

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Stanojković

**PRIMENA RISK-PCI SKORA KOD BOLESNIKA SA
AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA BEZ ELEVACIJE
ST SEGMENTA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2026.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY**

Ana Stanojković

**APPLICATION OF THE RISK-PCI SCORE IN
PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2026

Mentor doktorske disertacije:

Prof. dr Igor Mrdović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Članovi komisije:

Doc. dr Lidija Savić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doc. dr Dragan Matić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Doc. dr Dejan Petrović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

Zahvalnica

Najveću zahvalnost za izradu ove disertacije dugujem svom mentoru ***prof. dr Igoru Mrdoviću***, 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.

Iskreno se zahvaljujem ***doc. dr Anđi Ćirković*** na dragocenim savetima i stručnoj pomoći u statističkoj obradi podataka, kao i svim ***članovima Komisije*** na korisnim sugestijama i izdvojenom vremenu. Zahvalnost dugujem svim zaposlenima u ***Koronarnim jedinicama Urgentnog centra i Klinici za kardiologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije***, čiji su profesionalni angažman, saradnja i podrška omogućili realizaciju ovog istraživanja.

Posebnu zahvalnost dugujem svojoj ***porodici*** na ljubavi koju su mi pružali, bezgraničnom strpljenju i iskrenoj podršci u trenucima kada su optimizam i entuzijazam bili na iskušenju. Njima posvećujem ovaj rad.

Posveta

Majci Gordani, ćerki Vidi, suprugu Miroslavu, ocu Slavku i drugu Dušanu

Primena RISK-PCI skora kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta

Sažetak

Uvod: Nedavne studije ukazuju na to da kratkoročni i dugoročni ishodi kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) nisu poboljšani u istoj meri kao kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI). Veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events - MACE*) mogu se javiti i nakon perkutane koronarne intervencije (engl. *Percutaneous Coronary Intervention - PCI*), pri čemu prvih 30 dana imaju ključni prognostički značaj. Ovakav obrazac ishoda verovatno odražava složen klinički profil NSTEMI bolesnika, koji uključuje stariju životnu dob, veću učestalost komorbiditeta, kao i višu prevalenciju prethodnog infarkta miokarda i rekurentne ishemije. Prisustvo krvarenja dodatno pogoršava prognozu ovih bolesnika povećavajući rizik od MACE. U tom kontekstu, koncept neto nepovoljnih kliničkih događaja (engl. *Net Adverse Clinical Events - NACE*) predstavlja integrativni kompozitni ishod koji objedinjuje ishemijske događaje i klinički značajna krvarenja, omogućavajući sveobuhvatniju procenu kliničkog rizika.

Stratifikacija rizika primenom specifičnih rizik skorova omogućava procenu prognoze bolesnika i optimizaciju kliničkih strategija lečenja. Više validiranih skorova za stratifikaciju rizika razvijeno je radi izračunavanja verovatnoće nepovoljnih ishoda kod bolesnika sa AKS. Među navedenim, GRACE skor se smatra zlatnim standardom za inicijalnu procenu rizika kod bolesnika sa sumnjom na AKS u kliničkoj praksi. Jedan od ključnih izazova u ranom postintervencionom periodu ogleda se u ograničenoj primenljivosti postojećih skorova za procenu rizika kod invazivno lečenih bolesnika sa NSTEMI.

RISK-PCI skor, kao relativno novi skor, uobičajeno se koristi za predviđanje MACE događaja nakon primarne PCI kod bolesnika sa STEMI, dok pogodnost primene ovog skora za prognostičku stratifikaciju rizika kod bolesnika sa NSTEMI nije dovoljno ispitana.

Cilj: Glavni cilj ove studije jeste primena RISK-PCI skora kod bolesnika sa NSTEMI lečenih metodom PCI. Sekundarni ciljevi obuhvataju modifikaciju originalnog RISK-PCI skora uključivanjem maksimalnog troponina kao dodatne varijable, kao i poređenje originalnog i modifikovanog skora sa priznatim skorom za procenu rizika kod bolesnika sa NSTEMI.

Metod: Ova retrospektivna studija obuhvatila je 242 bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI, primljenih u koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu u

periodu od juna 2011. do juna 2016. godine. Bolesnici koji iz različitih razloga nisu bili podvrgnuti perkutanoj revaskularizaciji, kao i bolesnici sa kardiogenim šokom, isključeni su iz studije. Primarni ishodi bili su MACE (postinfarktna angina, reinfarkt miokarda, moždani udar, ponovna PCI zbog novonastale ishemije i smrt) i NACE (MACE i veliko krvarenje) u periodu od 30 dana. Za ispitivanje povezanosti faktora rizika sa ishodima u prvih 30 dana primenjena je logistička regresiona analiza. Upoređeni su originalni i modifikovani RISK-PCI skor, kao i njihova prognostička vrednost u odnosu na GRACE skor. Prediktivna vrednost multivarijantnih modela procenjena je analizom ROC (receiver operating characteristic) krivih.

Rezultati: Tridesetodnevni MACE registrovan je kod 9,9%, a NACE kod 13,2% ispitanika. Kao nezavisni prediktori 30-dnevnog MACE identifikovani su hiperglikemija pri prijemu (glikemija $\geq 6,6$ mmol/L) i preproceduralni TIMI protok 0, dok su nezavisni prediktori 30-dnevnog NACE bili starost >75 godina, LVEF $<40\%$ i preproceduralni TIMI protok 0. RISK-PCI skor sa graničnom vrednošću ≥ 4 pokazao je dobru prognostičku sposobnost za predikciju 30-dnevnih događaja, sa AUC od 73,5% za MACE i 78,6% za NACE (obe vrednosti $p < 0,001$). Pri ovom pragu, osetljivost i specifičnost za predikciju MACE iznosile su 75,0% i 66,1%, a za NACE 81,3% i 68,6%. Najveća prediktivna tačnost zabeležena je kod bolesnika sa RISK-PCI skorom ≥ 7 . Modifikovani RISK-PCI skor, koji uključuje maksimalni troponin, pokazao je sličnu sposobnost predikcije MACE kao originalni skor (AUC 73,8% prema 73,2%; $p = 0,526$), ali je bio značajno uspešniji u predikciji NACE (AUC 80,8% prema 78,5%; $p = 0,001$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između GRACE i RISK-PCI skora u predikciji MACE (AUC 72,6% prema 76,3%; $p = 0,544$) niti 30-dnevnih NACE događaja (AUC 73,9% prema 77,1%; $p = 0,851$).

Zaključak: RISK-PCI skor ima dobru prognostičku vrednost u predikciji MACE i NACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI u periodu od 30 dana. Njegova primena u kliničkoj praksi može doprineti ranom prepoznavanju bolesnika sa visokim rizikom i olakšati blagovremeno donošenje terapijskih odluka. Uključivanje maksimalne vrednosti troponina dodatno poboljšava predikciju NACE. Sveukupno, RISK-PCI skor je pokazao prognostičke performanse uporedive sa etabliranim GRACE skorom u predviđanju tridesetodnevnog MACE kod bolesnika sa NSTEMI, što podržava njegovu primenu kao efikasnog alata za stratifikaciju rizika.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta; stratifikacija rizika; RISK-PCI skor; GRACE skor; MACE; NACE

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Kardiologija

Application of the RISK-PCI score in patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction

Abstract

Introduction: Recent studies suggest that both short-term and long-term outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) have not improved to the same extent as in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Major adverse cardiovascular events (MACE) can occur even after percutaneous coronary intervention (PCI), with the first 30 days being critically important for prognosis. This outcome pattern likely reflects the complex clinical profile of NSTEMI patients, which is characterized by older age, a higher prevalence of comorbidities, and increased rates of prior myocardial infarction and recurrent ischemia. The occurrence of bleeding further worsens prognosis of these patients by increasing the risk of MACE. In this context, the concept of Net Adverse Clinical Events (NACE) represents an integrative composite outcome that combines ischemic events and clinically significant bleeding, enabling a more comprehensive assessment of clinical risk.

Risk stratification using specific risk scores enables the assessment of patient prognosis and the optimization of clinical management strategies. Several validated risk stratification scores have been developed to estimate the likelihood of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS). Among these, the GRACE risk score is considered the gold standard for the initial risk assessment of patients with suspected ACS in clinical practice. One of the key challenges in the early post-intervention period lies in the limited applicability of existing risk scores for prognostic evaluation in invasively treated patients with NSTEMI.

The RISK-PCI score, as a relatively new risk assessment tool, is commonly used to predict MACE following primary PCI in patients with STEMI, whereas its utility for prognostic risk stratification in patients with NSTEMI has not been sufficiently investigated.

Objective: The primary objective of this study was to evaluate the application of the RISK-PCI score in patients with NSTEMI treated with PCI. Secondary objectives included modification of the original RISK-PCI score by incorporating peak troponin as an additional variable, as well as comparison of the original and modified scores with an established risk score used for risk assessment in patients with NSTEMI.

Method: This retrospective study included 242 patients with NSTEMI treated with PCI who were admitted to the Coronary Care Unit of the Clinic of Cardiology, University Clinical Center of Serbia in Belgrade, between June 2011 and June 2016. Patients who, for various reasons, did not undergo

percutaneous revascularization, as well as those with cardiogenic shock, were excluded from the study. The primary endpoints were 30-day MACE (post-infarction angina, recurrent myocardial infarction, stroke, repeat PCI for newly developed ischemia, and death) and NACE (MACE plus major bleeding). Logistic regression analysis was applied to evaluate the association between risk factors and 30-day outcomes. The prognostic performance of the original and modified RISK-PCI scores was compared, along with their predictive value relative to the GRACE risk score. The predictive accuracy of multivariable models was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: Thirty-day MACE occurred in 9.9% of patients, while NACE was observed in 13.2%. Admission hyperglycemia (glucose ≥ 6.6 mmol/L) and preprocedural TIMI flow 0 were identified as independent predictors of 30-day MACE, whereas age >75 years, LVEF $<40\%$, and preprocedural TIMI flow 0 were independent predictors of 30-day NACE. The RISK-PCI score with a cutoff value ≥ 4 demonstrated good prognostic performance for predicting 30-day events, with an AUC of 73.5% for MACE and 78.6% for NACE (both $p < 0.001$). At this threshold, sensitivity and specificity for predicting MACE were 75.0% and 66.1%, respectively, while for NACE they were 81.3% and 68.6%. The highest predictive accuracy was observed in patients with a RISK-PCI score ≥ 7 . The modified RISK-PCI score, which includes peak troponin, showed a similar ability to predict MACE compared with the original score (AUC 73.8% vs. 73.2%; $p = 0.526$), but was significantly more accurate in predicting NACE (AUC 80.8% vs. 78.5%; $p = 0.001$). No statistically significant difference was found between the GRACE and RISK-PCI scores in predicting MACE (AUC 72.6% vs. 76.3%; $p = 0.544$) or 30-day NACE (AUC 73.9% vs. 77.1%; $p = 0.851$).

Conclusion: The RISK-PCI score has good prognostic value in predicting 30-day MACE and NACE in patients with NSTEMI treated with PCI. Its use in clinical practice may contribute to the early identification of high-risk patients and facilitate timely therapeutic decision-making. The inclusion of peak troponin further improves the prediction of NACE. Overall, the RISK-PCI score demonstrated prognostic performance comparable to that of the established GRACE risk score for predicting 30-day MACE in patients with NSTEMI, supporting its use as an effective tool for risk stratification.

Keywords: acute non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI); risk stratification; RISK-PCI score; GRACE risk score; MACE; NACE

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Cardiology

SADRŽAJ

1. UVOD...	1
1.1. Klinički značaj NSTEMI i savremeni izazovi u proceni rizika	1
1.2. Epidemiološki aspekti	3
1.3. Patofiziološka osnova i faktori rizika	4
1.4. Stratifikacija rizika neželjenih događaja	6
1.4.1. Rana stratifikacija rizika	7
1.4.2. Stratifikacija rizika nakon PCI	14
1.4.3. Integrisana stratifikacija rizika: koncept NACE	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	20
3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE	21
3.1. Ispitivana populacija, podaci o bolesnicima i procedure	21
3.2. Podaci praćeni u radu	22
3.3. Ishodi i definicije korišćene u studiji	23
3.4. Procena rizika (RISK-PCI skor)	25
3.5. Statistička analiza	25
3.6. Etički aspekti studije	26
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	27
4.1. Karakteristike ispitivane populacije	27
4.1.1. Krvarenja u 30 dana	30
4.2. Karakteristike ispitivane populacije u odnosu na MACE i NACE	30
4.4. Stratifikacija rizika neželjenih ishoda	42
4.5. Poređenje RISK-PCI i GRACE skora u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE	43
4.6. Modifikacija originalnog RISK-PCI skora dodavanjem troponina	46
4.7. Poređenje modifikovanog RISK-PCI i GRACE skora za 30-dnevne MACE i NACE	48
4.8. Vreme do nastupanja ishoda: postinfarktna angina, reinfarkt, CVI, rePCI, hemoragija, smrt	51
5. DISKUSIJA	57
6. ZAKLJUČCI	71
7. LITERATURA	72

1. UVOD

1.1. Klinički značaj NSTEMI i savremeni izazovi u proceni rizika

Akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvata spektar kliničkih entiteta uzrokovanih naglim smanjenjem koronarnog protoka krvi, najčešće usled rupture ili erozije aterosklerotskog plaka i tromboze. U okviru ovog spektra razlikuju se infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta (engl. *ST-segment elevation myocardial infarction* – STEMI), infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (engl. *Non-ST-segment elevation myocardial infarction* – NSTEMI) i nestabilna angina pectoris (NAP). (1)

NSTEMI, zajedno sa nestabilnom anginom pectoris, čini akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (NSTEMI-AKS), koji predstavlja heterogenu grupu bolesnika sa značajnim razlikama u obimu i težini koronarne ateroskleroze i varijabilnim stepenom akutnog trombotičkog rizika. (2) U svakodnevnoj kliničkoj praksi NSTEMI čini značajan deo bolesnika sa NSTEMI-AKS, a naročito je učestao kod starijih bolesnika i onih sa prisutnim komorbiditetima. (3)

Zbog izražene heterogenosti populacije bolesnika sa NSTEMI, stratifikacija rizika predstavlja ključni element u optimizaciji terapijskog pristupa i prevenciji nepovoljnih ishoda. Pošto pojedinačna varijabla rizika ne može obezbediti pouzdanu procenu rizika, u kliničkoj praksi se koriste multikomponentni sistemi, tzv. skorovi rizika, koji integrišu kliničke karakteristike, elektrokardiografske znakove ishemije, biomarkere miokardne nekroze i druge relevantne podatke za kvantitativnu stratifikaciju rizika. Generalno, primena kliničkih skorova u stratifikaciji rizika treba da vodi identifikaciji bolesnika sa AKS koji će najverovatnije imati koristi od ranih terapijskih intervencija. (2,3,4)

Najčešće korišćeni skorovi za stratifikaciju rizika i predikciju smrtnosti i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. *Major Adverse Cardiovascular Events* – MACE) kod bolesnika sa NSTEMI su GRACE, TIMI, i značajno ređe PURSUIT. Ovi multivarijantni modeli rizika omogućavaju sistematsku procenu verovatnoće nepovoljnih ishoda i predstavljaju osnovu za kliničko odlučivanje u ranoj fazi bolesti. (1,2,3)

Uvođenje invazivne terapijske strategije, pre svega perkutane koronarne intervencije (engl. *Percutaneous Coronary Intervention* – PCI), dovelo je do značajnog poboljšanja ukupnog preživljavanja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (AIM). (3,5,6) Međutim, savremena istraživanja ukazuju na to da se kratkoročni i dugoročni ishodi kod bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI ne poboljšavaju u istoj meri kao kod bolesnika sa STEMI. (7,8,9).

Uprkos napretku u invazivnim terapijskim pristupima i primeni savremene antitrombotične terapije, bolesnici sa NSTEMI i dalje ostaju pod povećanim rizikom od ranih neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon PCI. (10) Poseban prognostički značaj ima period prvih 30 dana nakon intervencije, tokom kojeg se registruje značajna učestalost MACE događaja. (11) Ovakav obrazac ishoda verovatno odražava kompleksniji klinički profil bolesnika sa NSTEMI, uključujući veći teret komorbiditeta i difuzniju koronarnu bolest, što dodatno naglašava potrebu za preciznijom procenom rizika u ranoj postintervencionoj fazi. (3)

Pored ishemijskih komplikacija, drugi ključni problem predstavlja pojava krvarenja nakon PCI, koja je povezana sa povećanim rizikom od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. (12) S obzirom da savremena antitrombotična terapija istovremeno smanjuje učestalost ishemijskih događaja, ali povećava rizik od hemoragijskih komplikacija, ukupna procena ishoda ne može biti ograničena isključivo na ishemijske događaje. (3,4) Stoga, sve veći značaj se pridaje konceptu ukupnih neželjenih kliničkih ishoda (engl. *Net Adverse Clinical Events* – NACE), koji objedinjuju ishemijske i hemoragijske događaje i omogućavaju sveobuhvatniju procenu neto kliničkog rizika. (13)

Jedan od ključnih izazova u postintervencionom periodu predstavlja ograničena primenljivost postojećih skorova za procenu rizika kod invazivno lečenih bolesnika sa NSTEMI, budući da ovi modeli nisu primarno razvijeni u populaciji podvrgnutoj PCI. Većina dostupnih prognostičkih sistema zasniva se na heterogenim kohortama koje ne odražavaju specifičnosti bolesnika lečenih perkutanim pristupom, što umanjuje njihovu prediktivnu preciznost u ovoj kliničkoj situaciji. Iako su razvijeni različiti modeli za procenu rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i nakon PCI, većina njih nije specifično validirana za kratkoročnu predikciju neželjenih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI. U tom kontekstu predstavljen je relativno novi RISK-PCI skor rizika, razvijen kao specifičan prognostički alat za bolesnike lečene PCI, koji integriše kliničke, laboratorijske, ehokardiografske i angiografske parametre, omogućavajući sveobuhvatnu procenu ishemijskog i proceduralnog rizika. (14). Iako je skor prvobitno razvijen i validiran radi predviđanja MACE-a u roku od 30 dana kod pacijenata sa STEMI-jem lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom, sve je više dokaza koji ukazuju na njegovu potencijalnu primenljivost i kod bolesnika sa NSTEMI. Polazeći od pretpostavke da bi integralna procena kliničkih i angiografskih karakteristika mogla unaprediti stratifikaciju rizika i u ovoj populaciji, kao i imajući u vidu da blagovremena koronarna revaskularizacija značajno poboljšava kliničke ishode kod visokorizičnih bolesnika, jedna od radnih hipoteza bila je da bi RISK-PCI skor mogao doprineti identifikaciji bolesnika koji imaju najveću korist od rane invazivne strategije lečenja, kao i preciznijoj proceni rizika od kratkoročnog mortaliteta i MACE.

Identifikacija bolesnika sa povećanim rizikom za rane neželjene ishode ostaje ključno pitanje u savremenom lečenju NSTEMI, što opravdava primenu i evaluaciju kliničkih skorova rizika kao alata za individualizovanu stratifikaciju i optimizaciju terapijskog pristupa.

Polazeći od navedenog, ova disertacija ima za cilj ispitivanje kliničke i prognostičke vrednosti RISK-PCI skora, kao i faktora povezanih sa povećanim rizikom kod bolesnika sa NSTEMI podvrgnutih PCI, te procenu njegove uloge u predikciji kratkoročnih MACE i NACE događaja.

1.2. Epidemiološki aspekti

Tokom poslednjih decenija registruje se značajan pad incidencije STEMI, dok NSTEMI u savremenoj populaciji predstavlja dominantan oblik AIM, naročito u starijim starosnim grupama.

(15) U populaciji starijoj od 75 godina NSTEMI čini većinu akutnih infarkta, što se dovodi u vezu sa demografskim starenjem, većom prevalencom komorbiditeta i difuznijom aterosklerotskom bolešću.

(3)

Stariji bolesnici češće se prezentuju atipičnim kliničkim manifestacijama, uključujući dispneju, opštu slabost ili sinkopu, što može otežati pravovremeno prepoznavanje bolesti. (16)

U poslednjih nekoliko godina, primena visoko osetljivih kardijalnih troponinskih (hs-cTn) testova značajno je unapredila dijagnostičku preciznost kod bolesnika sa AKS, naročito kod onih bez ST elevacije na EKG-u. Savremeni dijagnostički algoritmi zasnovani na kratkim vremenskim intervalima (npr. 0/1-časovna ili 0/2-časovna strategija) pokazuju visoku dijagnostičku osetljivost (>95%) uz dobru specifičnost za rano otkrivanje NSTEMI u realnoj kliničkoj praksi. Povećana klinička osetljivost omogućila je jasnije razlikovanje NSTEMI od nestabilne angine i smanjenje broja nedovoljno definisanih dijagnoza, što je posledično uticalo na porast registrovane incidencije NSTEMI. (17,18,19)

Nešto veća učestalost NSTEMI zabeležena je kod muškaraca, dok se žene sa NSTEMI obično prezentuju u starijoj životnoj dobi, sa većim brojem komorbiditeta i češće atipičnim kliničkim manifestacijama bolesti. (20) Prema najnovijim podacima Evropskog kardiološkog društva, demografske karakteristike bolesnika sa NSTEMI, uključujući raspodelu po polu, starosnoj dobi i prevalenciji pušenja, nisu se značajno menjale tokom poslednjih decenija. Istovremeno, zapažen je porast učestalosti dijabetesa melitusa, arterijske hipertenzije i gojaznosti, što odražava promene u profilu faktora rizika u savremenoj populaciji. (3)

Savremeni epidemiološki podaci ukazuju da je intrahospitalna smrtnost i dalje viša kod bolesnika sa STEMI u poređenju sa NSTEMI tokom akutne faze hospitalizacije, što se dovodi u vezu sa težom inicijalnom kliničkom prezentacijom i većom učestalošću hemodinamskih komplikacija. (1)

Analiza iz velikog korejskog registra pokazala je da je smrtnost u prvoj nedelji veća kod STEMI, ali da se već u drugoj nedelji trend obrće, pri čemu bolesnici sa NSTEMI pokazuju relativno višu stopu mortaliteta u odnosu na STEMI. (21) Tokom produženog praćenja, u brojnim kohortama i registrima ukupna kumulativna stopa mortaliteta kod NSTEMI bolesnika postaje viša u odnosu na STEMI, što se prvenstveno objašnjava starijom životnom dobi i većom učestalošću komorbiditeta u ovoj populaciji. (22)

Osim mortaliteta i veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE) predstavljaju značajan problem kod bolesnika sa NSTEMI. MACE ishodi tokom hospitalizacije i nakon otpusta ostaju značajni, a njihova učestalost varira u zavisnosti od prisustva komorbiditeta (starija životna dob, prethodni infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult, dijabetes melitus i srčana insuficijencija), kao i od strategije lečenja i uspešnosti revaskularizacije. (23) U real-world populacijama, dugoročne studije pokazuju da pacijenti sa NSTEMI i drugim AKS imaju značajan rizik od MACE, uključujući smrt, reinfarkt miokarda i cerebrovaskularne događaje, pri čemu faktori komorbiditeta dodatno utiču na verovatnoću neželjenih ishoda. (23,24)

Kod bolesnika sa AIM koji su lečeni PCI, stopa smrtnog ishoda u prvih 30 dana varira u zavisnosti od studije i populacije, često se krećući u rasponu od nekoliko procenata do oko 10% kod realnih kohorti sa većim udelom komorbiditeta i starijih pacijenata. (25) Nezavisni prediktori povećanog rizika od kardiovaskularne smrti ili drugih neželjenih ishoda nakon PCI uključuju klasične faktore rizika kao što su muški pol, hipertenzija, dijabetes melitus, slabija funkcija leve komore, odloženo vreme do reperfuzije i prisustvo višesudovne koronarne bolesti. (26)

Neželjeni kardiovaskularni događaji nakon PCI, poput tromboze stenta, reinfarkta miokarda i potrebe za ponovnom revaskularizacijom, i dalje značajno doprinose morbiditetu i mortalitetu u populaciji bolesnika sa AKS, što ukazuje na kontinuirani rizik od komplikacija čak i nakon uspešno izvedene implantacije stenta. (27)

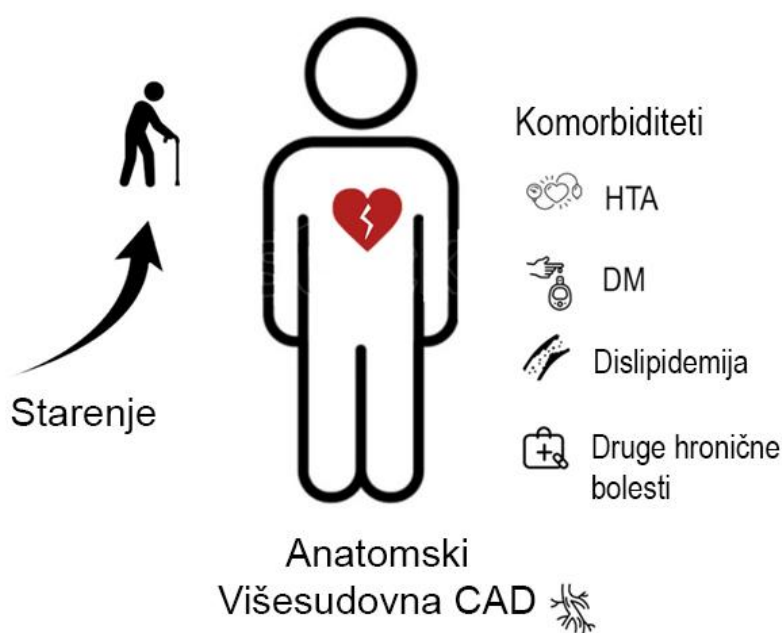
Sumarno, NSTEMI postaje dominantni oblik akutnog infarkta miokarda, uz porast incidence, starenje populacije obolelih i veće opterećenje komorbiditetima, uz i dalje značajan rizik od nepovoljnih ishoda.

