 (HR 2.53; $p = 0.009$), što predstavlja niži rizik od rizika u istom vremenskom periodu kod bolesnika koji su krvarili van mesta punkcije (HR 3.60; $p=0.001$). Kod bolesnika sa krvarenjem na mestu pristupa, rizik za MACE nije bio povećan ni u jednom periodu praćenja. Značajno manji negativni uticaj krvarenja na mestu punkcije u odnosu na krvarenje van mesta punkcije u našoj studiji najverovatnije se može objasniti činjenicom da je krvarenje na mestu punkcije kompresibilno, lakše ga je na vreme uočiti i adekvatno intervenisati, dok je krvarenje van mesta punkcije najčešće gastrointestinalno, kasnije se dijagnostikuje i teže kontroliše. Grupi krvarenja van mesta punkcije pripada i krvarenje neutvrđene lokalizacije, koje može zahtevati primenu transfuzije koja takođe može povećati rizik od kasnog mortaliteta.

Doyle i sar. su analizirali učestalost i prediktore velikog femoralnog krvarenja kod 17 901 bolesnika podvrgnutih transfemoralnoj PKI u periodu od 1994 do 2005 na Mayo klinici u Ročesteru, SAD. (138) Uočeno je opadanje učestalosti femoralnog krvarenja od 8.4% do 3.5% u posmetranom 10-godišnjem vremenskom periodu. Nezavisni prediktori femoralnog krvarenja su bili veličina arterijskog uvodnika, doza i trajanje antikoagulantne terapije heparina i dužina trajanja intrventne procedure. Femoralno krvarenje je bilo značajan nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta, ali uticaj na mortalitet posle 30 dana nije bio statistički značajan. Mehran i sar. su analizom podataka iz studija ACUITY i HORIZONS-AMI na 17 421 bolesnika sa AKS utvrdili postojanje velikog krvarenja kod 7.3% bolesnika unutar 30 dana posle PKI. Veliko krvarenje je bilo nezavisni faktor rizika za 1-godišnji mortalitet (HR 3.2, 95% CI 2.6-3.9; p <0.001). Izolovani veliki hematomi javili su se kod 138 bolesnika (0.8%), i nisu bili značajan nezavisni faktor 1-godišnjeg mortaliteta. (90) Nedavno sprovedena analiza Verheugt-a i sar. na podacima bolesnika iz tri objedinjene studije (REPLACE-2, ACUITY i HORIZONS-AMI) je ispitala uticaj lokalizacije malog/velikog TIMI krvarenja na 1-godišnji mortalitet. (83) Krvarenje posle PKI koje je procenjeno kao TIMI veliko/malo se desilo kod 5,3% bolesnika. Češće je bilo zastupljeno krvarenje van mesta punkcije (61.4%). Bolesnici sa krvarenjem bez obzira na lokalizaciju imali su 3.17 puta veći korigovani rizik od 1-godišnjeg mortaliteta u odnosu na bolesnike bez krvarenja. Rizik od mortaliteta je bio dvostruko veći kod bolesnika sa krvarenjem van mesta punkcije (HR 3.94, 95% CI 3.07 - 5.15; p <0.0001) u odnosu na krvarenje na mestu punkcije (HR 1.82, 95% CI 1.17-2.83; p =0.008). Autori su takođe utvrdili da je upotreba bivalirudina umesto heparina + GPI smanjila učestalost krvarenja za oko 40%, kako van mesta punkcije tako i ona na mestu punkcije. Jolly i sar. sa Univerziteta u Hamiltoni, Kanada, su sprovedli meta-analizu više studija koje su poredile radijalni i femoralni pristup pri sprovođenju PKI u pogledu nastanka velikog krvarenja procenjenog prema dopunjenoj OASIS definiciji, smrtnog ishoda, infarkta miokarda i trajanja procedure. Autori su utvrdili da je radijalni pristup smanjio učestalost velikog krvarenja za 73%, smanjenje korigovanog rizika za MACE je bilo na granici značajnosti, a smanjenje rizika za smrtni ishod nije bilo statistički značajno. (85) Karovni i sar. su nedavno načinili meta-analizu 12 studija sa ukupno 5 055 bolesnika sa ciljem da ispituju bezbednost i efikasnost radijalnog naspram femoralnog pristupa pri sprovođenju primarne PKI. (139) Autori su našli da je, u poređenju sa femoralnim pristupom, radijalni pristup bio udružen sa skoro dvostrukim smanjenjem rizika od smrtnog ishoda i 1.5 puta

nižim rizikom za nastanak MACE-a kod bolesnika sa STAIM lečenih metodom PKI. Pored toga, veliko krvarenje i krvarenje na mestu punkcije bili su značajno ređi kod radijalnog u odnosu na femoralni pristup, i pored nešto dužeg trajanja procedure pri radijalnom pristupu.