1.3. Patofiziološka osnova i faktori rizika

Akutni infarkt miokarda (AIM) predstavlja miokardnu nekrozu nastalu usled akutnog poremećaja ravnoteže između potreba miokarda za kiseonikom i njegove isporuke, najčešće kao posledicu akutne trombotske okluzije koronarne arterije. (3,28)

Okluzija se u najvećem broju slučajeva razvija na podlozi aterosklerotski izmenjenog koronarnog krvnog suda. Ateroskleroza predstavlja hronični inflamatorni proces koji započinje endotelnom disfunkcijom uslovljenom dejstvom različitih faktora rizika, što rezultira formiranjem aterosklerotskog plaka u zidu krvnog suda. Dalja progresija bolesti, praćena rastom, remodelovanjem i mogućom destabilizacijom aterosklerotskog plaka, dovodi do suženja lumena ili potpune okluzije jednog ili više arterijskih segmenata. (29)

Faktori rizika za razvoj ateroskleroze dele se na nepromenljive i promenljive. Nepromenljivi faktori obuhvataju starosnu dob, pol – pri čemu je rizik veći kod muškaraca starijih od 45 godina i žena starijih od 55 godina – kao i pozitivnu porodičnu anamnezu. (29,30) Promenljive faktore rizika čine dislipidemija, arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje, fizička neaktivnost, gojaznost, povišene vrednosti homocisteina, kao i psihosocijalni faktori poput depresije i hroničnog stresa. (31) Na Slici 1 prikazani su najčešći faktori rizika koji doprinose razvoju NSTEMI, uključujući kardiovaskularne i metaboličke faktore.



Slika 1. Ilustracija pacijenta sa prisutnim faktorima rizika za NSTEMI

Skraćenice: CAD, koronarna arterijska bolest; DM, dijabetes melitus; HTA, arterijska hipertenzija

Mehanizmi delovanja navedenih faktora rizika su složeni i međusobno isprepleteni, a njihov zajednički krajnji efekat ogleda se u razvoju oksidativnog stresa i endotelne disfunkcije. (29)

U više od 90% slučajeva, akutna okluzija koronarne arterije nastaje usled rupture vulnerabilnog aterosklerotskog plaka, sa posledičnim formiranjem tromba i pratećim vazospazmom. (3,32) Kod bolesnika sa STEMI, tromb je najčešće bogat fibrinom („crveni“ tromb) i uzrokuje potpunu okluziju koronarne arterije. (33) Nasuprot tome, NSTEMI je češće povezan sa trombom bogatim trombocitima

(„beli“ tromb), koji uzrokuje parcijalnu ili prolaznu okluziju koronarne arterije. (32) Fragmenti tromba ili aterosklerotskog materijala mogu se odvojiti sa mesta ruptуре plaka i embolizovati distalno, izazivajući fokalnu ishemiju miokarda i nastanak mikroinfarkta, što se klinički manifestuje porastom kardiospecifičnih biomarkera, prvenstveno troponina. (32,34)

U pojedinim slučajevima NSTEMI može nastati kao posledica spontane lize okluzivnog tromba, uz očuvanu ili razvijenu kolateralnu cirkulaciju, koja doprinosi ublažavanju stepena miokardne ishemije. (35) Kod određenog broja bolesnika, naročito žena, mlađih pacijenata i pušača, NSTEMI se razvija usled erozije aterosklerotskog plaka bez njegove ruptуре, što najčešće rezultira delimičnom trombozom i subendokardnom ishemijom. (36,37) Ukoliko ishemija perzistira duže od 20–30 minuta, dolazi do razvoja miokardne nekroze ograničenog obima, odnosno subendokardnog infarkta, za razliku od transmuralne nekroze, koja se tipično javlja kod STEMI i zahvata sve slojeve zida miokarda. (38)

U približno 5–15% slučajeva infarkt miokarda nastaje bez jasno izražene koronarne okluzije, što ukazuje na ulogu neaterosklerotskih faktora, uključujući emboliju koronarne arterije, disekciju aorte, vaskulitise autoimune etiologije, vaskularne anomalije i metaboličke poremećaje, kao i na stanja praćena povećanim potrebama miokarda za kiseonikom, poput hipertrofije miokarda, kardiomiopatija, anemije i hipertireoze. (30,39)

Etiologija i patofiziološki mehanizmi NSTEMI su heterogeni, što se odražava u širokom spektru kliničkih prezentacija i varijabilnim ishodima bolesti.

1.4. Stratifikacija rizika neželjenih događaja

Bolesnici sa NSTEMI zahtevaju brzu i sistematsku procenu radi pravovremene identifikacije aktivne ishemije, potrebe za kontinuiranim monitoringom i hitnom koronarnom angiografijom. Stratifikacija rizika sprovodi se odmah pri prijemu kao i tokom hospitalizacije, omogućavajući razvrstavanje bolesnika u grupe niskog, srednjeg i visokog intrahospitalnog rizika i adekvatno planiranje terapije. Rizik kod bolesnika sa NSTEMI može se posmatrati u dve faze: pre PCI (rana stratifikacija rizika) radi identifikacije pacijenata koji će najviše imati koristi od rane invazivne terapije, i posle PCI, radi procene postintervencionih komplikacija i prilagođavanja daljeg praćenja i terapije.

1.4.1. Rana stratifikacija rizika

Rana procena rizika obuhvata anamnestičke i kliničke podatke, EKG nalaze, biohemijske markere, ehokardiografsku procenu, anatomske karakteristike koronarne bolesti i standardizovane skorove rizika. (3)

1.4.1.1. Anamnestički podaci i klinički parametri pri prijemu

Anamneza obuhvata podatke o starosnoj dobi i prisutnim komorbiditetima, uključujući dijabetes melitus, bubrežnu insuficijenciju, preegzistentnu srčanu insuficijenciju, prethodni cerebrovaskularni insult, raniju koronarnu bolest i druge manifestacije ateroskleroze (3). Starija životna dob ostaje jedan od najkonzistentnijih prediktora nepovoljnog ishoda.

Inicijalna klinička prezentacija takođe ima značajnu ulogu u ranoj proceni rizika. Ponavljajući bol u grudima i simptomi koji se javljaju u mirovanju povezani su sa lošijim ishodima. Atipična klinička slika koja se češće javlja kod starijih osoba, žena i bolesnika sa dijabetes melitusom, udružena je sa većom učestalošću komplikacija AIM, uključujući kardiogeni šok, akutno srčano popuštanje i maligne aritmije. (1,3)

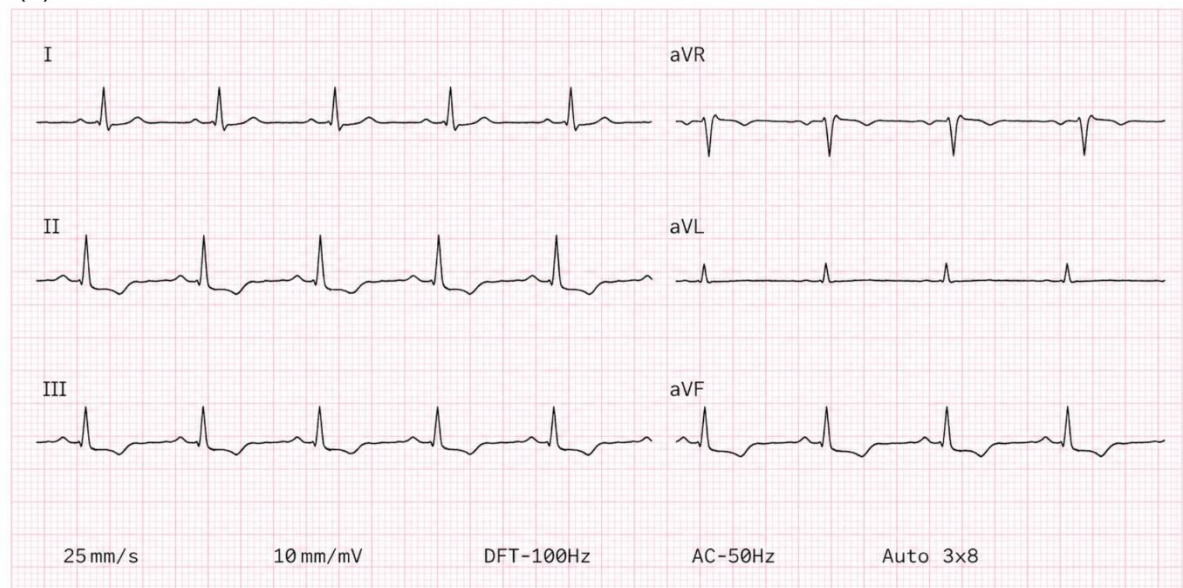
Fizikalni nalaz na prijemu može imati značajnu prognostičku vrednost, s obzirom na to da hipotenzija, tahikardija, srčana insuficijencija (Killip > 1) i maligne aritmije značajno povećavaju rizik intrahospitalnog mortaliteta. (3)

1.4.1.2. Elektrokardiografski nalazi

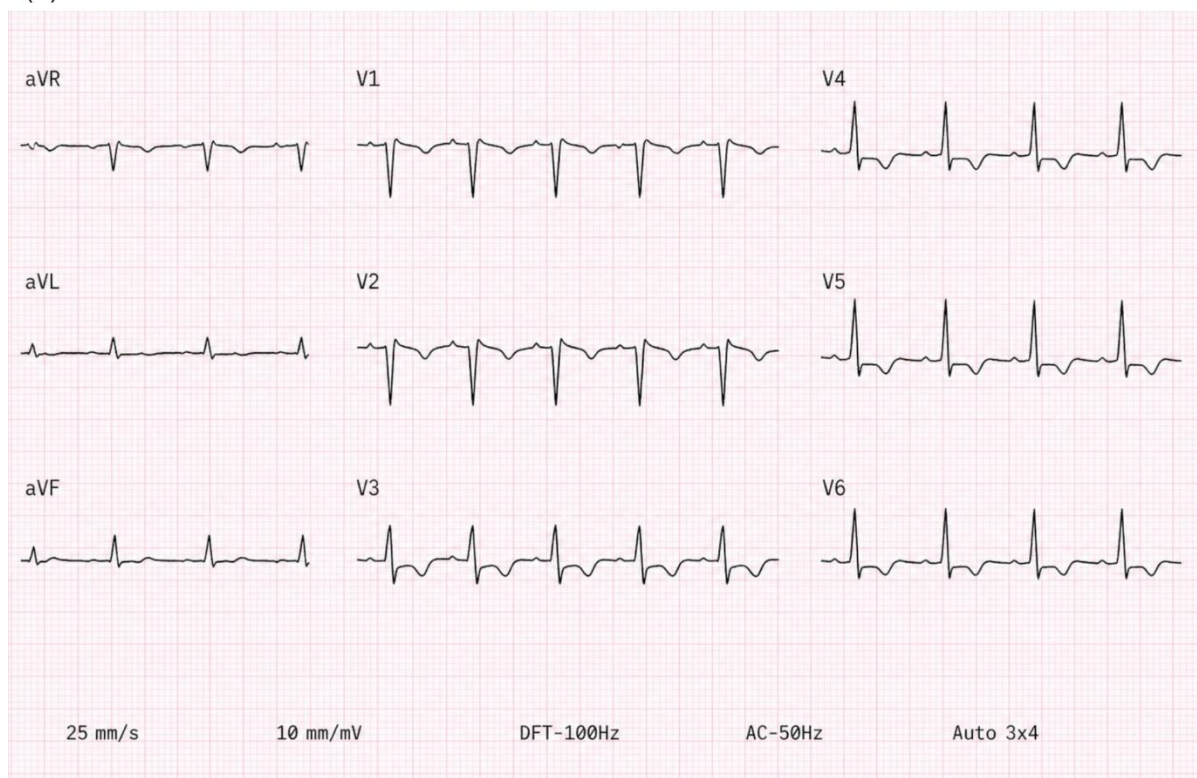
Elektrokardiografske promene na prijemu imaju važnu ulogu u ranoj stratifikaciji rizika kod bolesnika sa NSTEMI. Obuhvataju širok spektar nalaza, od potpuno urednog EKG-a, preko simetrično negativnih T talasa i depresije ST segmenta od $\geq 0,05$ mV i više, do tranzitorne elevacije ST segmenta u trajanju do 20 minuta. Prethodne ESC smernice iz 2015. godine navode da je ST depresija $\geq 0,05$ mV u dva ili više uzastopnih odvoda povezana sa lošijom prognozom i predstavlja visokorizičnu elektrokardiografsku manifestaciju akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST segmenta (NSTE-AKS), dok izolovana inverzija T talasa nije povezana sa značajno nepovoljnijom prognozom u poređenju sa pacijentima bez EKG abnormalnosti. (40,41) Pojava ST depresije u više EKG odvoda ukazuje na postojanje višesudovne koronarne bolesti.

Na Slici 2 prikazane su tipične elektrokardiografske manifestacije NSTEMI u inferiornim i anteriornim odvodima.

(a)



(b)



Slika 2. Elektrokardiografske promene kod bolesnika sa NSTEMI

(a) ST depresija u inferiornim odvodima (DII, DIII, aVF).

(b) ST depresija i inverzija T talasa u prekordijalnim odvodima (V1-V6).

Napomena: originalni EKG zapisi bolesnika uključenih u istraživanje.

1.4.1.3. Biomarkeri u inicijalnoj proceni rizika

Srčani troponin (cTn) predstavlja visoko specifičan i senzitivan biomarker za detekciju miokardne nekroze, sa znatno većom dijagnostičkom preciznošću u poređenju sa kreatin kinazom (CK), njenim miokardnim izoenzimom (CK-MB) i mioglobinom. (19) Maksimalne koncentracije troponina dostižu se približno 24 sata od početka simptoma, dok povišene vrednosti mogu perzistirati i od jedne do dve nedelje. Uvođenjem visoko osetljivih (high-sensitivity, hs) troponinskih testova u kliničku praksu omogućeno je rano otkrivanje povišenih koncentracija već u prvom satu od početka simptoma. (42)

Pored dijagnostičke uloge, troponin ima značajnu prognostičku vrednost i predstavlja nezavisan prediktor nepovoljnih kliničkih ishoda. (19,43). Više vrednosti visoko osetljivog troponina (hs-cTn), koje odražavaju veći stepen nekroze miokarda, povezane su sa lošijom prognozom, većim rizikom od komplikacija, smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) i povećanom intrahospitalnom smrtnošću, zbog čega predstavljaju važan element savremene stratifikacije rizika kod bolesnika sa NSTEMI. (19,44) Brojne studije potvrđuju da hs-troponin predstavlja nezavisan prediktor MACE, kako u kratkoročnom periodu (do 30 dana), tako i u dugoročnom periodu praćenja (do godinu dana). (43,45) Njegova prognostička vrednost dodatno se povećava u kombinaciji sa elektrokardiografskim promenama, inflamatornim markerima i pokazateljima bubrežne funkcije. (46)

Tokom poslednjih decenija, procena rizika kod bolesnika sa AKS značajno je unapređena uvođenjem potencijalnih biomarkera, koji pored srčanog troponina i nekroze miokarda, odražavaju druge patofiziološke mehanizme neposredno uključene u nastanak i progresiju AKS, uključujući inflamatorne procese i neurohumoralnu aktivnost.

C-reaktivni protein (CRP) predstavlja ključni marker sistemske inflamacije i endotelne disfunkcije. Određivanje CRP-a ima poseban značaj neposredno nakon akutnog koronarnog događaja, s obzirom na to da se inflamacija smatra jednim od vodećih patofizioloških mehanizama, ali i tokom narednih nekoliko nedelja. (47) Koncentracije CRP-a rastu kao odgovor na oštećenje miokarda i koreliraju sa obimom nekroze i nepovoljnim kliničkim ishodom kod bolesnika sa AKS. (48) Povišene vrednosti, naročito high-sensitivity CRP (hs-CRP), pri prijemu kod bolesnika sa AIM, povezane su sa većim rizikom od nastanka MACE i povećanim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom, nezavisno od tradicionalnih faktora rizika. (49) Ovaj prognostički značaj inflamatornog odgovora potvrđen je i kod starijih bolesnika i kod pacijenata sa i bez dijabetes melitusa, ukazujući na to da CRP može imati važnu ulogu u ranoj stratifikaciji rizika kod bolesnika sa NSTEMI u okviru AKS. (50)

Neurohumoralna aktivnost miokarda može se proceniti određivanjem cirkulišućih biomarkera srčanog porekla, među kojima se najčešće koriste natriuretični peptidi – B-tip natriuretski peptid

(BNP) i N-terminalni fragment njegovog prohormona (NT-proBNP). (51) Ovi biomarkeri pokazuju visoku osetljivost u detekciji disfunkcije leve komore, odražavajući povišen end-dijastolni pritisak i povećan zidni stres leve komore, te predstavljaju pokazatelj hemodinamskog opterećenja miokarda. Povišene vrednosti NT-proBNP pri prijemu kod bolesnika sa AKS povezane su sa značajno većim rizikom od nastanka MACE u prvih šest meseci, kao i sa povećanim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom, nezavisno od kliničkih i angiografskih parametara. (52) Njegov izražen prognostički značaj potvrđen je i kod bolesnika sa NSTEMI, gde NT-proBNP doprinosi preciznijoj ranoj stratifikaciji rizika. (53) Takođe je pokazano da NT-proBNP ima dodatnu prognostičku vrednost u odnosu na GRACE skor, unapređujući procenu ukupnog kardiovaskularnog rizika kod bolesnika sa AKS. (54)

Od ostalih laboratorijskih parametara, određivanje serumskog kreatinina i klirensa kreatinina preporučuje se kod svih bolesnika sa NSTEMI, jer ovi parametri direktno utiču na ishode i ulaze u sastav većine rizik-skorova. (3)

Pored parametara bubrežne funkcije, različiti metabolički i inflamatorni laboratorijski pokazatelji, poput glikemije pri prijemu i broja leukocita, pokazuju značajan prognostički potencijal kod bolesnika sa NSTEMI. (55,56)

1.4.1.4. Ehokardiografska procena funkcije leve komore

Rana ehokardiografska procena ima važnu ulogu u stratifikaciji rizika kod bolesnika sa NSTEMI, jer omogućava procenu globalne i regionalne funkcije leve komore, kao i identifikaciju pacijenata sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore (LVEF) i regionalnim poremećajima kontraktilnosti, što je povezano sa lošijom prognozom. (3,57) Smanjena LVEF predstavlja jedan od najznačajnijih nezavisnih prediktora kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta kod bolesnika sa NSTEMI-AKS. Studije su pokazale da niže vrednosti LVEF koreliraju sa većim rizikom od MACE, uključujući reinfarkt, razvoj srčane insuficijencije i kardiovaskularnu smrt. (58,59).

1.4.1.5. Multimarker pristup u ranoj stratifikaciji rizika

Multimarker pristup podrazumeva kombinovanje biomarkera miokardne nekroze, inflamacije i neurohumoralne aktivnosti sa kliničkim, elektrokardiografskim i ehokardiografskim parametrima, čime se omogućava preciznija stratifikacija rizika kod bolesnika sa NSTEMI/NSTEMI-AKS. (3,60) Klinička istraživanja pokazuju da paneli biomarkera, uključujući NT-proBNP, hs-CRP i kardijalne troponine, unapređuju prognostičku procenu i omogućavaju bolje predviđanje MACE u poređenju sa pojedinačnim markerima ili kliničkim skorovima. (54,61) Posebno kombinacija troponina i NT-

proBNP-a pruža dodatnu prognostičku informaciju i predstavlja nezavisan prediktor mortaliteta i MACE. (62)

1.4.1.6. Klinički skorovi rizika u ranoj fazi

Postoji nekoliko skorova koji mogu predvideti smrt ili infarkt miokarda kod pacijenata sa AKS. Ovi sistemi objedinjuju ključne parametre rizika koji su dokazano povezani sa nepovoljnim kliničkim ishodima i predstavljaju osnovu kliničkog i interventnog odlučivanja. U populaciji bolesnika sa NSTEMI najčešće se primenjuju GRACE i TIMI, dok se PURSUIT koristi ređe. (2,3) Svi skorovi osim GRACE izvedeni su iz populacija randomizovanih kliničkih studija, dok je GRACE razvijen na osnovu međunarodnog opservacionog registra (na osnovu „real world“ podataka). (2)

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) omogućava procenu rizika kako kod STEMI, tako i kod NSTEMI-AKS, a njegova sposobnost predviđanja kliničkih ishoda potvrđena je i na spoljnim nezavisnim bazama podataka, što ukazuje na pouzdanost i dobru generalizaciju skora. (2) Aktuelne kardiološke smernice preporučuju rutinsku primenu GRACE skora pri prijemu bolesnika i tokom hospitalizacije radi reevaluacije rizika i planiranja terapijske strategije. (3,4) Direktna poređenja pokazuju da GRACE omogućava najprecizniju stratifikaciju rizika kako na prijemu, tako i na otpustu, zahvaljujući dobroj diskriminativnoj moći. (2) Skor obuhvata osam nezavisnih varijabli procenjenih na prijemu: starost, srčanu frekvencu, sistolni arterijski pritisak, koncentraciju serumskog kreatinina, Killip klasu, prisustvo ST-segmentnih odstupanja, povišene kardiospecifične biomarkere i srčani zastoj pri prijemu. (63,64) GRACE skor omogućava procenu intrahospitalnog mortaliteta i smrtnosti tokom šest meseci nakon otpusta, uz klasifikaciju bolesnika u kategorije niskog, intermedijernog i visokog rizika. (63) Prilikom otpusta iz bolnice, procena rizika se dodatno dopunjuje podacima o intrahospitalnoj revaskularizaciji (PCI ili aortokoronarni bajpas), kao i perzistenciji ST-depresije i povišenih biomarkera. Iako ne uključuje pojedine važne prognostičke parametre, kao što su ejeckiona frakcija leve komore i angiografske karakteristike koronarne bolesti, GRACE skor je u brojnim studijama pokazao visoku prognostičku vrednost, naročito u predikciji mortaliteta. (64,65)

TIMI skor (Thrombolysis in Myocardial Infarction) razvijen je za procenu kratkoročnog rizika od smrti, infarkta miokarda ili urgentne revaskularizacije u roku od 14 dana kod bolesnika sa NSTEMI-AKS. (66) Skor se zasniva na jednostavnim kliničkim, elektrokardiografskim i laboratorijskim parametrima, što omogućava njegovu brzu i široku primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi i čini ga jednostavnijim u odnosu na GRACE model. Ipak, u poređenju sa GRACE skorom, TIMI skor pokazuje nižu diskriminativnu sposobnost u proceni mortaliteta, što ograničava njegovu preciznost u individualnoj proceni rizika. (67,66)

PURSUIT skor (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) razvijen je na osnovu podataka iz velike randomizovane kliničke studije kod bolesnika sa NSTEMI-AKS, sa ciljem procene kratkoročnog rizika smrtnosti, pre svega u prvih 30 dana. U različitim analizama pokazao je dobru sposobnost diskriminacije u predviđanju nepovoljnih ishoda, uključujući intrahospitalni i kratkoročni mortalitet. Iako je njegova prediktivna vrednost u nekim studijama uporediva sa TIMI skorom, većina savremenih poređenja ukazuje na slabiju diskriminativnu moć u odnosu na GRACE, zbog čega se u kliničkoj praksi ređe primenjuje. (68,69)

1.4.1.7. Klinička primena rane stratifikacije rizika

Heterogenost u proceni ishemijskog rizika kod bolesnika sa NSTEMI često je praćena dilemama u vezi sa opravdanošću invazivne terapije i optimalnim vremenom primene PCI. Prethodno pomenuti rizik-skorovi, poput GRACE i TIMI, predstavljaju standardizovane alate za procenu rizika, pri čemu su u velikim kohortama pokazali bolju diskriminatornu sposobnost i dodatnu prognostičku vrednost u odnosu na iskustvenu kliničku procenu lekara, naglašavajući važnost njihove primene u kliničkoj praksi. (69,70)

Istorijski, studija Lee i sar. (2008) je pokazala da su lekari u nekim slučajevima pacijente sa intermedijarnim ili visokim rizikom prema tradicionalnim skorovima procenjivali kao „ne dovoljno visokog rizika“, što je dovodilo do suboptimalnog terapijskog pristupa. (71) Ovaj nalaz naglašava da objektivna procena rizika pomaže u standardizaciji odluka, smanjenju diskrepanci i optimizaciji kliničkih ishoda.

Savremene smernice sada eksplicitno preporučuju upotrebu validiranih skorova u inicijalnoj proceni, kako bi se minimizirale razlike između subjektivne procene i formalne procene rizika i obezbedila adekvatna terapija pacijentima visokog rizika. Odluka o invazivnoj strategiji zasniva se na inicijalnoj stratifikaciji rizika u skladu sa važećim preporukama ESC. (1,3)

Hitna invazivna strategija (u roku <2 sata) indikovana je kod bolesnika sa veoma visokim rizikom, dok se rana PCI (<24 sata) preporučuje kod visokorizičnih bolesnika, uključujući one sa dinamičkim promenama troponina i ST/T segmenta, kao i GRACE skorom >140. (3) Rana invazivna strategija kod visokorizičnih bolesnika sa NSTEMI povezana je sa smanjenjem učestalosti ponovljenih ishemijskih događaja, a u pojedinim podgrupama i sa smanjenjem mortaliteta, u poređenju sa odloženim invazivnim pristupom. (3,72) Kod bolesnika sa intermedijarnim rizikom primenjuje se odložena invazivna strategija (u roku do 72 sata) (73). Kod bolesnika sa niskim rizikom preporučuje se neinvazivna stres dijagnostika (ergometrija, stres-ehokardiografija ili drugi slikovni modaliteti) pre otpusta iz bolnice, radi procene rezidualne ishemije i potrebe za daljom invazivnom obradom. (3) Neinvazivna stres dijagnostika nije namenjena odlaganju invazivne procene kod visoko

rizičnih pacijenata, već omogućava dodatnu procenu ishemijskog rizika i selekciju bolesnika kod kojih je opravdano dalje invazivno ispitivanje. (3)

1.4.1.8. Anatomska procena rizika i planiranje revaskularizacije

Anatomske karakteristike koronarne bolesti predstavljaju važan deo rane invazivne stratifikacije rizika kod bolesnika sa NSTEMI, jer direktno utiču na izbor terapijske strategije i procenu inicijalnog ishemijskog i proceduralnog rizika. Koronarografija može pokazati širok spektar nalaza, od urednog koronarograma i hemodinamski beznačajnih stenoza do teške trosudovne ili višesudovne bolesti, uključujući stenozu bypass graftova ili glavnog stabla leve koronarne arterije. (3) Podaci iz savremenih registara i studija pokazuju da približno 40–60% bolesnika sa NSTEMI ima višesudovnu koronarnu bolest. (3,74,75) Visoka prevalenca višesudovne bolesti predstavlja značajan faktor u planiranju revaskularizacije i proceni ukupnog rizika.

1.4.2. Stratifikacija rizika nakon PCI

Stratifikacija rizika nakon PCI kod bolesnika sa NSTEMI predstavlja ključni deo savremenog terapijskog pristupa, s obzirom na to da procena rizika ne prestaje izvođenjem procedure, već se nastavlja kroz kontinuirani postintervencioni nadzor usmeren ka identifikaciji pacijenata sa povećanom verovatnoćom neželjenih kardiovaskularnih ishoda. (3) Takva identifikacija omogućava ciljaniju terapiju i praćenje, smanjujući rizik od rezidualnog morbiditeta i mortaliteta. Među najznačajnijim neželjenim ishodima u ovom kontekstu su veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (MACE).

Pojam MACE je najčešće korišćen zbirni naziv za proceduralne, kratkoročne i dugoročne kardiovaskularne komplikacije, počevši od 1990. godine kada se odnosio isključivo na intrahospitalne komplikacije nakon PCI. (76) Tokom vremena upotreba i definicija MACE su se proširile i obuhvatile kardiovaskularne terapijske strategije i ishode, tako da se danas u kliničkim istraživanjima koriste različite definicije MACE, koje u zavisnosti od dizajna studije mogu uključivati ukupni mortalitet ili kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, moždani udar, ponovljenu PCI, kao i druge klinički relevantne kardiovaskularne događaje. (77)

MACE i dalje predstavljaju ključni klinički ishod kod bolesnika sa AIM i centralni su parametar procene prognoze u postinfarktnom periodu. Velike populacione studije ukazuju da je rani period nakon infarkta miokarda, posebno unutar prvih 30–90 dana, povezan sa povišenim rizikom od ponovnih kardiovaskularnih događaja, uključujući smrtnost, reinfarkt i cerebrovaskularne incidente. (78,79) Značajan deo ovih događaja nastaje već tokom prvih 30 dana nakon inicijalne hospitalizacije, što potvrđuje kliničku vulnerabilnost ove faze oporavka. Dodatno, podaci iz velikih administrativnih baza pokazuju da se približno 13–15% bolesnika sa NSTEMI rehospitalizuje u roku od 30 dana, pri čemu je mortalitet tokom rehospitalizacije viši nego tokom inicijalnog boravka, što dodatno naglašava visok teret ranih komplikacija u ovoj populaciji. (11)

Navedeni podaci jasno ukazuju na potrebu za primenom pouzdanih modela rane stratifikacije rizika nakon PCI, koji bi omogućili preciznije predviđanje MACE i unapređenje kliničkih ishoda kod bolesnika sa NSTEMI. (3)

Post-PCI stratifikacija rizika zasniva se na integraciji angiografskih, proceduralnih i kliničkih parametara, koji zajedno značajno utiču na prognozu ovih bolesnika.

1.4.2.1. Angiografske i proceduralne karakteristike

Prisustvo višesudovne koronarne bolesti i kompleksnih lezija predstavlja ključne angiografske i proceduralne determinante nepovoljnih ishoda nakon PCI. Višesudovna bolest, kao pokazatelj većeg ukupnog aterosklerotskog opterećenja, česta je kod bolesnika sa NSTEMI i dosledno je povezana sa većim rizikom od mortaliteta, reinfarkta i potrebe za ponovnom revaskularizacijom u poređenju sa jednosudovnom bolešću. Ovi nalazi potvrđeni su u velikim registarskim analizama i real-world kohortama, što ukazuje da kompleksniji angiografski profil nosi nepovoljniju prognozu nakon inicijalne intervencije. (75,80)

Dodatno, složenost lezija i intervencija — uključujući duge lezije, bifurkacione stenoze i hronične totalne okluzije — značajno utiče na tehničku uspešnost PCI i prognozu. (81) Step en uspešnosti revaskularizacije, procenjen preproceduralnim i postproceduralnim TIMI protokom u infarktnoj arteriji, ima važnu prognostičku vrednost, s obzirom na to da je postignut TIMI 3 protok dosledno povezan sa boljom funkcijom leve komore, efikasnijom reperfuzijom i povoljnijim ranim kliničkim ishodima. (82) Nasuprot tome, suboptimalna reperfuzija, produženo vreme do uspostavljanja protoka, pojava fenomena „no-reflow“ i oštećenje mikrocirkulacije povezani su sa nepovoljnijom prognozom i većim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja. (83,84)

1.4.2.2. Postproceduralni klinički faktori i biomarkeri

Klinički faktori rizika imaju ključnu ulogu u proceni prognoze kod bolesnika sa NSTEMI kako pre, tako i nakon PCI. Najčešće identifikovani klinički prediktori nepovoljnih ishoda kod NSTEMI bolesnika uključuju starije životno doba, smanjenu bubrežnu funkciju, dijabetes melitus, hemodinamsku nestabilnost i više vrednosti biomarkera mikardne nekroze. Ovi faktori dosledno pokazuju prognostički značaj u brojnim kliničkim studijama i zadržavaju svoju prognostičku vrednost i u savremenoj post-PCI stratifikaciji rizika. (1,26) Pored kliničkih i angiografskih parametara, biomarkeri takođe imaju potencijalnu ulogu u postproceduralnoj stratifikaciji rizika. Iako su primarno razvijeni i validirani u dijagnostičkom i inicijalnom prognostičkom kontekstu AKS, pojedini biomarkeri, uključujući kardijalne troponine, natriuretske peptide i inflamatorne markere, pokazali su sposobnost predviđanja rezidualnog rizika, kao i ranog nastanka MACE i nakon sprovedene revaskularizacije. (85,86,87,88) Njihova integracija sa kliničkim i angiografskim parametrima može doprineti preciznijoj proceni ukupnog rizika bolesnika u post-PCI periodu.

1.4.2.3. Skorovi rizika u post-PCI periodu

Zbog heterogenosti kliničkog profila i različitog stepena rezidualnog rizika kod bolesnika sa NSTEMI, razvijeni su skorovi rizika sa ciljem standardizovane i objektivne procene verovatnoće nepovoljnih ishoda, među kojima GRACE skor ima najširu primenu. Ovaj skor je inicijalno koncipiran za procenu intrahospitalnog i šestomesečnog mortaliteta pri prijemu, ali je u više studija pokazao dobru diskriminativnu sposobnost i kod bolesnika lečenih invazivnom strategijom, uključujući populacije podvrgnute PCI. (58,89,90) Studije koje su procenjivale GRACE discharge verziju skora za procenu rizika pri otpustu iz bolnice, pokazale su njegovu sposobnost predviđanja dugoročnog mortaliteta i nakon sprovedene revaskularizacije, čime je dodatno istaknuta njegova prognostička vrednost u postintervencionom periodu. (90) Ipak, treba naglasiti da GRACE skor ne uključuje angiografske i proceduralne parametre, kao što su složenost lezije, inicijalni i postproceduralni TIMI protok ili stepen kompletne revaskularizacije, koji značajno utiču na rani i srednjoročni ishod nakon PCI, te nije validiran specifično kao post-PCI alat. Stoga, iako GRACE može pružiti korisne prognostičke informacije i nakon sprovedene intervencije, njegova primena u post-PCI kontekstu ostaje ograničena.

Poput GRACE modela, ni TIMI skor nije inicijalno koncipiran, niti standardno primenjivan kao prognostički alat u post-PCI periodu kod bolesnika sa NSTEMI, budući da ne integriše angiografske i proceduralne parametre dobijene tokom aktuelne revaskularizacije. Ovakva struktura ograničava njegovu primenljivost u postintervencionoj stratifikaciji rizika. Ipak, pojedina istraživanja sugerišu da TIMI skor može imati određenu prognostičku vrednost, kako u predikciji kratkoročnog mortaliteta u populaciji bolesnika sa NSTEMI (91), tako i u proceni rizika od hemoragijskih komplikacija u kontekstu PCI, što ukazuje na njegovu potencijalnu dopunsku ulogu u kliničkoj proceni rizika u specifičnim situacijama. (92)

S druge strane, angiografska složenost koronarne bolesti kvantifikovana SYNTAX skorom (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery), predstavlja važnu determinantu ishoda nakon PCI, pri čemu su više vrednosti skora povezane sa povećanim rizikom od MACE i mortaliteta. (93) Međutim, SYNTAX skor je isključivo angiografski model i ne obuhvata kliničke karakteristike bolesnika od značaja za sveobuhvatnu procenu rizika.

Iz prethodno navedenog, tradicionalni skorovi rizika, poput GRACE i TIMI, nisu primarno dizajnirani za postintervencionu procenu rizika, zbog čega se u savremenoj kliničkoj praksi često nameće potreba za njihovom nadogradnjom ili kombinovanom primenom sa dodatnim modelima, u cilju preciznije identifikacije bolesnika sa visokim rezidualnim rizikom i optimizacije daljeg terapijskog pristupa i postproceduralnog praćenja. (3,94)

Tako je, na primer, pokazano da kombinovana primena SYNTAX i GRACE skora ima značajnu prediktivnu vrednost za mortalitet i MACE kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom podvrgnutih PCI. (95) Pozitivna korelacija između ova dva skora ukazuje na mogućnost njihove komplementarne primene, čime se postiže sveobuhvatnija procena ukupnog rizika i unapređuje kliničko odlučivanje. (96)

Ipak, i dalje ne postoji referentni model za ranu postproceduralnu stratifikaciju rizika kod bolesnika sa NSTEMI koji bi u dovoljnoj meri objedinio kliničke, angiografske i proceduralne faktore.

1.4.2.4. Hemoragijski rizik i klinički značaj krvarenja

Krvarenje predstavlja klinički značajan događaj koji je povezan sa pogoršanjem prognoze bolesnika sa AIM. Brojni klinički faktori identifikovani su kao prediktori povećanog hemoragijskog rizika, među kojima se najčešće navode starija životna dob, ženski pol, hronična bubrežna insuficijencija i anemija. (12,97) Krvarenja mogu biti posledica primene antitrombocitne i antikoagulantne terapije, ali i same invazivne procedure. Individualni odgovor na terapiju klopogrelom, uključujući genetski determinisanu varijabilnost u metabolizmu putem CYP2C19, može dodatno povećati rizik i od hemoragijskih i trombotskih događaja istovremeno, naglašavajući kompleksnost procene rizika nakon PCI. (12,98)

Brojne kohortne studije i metaanalize pokazuju da bolesnici sa major krvarenjem, ali i sa klinički blaže izraženim krvarenjima, imaju višestruko veću učestalost MACE poput reinfarkta, moždanog udara, tromboze stenta i smrtnog ishoda u poređenju sa bolesnicima bez krvarenja kako u kratkoročnom, tako i u dugoročnom praćenju. (99,100,101,102,103)

Novonastalu ishemiju krvarenje može izazvati putem više mehanizama. Pre svega, brojni tradicionalni klinički faktori, kao što su starija životna dob i prisustvo komorbiditeta, doprinose nastanku MACE. (104) Neplanirani prekid ili redukcija antitrombocitne terapije, kao odgovor na krvarenje, povezani su sa povećanim rizikom od tromboze i ponovne ishemije. (105) Dodatno, anemija, bilo prethodno prisutna ili nastala kao posledica krvarenja, često udružena sa hipovolemijom, dovodi do smanjene isporuke kiseonika miokardu i aktivacije kompenzatornih neuroendokrinih mehanizama, što rezultira povećanom miokardnom potrošnjom kiseonika i može dovesti do ishemijskih komplikacija. (106) Pored toga, aktivacija koagulacionih i inflamatornih puteva kao odgovor na krvarenje dodatno povećava trombotični potencijal i može doprineti destabilizaciji aterosklerotskog plaka. (104) Takođe, transfuzija krvi, iako često neophodna u zbrinjavanju bolesnika sa značajnim krvarenjem, povezana je sa povećanim ishemijskim rizikom putem više mehanizama, uključujući proinflamatorni i protrombotski odgovor, poremećaj

mikrocirkulacije i promene u reološkim svojstvima krvi. (107) Navednim patofiziološkim procesima ishemijski i hemoragijski događaji ulaze u međusobnu interakciju, formirajući dinamičan i međuzavisan profil rizika koji u značajnoj meri određuje ukupni klinički ishod nakon PCI.

Značaj procene hemoragijskog rizika dodatno je izražen kod bolesnika sa NSTEMI, koji predstavljaju stariju i klinički heterogenu populaciju sa visokom učestalošću komorbiditeta, uključujući hroničnu bubrežnu insuficijenciju, kao i povećanom potrebom za intenzivnom i produženom antitrombotskom terapijom. U takvom kliničkom kontekstu, krvarenja nakon PCI predstavljaju čest i prognostički značajan komplikacioni entitet, što dodatno naglašava značaj njihove adekvatne procene.

Rizik od ozbiljnog intrahospitalnog krvarenja kod bolesnika sa NSTEMI može se proceniti pomoću CRUSADE skora (Can Rapid risk stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early implementation), razvijenog na osnovu velike kohorte od 71.277 bolesnika sa NSTEMI lečenih invazivnom strategijom. Ovaj skor se zasniva na kombinaciji kliničkih i laboratorijskih parametara i validiran je isključivo za procenu rizika od krvarenja, bez obuhvatanja parametara za procenu ishemijskog rizika. (12,97)

1.4.3. Integrisana stratifikacija rizika: koncept NACE

Integrisana stratifikacija rizika kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda podrazumeva istovremenu procenu ishemijskog i hemoragijskog rizika. U tom kontekstu, koncept neto nepovoljnih kliničkih događaja (NACE) predstavlja kompozitni ishod koji obuhvata ishemijske događaje i klinički značajna krvarenja, omogućavajući sveobuhvatniju procenu ukupnog kliničkog rizika. (13,108)

Procena hemoragijskog rizika predstavlja važan segment ukupne kliničke procene, naročito u kontekstu intenzivne antitrombotične i antikoagulantne terapije kod bolesnika sa NSTEMI. Balansiranje ishemijskog i hemoragijskog rizika ima ključnu ulogu u individualizaciji antitrombotične terapije, izboru strategije revaskularizacije i planiranju postproceduralnog praćenja. (109,13)

Kod bolesnika sa visokim ishemijskim rizikom, definisanim povišenim vrednostima skorova kao što su GRACE i SYNTAX, prisustvom nepotpune revaskularizacije i smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore, smernice ukazuju na potrebu za intenzivnijim terapijskim pristupom, uključujući intenzivniju DAPT i razmatranje rane invazivne strategije, sa ciljem smanjenja rizika od ishemijskih događaja. (1,3,4)

Nasuprot tome, kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja preporučuju se skraćene DAPT strategije uz individualnu procenu odnosa koristi i rizika. (1,4)

Kod NSTEMI bolesnika sa višesudovnom koronarnom bolešću sve češće se razmatra strategija kompletne revaskularizacije, idealno tokom inicijalne hospitalizacije, u skladu sa savremenim preporukama, s tim da odluke o obimu i vremenu revaskularizacije ostaju individualizovane i zasnovane na proceni kliničkog i proceduralnog rizika. (4,110,111)

U savremenom zbrinjavanju bolesnika sa NSTEMI, stratifikacija rizika predstavlja osnovu procene prognoze i planiranja terapijske strategije, kako pre, tako i nakon sprovedene revaskularizacije. Uprkos razvoju brojnih kliničkih i angiografskih skorova, njihova primena u post-PCI kontekstu ostaje ograničena, uz nedovoljnu integraciju svih relevantnih kliničkih, laboratorijskih i angiografskih parametara. Ova ograničenja ukazuju na potrebu za evaluacijom integrativnih prognostičkih modela, koji bi omogućili sveobuhvatniju procenu rizika i precizniju individualizaciju terapijskog pristupa, što predstavlja osnovu ovog istraživanja.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

- 1.** Primena RISK-PCI skora kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta
- 2.** Modifikacija originalnog RISK-PCI skora uključivanjem maksimalne vrednosti troponina
- 3.** Poređenje originalnog i modifikovanog RISK-PCI skora sa već priznatim skorom za NSTEMI

3. ISPITANICI I PRIMENJENE METODE

3.1. Ispitivana populacija, podaci o bolesnicima i procedure

Retrospektivnom, opservacionom, jednocentričnom studijom obuhvaćeno je 242 bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez elevacije ST segmenta lečenih u koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (UKCS) u periodu od juna 2011. do juna 2016. godine. Istraživanje je sprovedeno u okviru registra bolesnika sa akutnim bolom u grudima ishemijske etiologije hospitalizovanih u koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju UKCS.

Kriterijumi uključenja

U studiju su uključeni punoletni bolesnici (≥ 18 godina) sa dijagnozom NSTEMI, koji su u navedenom periodu perkutano revaskularizovani i kod kojih je postojala kompletna medicinska dokumentacija sa svim kliničkim, laboratorijskim i proceduralnim podacima neophodnim za analizu i izračunavanje RISK-PCI skora.

Kriterijumi isključenja

Iz studije su isključeni bolesnici kod kojih nije bilo moguće uraditi koronarografiju i/ili PCI (usled kontraindikacija kao što su alergija na dvojni antiagregacionu terapiju, aktivno krvarenje ili alergija na jodni kontrast), bolesnici koji su na prijemu prezentovani sa teškom srčanom insuficijencijom (Killip IV), kao i bolesnici kod kojih nisu postojali podaci neophodni za izračunavanje RISK-PCI skora.

Svi bolesnici lečeni su dvostrukom antiagregacionom terapijom (acetilsalicilna kiselina i klopidoogrel) u preporučenim dozama, uz primenu statina i gastroprotekcije (inhibitor protonske pumpe ili H₂-blokator). Od perkutane koronarne intervencije primenjivane su implantacija stenta i balonska angioplastika (POBA), a kod pojedinih bolesnika korišćeni su glikoprotein IIb/IIIa inhibitor (tirofiban) i aspiracija tromba.

Dijagnozu i lečenje moždanog udara sprovodio je neurolog Urgentnog centra UKCS.

Kod svih bolesnika praćeni su kardiovaskularni i cerebrovaskularni događaji, kao i krvarenja u prvih 30 dana od indeksnog prijema. Podaci o ishodima tokom hospitalizacije prikupljeni su iz

medicinske dokumentacije, dok su nakon otpusta dobijeni iz medicinske dokumentacije ili telefonskim kontaktom sa bolesnicima.

Uvidom u istorije bolesti prikupljeni su svi relevantni demografski, klinički, laboratorijski, angiografski i proceduralni podaci neophodni za analizu.

3.2. Podaci praćeni u radu

1. **Demografski podaci:** godine života; pol
2. **Anamnestički podaci:** prethodni infarkt miokarda; prethodna perkutana ili hirurška revaskularizacija; prisustvo komorbiditeta (prethodni moždani udar, periferna vaskularna bolest, ulkusna bolest); faktori rizika za koronarnu bolest (arterijska hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipoproteinemija, pušenje, gojaznost izražena indeksom telesne mase – BMI); trajanje bola u grudima (u satima).
3. **Podaci dobijeni fizikalnim pregledom:** sistolni arterijski pritisak; srčana frekvenca; stepen srčane insuficijencije na prijemu prema Killip klasifikaciji.
4. **Laboratorijski parametri:** vrednosti hemoglobina, leukocita, trombocita, glikemije, fibrinogena i klirensa kreatinina na prijemu; maksimalne (pik) vrednosti troponina i kreatin-kinaze (CK).
5. **Elektrokardiografski parametri:** prisustvo aritmija (atrijalna fibrilacija, kompletni atrioventrikularni blok); akutni blok leve grane Hisovog snopa, lokalizacija infarkta.
6. **Ehokardiografski podaci:** sistolna funkcija leve komore izražena ejekcijom frakcijom leve komore (LVEF).
7. **Podaci dobijeni koronarografijom:** prisustvo trosudovne koronarne bolesti; stenoza glavnog stabla leve koronarne arterije (left main); karakteristike arterije odgovorne za infarkt (infarct-related artery – IRA), uključujući stenoze eventualno prisutnih venskih graftova; referentni dijametar IRA; prisustvo bifurkacionih lezija; preproceduralna okluzija arterije definisana kao TIMI protok 0.
8. **Podaci o korišćenoj medikamentoznoj terapiji:** dvostruka antitrombocitna terapija (acetilsalicilna kiselina i klopidoogrel); beta-blokatori; heparin; ACE inhibitori; statini; diuretici; inotropni lekovi; srčani glikozidi; antiaritmici; gastroprotektivna terapija (inhibitori protonске pumpe ili H2-blokatori); inhibitori glikoproteinskih IIb/IIIa receptora.
9. **Podaci dobijeni tokom interventne procedure:** vrsta perkutane koronarne intervencije (balonska angioplastika ili implantacija stenta); ukupan broj implantiranih stentova; maksimalna dužina implantiranih stentova; prisustvo stenta sa lekom (drug-eluting stent –

DES); postproceduralni TIMI protok u arteriji odgovornoj za infarkt; plasiranje privremenog pejsmejkera; prisustvo proceduralnih disekcija koronarnih arterija.

10. Podaci o komplikacijama i ishodima uključivali su: postinfarktnu anginu, reinfarkt miokarda, ishemijski ili hemoragijski cerebrovaskularni incident, ponovljenu revaskularizaciju zbog novonastale ishemije, ozbiljno krvarenje prema TIMI i BARC klasifikaciji i letalni ishod, uz vreme do svakog od navedenih događaja, u danima od prijema.

3.3. Ishodi i definicije korišćene u studiji

Primarni ishodi istraživanja bili su 30-dnevni MACE i NACE. Oba primarna ishoda su analizirana paralelno i tretirana kao ključni za procenu kratkoročnih rezultata.

MACE je definisan kao kompozitni ishod koji obuhvata smrt, reinfarkt miokarda, cerebrovaskularni insult, ponovljenu perkutanu koronarnu intervenciju i postinfarktnu anginu pektoris.

NACE je definisan kao kompozitni ishod koji obuhvata veliki neželjeni kardiovaskularni događaj (MACE) i/ili veliko krvarenje. Pacijent je svrstan u grupu sa NACE ukoliko je tokom perioda praćenja imao najmanje jedan MACE događaj, veliko krvarenje ili oba događaja.