Intrahospitalne trombotske komplikacije u našoj studiji desile su se kod 2.2% bolesnika upućenih na primarnu PKI. Među bolesnicima sa implantacijom stenta, rana intrahospitalna tromboza stenta nastupila je kod 2.34% (kod 0.67% akutna a kod 1.67% subakutna tromboza stenta). Mortalitet u 1-godišnjem periodu kod trombotskih komplikacija bio je značajno niži nego kod hemoragijskih komplikacija (17.2% prema 29.8% za BARC tip ≥ 2). Za razliku od krvarenja koje je nezavisni prediktor 1-godišnjeg mortaliteta (HR 1.95; 95% CI 1.25-3.03, $p=0.003$, izolovane rane trombotske komplikacije, koje su se uglavnom odnosile na trombozu stenta, nisu bile nezavisni prediktor mortaliteta. Ovo ukazuje da se rana tromboza stenta, kao najčešća rana trombotska komplikacija posle primarne PKI, može uspešno lečiti ponovnom hitnom PKI i da stoga predstavlja značajno manji rizik za jednogodišnje preživljavanje od intrahospitalnog krvarenja. Najlošiju prognozu imali su bolesnici sa udruženim trombotskim i hemoragijskim komplikacijama, kod njih je rizik od jednogodišnjeg mortaliteta bio 5 puta veći u odnosu na bolesnike bez ovih komplikacija.

Dangas i sar. su na populaciji studije HORIZONS-AMI izneli podatke o akutnoj trombozi stenta kod 0.9% bolesnika, a subakutnoj kod 1.6%. (140) (109) Akutna tromboza stenta je bila značajno češća kod bolesnika koji su dobijali bivalirudin u odnosu na bolesnike koji su primali heparin plus GPI, dok se tromboza posle 24 časa od primarne PKI dešavala značajno ređe kod bolesnika sa bivalirudinom u odnosu na heparin plus GPI. Primena heparina i udarne doze od 600 mg klopidozela pre intervencije bili su nezavisni prediktori ređe pojave akutne i subakutne tromboze stenta.

Heestermans i sar. su publikovali podake iz Holandske registarske studije o trombozi stenta iz koji se vidi da se dokazana rana tromboza stenta posle primarne PKI desila kod 3,5% bolesnika. (141) Od ovog broja, 1.7% je imalo akutnu trombozu stenta, a kod 1.8% se desila subakutna tromboza stenta. Mortalitet tokom 1-godišnjeg praćenja je bio značajno niži kod akutne nego kod subakutne tromboze stenta (8.3% prema 13.2%), čemu verovatno doprinosi brže sprovedena reintervencija kod bolesnika sa akutnom nego subakutnom trombozom.

Iako je odavno uočeno da je krvarenje povezano sa nepovoljnim ishodom kod bolesnika sa AKS i podvrgnutih PKI, nedostatak univerzalne klasifikacija krvarenja umnogome je ometao napore za pronalaženje novih terapijskih procedura koje bi na najmanju meru svele rizik od krvarenja, bez povećanja rizika od tromboznih komplikacija. U uvodnom članku časopisa The New England Journal od Medicine dr Deepak Bhat sa klinike u Klivlendu je slikovito istakao da kao što je u Grčkoj mitologiji lukavi Odisej uspešno navodio brod između surove nemani Scile i čudovišnog vira Haribde, tako i mudri kliničar, lečeći miokardnu ishemiju antitromboznom terapijom, pokušava da balansira između koronarne tromboze koja je osnova miokardne ishemije i krvarenja, komplikacije koje se najviše plašimo. (142) Pojava nove univerzalne BARC definicije krvarenja trebalo bi da olakša pronalaženje bezbednijeg načina primene antitrombozne terapije i sigurnijih invazivnih procedura. Naša studija je pružila doprinos savremenim naučnim saznanjima time što je potvrdila prognozni značaj nove univerzalne BARC klasifikacije krvarenja i pri tome pružila dokaz da sa povećanjem težine krvarenja po BARC-u hijerarhijski raste rizik od 1-godišnjeg mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih događaja posle primarne PCI. Ruzultati naše studije, koja je prva testirala novu BARC klasifikaciju krvarenja na populaciji bolesnika sa STAIM, objavljeni su oktobra 2013 godine u Evropskom kardiološkom časopisu Heart. (143)

Na osnovu celokupnih rezultata dobijenih u našoj studiji mogu da se izvedu sledeći

6. ZAKLJUČCI

1. U našoj populaciji neselektovanih bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom upućenih na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju, krvarenje tipa ≥ 2 prema BARC klasifikaciji javilo se u 6.4% slučajeva.
2. Nezavisni prediktori krvarenja tipa ≥ 2 i tipa $\geq 3a$ prema BARC klasifikaciji su ženski pol, niža telesna težina, arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija, srčana insuficijencija i povišen broj leukocita pri prijemu, potom primena inhibitora glikoproteinskih receptora IIb/IIIa na trombocitima kao i duže trajanje procedure u sali za kateterizaciju.
3. Težina krvarenja procenjena prema BARC kriterijumima hijerarhijski koreliše sa 1-godišnjim mortalitetom i pojavom neželjenih kardiovaskularnih događaja.
4. Nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih događaja su krvarenje tip 3a i tip 3b po BARC-u.
5. Bolesnici sa krvarenjem tip 3a po BARC-u su u dvostruko većem riziku, a bolesnici sa krvarenjem tip 3b po BARC-u su u više nego trostruko većem riziku od smrtnog ishoda u 1-godišnjem periodu u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje.
6. Pored krvarenja, nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta kod bolesnika lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom su starije životno doba, prethodni infarkt miokarda i prethodni moždani udar.
7. Bolesnici sa krvarenjem tip 3a po BARC-u su u 1.6 puta većem riziku, a oni sa krvarenjem tip 3b po BARC-u su u 3.7 puta većem riziku od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja u 1-godišnjem periodu praćenja u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili.

8. Pored krvarenja, nezavisni prediktori neželjenih kardiovaskularnih događaja u 1-godišnjem periodu su starije životno doba, prethodni infarkt miokarda, prethodni moždani udar i dijabetes melitus.
9. Od krvarećih događaja, nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih događaja je samo krvarenje tip 3b po BARC-u. Bolesnici sa ovim tipom krvarenja su u trostruko većem riziku od smrtnog ishoda i u skoro četverostrukom riziku od neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na bolesnike koji nisu krvarili.
10. Pored krvarenja tipa 3b, nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta i nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja su starije životno doba i dijabetes melitus.
11. Uključivanje krvarećih događaja definisanih prema BARC klasifikaciji u statističke modele značajno je unapredilo predikciju 1-godišnjeg mortaliteta i mortaliteta u periodu između 30 dana i 1 godine.
12. Prema TIMI i GUSTO kriterijumima krvarenja, nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta su TIMI veliko i GUSTO teško krvarenje. Nezavisni prediktori 1-godišnjeg mortaliteta su TIMI minimalno, malo i veliko krvarenje, kao i GUSTO umereno i teško krvarenje.
13. Krvarenje isključivo na mestu pristupa je nešto češće u odnosu na krvarenje van mesta pristupa ili krvarenje iz više izvora (57.4% prema 42.6%).
14. Tridesetodnevni mortalitet i neželjeni kardiovaskularni događaji bolesnika sa krvarenjem van mesta pristupa su višestruko veći od mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih događaja bolesnika sa krvarenja isključivo na mestu pristupa.
15. Jednogodišnji mortalitet i neželjeni kardiovaskularni događaji bolesnika sa krvarenjem van mesta pristupa su dvostruko veći od mortaliteta i neželjenih kardiovaskularnih događaja bolesnika sa krvarenjem isključivo na mestu pristupa.

16. U 30-dnevnom periodu praćenja bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imaju 2.5 puta veći rizik od smrtnog ishoda ili neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje. U istom periodu rizik nije značajno povećan kod bolesnika sa krvarenjem isključivo na mestu punkcije.

17. U 1-godišnjem periodu praćenja bolesnici sa krvarenjem van mesta pristupa imaju 3 puta veći rizik od smrtnog ishoda ili neželjenih kardiovaskularnih događaja u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili krvarenje. U istom periodu rizik nije značajno povećan kod bolesnika sa krvarenjem isključivo na mestu pristupa.

18. Krvareće komplikacije su tri puta češće od trombotskih komplikacija (6.4% prema 2.2%), a trombotske komplikacije se uglavnom odnose na ranu trombozu stenta.