Postinfarktna angina predstavlja pojavu ponovljenih simptoma miokardne ishemije nakon akutnog infarkta miokarda, bez dokaza reinfarkta, i povezana je sa povećanim rizikom od nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda. (112) U ovoj studiji analizirana kao događaj ukoliko je registrovana unutar 30 dana od indeksnog infarkta.

Reinfarkt miokarda je definisan kao klinički događaj koji se javlja u roku od 28 dana od prethodnog AIM i dijagnostikuje se ponovnim porastom kardijalnih troponina uz dokaze nove miokardne ishemije, uključujući nove ishemijske EKG promene ili pojavu patološkog Q zupca, naročito kada su ovi znaci udruženi sa ishemijskim simptomima koji traju 20 minuta ili duže. (113)

Dijagnoza NSTEMI postavljena je na prijemu u skladu sa standardnom kliničkom praksom i bolničkom dokumentacijom, prema kriterijumima povišenih kardijalnih troponina uz odsustvo ST elevacije na EKG-u. (113) Lokalizacija infarkta određivana je na osnovu EKG nalaza pri prijemu i klasifikovana kao prednja, donja ili ostale/nespecifične lokalizacije. U grupu ostalih/nespecifičnih lokalizacija svrstani su lateralni i kombinovani oblici infarkta, kao i slučajevi sa difuznim ili nespecifičnim ST-segment promenama bez jasne teritorijalne distribucije.

Moždani udar je definisan kao epizoda akutne fokalne ili globalne neurološke disfunkcije vaskularnog porekla, uzrokovana infarkcijom centralnog nervnog sistema ili intrakranijalnim krvarenjem, dokazanim neuroimagingom. (114)

Ponovljena perkutana koronarna intervencija (re-PCI) definisana je kao ponovna PCI na prethodno tretiranoj infarktnoj (infarct-related) arteriji tokom perioda praćenja, najčešće usled restenoze, tromboze stenta ili progresije aterosklerotske bolesti. (115)

Ozbiljna krvarenja praćena u radu definisana su prema klasifikaciji BARC 3 i 5: BARC 3a – pad hemoglobina za 30–50 g/L bez vidljivog krvarenja ili krvarenje dijagnostikovano metodama kao što su ultrazvuk, CT ili druge, tretirano transfuzijom eritrocita; BARC 3b – pad hemoglobina >50 g/L, srčana tamponada ili krvarenja koja zahtevaju vazopresore ili hiruršku intervenciju; BARC 3c – intrakranijalno ili intraokularno krvarenje; BARC 5: fatalno krvarenje. Nisu uzimana u obzir BARC 4 krvarenja koja se javljaju nakon hirurške revaskularizacije. (116) Krvarenja su takođe procenjena i prema TIMI klasifikaciji: TIMI 2 – pad vrednosti hemoglobina za 30–50 g/L i TIMI 3 – pad vrednosti hemoglobina >50 g/L. (117)

Killip klasifikacija korišćena je za procenu hemodinamskog statusa kod svih bolesnika pri prijemu, prema standardnoj kliničkoj evidenciji: klasa I – bez znakova zastoja; klasa II – prisustvo kasnoinspirijumskih pukota do ½ plućnih polja ili S3 galopa; klasa III – plućni edem; klasa IV – kardiogeni šok. Ovom klasifikacijom kod bolesnika je procenjena srčana insuficijencija na osnovu navedenih kliničkih parametara koji ukazuju na poremećaj funkcije leve komore. (118)

Bubrežna insuficijencija definisana je kao klirens kreatinina < 60 ml/min. (119) Klirens kreatinina računat je prema Cockcroft-Gault formuli. (120)

Anemija je definisana prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije kao vrednost hemoglobina < 130 g/L za muškarce i < 120g/L za žene. (121)

Ejekciona frakcija leve komore (LVEF) merena je Simpson metodom u dvokomornim i četvorokomornim apikalnim projekcijama.

Procena protoka kroz koronarne arterije vršena je prema kriterijumima Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI).

Parametri koji ulaze u sastav RISK-PCI skora (LVEF <40%, glikemija $\geq 6,6$ mmol/L i referentni dijametar $\leq 2,5$ mm) predstavljaju validirane kriterijume definisane u originalnoj publikaciji autora skora i u ovoj studiji su preuzeti bez modifikacija. (14)

3.4. Procena rizika (RISK-PCI skor)

RISK-PCI skor obuhvata 12 varijabli sa ukupnim rasponom vrednosti od 0 do 20 poena. (14) Skor je izračunat za svakog bolesnika na osnovu 12 varijabli koje ulaze u sastav skora: starost, prethodni infarkt miokarda (IM), prednji IM, akutni blok leve grane Hisovog snopa (LBBB), kompletni atrioventrikularni (AV) blok, laboratorijske vrednosti (broj leukocita, glikemija i klirens kreatinina – CCr), ejekciona frakcija leve komore (LVEF) i angiografski nalazi (prečnik arterije odgovorne za infarkt – IRA i protok prema TIMI kriterijumima pre i posle procedure) (Tabela 1). Skor je primenjen u skladu sa originalnom publikacijom autora. (14)

Pacijenti su klasifikovani u grupe niskog (0–2,5), intermedijarnog (3–4,5), visokog (5–6,5) i vrlo visokog (≥ 7) rizika za nastanak velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE) u narednih 30 dana, a povezanost skora sa kliničkim ishodima analizirana je u okviru studije.

Tabela 1. RISK-PCI skor

Varijable	Bodovi	Varijable	Bodovi
Starost > 75 godina	1	CCr ≥ 90 ml/min	0
Prethodni infarkt	1,5	CCr 60-89 ml/min	1
Anteriorni infarkt	1	CCr < 60 ml/min	2
Kompletni AV blok	2	LVEF < 40%	1,5
Akutni LBBB	3,5	Ref. dijametar $\leq 2,5$ mm	1
Leukociti > 12,0	1	Prethodni TIMI = 0	1
Glikemija $\geq 6,6$ mmol/l	1	Konačni TIMI < 3	3,5
			UKUPNI SKOR 0-20

Modifikacija RISK-PCI skora izvedena je uključivanjem jedne nezavisne prediktivne varijable – maksimalnog troponina, identifikovane multivarijantnom analizom.

GRACE skor je izračunat u skladu sa originalnom modelom. (63)

3.5. Statistička analiza

Analizirani su svi pacijenti sa NSTEMI podvrgnuti PCI. Upotrebom odgovarajućih statističkih analiza procenjen je značaj svih navedenih opisnih i numeričkih varijabli u predikciji neželjenih kardiovaskularnih događaja i krvarenja. Koristeći metode deskriptivne statistike za opisivanje podataka, kategorijalne varijable su prikazane kao apsolutne i relativne učestalosti u procentima, dok

su numeričke varijable opisane aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom ili kao medijana sa opsegom (od minimalne do maksimalne vrednosti), u zavisnosti od raspodele podataka. Normalnost raspodele evaluirana je Šapiro-Vilkovim testom (*engl. Shapiro-Wilk test*).

Razlike između definisanih grupa bolesnika (MACE naspram non-MACE i NACE naspram non-NACE) prema numeričkim parametrima ispitane su korišćenjem Studentovog t-testa za dva nezavisna uzorka ili testom sume rangova (*engl. Mann-Whitney U test*), u zavisnosti od raspodele podataka, dok su za utvrđivanje razlike u distribuciji kategorija nominalnih podataka korišćeni hi-kvadrat test ili Fišerov test tačne verovatnoće (*engl. Fisher`s exact test*).

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza primenjene su sa ciljem ispitivanja faktora rizika povezanih sa definisanim dihotomnim ishodima: 30-dnevni MACE i 30-dnevni NACE. Sve varijable unutar univarijantne analize koje su bile statistički značajno povezane sa ispitivanim ishodom (na nivou značajnosti od 0,05) našle su se u multivarijantnom modelu uz evaluaciju kolinearnosti korelacionom matricom i VIF metodom (*engl. variance inflation factor*). Unutar rezultata logističke regresione analize prikazani su unakrsni odnos (*engl. odds ratio - OR*), 95% interval poverenja unakrsnog odnosa (95% *engl. confidence interval - CI*) i p vrednost.

Diskriminaciona sposobnost RISK-PCI skora izražena je kao površina ispod ROC krive (*engl. receiving operator characteristics curve*), uz izračunate vrednosti za senzitivnost (Sn) i specifičnost (Sp). Granična vrednost (*engl. cut-off*) određena je prema Judenovom pravilu (*engl. Youden`s J statistic*), pri čemu su osetljivost i specifičnost birane tako da odgovaraju najvišoj vrednosti Judenove ovog indeksa koji se izračunava kao $Sn + Sp - 100$).

Analiza preživljavanja (vremena do nastupanja ishoda od interesa) u formi Kaplan-Majerove krive sa procenom prosečnog vremena do nastupanja ishoda i njenog 95% intervala poverenja su primenjeni radi evaluacije vremena do nastanka postinfarktne angine, reinfarkta, cerebrovaskularnog insulta, ponovne PCI procedure, hemoragije i smrtnog ishoda u 30 dana od NSTEMi akutnog infarkta miokarda.

Sve statističke metode smatrane su značajnim za odabrani nivo greške prvog tipa $\alpha \leq 0,05$.

Analiza je sprovedena u statističkom softveru IBM SPSS verzija 26, dok je za grafički prikaz korišćeno statističko okruženje R.

3.6. Etički aspekti studije

Studija je sprovedena u skladu sa principima Helsinške deklaracije. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije, 16.11.2017. godine (broj 473/1), kao deo akademskog kliničkog ispitivanja pod nazivom „Registar bolesnika sa akutnim bolom u grudima ishemijske

etiologije hospitalizovanih u koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Kliničkog centra Srbije“, kao i od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, 17.05.2017. (broj odluke: 29/V-16). Analiza je retrospektivno obavljena isključivo na postojećim podacima iz medicinskih kartona, bez sprovođenja bilo kakvih dodatnih intervencija.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1. Karakteristike ispitivane populacije

U studiju su uključena 242 bolesnika, prosečne starosti $64,39 \pm 12,20$ godina, pri čemu je 23,1% bolesnika bilo starije od 75 godina, a 29,8% ženskog pola. Arterijska hipertenzija bila je najzastupljeniji komorbiditet i registrovana je kod 86,8% bolesnika, dok su dijabetes melitus i hiperlipidemija bili prisutni kod 27,7% i 71,5% bolesnika. Pri prijemu je medijana trajanja bola iznosila 8,0 sati, a Killip klasa 2/3 bila je prisutna kod 12,4% bolesnika. Anteriorna lokalizacija infarkta bila je najčešća i registrovana je kod 51,7% bolesnika. Prosečna vrednost LVEF iznosila je $52,12 \pm 12,24\%$, dok je LVEF $<40\%$ zabeležena kod 11,2% bolesnika. Detaljan prikaz ostalih kliničkih, laboratorijskih i ehokardiografskih karakteristika prikazan je u Tabeli 2.

Tabela 2. Osnovne karakteristike svih bolesnika

Varijabla	Ukupno (n = 242)
Socio-demografske karakteristike	
Starost (godine), prosek $\pm$ SD	$64,39 \pm 12,20$
Starost >75 godina, n (%)	56 (23,1)
Ženski pol, n (%)	72 (29,8)
BMI (kg/m^2), prosek $\pm$ SD	$24,81 \pm 3,21$
Anamnestičke i kliničke karakteristike, n (%)	
Arterijska hipertenzija	210 (86,8)
Dijabetes melitus	67 (27,7)
Hiperlipidemija	173 (71,5)
Pušenje	129 (53,3)
Prethodni infarkt miokarda	51 (21,2)
Prethodna PCI	49 (20,2)

Prethodni CABG	26 (10,7)
Prethodni moždani udar	18 (7,4)
Ulkus (gastroični/duodenalni)	29 (12,0)
Periferna vaskularna bolest	11 (4,5)
Karakteristike pri prijemu	
Trajanje bola (u satima), med (min–maks)	8,0 (5,0–120,0)
Sistolni krvni pritisak (mmHg), prosek $\pm$ SD	140,48 $\pm$ 23,09
Puls (otkucaja/min), prosek $\pm$ SD	78,88 $\pm$ 14,91
Akutni LBBB, n (%)	0 (0,0)
Kompletni AV blok, n (%)	3 (1,2)
Atrijalna fibrilacija, n (%)	23 (9,5)
Killip klasa 2/3, n (%)	30 (12,4)
Anteriorni IM, n (%)	125 (51,7)
Inferiorni IM, n (%)	89 (36,8)
IM nedefinisane lokalizacije, n (%)	28 (11,6)
Laboratorijske analize	
Maksimalna CK, med (min–maks)	274,0 (0,0–3163,0)
Maksimalni troponin, med (min–maks)	2,8 (0,1–126,1)
Hemoglobin (g/L), prosek $\pm$ SD	136,10 $\pm$ 17,44
Hemoglobin <125 g/L, n (%)	60 (24,8)
Leukociti ($\times 10^9$ /L), med (min–maks)	9,0 (3,0–26,3)
Trombociti ($\times 10^9$ /L), med (min–maks)	220 (20–603)
Fibrinogen (mg/mL), prosek $\pm$ SD	4,36 $\pm$ 1,06
Glikemija (mmol/L), med (min–maks)	6,2 (3,9–23,7)
Glikemija $\geq 6,6$ mmol/L, n (%)	105 (43,4)
Klirens kreatinina (ml/min), med (min–maks)	79,5 (4–169)
Klirens <60 ml/min, n (%)	66 (27,3)
Klirens 60–89 ml/min, n (%)	79 (32,6)
Klirens ≥ 90 ml/min, n (%)	97 (40,1)
Ehokardiografski nalaz	
LVEF (%), prosek $\pm$ SD	52,12 $\pm$ 12,24
LVEF <40%, n (%)	

Angiografske i proceduralne karakteristike, terapija i ishodi prikazani su u Tabeli 3. Bolest tri krvna suda registrovana je kod 31,4% bolesnika, bolest glavnog stabla kod 9,1%, a pre-proceduralni TIMI protok 0 kod 9,5% bolesnika. Stent je ugrađen kod 75,2% bolesnika, dok je finalni TIMI protok <3 zabeležen kod 9,6% bolesnika.

Tokom hospitalizacije svi bolesnici primali su aspirin, klopido­grel i IPP/H2 blokatore, dok su heparin, statini, ACE inhibitori i beta-blokatori primenjivani kod većine bolesnika. Od ishoda, najčešće su registrovani smrtni ishod (3,7%), krvarenje (3,3%) i postinfarktna angina (2,9%), dok je medijana RISK-PCI skora iznosila 3,0.

Tabela 3. Angiografske i proceduralne karakteristike, terapija i ishodi svih bolesnika

Varijabla	Ukupno (n = 242)
Angiografske karakteristike	
Pre-proceduralni TIMI protok 0, n (%)	23 (9,5)
Bolest tri krvna suda, n (%)	76 (31,4)
Bolest glavnog stabla, n (%)	22 (9,1)
Lezije na bifurkaciji, n (%)	19 (7,9)
Referentni dijametar krvnog suda (mm), prosek ± SD	3,09 ± 0,51
Referentni prečnik <2,5 mm, n (%)	41 (16,9)
Graft vene safene, n (%)	21 (8,7)
Proceduralne karakteristike	
PTCA, n (%)	64 (26,4)
Tirofiban, n (%)	21 (8,7)
Ugrađen stent, n (%)	182 (75,2)
Broj stentova, med (min–maks)	1 (0–5)
Maksimalna dužina stenta u IRA (mm), med (min–maks)	22 (12–83)
DES u IRA, n (%)	75 (31,0)
Disekcija IRA, n (%)	11 (4,5)
Finalni TIMI protok <3, n (%)	23 (9,5)
Terapija tokom hospitalizacije, n (%)	
Aspirin	242 (100)
Klopido­grel	242 (100)
IPP/H2blokatori	242 (100)
Beta-blokator	204 (84,3)
Heparin	236 (97,5)

ACE inhibitor	203 (83,9)
Statin	241 (99,6)
Diuretik	65 (26,9)
Antiaritmici	23 (9,5)
Inotropici	15 (6,2)
Srčani glikozidi	7 (2,9)
Ishodi, n (%)	
Smrt	9 (3,7)
Reinfarkt	5 (2,1)
CVI	3 (1,2)
Ponovna PCI (Re-PCI)	5 (2,1)
Krvarenje	8 (3,3)
Postinfarktna angina	7 (2,9)
RISK-PCI skor, med (min–maks)	3,0 (0,0–11,5)

4.1.1. Krvarenja u 30 dana

U 30-dnevnom praćenju, ozbiljno krvarenje je zabeleženo kod 8 (3,3%) bolesnika, od čega 3 (37,5%) nakon otpusta. Najčešća su bila gastrointestinalna (3; 37,5%), uz pojedinačna retroperitonealna i femoralna krvarenja (po 1; 12,5%), dok je kod 3 (37,5%) registrovan pad Hb >30 g/L bez utvrđenog izvora. Svi slučajevi su tretirani transfuzijom deplazmatisanih eritrocita; fatalna krvarenja nisu registrovana.

4.2. Karakteristike ispitivane populacije u odnosu na MACE i NACE

U cilju identifikacije faktora povezanih sa MACE i NACE, analizirane su socio-demografske, anamnestičke, kliničke, laboratorijske, angiografske i proceduralne karakteristike, terapijske opcije tokom hospitalizacije, kao i ishodi bolesnika u odnosu na MACE i NACE.

Socio-demografske karakteristike bolesnika prikazane su u odnosu na prisustvo MACE i NACE (Tabela 4).

Tabela 4. Socio-demografske karakteristike bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Socio-demografske karakteristike	MACE n=24	Bez-MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez-NACE n=210	p*
Godine, (prosek±sd)	69.75±14.33	63.80±11.83	0.023£	70.00±14.04	63.53±11.70	0.018£
Starost >75 godina, n (%)	11 (45.8)	45 (20.6)	0.005¥	17 (53.1)	39 (18,6)	<0.001¥
Pol (ženski), n (%)	2 (8.3)	70 (32.1)	0.016¥	5 (15,6)	67 (31.9)	0.095¥
BMI (kg/m ³), prosek±sd	24.65±3.07	24.82±3.24	0.812£	24.78±3.52	24.82±3.18	0.957£

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjivani su sledeći testovi: Studentov t-test £, Hi-kvadrat test ¥

Bolesnici sa MACE bili su značajno stariji u odnosu na bolesnike bez MACE ($69,75 \pm 14,33$ naspram $63,80 \pm 11,83$ godina; $p = 0,023$). Takođe, u grupi sa MACE značajno je češće bila zastupljena starost iznad 75 godina u odnosu na grupu bez MACE (45,8% naspram 20,6%; $p = 0,005$). Ženski pol je bio značajno ređe zastupljen u grupi sa MACE nego u grupi bez MACE (8,3% naspram 32,1%; $p = 0,016$). U pogledu indeksa telesne mase nije utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa i bez MACE ($24,65 \pm 3,07$ naspram $24,82 \pm 3,24$ kg/m²; $p = 0,812$).

U odnosu na NACE, bolesnici sa NACE takođe su bili značajno stariji od bolesnika bez NACE ($70,00 \pm 14,04$ naspram $63,53 \pm 11,70$ godina; $p = 0,018$). Starost iznad 75 godina bila je značajno češća u grupi sa NACE nego u grupi bez NACE (53,1% naspram 18,6%; $p < 0,001$). Ženski pol bio je ređe zastupljen u grupi sa NACE u odnosu na bolesnike bez NACE, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (15,6% naspram 31,9%; $p = 0,095$). U pogledu indeksa telesne mase nije utvrđena statistički značajna razlika između bolesnika sa i bez NACE ($24,78 \pm 3,52$ naspram $24,82 \pm 3,18$ kg/m²; $p = 0,957$).

U poređenju anamnestičkih karakteristika između bolesnika sa i bez MACE (Tabela 5), arterijska hipertenzija je bila visoko zastupljena u obe grupe, bez statistički značajne razlike (83,3% u MACE grupi naspram 87,2% u grupi bez MACE; $p = 0,600$).

Tabela 5. Anamnestičke karakteristike bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Anamnestičke i kliničke karakteristike, n (%)	MACE n=24	Bez-MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez-NACE n=210	p*
---	--------------	-------------------	----	--------------	-------------------	----

Arterijska hipertenzija (HTA)	20 (83.3)	190 (87.2)	0.600¥	28 (87.5)	182 (86.7)	0.897¥
Dijabetes melitus	8 (33.3)	59 (27.1)	0.515¥	11 (34.4)	56 (26.7)	0.364¥
Hiperlipidemija	13 (54.2)	160 (73.4)	0.048¥	17 (53.1)	156 (74.3)	0.014¥
Pušenje	8 (33.3)	121 (55.5)	0.039¥	11 (34.4)	118 (56.2)	0.021¥
Prethodni infarkt miokarda (MI)	4 (16.7)	47 (21.7)	0.570¥	6 (18.8)	45 (21.4)	0.729¥
Prethodno aorto-koronarno premošćenje (CABG)	3 (12.5)	23 (10.6)	0.770¥	3 (9.4)	23 (11.0)	0.788¥
Prethodna PCI	4 (16.7)	45 (20.6)	0.646¥	8 (25.0)	41 (19.5)	0.473¥
Prethodni moždani udar	4 (16.7)	14 (6.4)	0.069¥	2 (6.3)	16 (7.6)	0.783¥
Ulkus (gastrointestinalni)	1 (4.2)	28 (12.8)	0.214¥	3 (9.4)	26 (12.4)	0.626¥
Periferna vaskularna bolest	1 (4.2)	10 (4.6)	0.925¥	1 (3.1)	10 (4.8)	0.679¥

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjavani su sledeći testovi: Fisherov egzaktni test €, Hi-kvadrat test ¥

Nasuprot tome, hiperlipidemija je bila značajno češće prisutna kod bolesnika bez MACE u poređenju sa bolesnicima koji su razvili MACE (73,4% vs. 54,2%; $p = 0,048$). Slično tome, pušenje je bilo značajno učestalije u grupi bez MACE (55,5% vs. 33,3%; $p = 0,039$). Razlike u učestalosti ostalih anamnestičkih podataka i komorbiditeta nisu dostigle statističku značajnost.

Klinički i laboratorijski parametri pri prijemu bolesnika analizirani su u odnosu na prisustvo MACE i NACE (Tabela 6). U grupi bolesnika sa MACE registrovane su niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska pri prijemu, češća zastupljenost Killip klase 2/3, veća učestalost glikemije $>6,6$ mmol/L, niži klirens kreatinina, kao i niža ejekciona frakcija leve komore u odnosu na bolesnike bez MACE. Takođe, LVEF $<40\%$ bila je značajno češća u grupi sa MACE.

U odnosu na NACE, bolesnici sa ovim ishodom imali su niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska pri prijemu, češće prisustvo Killip klase 2/3, više vrednosti troponina, niže vrednosti hemoglobina, više vrednosti glikemije, veću učestalost glikemije $>6,6$ mmol/L, niži klirens kreatinina, kao i nižu LVEF u poređenju sa bolesnicima bez NACE. LVEF $<40\%$ takođe je bila značajno češća u grupi sa NACE.

Maksimalni troponin nije se statistički značajno razlikovao između bolesnika sa i bez MACE [3,4 (0,1–126,1) naspram 2,5 (0,1–72,8); $p = 0,190$], dok je kod bolesnika sa NACE bio značajno viši u odnosu na bolesnike bez NACE [6,5 (0,1–126,1) naspram 2,3 (0,1–72,8); $p = 0,001$].