19. Tridesetodnevni mortalitet kod hemoragijskih i trombotskih komplikacija je približno isti, a 2.5 puta je veći kod udruženih trombotskih i hemoragijskih komplikacija. Jednogodišnji mortalitet je značajno veći kod hemoragijskih u odnosu na trombotske komplikacije.

20. U 30-dnevnom periodu praćenja bolesnici sa udruženim trombotskim i hemoragijskim komplikacijama imaju 3.4 puta veći rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili nijednu od ovih komplikacija. U istom periodu rizik nije značajno povećan kako kod trombotskih tako i kod hemoragijskih komplikacija.

21. U 1-godišnjem periodu praćenja bolesnici sa hemoragijskim komplikacijama imaju dvostruko veći rizik od smrtnog ishoda, a oni sa udruženim trombotskim i hemoragijskim komplikacijama petostruko veći rizik od smrtnog ishoda u odnosu na bolesnike koji nisu ispoljili nijednu od ovih komplikacija. U istom periodu rizik nije značajno povećan kod bolesnika koji su ispoljili samo trombotske komplikacije.

7. LITERATURA

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*; 1997; 349(9064): 1498-504.
2. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, Stojanovic B, Milanovic S. Coronary care unit and primary percutaneous coronary intervention networks improve the standard of care: reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011; 12(4): 300-2.
3. Incidence and mortality of acute coronary syndrome in Serbia 2012. Serbian Acute Coronary Syndrome Registry, Report No 7. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", 2013.
4. Gaw A. Healthy ageing: addressing acute coronary syndrome? *Eur Heart J*. 2001; 3 Suppl N: N11-5.
5. Hamm CW. Cardiac biomarkers for rapid evaluation of chest pain. *Circulation*. 2001; 104(13): 1454-6.
6. McKenna CJ, Forfar JC. Was it a heart attack? *BMJ*. 2002; 324(7334): 377-8.
7. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000; 21(18): 1502-13.
8. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J; British Cardiac Society Working Group. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Heart*. 2004; 90(6): 603-9.

9. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92(3): 657-71.
10. Vasiljević Z. Akutni koronarni sindrom: patofiziološki mehanizam, klasifikacija i klinički oblici. *Acta clinica*. 2006; 6: 29-36.
11. Taylor J. 2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI). *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2501-2.
12. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2569-619.
13. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med*. 1999; 341(26): 1949-56.
14. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Morice MC, Costantini C, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Stent Pilot Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(1): 23-30.

15. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003; 361(9351): 13-20.
16. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(4): e78-140.
17. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol*. 2004; 93(12): 1515-9.
18. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999; 341(9): 625-34.
19. Sadeghi HM, Stone GW, Grines CL, Mehran R, Dixon SR, Lansky AJ, Fahy M, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Griffin JJ, Stuckey TD, Turco M, Carroll JD. Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108(22): 2769-75.

20. DeGeare VS, Stone GW, Grines L, Brodie BR, Cox DA, Garcia E, Wharton TP, Boura JA, O'Neill WW, Grines CL. Angiographic and clinical characteristics associated with increased in-hospital mortality in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous intervention (a pooled analysis of the primary angioplasty in myocardial infarction trials). *Am J Cardiol.* 2000; 86(1): 30-4.
21. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, Stone GW, Boura J, Cox D, O'Neill W, Grines CL; Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(10): 1765-72.
22. Almeda FQ, Nathan S, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Frequency of abrupt vessel closure and side branch occlusion after percutaneous coronary intervention in a 6.5-year period (1994 to 2000) at a single medical center. *Am J Cardiol.* 2002; 89(10): 1151-5.
23. Wharton TP Jr. Should patients with acute myocardial infarction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in community? The case for community hospital angioplasty. *Circulation.* 2005; 112(22): 3509-20.
24. Laarman GJ, Suttorp MJ, Dirksen MT, van Heerebeek L, Kiemeneij F, Slagboom T, van der Wieken LR, Tijssen JG, Rensing BJ, Patterson M. Paclitaxel-eluting versus uncoated stents in primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006; 355(11): 1105-13.
25. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005; 293(17): 2126-30.

26. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28(13): 1598-660.
27. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM; GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007; 297(17): 1892-900.
28. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48(7): 1319-25.
29. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006; 114(8): 774-82.
30. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005; 96(9): 1200-6.
31. Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, Lee CW, Canos DA, Gevorkian N, Pinnow EE, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Weissman NJ, Lindsay J, Fuchs S. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2003; 92(8): 930-5.
32. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, Peterson E, Lakkis N, Herrmann HC, Palabrica TM, Gibson CM; TIMI Study Group. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary

intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(12): 2374-9.

33. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB 3rd, Ohman EM, Stone GW. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(12): 1362-8.
34. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003; 24(20): 1815-23.
35. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006; 354(14): 1464-76.
36. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolsky E, Gambone L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9696): 1149-59.
37. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Jneid H, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with

Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(19): e215-367.

38. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J.* 2007; 154(1): 3-11.
39. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4): 692-4.
40. Cohen M, Alexander KP, Rao SV. Bleeding after antithrombotic therapy in patients with acute ischemic heart disease: is it the drugs or how we use them? *J Thromb Thrombolysis.* 2008; 26(3): 175-82.
41. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007; 115(17): 2344-51.
42. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007; 116(22): 2634-53.
43. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous

- streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987; 76(1): 142-54.
44. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, Berke AD, Frederick M, Collen D, Feit F, Gore JM, Hillis LD, Lambrew CT, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial. *Ann Intern Med*. 1991; 115(4): 256-65.
 45. Fuchs J, Cannon CP. Hirulog in the treatment of unstable angina. Results of the Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TIMI) 7 trial. *Circulation*. 1995; 92(4): 727-33.
 46. Antman EM, McCabe CH, Braunwald E. Bivalirudin as a replacement for unfractionated heparin in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: observations from the TIMI 8 trial. *The Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Am Heart J*. 2002; 143(2): 229-34.
 47. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011; 123(23): 2736-47.
 48. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993; 329(10): 673-82.
 49. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Lincoff AM, Armstrong PW, Van de Werf F, Califf RM, Harrington RA. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(4): 809-16.

50. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358(9282): 605-13.
51. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS; COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366(9497): 1607-21.
52. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001; 345(7): 494-502.
53. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004; 292(6): 696-703.
54. Mehran R, Brodie B, Cox DA, Grines CL, Rutherford B, Bhatt DL, Dangas G, Feit F, Ohman EM, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. The Harmonizing Outcomes with RevasculariZation and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. *Am Heart J*. 2008; 156(1): 44-56.
55. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Rupprecht HJ, Widimsky P, Yusuf S; CURRENT-OASIS 7 Steering Committee. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 x 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute

coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J.* 2008; 156(6): 1080-1088.e1

56. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006; 355(10): 1006-17.
57. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, Lansky AJ, Lincoff AM, Mehran R, Moses JW, Ohman M, White HD. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2004; 148(5): 764-75.
58. James S, Akerblom A, Cannon CP, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington R, Becker R, Wallentin L. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J.* 2009; 157(4): 599-605.
59. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 2003; 289(7): 853-63.
60. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet.* 2001; 358: 1855-63.

61. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA; GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007; 116(24): 2793-801.
62. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28(10): 1193-204.
63. Mehta SK, Frutkin AD, Lindsey JB, House JA, Spertus JA, Rao SV, Ou FS, Roe MT, Peterson ED, Marso SP; National Cardiovascular Data Registry. Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009; 2(3): 222-9.
64. Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(22): 2019-27.
65. Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA; GRACE Investigators. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. *Eur Heart J*. 2010; 31(6): 667-75.
66. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA*. 2005; 294(24): 3108-16.
67. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of

Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation*. 2006; 114(13): 1380-7.

68. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, Kahn SF, May HT, Samuelson KM, Muhlestein JB, Carlquist JF; Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*. 2007; 116(22): 2563-70.
69. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, Morath T, Schömig A, von Beckerath N, Kastrati A. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010; 121(4): 512-8.
70. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S; OASIS 5 Investigators. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2009; 30(6): 655-61.
71. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R; HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358(21): 2218-30.
72. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Manoukian SV, Fahy M, Clayton TC, Mehran R, Pocock SJ; ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA*. 2007; 298(21): 2497-506.

73. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005; 111(16): 2042-9.
74. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008; 117(4): 478-84.
75. Reinecke H, Trey T, Wellmann J, Heidrich J, Fobker M, Wichter T, Walter M, Breithardt G, Schaefer RM. Haemoglobin-related mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2003; 24(23): 2142-50.
76. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110(16): 2361-7.
77. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010; 152(1): 1-9.
78. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011; 32(15): 1854-64.
79. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001; 345(17): 1230-6. (35)

80. Silvain J, Pena A, Cayla G, Brieger D, Bellemain-Appaix A, Chastre T, Vignallou JB, Beygui F, Barthelemy O, Collet JP, Montalescot G. Impact of red blood cell transfusion on platelet activation and aggregation in healthy volunteers: results of the TRANSFUSION study. *Eur Heart J*. 2010; 31(22): 2816-21.
81. Willis P, Voeltz MD. Anemia, hemorrhage, and transfusion in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009; 104(5 Suppl): 34C-8C.
82. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED; CRUSADE Investigators. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008; 155(6): 1047-53.
83. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4(2): 191-7.
84. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(2): 349-56.
85. Jolly SS, Amlani S, Hamon M, Yusuf S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2009; 157(1): 132-40.

86. Koreny M, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 291(3): 350-7.
87. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(18): 1742-51.
88. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1519-30.
89. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009; 119(14): 1873-82.
90. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(23): 2556-66.
91. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, López-Sendón J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D; GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-

molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J.* 2005; 26(21): 2285-93.

92. Gilchrist IC, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Granger CB. Heparin dosing and outcome in acute coronary syndromes: the GUSTO-IIb experience. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Am Heart J.* 2002; 144(1): 73-80.
93. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2010; 363(10): 930-42.
94. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2010; 362(15): 1374-82.
95. Pocock SJ, Mehran R, Clayton TC, Nikolsky E, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Stone GW. Prognostic modeling of individual patient risk and mortality impact of ischemic and hemorrhagic complications: assessment from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation.* 2010; 121(1): 43-51.
96. Vallurupalli NG, Goldhaber SZ. Gastrointestinal complications of dual antiplatelet therapy. *Circulation.* 2006; 113(12): e655-8.
97. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM, Harrington RA, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Hlatky MA, Kaul S, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Schofield RS, Rosenson RS, Stein JH, Weitz HH, Wesley DJ; American College of Cardiology Foundation Task

- Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(18): 1502-17.
98. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(3): 256-60.
 99. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010; 363(20): 1909-17.
 100. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefèvre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrières J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation*. 2011; 123(5): 474-82.
 101. O'Donoghue M, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009; 374: 989-97.
 102. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks

- of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 122(24): 2619-33.
103. Paikin JS, Wright DS, Crowther MA, Mehta SR, Eikelboom JW. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation*. 2010; 121(18): 2067-70.
104. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marín F; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010; 31(11): 1311-8.
105. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2369-429.
106. Roy P, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TL, Steinberg DH, Kaneshige K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2008; 102(12): 1614-7.

107. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Jan 15;107(2):186-94.
108. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005; 352(3): 238-44.
109. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, Seyfarth M, Neumann FJ, Schömig A, Kastrati A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(7): 690-7.
110. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, Richardt G, Schulz S, Laugwitz KL, Massberg S, Schömig A, Kastrati A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2012; 125(11): 1424-31.
111. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W; Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24(1): 28-66.
112. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967; 20(4): 457-64.

113. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29(23): 2909-45.
114. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
115. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16(1): 31-41.
116. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968; 405: 5-37.
117. Stone GW, Moliterno DJ, Bertrand M, Neumann FJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Moses JW, Cohen DJ, Cohen EA, Cohen M, Wolski K, DiBattiste PM, Topol EJ. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation*. 2002; 105(20): 2347-54.
118. Suh JW, Mehran R, Claessen BE, Xu K, Baber U, Dangas G, Parise H, Lansky AJ, Witzenbichler B, Grines CL, Guagliumi G, Kornowski R, Wöhrle J, Dudek D, Weisz G, Stone GW. Impact of in-hospital major bleeding on late clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(17): 1750-6.