Tabela 6. Klinički i laboratorijski parametri pri prijemu bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Karakteristike pri prijemu	MACE n = 24	Bez- MACE n = 218	p*	NACE n = 32	Bez- NACE n = 210	p*
Kliničke karakteristike pri prijemu						
Trajanje bola (h), medijana (min–maks)	8,0 (1,0–48,0)	8,0 (0,5–120,0)	0,765\$	10,0 (1,0–96,0)	8,0 (0,5–120,0)	0,734\$
Sistolni krvni pritisak (mmHg), prosek ± SD	129,17 ± 25,69	141,72 ± 22,50	0,029£	129,53 ± 26,68	142,14 ± 22,09	0,015£
Puls (otkucaja/min), prosek ± SD	83,96 ± 18,74	78,34 ± 14,39	0,175£	84,44 ± 17,51	77,98 ± 14,18	0,051£
Kompletni AV blok, n (%)	0 (0,0)	3 (1,4)	1,000€	0 (0,0)	3 (1,4)	1,000€
Akutni blok leve grane, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000€	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000€
Atrijalna fibrilacija, n (%)	3 (12,5)	20 (9,2)	0,598¥	6 (18,8)	17 (8,1)	0,056¥
Killip klasa 2/3, n (%)	7 (29,2)	23 (10,6)	0,009¥	12 (37,5)	18 (8,6)	<0,001¥
Anteriorni IM, n (%)	13 (54,2)	112 (51,4)	0,795¥	19 (59,4)	106 (50,5)	0,348¥
Inferiorni IM, n (%)	6 (25,0)	83 (38,1)	0,207¥	8 (25,0)	81 (38,6)	0,138¥
IM nedefinisane lokalizacije, n (%)	5 (20,8)	23 (10,6)	0,135¥	5 (15,6)	23 (11,0)	0,441¥
Laboratorijski parametri						
Maksimalna CK, medijana (min–maks)	318,0 (16,0–3163,0)	268,0 (0,0–2897,0)	0,883\$	399,0 (16,0–3163,0)	259,0 (0,0–2897,0)	0,185\$
Maksimalni troponin, medijana (min–maks)	3,4 (0,1–126,1)	2,5 (0,1–72,8)	0,190\$	6,5 (0,1–126,1)	2,3 (0,1–72,8)	0,001\$
Hemoglobin (g/L), prosek ± SD	133,54 ± 22,46	136,36 ± 16,76	0,556£	128,56 ± 22,44	137,22 ± 16,23	0,043£
Hemoglobin <125 g/L, n (%)	7 (29,2)	53 (24,3)	0,601¥	12 (37,5)	48 (22,9)	0,074¥
Leukociti (×10 ⁹ /L), medijana (min–maks)	9,6 (3,6–26,3)	8,9 (3,0–19,4)	0,524\$	9,7 (3,6–26,3)	8,9 (3,0–19,4)	0,221\$
Broj trombocita (×10 ⁹ /L), medijana (min–maks)	213,5 (120–330)	220,0 (20–603)	0,493\$	213,5 (120–494)	220,0 (20–603)	0,835\$
Fibrinogen (mg/mL), prosek ± SD	4,58 ± 1,31	4,35 ± 1,01	0,406£	4,58 ± 1,25	4,34 ± 1,00	0,291£

Glikemija (mmol/L), medijana (min–maks)	7,1 (4,0–23,2)	6,1 (3,9–23,7)	0,129\$	7,1 (4,0–23,2)	6,1 (3,9–23,7)	0,045\$
Glikemija >6,6 mmol/L, n (%)	16 (66,7)	89 (40,8)	0,015¥	20 (62,5)	85 (40,5)	0,019¥
Klirens kreatinina (ml/min), medijana (min–maks)	61,5 (6–125)	84,5 (4–169)	0,022\$	47,0 (6–125)	85,5 (4–169)	<0,001\$
Klirens <60 ml/min, n (%)	12 (50,0)	54 (24,8)	0,008¥	20 (62,5)	46 (21,9)	<0,001¥
Klirens 60–89 ml/min, n (%)	5 (20,8)	74 (33,9)	—	5 (15,6)	74 (35,2)	—
Klirens ≥90 ml/min, n (%)	7 (29,2)	90 (41,3)	—	7 (21,9)	90 (42,9)	—
Ehokardiografski nalaz						
LVEF (%), prosek ± SD	42,12 ± 14,71	53,22 ± 11,45	0,001£	41,97 ± 14,38	53,67 ± 11,13	<0,001£
LVEF <40%, n (%)	8 (33,3)	19 (8,7)	<0,001¥	11 (34,4)	16 (7,6)	<0,001¥

* Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjivani su sledeći testovi: Studentov t-test £, Mann–Whitney U test \$, hi kvadrat test ¥ i Fisherov egzaktni test €.

Angiografski nalazi bolesnika analizirani su u odnosu na prisustvo MACE i NACE (Tabela 7). U grupi sa MACE, pre-proceduralni TIMI protok 0 bio je značajno češće prisutan u poređenju sa bolesnicima bez MACE (29,2% naspram 7,3%; $p = 0,003$). Takođe, bolest tri krvna suda bila je značajno češća kod bolesnika sa MACE nego kod bolesnika bez MACE (58,3% naspram 28,4%; $p = 0,005$). Za ostale analizirane angiografske karakteristike nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa sa i bez MACE, iako je učestalost bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije bila granično viša u grupi sa MACE (20,8% naspram 7,8%; $p = 0,051$).

U odnosu na NACE, bolesnici sa NACE takođe su imali značajno češće pre-proceduralni TIMI protok 0 u odnosu na bolesnike bez NACE (21,9% naspram 7,6%; $p = 0,019$), kao i značajno veću učestalost bolesti tri krvna suda (50,0% naspram 28,6%; $p = 0,023$). Za ostale angiografske karakteristike nije utvrđena statistički značajna razlika između NACE i bez-NACE grupa, pri čemu je i u ovoj analizi učestalost bolesti glavnog stabla leve koronarne arterije bila granično viša u grupi sa NACE (18,8% naspram 7,6%; $p = 0,052$).

Tabela 7. Angiografski nalazi bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Angiografski nalazi	MACE n=24	Bez MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez NACE n=210	p*
Pre-proceduralni TIMI protok 0, n (%)	7 (29,2)	16 (7,3)	0,003¥	7 (21,9)	16 (7,6)	0,019¥
Bolest tri krvna suda, n (%)	14 (58,3)	62 (28,4)	0,005¥	16 (50,0)	60 (28,6)	0,023¥

Bolest glavnog stabla leve koronarne arterije, n (%)	5 (20,8)	17 (7,8)	0,051€	6 (18,8)	16 (7,6)	0,052€
Lezije na bifurkaciji, n (%)	1 (4,2)	18 (8,3)	0,703€	3 (9,4)	16 (7,6)	0,724€
Referentni dijametar krvnog suda (mm), prosek $\pm$ SD	3,16 $\pm$ 0,42	3,08 $\pm$ 0,51	0,432£	3,14 $\pm$ 0,44	3,08 $\pm$ 0,51	0,537£
Referentni prečnik <2,5 mm, n (%)	3 (12,5)	38 (17,6)	0,775€	5 (16,1)	36 (17,2)	1,000€
Graft vene safene, n (%)	2 (8,3)	19 (8,7)	1,000€	2 (6,3)	19 (9,0)	1,000€

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjavani su sledeći testovi: Studentov t-test £ i Hi-kvadrat test ¥

Proceduralne karakteristike bolesnika analizirane su u odnosu na prisustvo MACE i NACE (Tabela 8). U odnosu na MACE, nije utvrđena statistički značajna razlika za PTCA, primenu tirofibana, ugradnju stenta, broj stentova, maksimalnu dužinu stenta u infarktnoj arteriji, primenu DES-a niti pojavu disekcije infarktne arterije. Finalni TIMI protok <3 bio je češći u grupi sa MACE nego u grupi bez MACE, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost (20,8% naspram 8,3%; $p = 0,064$).

U odnosu na NACE, takođe nije utvrđena statistički značajna razlika za većinu proceduralnih karakteristika. Međutim, finalni TIMI protok <3 bio je značajno češći kod bolesnika sa NACE u poređenju sa bolesnicima bez NACE (21,9% naspram 7,7%; $p = 0,017$).

Tabela 8. Proceduralne karakteristike bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Proceduralne karakteristike	MACE n=24	Bez MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez NACE n=210	p*
PTCA, n (%)	7 (29,2)	57 (26,1)	0,750¥	9 (28,1)	55 (26,2)	0,817¥
Tirofiban, n (%)	3 (12,5)	18 (8,3)	0,447€	4 (12,5)	17 (8,1)	0,495€
Ugrađen stent, n (%)	19 (79,2)	163 (74,8)	0,636¥	24 (75,0)	158 (75,2)	0,977¥
Broj stentova, med (min–maks)	1 (0–3)	1 (0–5)	0,843\$	1 (0–4)	1 (0–5)	0,987\$
Maksimalna dužina stenta u IRA (mm), med (min–maks)	26 (15–64)	23 (12–83)	0,417\$	24 (15–64)	23 (12–83)	0,557\$
DES u IRA, n (%)	10 (41,7)	65 (29,8)	0,233¥	13 (40,6)	62 (29,5)	0,206¥
Disekcija IRA, n (%)	1 (4,2)	10 (4,6)	1,000€	2 (6,3)	9 (4,3)	0,643€

Finalni TIMI protok <3, n (%)†	5 (20,8)	18 (8,3)	0,064€	7 (21,9)	16 (7,7)	0,017€
--------------------------------------	----------	----------	--------	----------	----------	---------------

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjivani su sledeći testovi: Mann–Whitney U test \$, hi-kvadrat test ¥ i Fisherov egzaktni test €.

Terapija tokom hospitalizacije analizirana je u odnosu na prisustvo MACE i NACE (Tabela 9). U grupi sa MACE beta-blokatori su bili značajno ređe primenjivani, dok su diuretici, antiaritmici i inotropici bili značajno češće primenjivani u poređenju sa bolesnicima bez MACE. Nije utvrđena statistički značajna razlika u primeni heparina, ACE inhibitora, statina i srčanih glikozida između bolesnika sa i bez MACE.

U odnosu na NACE, beta-blokatori su takođe bili značajno ređe primenjivani u grupi sa NACE, dok su diuretici, antiaritmici i inotropici bili značajno češće zastupljeni u odnosu na bolesnike bez NACE. Za heparin, ACE inhibitore, statine i srčane glikozide nije utvrđena statistički značajna razlika između NACE i bez-NACE grupa. Svi bolesnici tokom hospitalizacije primali su aspirin i klopidogetrel, zbog čega za ove lekove nije vršeno poređenje između grupa.

Tabela 9. Terapija tokom hospitalizacije bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Terapija tokom hospitalizacije, n (%)	MACE n=24	Bez MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez NACE n=210	p*
Aspirin	24 (100,0)	218 (100,0)	—	32 (100,0)	210 (100,0)	—
Klopidogetrel	24 (100,0)	218 (100,0)	—	32 (100,0)	210 (100,0)	—
Beta blokator	15 (62,5)	189 (86,7)	0,005€	21 (65,6)	183 (87,1)	0,002¥
Heparin	23 (95,8)	213 (97,7)	0,469€	31 (96,9)	205 (97,6)	0,577€
ACE inhibitor	17 (70,8)	186 (85,3)	0,080€	24 (75,0)	179 (85,2)	0,142¥
Statin	23 (95,8)	218 (100,0)	0,099€	31 (96,9)	210 (100,0)	0,132€
Diuretik	12 (50,0)	53 (24,3)	0,007¥	18 (56,3)	47 (22,4)	<0,001¥
Antiaritmici	7 (29,2)	16 (7,3)	0,003€	9 (28,1)	14 (6,7)	<0,001€
Inotropici	9 (37,5)	6 (2,8)	<0,001€	10 (31,3)	5 (2,4)	<0,001€
Srčani glikozidi	0 (0,0)	7 (3,2)	1,000€	2 (6,3)	5 (2,4)	0,233€

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjivani su sledeći testovi: Hi-kvadrat test ¥ i Fisherov egzaktni test €

Ishodi bolesnika analizirani su prema prisustvu MACE i NACE (Tabela 10). U grupi sa MACE smrt, reinfarkt, CVI, ponovna PCI i postinfarktna angina bili su značajno češće prisutni u odnosu na

bolesnike bez MACE, dok krvarenje nije pokazalo statistički značajnu razliku između grupa. Bolesnici sa MACE imali su i značajno viši RISK-PCI skor u odnosu na bolesnike bez MACE (4,5 [1,0–11,5] naspram 3,0 [0,0–11,0]; $p < 0,001$).

U grupi sa NACE svi pojedinačni ishodi koji čine ovaj kompozitni endpoint, uključujući smrt, reinfarkt, CVI, ponovnu PCI, postinfarktnu anginu i krvarenje, bili su značajno češće prisutni u poređenju sa bolesnicima bez NACE. Takođe, bolesnici sa NACE imali su značajno viši RISK-PCI skor u odnosu na bolesnike bez NACE (5,0 [1,0–11,5] naspram 3,0 [0,0–11,0]; $p < 0,001$).

Tabela 10. Ishodi i RISK-PCI skor kod bolesnika u odnosu na MACE i NACE

Ishodi	MACE n=24	Bez MACE n=218	p*	NACE n=32	Bez NACE n=210	p*
Smrt, n (%)	9 (37,5)	0 (0,0)	<0,001€	9 (28,1)	0 (0,0)	<0,001€
Reinfarkt, n (%)	5 (20,8)	0 (0,0)	<0,001€	5 (15,6)	0 (0,0)	<0,001€
CVI, n (%)	3 (12,5)	0 (0,0)	<0,001€	3 (9,4)	0 (0,0)	0,002€
Ponovna PCI (Re-PCI), n (%)	5 (20,8)	0 (0,0)	<0,001€	5 (15,6)	0 (0,0)	<0,001€
Postinfarktna angina, n (%)	7 (29,2)	0 (0,0)	<0,001€	7 (21,9)	0 (0,0)	<0,001€
Krvarenje, n (%)	0 (0,0)	8 (3,7)	1,000€	8 (25,0)	0 (0,0)	<0,001€
RISK-PCI skor, med (min–maks)	4,5 (1,0–11,5)	3,0 (0,0–11,0)	<0,001\$	5,0 (1,0–11,5)	3,0 (0,0–11,0)	<0,001\$

*Za nivo statističke značajnosti od 0,05 primenjivani su sledeći testovi: Mann–Whitney U test \$ i Fisherov egzakti test €.

4.3. Validacija skora za predikciju 30-dnevnih MACE i NACE

Analizirani su klinički i angiografski faktori potencijalno povezani sa pojavom 30-dnevnih MACE i NACE kod bolesnika sa NSTEMI.

U analizi 30-dnevnog MACE, u univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori izdvojili su se starost >75 godina, glikemija $\geq 6,6$ mmol/L, klirens kreatinina <60 ml/min, LVEF $<40\%$, pre-proceduralni TIMI protok 0 i RISK-PCI skor. Multivarijantnom logističkom regresijom

(Backward Wald metod), u završnom modelu su kao nezavisni prediktori 30-dnevnog MACE identifikovani: glikemija $\geq 6,6$ mmol/L (OR 2,65; 95% CI 1,01–6,96; $p = 0,048$) i pre-proceduralni TIMI protok 0 (OR 5,76; 95% CI 1,79–18,52; $p = 0,003$) (Tabela 11).

Tabela 11. Faktori povezani sa 30-dnevnim MACE kod bolesnika sa NSTEMI

Faktor	Univarijantna OR (95% CI)	p*	Multivarijantna OR (95% CI)	p*
Starost >75 godina	3,25 (1,37–7,74)	0,008	2,59 (0,83–8,06)	0,101
Prethodni infarkt miokarda	0,98 (0,35–2,78)	0,976	—	—
Kompletni AV blok pri prijemu	—	—	—	—
Akutni LBBB	—	—	—	—
Anteriorni infarkt miokarda	1,12 (0,48–2,61)	0,795	—	—
Leukociti $>12 \times 10^9/L$	1,32 (0,49–3,52)	0,581	—	—
Klirens kreatinina <60 ml/min*	1,77 (1,04–3,00)	0,036	1,17 (0,57–2,39)	0,665
Glikemija $>6,6$ mmol/L	2,90 (1,19–7,06)	0,019	2,65 (1,01–6,96)	0,048
LVEF $<40\%$	5,24 (1,98–13,82)	<0,001	2,72 (0,89–8,34)	0,080
Preproceduralni TIMI 0	5,20 (1,88–14,37)	0,001	5,76 (1,79–18,52)	0,003
Referentni prečnik $<2,5$ mm	0,67 (0,19–2,36)	0,532	5,53	—
Finalni TIMI protok <3	2,88 (0,96–8,63)	0,059	2,69 (0,80–9,06)	0,111
RISK-PCI skor	1,42 (1,18–1,69)	<0,001	—	—

* p – nivo značajnosti 0,05.

Skraćenice: CI – interval poverenja; OR – odnos šansi;

U analizi 30-dnevnog NACE, u univarijantnoj logističkoj regresiji kao značajni prediktori izdvojili su se starost >75 godina, klirens kreatinina <60 ml/min, glikemija $>6,6$ mmol/L, LVEF $<40\%$, preproceduralni TIMI 0, finalni TIMI <3 i RISK-PCI skor. Multivarijantnom logističkom regresijom (Backward Wald metod), u završnom modelu su kao nezavisni prediktori 30-dnevnog NACE identifikovani starost >75 godina (OR 3,45; 95% CI 1,23–9,65; $p = 0,018$), LVEF $<40\%$ (OR 3,05; 95% CI 1,09–8,55; $p = 0,034$) i pre-proceduralni TIMI protok 0 (OR 4,73; 95% CI 1,43–15,63; $p = 0,011$) (Tabela 12).

Tabela 12. Faktori povezani sa 30-dnevnim NACE kod bolesnika sa NSTEMI

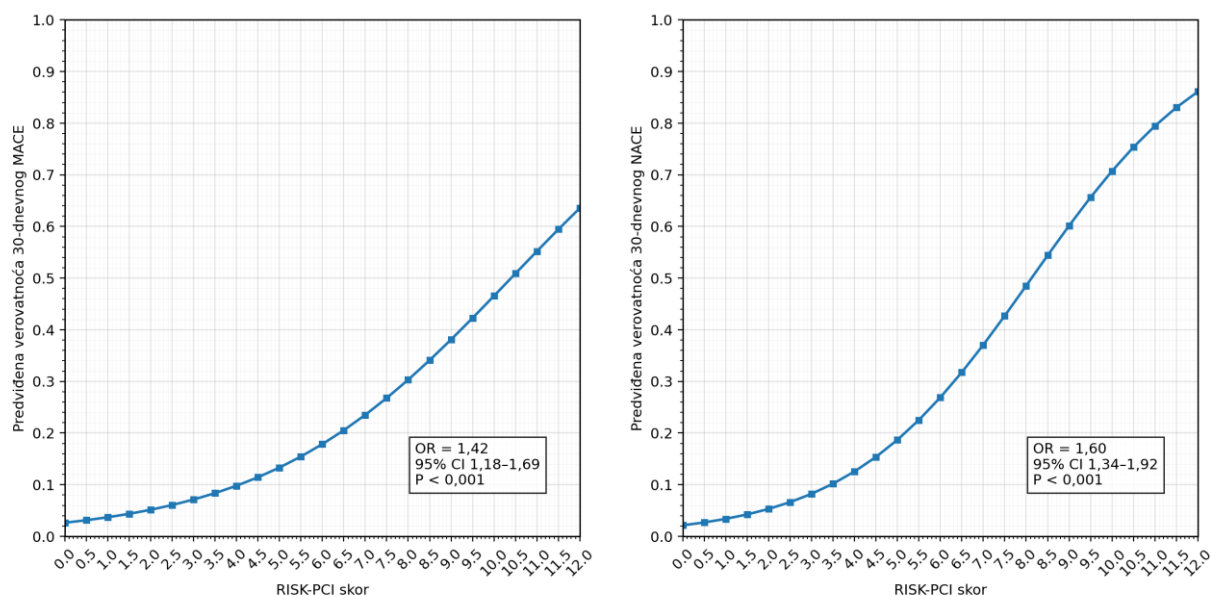
Faktor	Univarijantna OR (95% CI)	p*	Multivarijantna OR (95% CI)	p*
Starost >75 godina	5,82 (2,66–12,72)	< 0,001	3,45 (1,23–9,65)	0,018
Prethodni infarkt miokarda	1,06 (0,43–2,60)	0,905	—	—
Kompletni AV blok pri prijemu	—	—	—	—
Akutni LBBB	—	—	—	—
Anteriorni infarkt miokarda	1,43 (0,67–3,05)	0,350	—	—
Leukociti >12×10 ⁹ /L	1,61 (0,69–3,75)	0,266	—	—
Klirens kreatinina <60 ml/min*	2,68 (1,61–4,46)	< 0,001	1,56 (0,80–3,03)	0,195
Glikemija >6,6 mmol/L	2,45 (1,14–5,28)	0,022	1,95 (0,82–4,66)	0,131
LVEF <40%	6,35 (2,61–15,47)	< 0,001	3,05 (1,09–8,55)	0,034
Preproceduralni TIMI 0	3,39 (1,27–9,05)	0,015	4,73 (1,43–15,63)	0,011
Referentni prečnik <2,5 mm	0,92 (0,33–2,57)	0,880	—	—
Finalni TIMI protok <3	3,50 (1,31–9,37)	0,013	3,08 (0,99–9,60)	0,053
RISK-PCI skor	1,60 (1,34–1,92)	< 0,001	—	—

* p – nivo značajnosti 0,05.

Skraćenice: **CI** – interval poverenja; **OR** – odnos šansi;

Ostali analizirani parametri (prethodni infarkt, anteriorni infarkt, akutni blok grane, leukocitoza, preproceduralni protok i referentni prečnik infarktne arterije) nisu pokazali značajnu povezanost sa pojavom MACE ili NACE ($p > 0,05$).

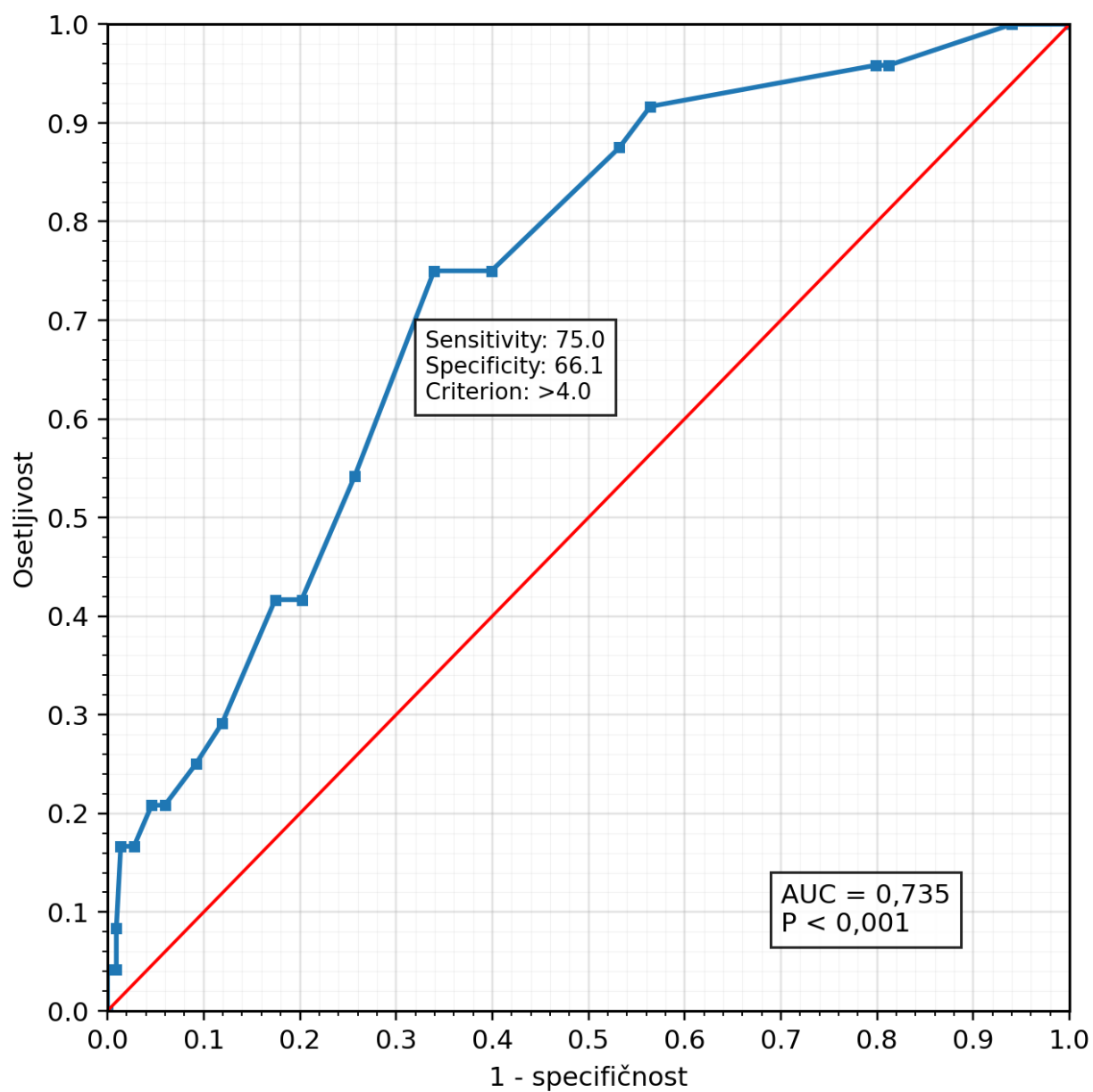
RISK-PCI skor pokazao je statistički značajnu povezanost sa 30-dnevnim MACE i NACE. Za 30-dnevni MACE, porast RISK-PCI skora za jedan poen bio je povezan sa povećanjem odnosa šansi za pojavu ishoda za 42% (OR = 1,42; 95% CI 1,18–1,69; $p < 0,001$). Za 30-dnevni NACE, porast skora za jedan poen bio je povezan sa povećanjem odnosa šansi za pojavu ishoda za 60% (OR = 1,60; 95% CI 1,34–1,92; $p < 0,001$). Predviđena verovatnoća pojave 30-dnevnog MACE i NACE u zavisnosti od ukupnog broja poena prikazana je na Grafikonu 1.