119. Brugts JJ, Mercado N, Hu S, Guarneri M, Price M, Schatz R, Teirstein P, Wijns W, Serruys PW, O'Neill WW, Boersma E. Relation of periprocedural bleeding complications and long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary revascularization (from the Evaluation of Oral Xemilofiban in Controlling Thrombotic Events [EXCITE] Trial). *Am J Cardiol.* 2009; 103(7): 917-22.
120. Manoukian SV, Voeltz MD, Eikelboom J. Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk. *Clin Cardiol.* 2007; 30(10 Suppl 2): II24-34.
121. Nelson MA, Voeltz MD, Feit F, Lincoff AM, Manoukian SV. Elderly patients with major bleeding or need for transfusion complicating percutaneous coronary intervention have an increased risk of 30-day and 1-year mortality. *Circulation.* 2006; 114: II-687.
122. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, Lincoff AM, Stone GW. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J.* 2007; 28(16): 1936-45.
123. Robertson T, Kennard ED, Mehta S, Popma JJ, Carrozza JP Jr, King SB 3rd, Holmes DR, Cowley MJ, Hornung CA, Kent KM, Roubin GS, Litvack F, Moses JW, Safian R, Desvigne-Nickens P, Detre KM. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry. *Am J Cardiol.* 1997; 80(10A): 26K-39K.
124. Chiu JH, Bhatt DL, Ziada KM, Chew DP, Whitlow PL, Lincoff AM, Ellis SG, Topol EJ. Impact of female sex on outcome after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2004; 148(6): 998-1002.

125. Chew DP, Lincoff AM, Gurm H, Wolski K, Cohen DJ, Henry T, Feit F, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95(5): 581-5.
126. Voeltz MD, Patel AD, Feit F, Fazel R, Lincoff AM, Manoukian SV. Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007; 99(11): 1513-7.
127. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med.* 1997; 336(24): 1689-96.
128. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet.* 1998; 352: 87-92.
129. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2006; 144(9): 673-84.
130. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E; ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006; 354(14): 1477-88.
131. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ, Lincoff AM, Chew DP, Bittl JA, Topol EJ, Manoukian SV. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol.* 2007; 100(9): 1364-9.

132. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, Anderson K, Blankenship JC, Heuser RR, Sigmon K, Taylor M, Gottlieb R, Hanovich G, et al. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. EPIC Investigators. *Circulation*. 1995; 91(12): 2882-90.
133. Voeltz MD, Nelson MA, McDaniel MC, Manoukian SV. The important properties of contrast media: focus on viscosity. *J Invasive Cardiol*. 2007; 19(3): 1A-9A.
134. Hamon M, Sabatier R, Zhao Q, Niculescu R, Valette B, Grollier G. Mini-invasive strategy in acute coronary syndromes: direct coronary stenting using 5 Fr guiding catheters and transradial approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2002; 55(3): 340-3.
135. Montalescot G, Steg PG, Cohen M et al. For the SEEPLE Investigators. Development and validation of a bleeding risk score model for major bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: The STEEPLE Trial (abstr). *Circulation*. 2006; 114: II 648.
136. Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. *Am Heart J*. 2009; 157(3): 502-8.
137. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007; 153(1): 29-35.
138. Doyle BJ, Ting HH, Bell MR, Lennon RJ, Mathew V, Singh M, Holmes DR, Rihal CS. Major femoral bleeding complications after percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and impact on long-term survival among 17,901 patients treated at the Mayo Clinic from 1994 to 2005. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008; 1(2): 202-9.

139. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horwitz PA. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6(8): 814-23.
140. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Möeckel M, Stone GW; Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 123(16): 1745-56.
141. Heestermans AA, van Werkum JW, Zwart B, van der Heyden JA, Kelder JC, Breet NJ, van't Hof AW, Dambrink JH, Koolen JJ, Brueren BR, Zijlstra F, ten Berg JM. Acute and subacute stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: incidence, predictors and clinical outcome. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(11): 2385-93.
142. Bhatt DL. Intensifying platelet inhibition--navigating between Scylla and Charybdis. *N Engl J Med.* 2007; 357(20): 2078-81.
143. Matic DM, Milasinovic DG, Asanin MR, Mrdovic IB, Marinkovic JM, Kocev NI, Marjanovic MM, Antonijevec NM, Vukcevic VD, Savic LZ, Zivkovic MN, Mehmedbegovic ZH, Dedovic VM, Stankovic GR. Prognostic implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2014; 100(2): 146-52.