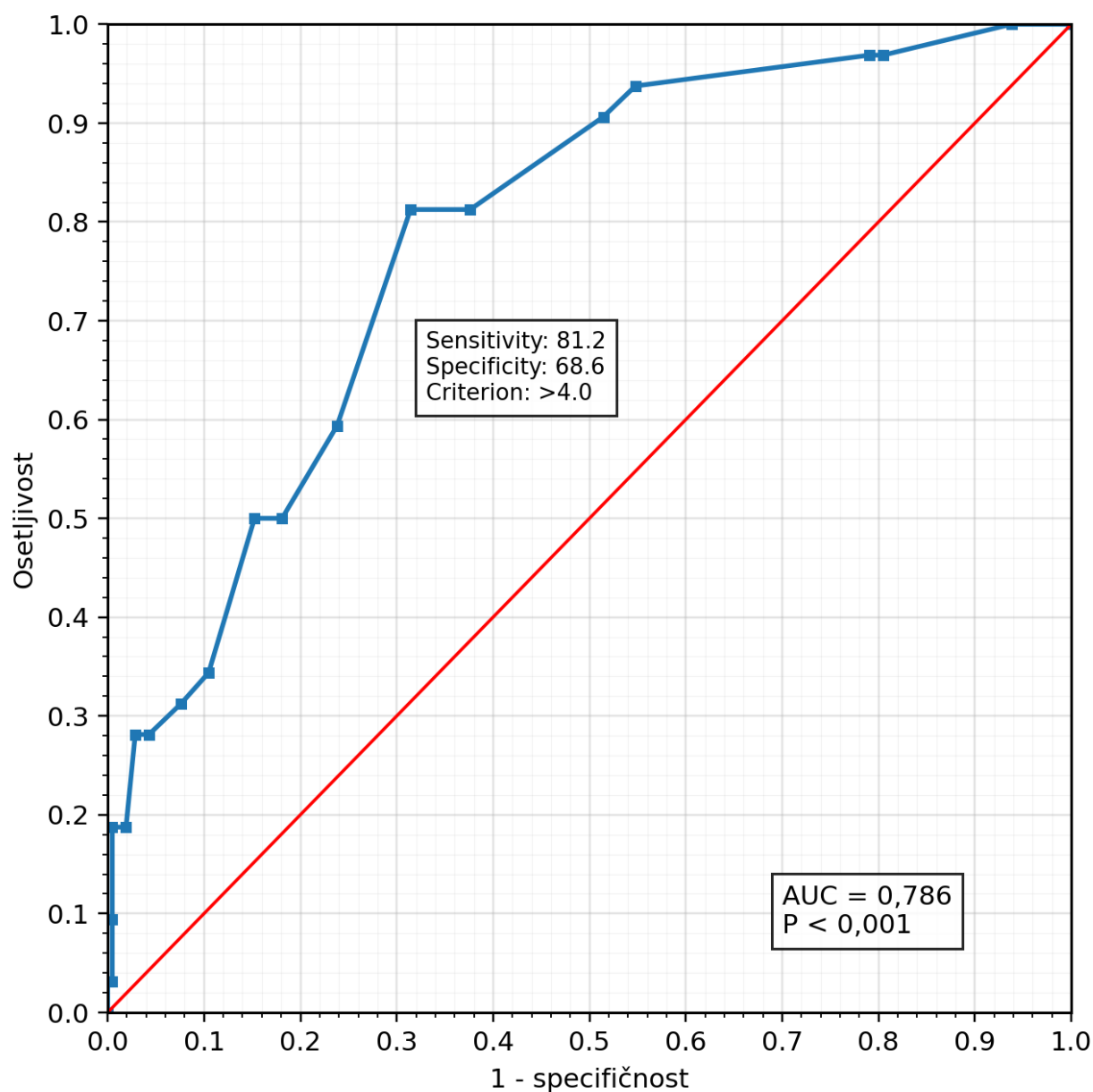
Grafikon 1. Predviđena verovatnoća pojave 30-dnevnog MACE i NACE u odnosu na RISK-PCI skor

Predviđena verovatnoća pojave 30-dnevnih MACE i NACE događaja rasla je sa porastom vrednosti RISK-PCI skora. Kod bolesnika sa nižim vrednostima skora verovatnoća nastanka neželjenih događaja bila je mala, dok se sa porastom skora progresivno povećavao procenjeni rizik od pojave MACE i NACE. Ovakav porast bio je izraženiji za NACE nego za MACE (Grafikon 1).

Diskriminaciona moć RISK-PCI skora u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE procenjena je ROC analizom. Površina ispod ROC krive (AUC) iznosila je 73,5% ($p < 0,001$) za 30-dnevni MACE i 78,6% ($p < 0,001$) za 30-dnevni NACE. Kao optimalna granična vrednost izdvojio se RISK-PCI skor $\geq 4,0$, koji je pokazao najbolju ravnotežu između osetljivosti i specifičnosti. Za 30-dnevni MACE osetljivost je iznosila 75,0%, a specifičnost 66,1%, dok su za 30-dnevni NACE vrednosti bile 81,3% i 68,6%, redom (Grafikon 2 i 3).



Grafikon 2. ROC kriva koja prikazuje diskriminacionu moć RISK-PCI skora u predikciji 30-dnevnog MACE



Grafikon 3. ROC kriva koja prikazuje diskriminacionu moć RISK-PCI skora u predikciji 30-dnevnog NACE

4.4. Stratifikacija rizika neželjenih ishoda

Analiza stratifikacije rizika prema RISK-PCI skoru pokazala je da sa porastom kategorije rizika raste i učestalost 30-dnevnih MACE i NACE događaja. U grupi niskog rizika učestalost oba ishoda iznosila je 2,9%, dok je u grupi veoma visokog rizika učestalost MACE dostigla 27,8%, a NACE 50,0%. U poređenju sa referentnom grupom niskog rizika, bolesnici svrstani u srednju, visoku i veoma visoku kategoriju rizika imali su progresivno veći odnos šansi za nastanak 30-dnevnih MACE

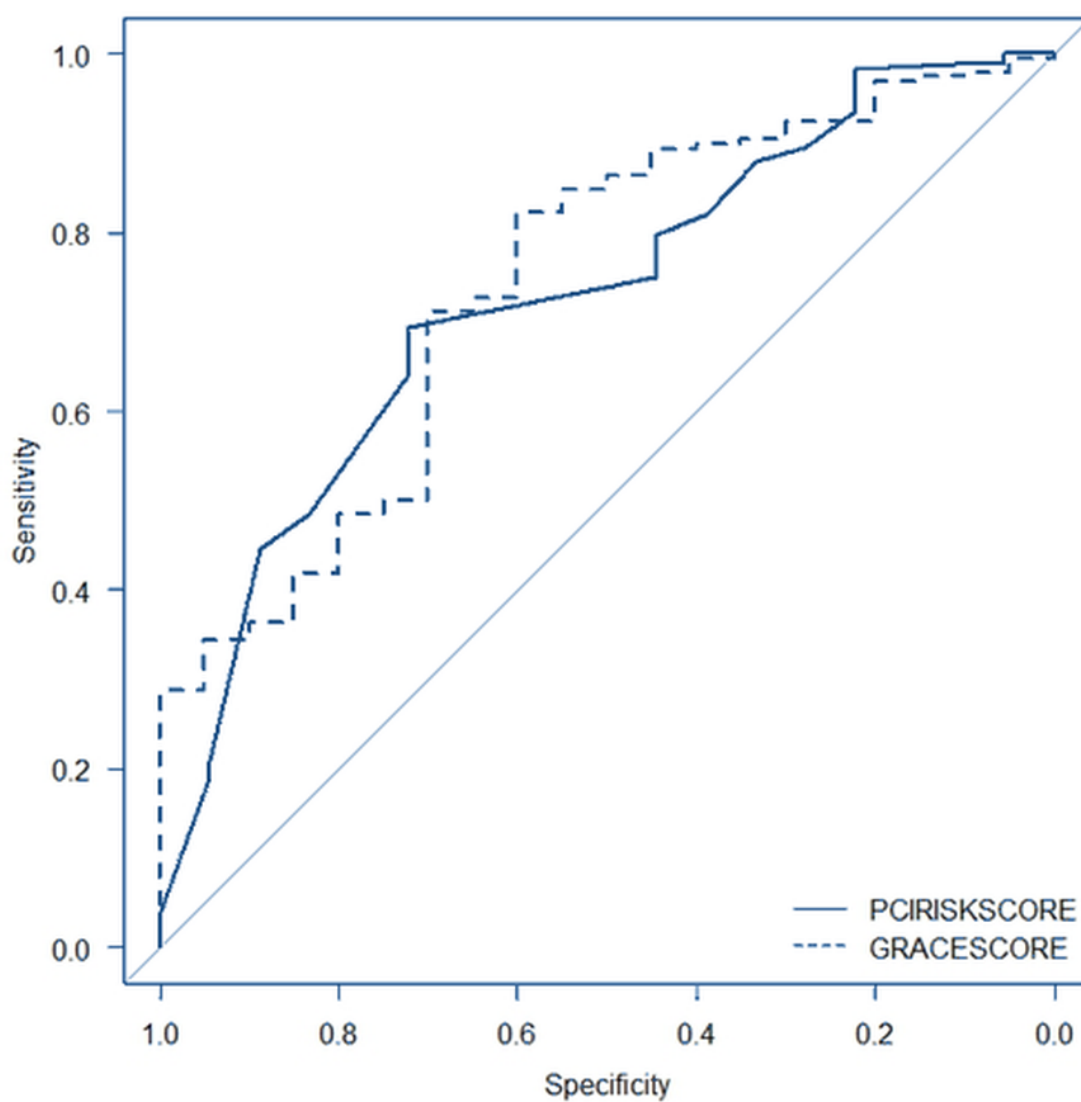
i NACE događaja. Najizraženiji porast rizika zabeležen je u kategoriji veoma visokog rizika, sa OR 13,08 (95% CI 2,79–61,20) za MACE i OR 34,00 (95% CI 7,79–148,42) za NACE (Tabela 13).

Tabela 13. Stratifikacija rizika i predikcija 30-dnevnih MACE i NACE kod pacijenata sa NSTEMI

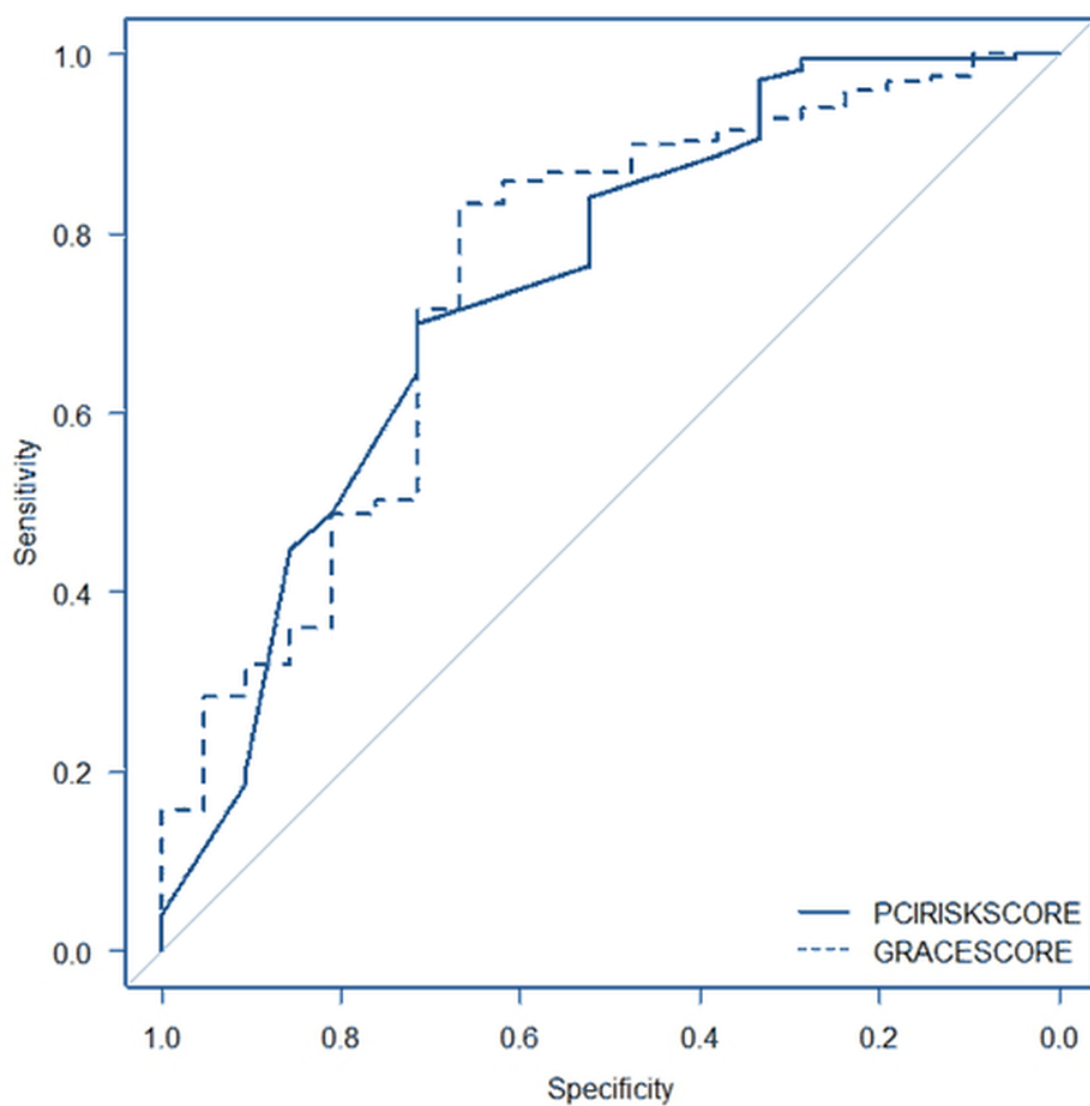
Klasa rizika	n (%)	Kategorija skora	MACE (%) opaženo vs. očekivano	NACE (%) opaženo vs. očekivano	OR (95% CI OR) za 30-dnevni MACE	OR (95% CI OR) za 30-dnevni NACE
Nizak rizik	105 (43,4)	0–2,5	2,9 vs. 2,6–6,1	2,9 vs. 2,1–6,6	Ref.	Ref.
Srednji rizik	83 (34,3)	3–4,5	13,3 vs. 7,1–11,4	15,7 vs. 8,2–15,4	5,19 (1,40–19,29)	6,31 (1,74–22,98)
Visok rizik	36 (14,9)	5–6,5	13,9 vs. 13,3–20,5	19,4 vs. 18,7–31,8	5,48 (1,24–24,25)	8,21 (2,00–33,75)
Vrlo visok rizik	18 (7,4)	≥ 7	27,8 vs. 23,5–59,4	50,0 vs. 37,1–83,0	13,08 (2,79–61,20)	34,00 (7,79–148,42)

4.5. Poređenje RISK-PCI i GRACE skora u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE

ROC analizom za predikciju 30-dnevnih MACE događaja, GRACE skor je pokazao površinu ispod ROC krive (AUC) od 0,726, dok je RISK-PCI skor imao AUC vrednost od 0,763, pri čemu su oba modela pokazala dobru diskriminacionu sposobnost ($p < 0,001$ za oba skora). Poređenjem ROC krivih nije uočena statistički značajna razlika između ova dva modela ($p = 0,544$). U predikciji 30-dnevnih NACE događaja, GRACE skor je ostvario AUC vrednost od 0,739, dok je RISK-PCI skor pokazao AUC od 0,771, takođe uz statistički značajnu diskriminacionu sposobnost oba modela ($p < 0,001$), bez značajne razlike između skorova ($p = 0,851$). Poređenje ROC krivih prikazano je na Grafikonima 4 i 5.



Grafikon 4. ROC analiza: poređenje diskriminacione moći RISK-PCI i GRACE skora u predikciji 30-dnevnih MACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI



Grafikon 5. ROC analiza: poređenje diskriminacione moći RISK-PCI i GRACE skora u predikciji 30-dnevnih NACE događaj kod bolesnika sa NSTEMI

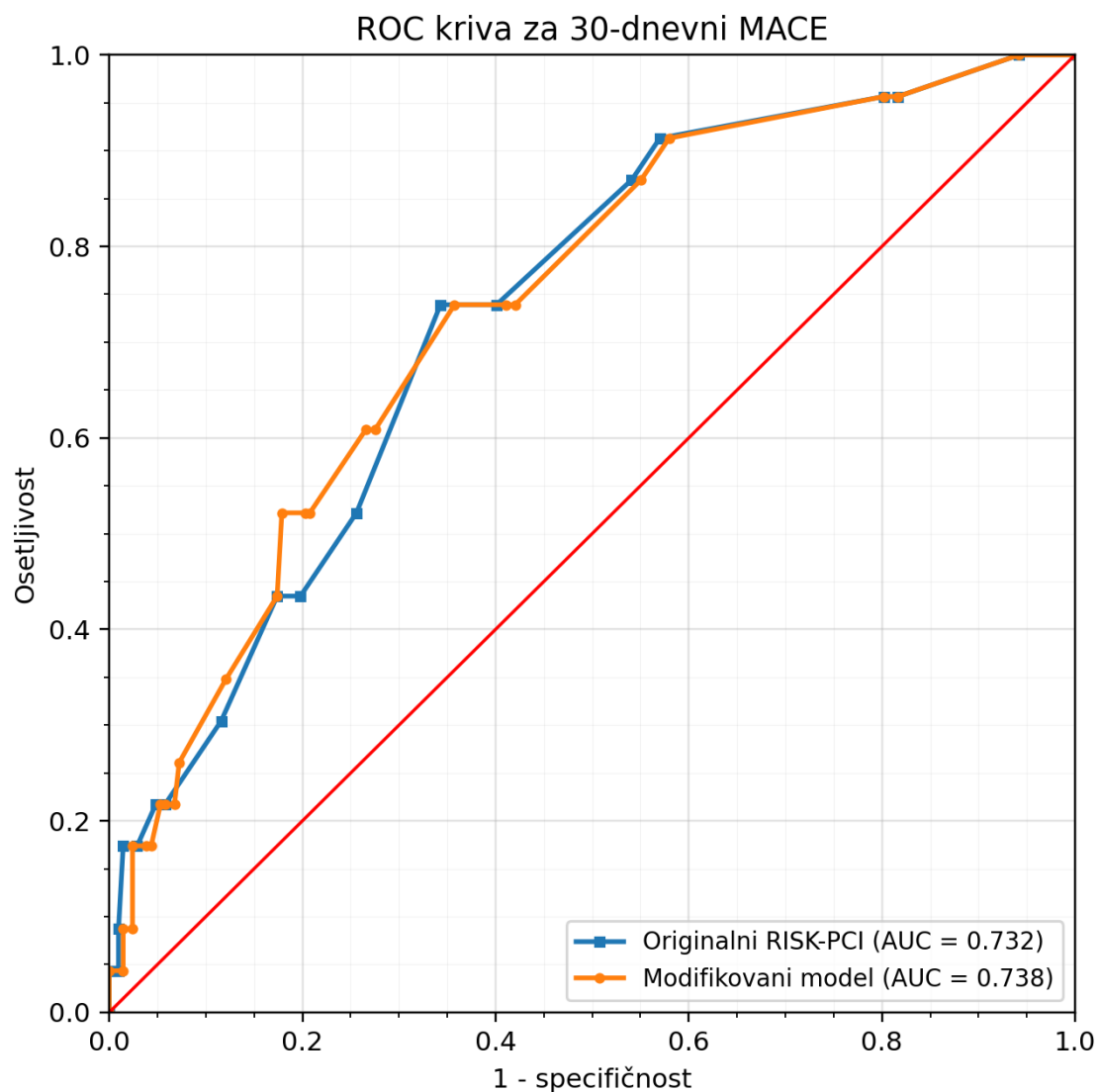
4.6. Modifikacija originalnog RISK-PCI skora dodavanjem troponina

Na osnovu rezultata multivarijantne analize, izvršena je modifikacija originalnog RISK-PCI skora dodavanjem varijable troponin. Uključivanje maksimalnog troponina je poboljšalo prediktivnu sposobnost originalnog RISK-PCI skora.

Za 30-dnevni MACE, uključivanje troponina definisanog pragom ≥ 34 dovelo je do minimalnog porasta AUC sa 73,2% na 73,8%, pri čemu troponin u multivarijantnom modelu nije bio nezavisan prediktor (OR 1,58; 95% CI 0,39–6,47; $p = 0,526$). Nasuprot tome, za 30-dnevni NACE uključivanje troponina povećalo je AUC sa 78,5% na 80,8%, a troponin ≥ 34 pokazao se kao nezavisan prediktor (OR 7,09; 95% CI 2,13–23,57; $p = 0,001$).

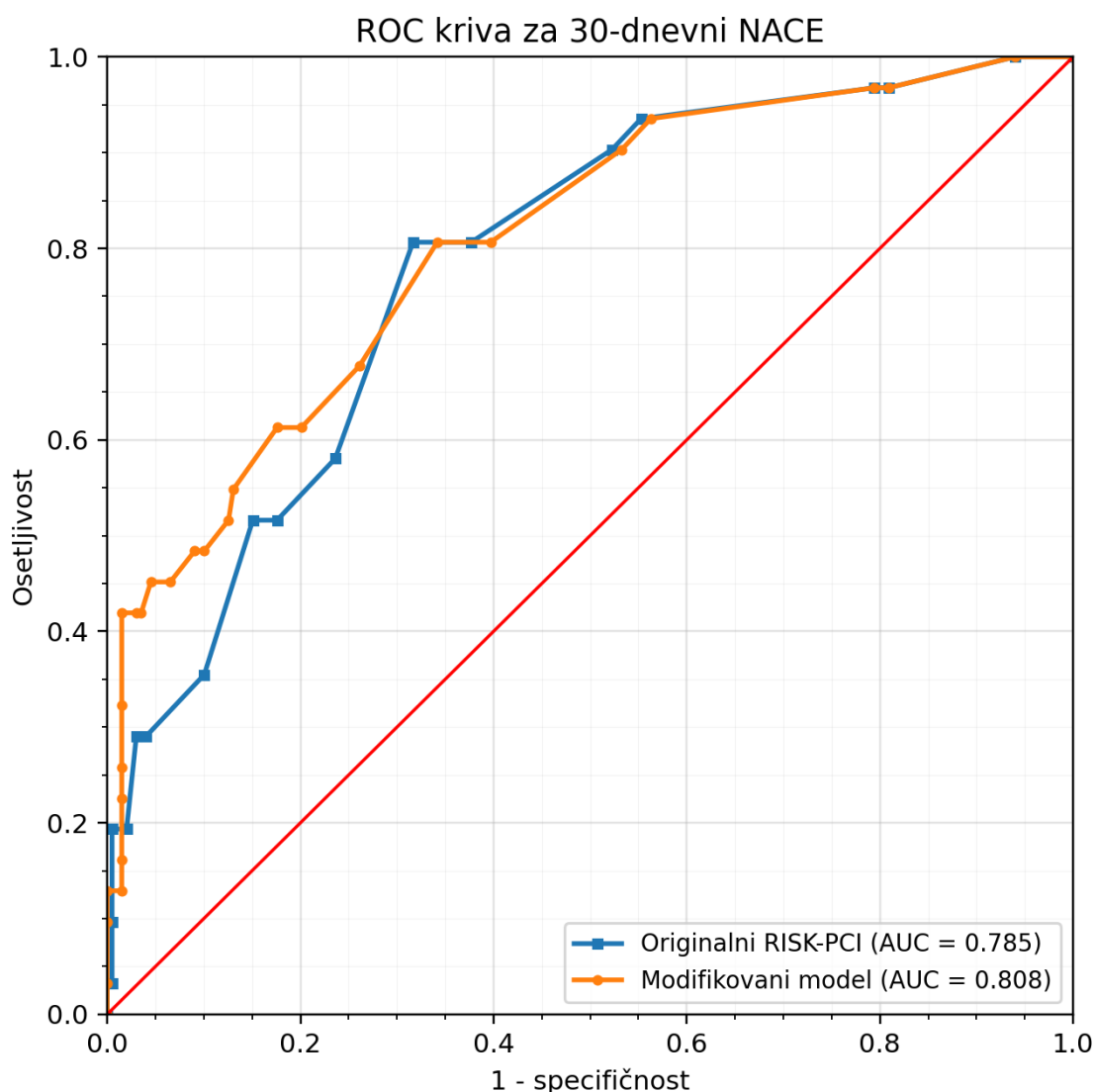
Varijabli troponin dodeljena su 2 poena za NACE, u skladu sa jačinom povezanosti dobijenom u multivarijantnom modelu. Za MACE troponin nije pokazao nezavisnu prediktivnu vrednost, te njegovo uključivanje nije dovelo do suštinskog poboljšanja modela.

Poređenjem diskriminacione moći originalnog i modifikovanog RISK-PCI skora pokazano je da su oba modela bila gotovo podjednako efikasna u predikciji 30-dnevnih MACE događaja, sa površinom ispod ROC krive (AUC) od 73,2% za originalni i 73,8% za modifikovani RISK-PCI skor (Grafikon 6).



Grafikon 6. Poređenje ROC krivih originalnog i modifikovanog RISK-PCI skora za predikciju 30-dnevnih MACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI

Za 30-dnevni NACE, modifikovani model pokazao je bolju diskriminacionu sposobnost u odnosu na originalni RISK-PCI skor, sa porastom AUC sa 78,5% na 80,8% (Grafikon 7).

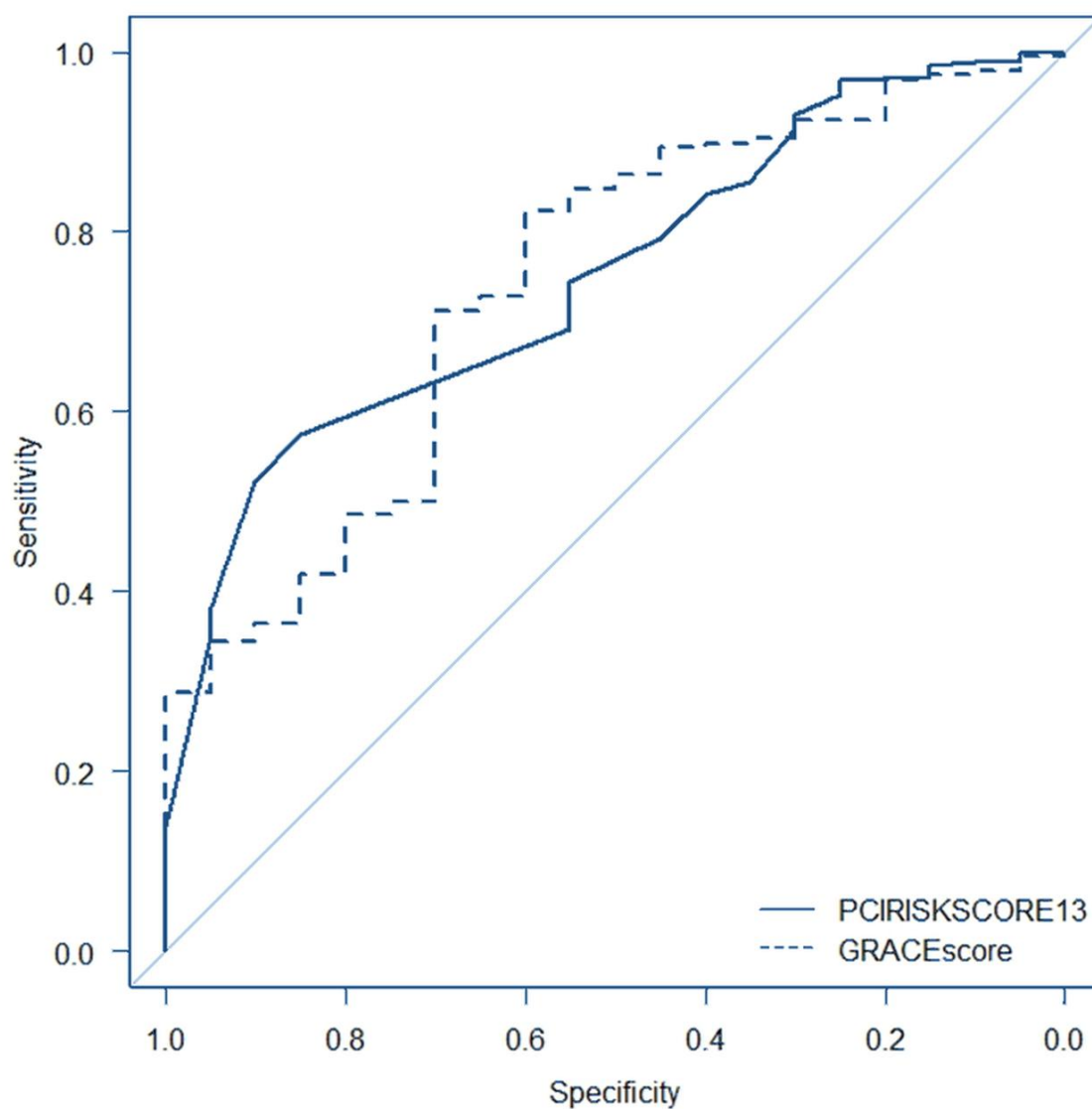


Grafikon 7. Poređenje ROC krivih originalnog i modifikovanog RISK-PCI skora za predikciju 30-dnevnih NACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI

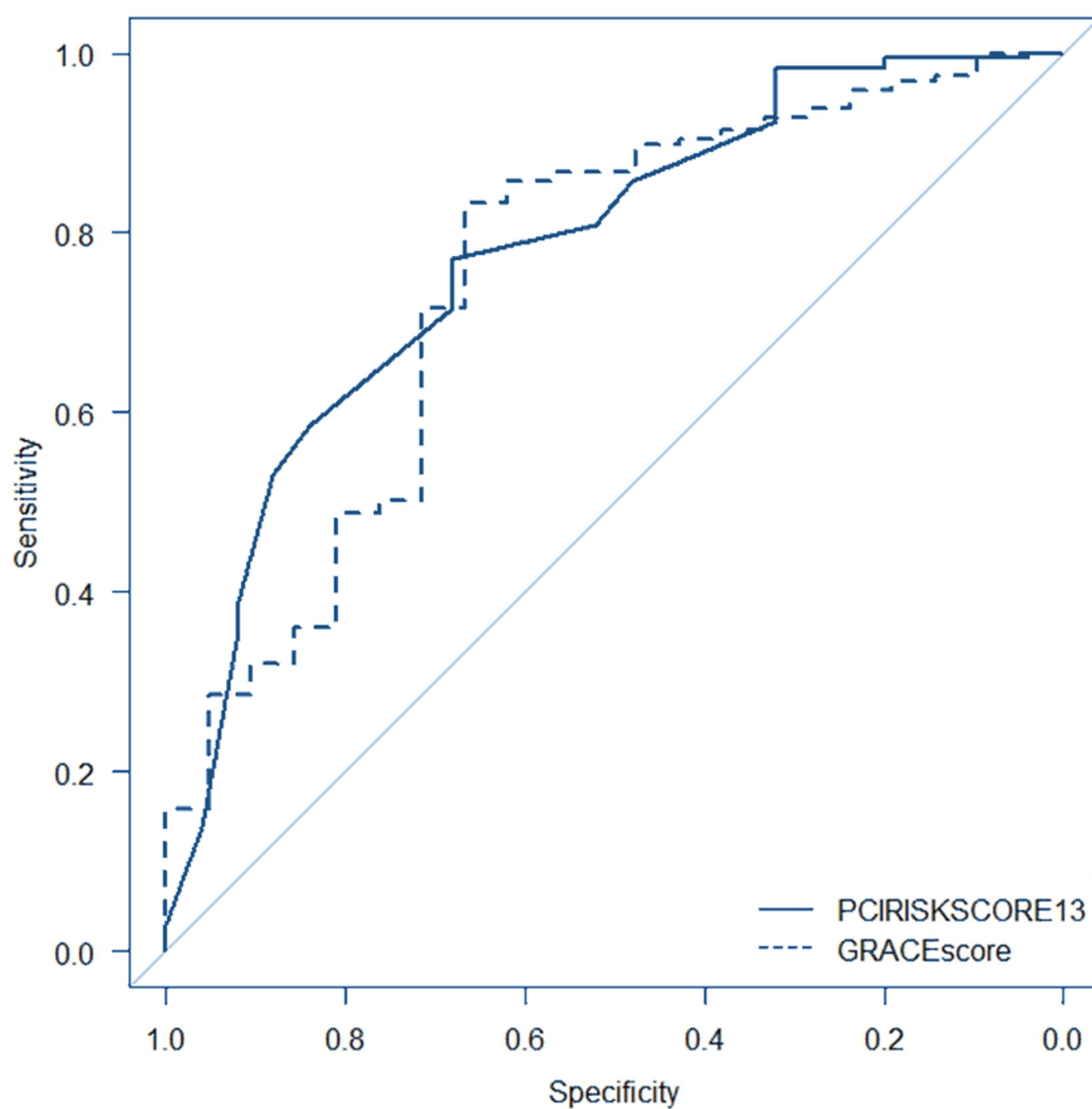
4.7. Poređenje modifikovanog RISK-PCI i GRACE skora za 30-dnevne MACE i NACE

ROC analizom za predikciju 30-dnevnih MACE događaja, GRACE skor je pokazao površinu ispod ROC krive (AUC) od 0,785, dok je modifikovani RISK-PCI skor imao AUC vrednost od 0,738, pri čemu su oba modela pokazala dobru diskriminacionu sposobnost ($p < 0,001$ za oba skora). Poređenjem ROC krivih nije utvrđena statistički značajna razlika između ova dva modela ($p = 0,510$).

U predikciji 30-dnevnih NACE događaja, GRACE skor je ostvario AUC vrednost od 0,748, dok je modifikovani RISK-PCI skor pokazao AUC od 0,808, pri čemu su oba modela pokazala statistički značajnu diskriminacionu sposobnost ($p < 0,001$ za oba skora), bez statistički značajne razlike između skorova ($p = 0,633$). Poređenje ROC krivih prikazano je na Grafikonima 8 i 9.



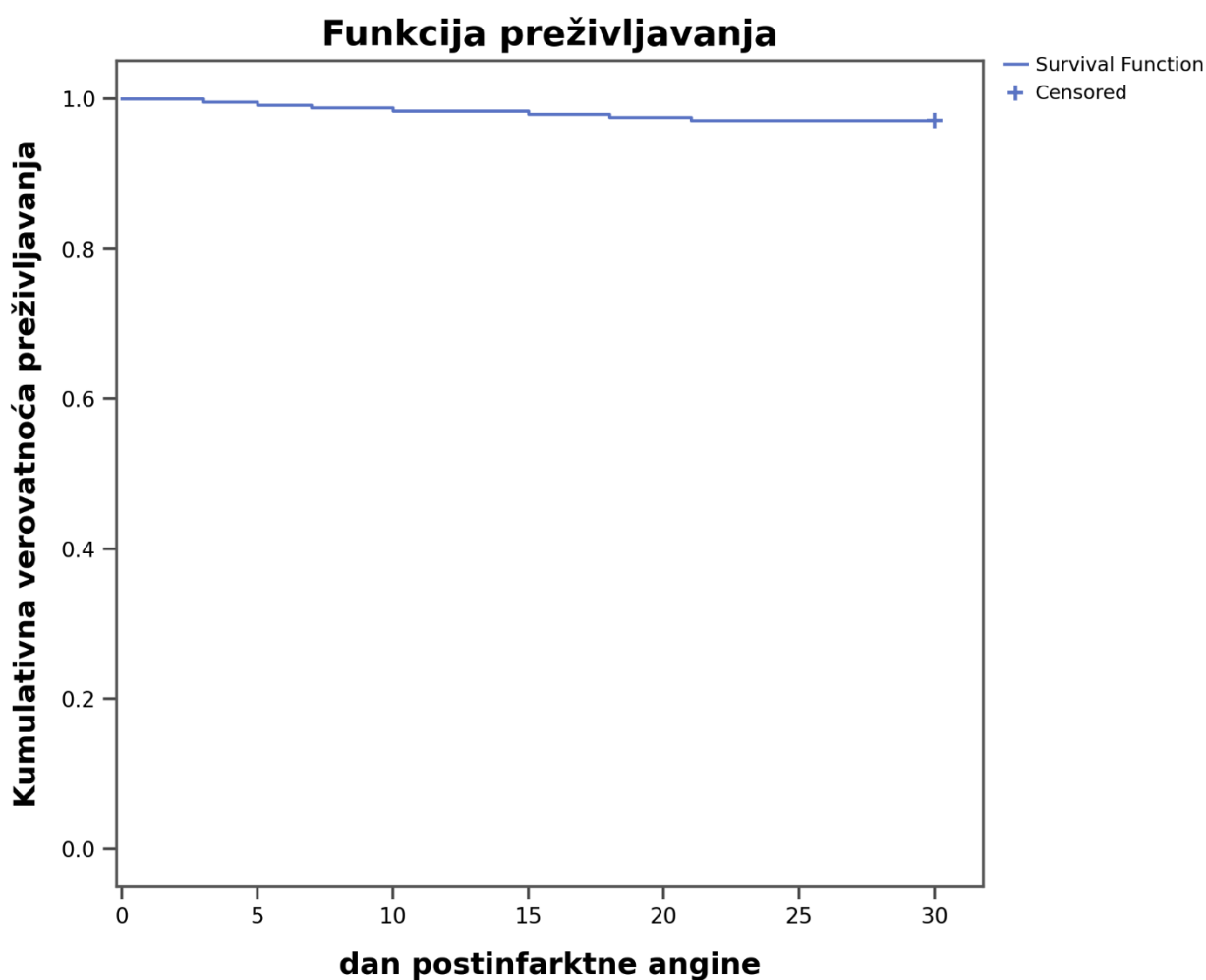
Grafikon 8. Poređenje ROC krivih modifikovanog RISK-PCI skora i GRACE skora za predikciju 30-dnevnih MACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI



Grafikon 9. Poređenje ROC krivih modifikovanog RISK-PCI skora i GRACE skora za predikciju 30-dnevnih NACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI

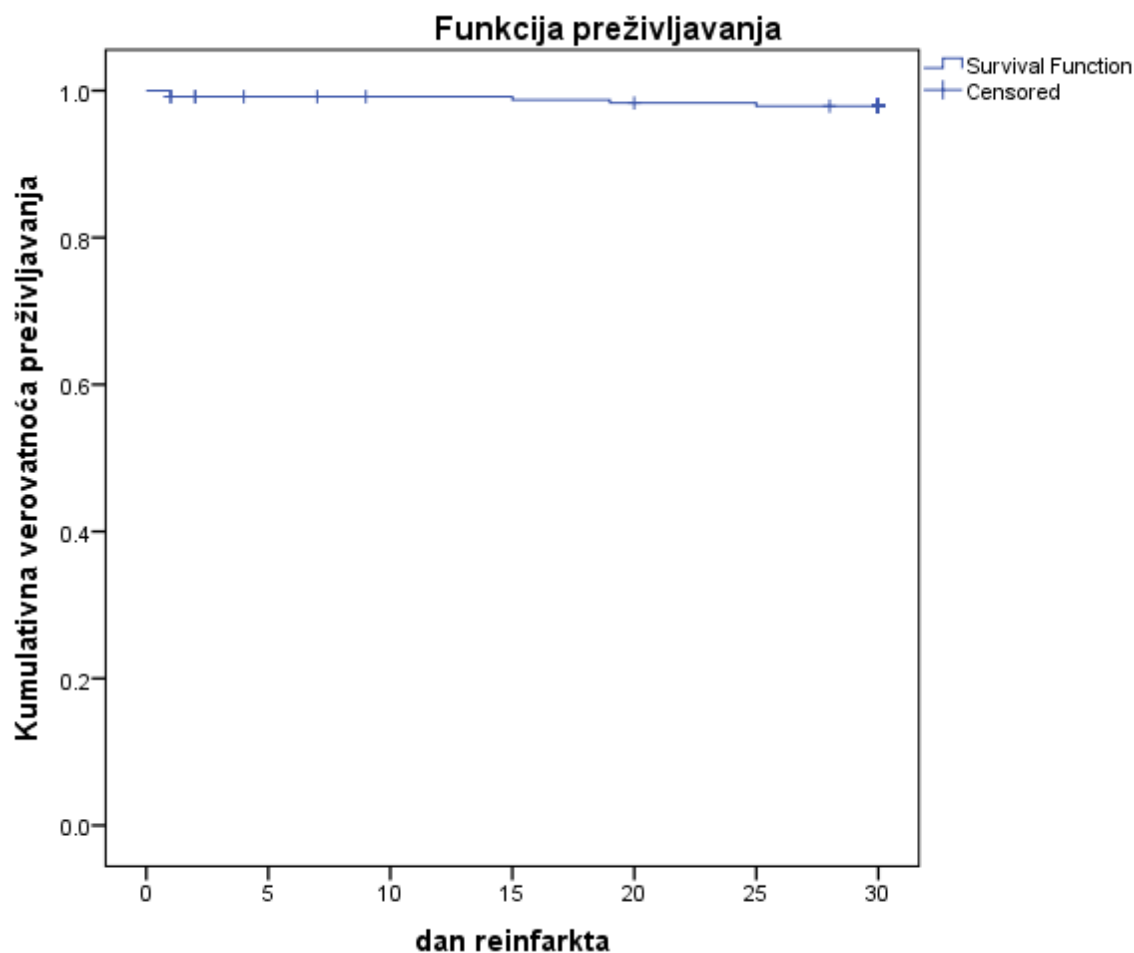
4.8. Vreme do nastupanja ishoda: postinfarktna angina, reinfarkt, CVI, rePCI, hemoragija, smrt

Kaplan–Meier-ovom krivom procenjivano je vreme do nastupanja ishoda od interesa. Procenjivani ishodi su bili: postinfarktna angina, reinfarkt, CVI, rePCI, hemoragija i smrt u toku 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda. Na Grafikonu 10 prikazana je Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za nastanak postinfarktne angine u 30 dana nakon NSTEMI. Utvrđeno je da je prosečno vreme do nastanka postinfarktne angine kod ovih bolesnika iznosilo 29,5 dana (95% CI 29,0–29,8).



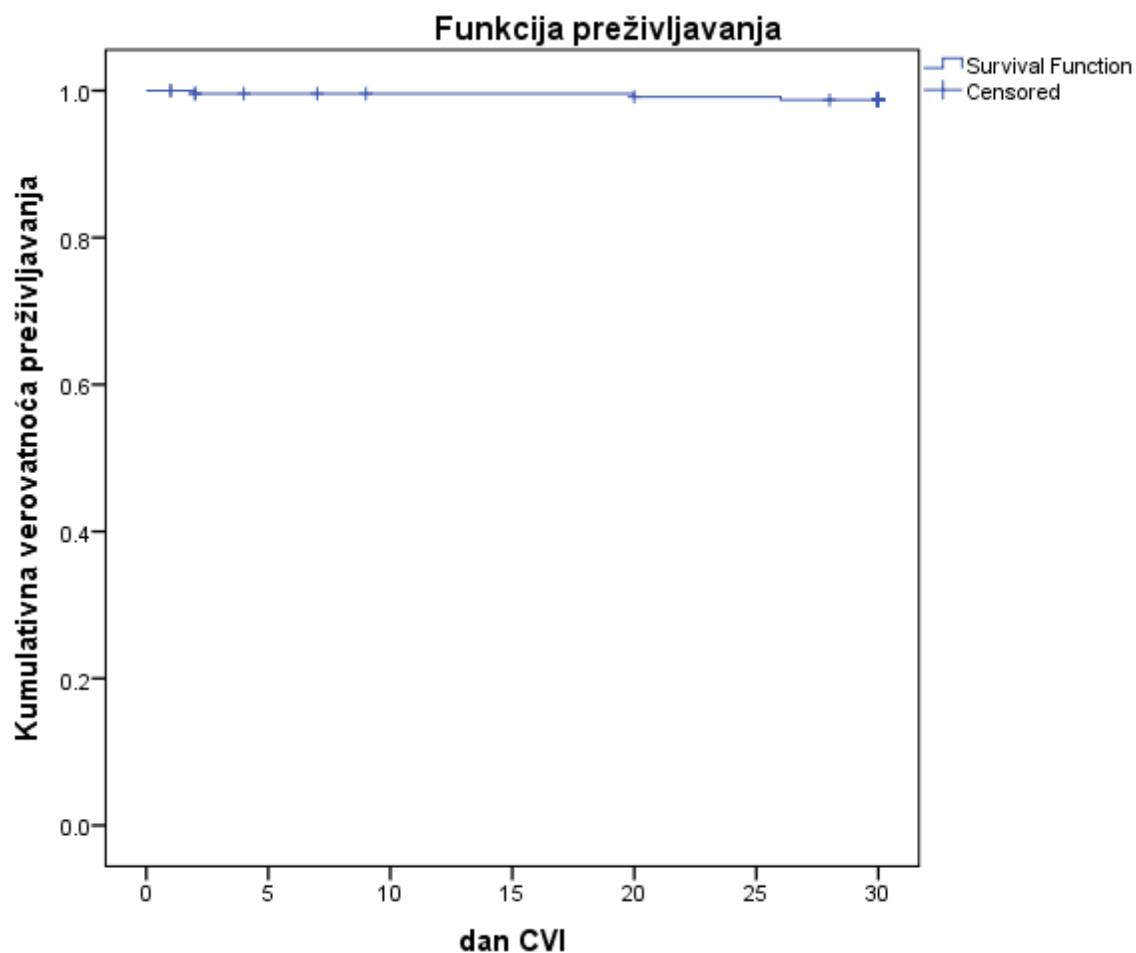
Grafikon 10. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja za postinfarktну anginu 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

Grafikon 11 prikazuje Kaplan–Meier-ovu krivu preživljavanja za nastanak reinfarkta u 30 dana nakon NSTEMI. Utvrđeno je da je prosečno vreme do nastanka reinfarkta kod ovih bolesnika 29,6 dana (95% CI 29,3-30,0).



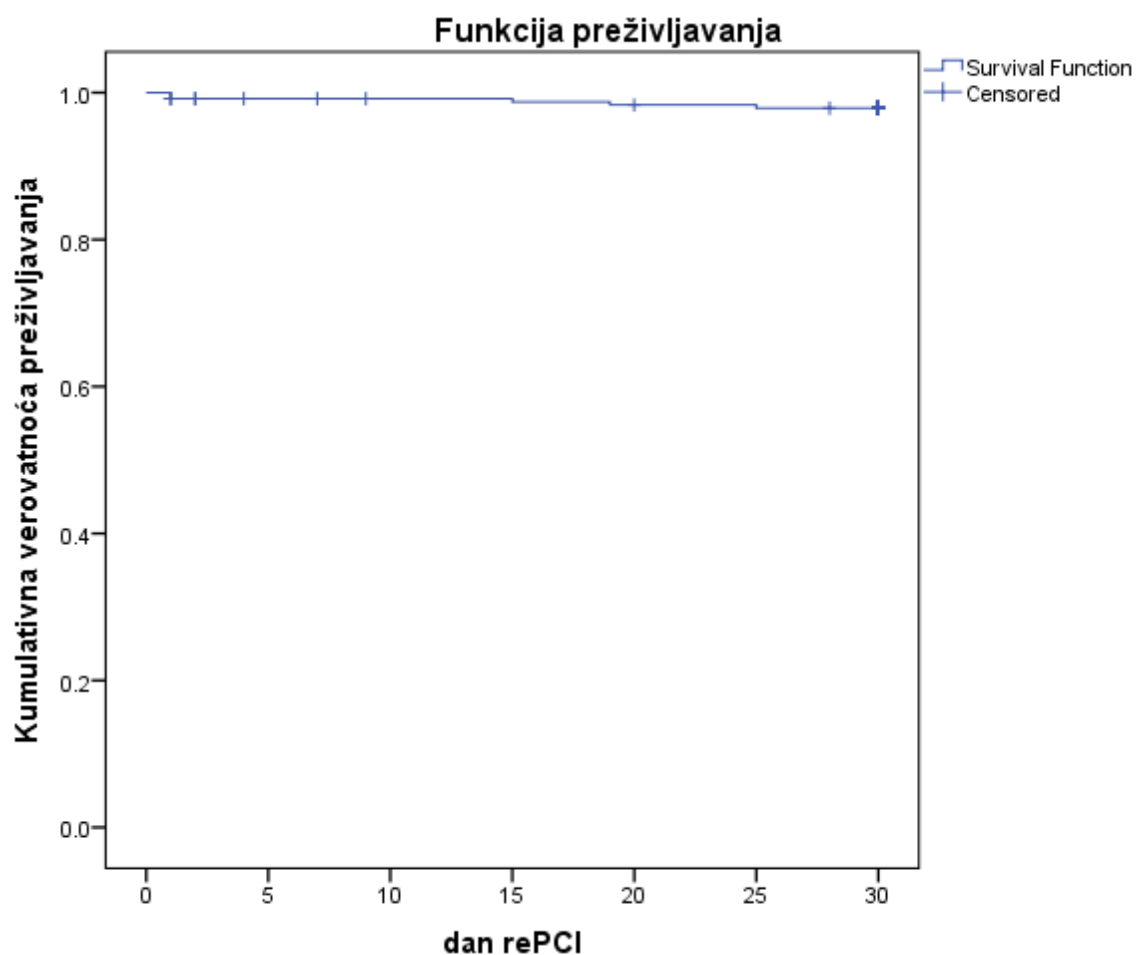
Grafikon 11. Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za reinfarkt u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

Grafikon 12 prikazuje Kaplan–Meier-ovu krivu preživljavanja za nastanak cerebrovaskularnog insulta (CVI) u 30 dana nakon NSTEMI. Utvrđeno je da je prosečno vreme do nastanka CVI kod ovih bolesnika 29,8 dana (95% CI 29,6-30,0).