LISTA SKRAĆENICA

ACS – akutni koronarni sindrom

ACUITY - Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy

AHA/ACC – Američko udruženje kardiologa/Američki koledž za kardiologiju

BARC – Bleeding Academic Research Consortium

CABG – operacija premošćenja koronarnih arterija

CK – kreatin kinaza

ESC – Evropsko udruženje kardiologa

GPI – inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora na trombocitima

GRACE – Global Registry od Acute Coronary Events

GUSTO – Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries

HORIZONS-AMI - Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction

MACE – glavni neželjeni kardijalni i cerebrovaskularni događaji

NSTAIM – infarkt miokarda bez elevacije segmenta ST

NSTE-AKS – akutni koronarni sindrom bez elevacije segmenta ST

PCI – perkutana koronarna intervencija

REPLACE - Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events

STAIM – infarkt miokarda sa elevacijom segmenta ST

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction

TVR – ponovna revaskularizacija ciljne odnosno infarktne arterije

BIOGRAFIJA

Dr Dragan Matić je rođen 27. 03. 1979 godine u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je školske 1998/99 god., a diplomirao je prvi u generaciji juna 2004 god. sa prosečnom ocenom 9,74. Kao najbolji diplomirani student Medicinskog fakulteta u Beogradu 2004. godine nagrađen je diplomom Zadužbine Nikole Spasića. Tokom studija četiri godine je bio aktivni član Centra za stručni i naučno-istraživački rad studenata Medicinskog fakulteta i tri godine član uredništva časopisa "Medicinski podmladak". Stručnim radovima učestvovao je na kongresima studenata medicine u zemlji i inostranstvu.

Za vreme redovnih studija, na osnovu postignutog uspeha, bio je stipendista Ministarstva prosvete i sporta Republike Srbije četiri godine, Skupštine grada Beograda godinu dana, a dobitnik je i jednokratne stipendije vlade Kraljevine Norveške.

Od oktobra 2006 godine zaposlen je u Urgentnom centru na odeljenju Urgentne kardiologije Kliničkog centra Srbije. Magistarsku tezu pod nazivom "Analiza bolesnika sa akutnim koronarnim sindromima na teritoriji Srbije u jednogodišnjem periodu" odbranio je jula 2008. godine. Tokom izrade magistarske teze bio je stipendista Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj uz učešće na projektu pod nazivom „Akutni koronarni sindrom – akutni infarkt miokarda i nestabilna angina pectoris: savremene dijagnostičke metode i terapijske opcije u cilju poboljšanja preživljavanja bolesnika“ čiji je rukovodilac bila Prof. dr Zorana Vasiljević.

Dr Matić je aktivno učestvovao u međunarodnoj multicentričnoj randomizovanoj studiji pod nazivom „Poređenje bisoprolola sa karvedilolom kod starijih osoba sa srčanom insuficijencijom (CIBIS-ELD)“ tokom 2007 i 2008 godine, kao i međunarodnoj multicentričnoj randomizovanoj studiji MOLITOR u periodu od 2011 do 2014 god. posvećenju biomarkerima u srčanoj insuficijenciji.

Godine 2009 mesec dana je bio na studijskom boravku u Bolnici Charite – Capus Wirchow Klinikum u Berlinu.

Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 2012 god. sa odličnim uspehom.

Učesnik je u 2 aktuelna projekta Ministarstva za nauku pod rukovodstvom Prof. dr Gorana Stankovića („Invazivna i neinvazivna dijagnostika i perkutano lečenje suženja na račvama krvnih sudova“) i doc dr Vladana Vukčevića („Fotonika mikro i nano strukturnih materijala“).

Dr Dragan Matić je autor ili koautor u 10 radova koji su publikovani u časopisima na CC/SCI listi. Iz aktuelnog kliničkog materijala doktorske disertacije objavio je 2013 god. rad u Britanskom časopisu „Heart“ koji pripada M21 kategoriji. Rezultati iz doktorske disertacije su takođe usmeno prezentovani na Evropskim kongresima kardiologa u Stokholmu 2010 i Minhenu 2012 i više puta prezentovani putem postera na Evropskim kongresima kardiologa i Evropskim kongresima o srčanoj insuficijenciji.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Драган Матић

број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

КРВАРЕЊЕ КАО КОМПЛИКАЦИЈА ЛЕЧЕЊА АКУТНОГ ИНФАРКТА МИОКАРДА
МЕТОДОМ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

У Београду, 25. 07. 2014

Потпис докторанда



Драган Матић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Драган Матић

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада КРВАРЕЊЕ КАО КОМПЛИКАЦИЈА ЛЕЧЕЊА АКУТНОГ ИНФАРКТА
МИОКАРДА МЕТОДОМ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

Ментор Проф. Др Горан Станковић

Потписани/а Драган Матић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 25. 07. 2014.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

КРВАРЕЊЕ КАО КОМПЛИКАЦИЈА ЛЕЧЕЊА АКУТНОГ ИНФАРКТА МИОКАРДА

МЕТОДОМ ПРИМАРНЕ ПЕРКУТАНЕ КОРОНАРНЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 25. 07. 2014.



Zoran Matich