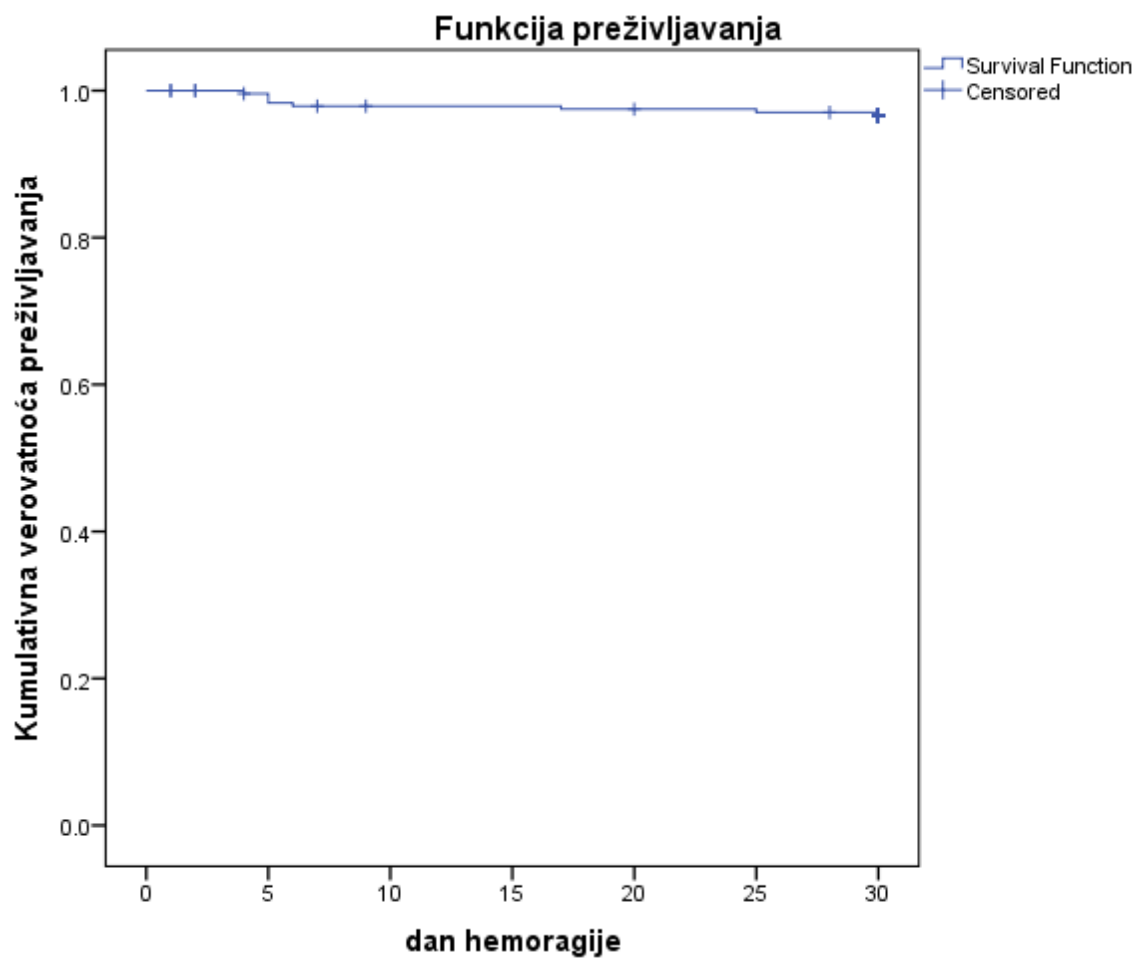
Grafikon 12. Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za CVI u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

Grafikon 13 prikazuje Kaplan–Meier-ovu krivu preživljavanja za izvođenje ponovne PCI procedure u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda. Utvrđeno je da je prosečno vreme do izvođenja nove PCI procedure kod ovih bolesnika 29,6 dana (95% CI 29,3-30,0).



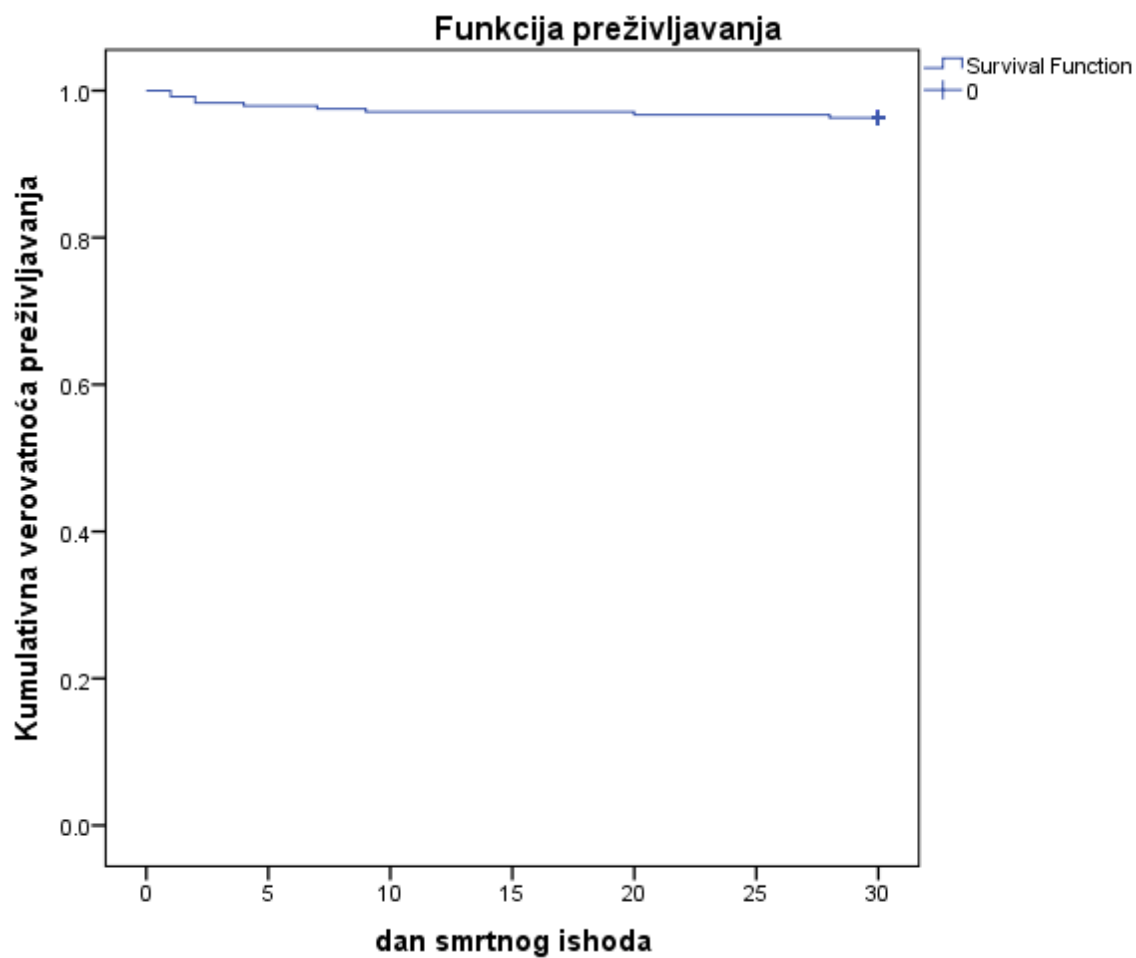
Grafikon 13. Kaplan-Majerova kriva preživljavanja za izvođenje PCI procedure u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

Na Grafikonu 14 prikazana je Kaplan-Majerova kriva preživljavanja za nastanak hemoragije u 30 dana nakon NSTEMI. Utvrđeno je da je prosečno vreme do hemoragije kod ovih bolesnika 29,4 dana (95% CI 28,9-29,9).



Grafikon 14. Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za hemoragiju u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

Na Grafikonu 15 prikazana je Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za smrtni ishod u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda. Utvrđeno je da je prosečno vreme do nastanka smrtnog ishoda kod ovih bolesnika 29,2 dana (95% CI 28,6-29,7).



Grafikon 15. Kaplan–Meier-ova kriva preživljavanja za smrtni ishod u 30 dana nakon NSTEMI akutnog infarkta miokarda

5. DISKUSIJA

U našoj kohorti bolesnika sa NSTEMI lečenih perkutanom koronarnom intervencijom, 30-dnevni MACE registrovan je kod 9,9%, dok je NACE zabeležen kod 13,2% ispitanika, pri čemu je najčešća komponenta MACE bio smrtni ishod. U analizi faktora RISK-PCI skora, za 30-dnevni MACE kao nezavisni prediktori izdvojili su se hiperglikemija pri prijemu ($\geq 6,6$ mmol/L) i preproceduralni TIMI protok 0, dok su za 30-dnevni NACE kao nezavisni prediktori identifikovani starost >75 godina, LVEF $<40\%$ i preproceduralni TIMI protok 0. RISK-PCI skor pokazao je dobru diskriminacionu sposobnost u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE ishoda, sa najvećim prediktivnim potencijalom u grupi veoma visokog rizika (RISK-PCI skor ≥ 7). Dodatno, RISK-PCI skor je pokazao uporedivu prediktivnu efikasnost sa GRACE skorom u predikciji MACE tokom 30-dnevnog praćenja. Uvođenjem troponina u skor nije postignuto značajno unapređenje predikcije 30-dnevnog MACE, dok je u predikciji 30-dnevnog NACE modifikovani model pokazao bolju diskriminacionu sposobnost u odnosu na originalni skor.

Rezultati ranijih istraživanja pokazuju da bolesnici sa NSTEMI najčešće pripadaju starijoj životnoj dobi i imaju visoku prevalencu tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika, uključujući arterijsku hipertenziju, dijabetes melitus, dislipidemiju i hroničnu bubrežnu bolest. (3,122)

U skladu sa tim, u našoj kohorti bolesnici sa MACE i NACE bili su stariji u odnosu na bolesnike bez ovih ishoda. U grupi sa NACE prosečna starost bila je viša nego u grupi bez NACE (70,00 naspram 63,53 godina), dok je starost >75 godina bila znatno češće zastupljena kod bolesnika sa NACE (53,1% naspram 18,6%). Sličan obrazac uočen je i u grupi sa MACE, gde je starija životna dob bila povezana sa većom učestalošću nepovoljnih ishoda. Za razliku od starosti, pol i indeks telesne mase nisu pokazali značajnu povezanost sa pojavom NACE, dok je u grupi sa MACE uočen samo trend ka manjoj zastupljenosti ženskog pola. (123)

Ovi nalazi potvrđuju da starija životna dob, naročito iznad 75 godina, predstavlja jedan od najvažnijih kliničkih determinanata kratkoročnih neželjenih ishoda u ispitivanoj populaciji. (3)

U skladu sa tim, u našoj populaciji **starost iznad 75 godina** izdvojila se kao nezavisan prediktor 30-dnevnog NACE. što dodatno potvrđuje da stariji bolesnici sa NSTEMI predstavljaju klinički posebno vulnerabilnu grupu, sa povećanim rizikom kako od ishemijskih, tako i od hemoragijskih komplikacija. Ovaj povećani rizik verovatno je multifaktorijalan i može se objasniti starosno uslovljenim fiziološkim promenama, većom učestalošću komorbiditeta, smanjenom bubrežnom funkcijom, kao i povećanom osetljivošću na antitrombocitnu i antikoagulantnu terapiju. (124,125) Naši nalazi su u skladu sa rezultatima velikih kliničkih studija i registara, u kojima je starost prepoznata kao snažan prognostički faktor za MACE i velika krvarenja kod bolesnika sa NSTEMI, naročito u populaciji starijoj od 75 godina. (126) Slični rezultati potvrđeni su i u studijama ACUTY

i REPLACE-2, gde su starost i bubrežna insuficijencija identifikovani kao nezavisni prediktori velikog krvarenja nakon PCI (127) Aktuelne ESC smernice naglašavaju značaj individualizovane procene rizika kod starijih bolesnika sa NSTEMI, uz pažljivo balansiranje ishemijskog i hemoragijskog rizika, posebno u ranoj post-PCI fazi. (3,4)

Među tradicionalnim faktorima rizika, **arterijska hipertenzija** i **hiperlipidemija** bile su najzastupljenije u našoj populaciji. **Arterijska hipertenzija** nije pokazala značajnu povezanost sa pojavom MACE i NACE, što se verovatno može objasniti njenom visokom prevalencom u celokupnoj kohorti i ograničenom diskriminatornom vrednošću u proceni kratkoročnog rizika. **Dijabetes melitus** bio je umereno zastupljen i takođe nije pokazao značajnu povezanost sa MACE i NACE. Posmatrano u celini, izostanak značajne povezanosti ovih tradicionalnih faktora rizika sa kratkoročnim ishodima može se objasniti njihovom visokom prevalencom i relativno ujednačenom raspodelom između ispitivanih grupa, što je verovatno umanjilo njihovu diskriminatornu vrednost u proceni 30-dnevnog rizika.

Zanimljivo je da su u našoj studiji **hiperlipidemija** i **aktivno pušenje** bili značajno ređe zastupljeni kod bolesnika sa MACE i NACE. Iako bi se na prvi pogled ovakav nalaz mogao tumačiti kao njihov protektivni efekat, verovatnije je da odražava razlike u kliničkim karakteristikama ispitivanih bolesnika, prethodnom lečenju i sekundarnoj prevenciji, nego stvarni povoljan uticaj ovih faktora na kratkoročne ishode. Kada je reč o hiperlipidemiji, moguće objašnjenje predstavlja ranije prepoznavanje dislipidemije, intenzivnija primena hipolipemijske terapije i efikasnija sekundarna prevencija kod ovih bolesnika, a ne protektivni efekat same dislipidemije. (3,128)

Slično tome, **aktivno pušenje** bilo je ređe zastupljeno među bolesnicima sa MACE i NACE, što je u skladu sa fenomenom tzv. „smoker’s paradox“, opisanim u ranijim studijama. Ovaj fenomen najčešće se objašnjava mlađom životnom dobi pušača, manjim opterećenjem komorbiditetima i metodološkim ograničenjima, uključujući selekcionu pristrasnost. (129,130) Iako su pojedine studije ukazale na povoljnije kratkoročne ishode kod pušača, dugoročni štetni efekti pušenja na kardiovaskularni rizik ostaju nesporni. (3) U skladu sa tim, studija Sia i saradnika pokazala je da prividna kratkoročna prednost pušača nestaje nakon korekcije za starost i komorbiditete, potvrđujući da je „smoker's paradox“ najverovatnije posledica metodoloških ograničenja, a ne stvarnog protektivnog efekta pušenja. (131)

Ovi nalazi ukazuju da tradicionalni faktori rizika, iako ključni u nastanku koronarne bolesti, imaju ograničenu diskriminatornu vrednost u proceni kratkoročnih ishoda u već formiranoj, visokorizičnoj NSTEMI populaciji.

Ostali komorbiditeti, uključujući prethodni infarkt miokarda, ranije revaskularizacione procedure (PCI, CABG), kao i cerebrovaskularne i gastrointestinalne bolesti, nisu pokazali značajne razlike između posmatranih grupa.

U našoj populaciji, **lokalizacija infarkta** nije bila značajno povezana sa povećanim rizikom ni za MACE ni za NACE u periodu od 30 dana ($p > 0,05$).

Atrijalna fibrilacija na prijemu bila je češće prisutna kod bolesnika sa NACE u poređenju sa bolesnicima bez NACE (18,8% naspram 8,1%), ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost. Sličan nalaz nije potvrđen ni u analizi MACE ishoda. Ipak, uočeni trend može ukazivati na to da atrijalna fibrilacija na prijemu obeležava klinički kompleksnije i vulnerabilnije bolesnike sa većim ukupnim rizikom od ranih nepovoljnih ishoda. Ovakvo zapažanje je u skladu sa prethodnim studijama koje ukazuju na prognostički značaj atrijalne fibrilacije kod bolesnika sa NSTEMI, kao i na njen uticaj na izbor i intenzitet antitrombotičke terapije. (132,133,134)

Hemodinamski parametri pri prijemu ukazivali su na izraženiju kliničku nestabilnost kod bolesnika koji su razvili nepovoljne ishode. U poređenju sa bolesnicima bez događaja, pacijenti sa MACE i NACE imali su niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska, dok je viša Killip klasa bila značajno češće zastupljena u obe grupe sa nepovoljnim ishodima. U grupi sa NACE uočen je i trend ka višoj srčanoj frekvenci, što dodatno ukazuje na izraženiju hemodinamsku kompromitaciju. Poseban prognostički značaj u ovoj analizi imala je viša Killip klasa, kao odraz težine inicijalne kliničke prezentacije, što je u skladu sa njenim dobro dokumentovanim prognostičkim značajem kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. (135) Naši rezultati su u skladu sa prethodnim studijama koje pokazuju da hemodinamska nestabilnost i viša Killip klasa pri prijemu predstavljaju važne prediktore kratkoročnih nepovoljnih ishoda kod bolesnika sa NSTEMI, čak i nakon PCI, naglašavajući značaj rane identifikacije visokorizičnih pacijenata. (136,137,138) Budući da su ovi parametri dostupni neposredno pri prijemu, bez potrebe za dodatnim dijagnostičkim metodama, oni mogu imati važnu ulogu u ranoj trijaži i inicijalnoj proceni težine kliničkog stanja.

Od laboratorijskih pokazatelja, **troponin** je u našoj kohorti pokazao izraženiju povezanost sa pojavom 30-dnevnog NACE nego sa MACE. Dok u analizi MACE ishoda razlika u vrednostima troponina nije dostigla statističku značajnost, kod bolesnika sa NACE troponin je bio značajno viši, što ukazuje da ovaj biomarker, pored obima miokardne nekroze, može reflektovati i ukupnu težinu inicijalne kliničke prezentacije, uz potencijalnu povezanost sa složenijim kliničkim tokom i potrebom za intenzivnijim terapijskim pristupom, uključujući invazivnije lečenje. (139,140,141) Ovakav nalaz je u skladu sa prethodnim studijama koje pokazuju da povišene vrednosti troponina predviđaju ne samo ishemijske komplikacije, već i širi spektar nepovoljnih kliničkih ishoda kod bolesnika sa NSTEMI-AKS. (142,143) U tom kontekstu, prognostička vrednost troponina može biti izraženija kada se procenjuje integritet ishoda kao što je NACE, nego u okviru užeg ishemijskog kompozita definisanog kao MACE.

Niže vrednosti hemoglobina pri prijemu bile su povezane sa pojavom NACE ishoda, dok takva povezanost nije potvrđena za MACE. Smanjena koncentracija hemoglobina može doprineti većoj

kliničkoj vulnerabilnosti kroz smanjenu isporuku kiseonika miokardu, ali i kroz povećanu predispoziciju za krvarenja u uslovima antitrombocitne i invazivne terapije.

U skladu sa tim, podaci iz SWEDEHEART registra pokazali su da bolesnici sa AKS i nižim bazalnim hemoglobinom imaju povećan rizik i ishemijskih i hemoragijskih događaja nakon PCI. (144) Ovakav nalaz sugerise da NACE bolje reflektuje ukupnu kliničku ranjivost bolesnika, u kojoj se ishemijski i hemoragijski rizik istovremeno dopunjuju. (3,4)

Povišena glikemija pri prijemu bila je značajno češća kod bolesnika sa 30-dnevnim MACE i NACE, ukazujući da akutna hiperglikemija odražava izraženiji metabolički stres i nepovoljniju ranu prognozu, u skladu sa literaturom i brojnim studijama. Čak i kod bolesnika bez prethodno dijagnostikovanog dijabetesa, vrednosti **glukoze $\geq 6,6$ mmol/L** povezane su sa većim rizikom mortaliteta, reinfarkta i srčane insuficijencije, što potvrđuje njen prognostički značaj kao jednostavnog i široko dostupnog parametra. Patofiziološki, hiperglikemija može doprineti nepovoljnim ishodima kroz endotelnu disfunkciju, povećanu trombocitnu reaktivnost, inflamatorni i oksidativni stres, kao i mikrovaskularno oštećenje i no-reflow fenomen. Dodatno, može indirektno doprineti i povećanom hemoragijskom riziku usled potrebe za intenzivnijim antitrombotičkim režimima. (145,146,147,148,149,150,151) U našoj studiji glikemija $\geq 6,6$ mmol/L pokazala je nezavisnu prediktivnu vrednost za 30-dnevni MACE, dok je u analizi NACE zadržala značaj u univarijantnoj, ali ne i u multivarijantnoj analizi. Prag $\geq 6,6$ mmol/L korišćen je i u okviru RISK-PCI skora, omogućavajući standardizovanu procenu rizika i obuhvatajući i bolesnike bez dijabetesa, u skladu sa savremenim preporukama za individualizovanu stratifikaciju rizika kod NSTEMI. (1,3,14) Klinička vrednost prijemne glikemije ogleda se u njenoj jednostavnoj dostupnosti i mogućnosti rane identifikacije bolesnika sa povećanim metaboličkim i prognostičkim rizikom.

Smanjena bubrežna funkcija bila je značajno češće prisutna kod bolesnika sa 30-dnevnim MACE i NACE, pri čemu je **klirens kreatinina < 60 ml/min** bio posebno zastupljen u grupi sa NACE. Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz velikih registara i kliničkih studija, koje dosledno pokazuju da hronična bubrežna insuficijencija povećava rizik i ishemijskih i hemoragijskih događaja kod bolesnika sa NSTEMI podvrgnutih PCI. (152,153,154) Podaci iz ACTION registra potvrđuju značajno veći rizik intrahospitalne smrtnosti i velikih krvarenja kod bolesnika sa uznapredovalom bubrežnom insuficijencijom. (153) Povećan rizik od kontrastom indukovano akutnog oštećenja bubrega dodatno komplikuje balans između ishemijskog i hemoragijskog rizika u post-PCI periodu. (155) Patofiziološki, hronična bubrežna disfunkcija je povezana sa inflamacijom, oksidativnim stresom i endotelnom disfunkcijom, što ubrzava aterotrombozu i doprinosi povećanom ishemijskom riziku, dok uremija i poremećaji trombocitne funkcije, kao i izmenjena farmakokinetika antitrombotičnih lekova, istovremeno povećavaju sklonost ka krvarenju. (156,157,158,159)

Ipak, iako je u univarijantnoj analizi uočen značajan uticaj, klirens kreatinina se u multivarijantnom modelu nije izdvojio kao nezavisan prediktor 30-dnevnih ishoda, što ukazuje na to da njegov efekat može biti posredovan drugim kliničkim faktorima.

U našoj populaciji, **smanjena ejekciona frakcija leve komore (LVEF <40%)** bila je u univarijantnoj analizi značajno povezana sa 30-dnevnim MACE i NACE, dok je u multivarijantnom modelu nezavisna povezanost potvrđena samo za NACE, što ukazuje na njen značaj kao markera ukupnog kliničkog rizika nakon PCI. (160) Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz CathPCI registra, gde je smanjena LVEF (<40%) identifikovana kao nezavisan prediktor nepovoljnih postproceduralnih ishoda, uključujući i veći rizik od krvarenja. (161) Smanjena LVEF odražava kompleksnu interakciju hemodinamskih i sistemskih poremećaja, uključujući kongestiju, renalnu i hepatičnu disfunkciju, anemiju i veće komorbidno opterećenje, što doprinosi povećanoj ukupnoj kliničkoj vulnerabilnosti. (162) Zbog toga LVEF predstavlja integrativni pokazatelj koji povezuje veličinu infarkta, hemodinamsko opterećenje i funkcionalnu rezervu miokarda, čime potvrđuje da procena ranog rizika nakon NSTEMI zahteva i funkcionalnu, a ne samo kliničko-laboratorijsku ili angiografsku evaluaciju.

Angiografski nalazi u našoj studiji pokazali su da je **preproceduralni TIMI protok 0** bio značajno češće prisutan kod bolesnika sa MACE i NACE i da se izdvojio kao nezavisan prediktor oba ishoda u multivarijantnoj analizi. Ovakav nalaz govori u prilog tome da odsustvo anterogradnog protoka u infarktnoj arteriji odražava težu početnu ishemijsku prezentaciju, veći trombotični teret i izraženiju ranu kliničku vulnerabilnost. Dosadašnja istraživanja pokazuju da potpuna okluzija culprit arterije kod NSTEMI nije retka pojava, već se angiografski registruje kod približno jedne četvrtine bolesnika, pri čemu su u pojedinim analizama prijavljene stope od oko 22% do 34%. (163,164) Iako izostaje ST-elevacija na elektrokardiogramu, ovi bolesnici predstavljaju visokorizičnu podgrupu sa patofiziološkim karakteristikama koje u velikoj meri odgovaraju konceptu akutne okluzije infarktne arterije, odnosno okluzionog infarkta miokarda.

Meta-analički podaci i registri ukazuju da je preproceduralni protok TIMI 0, povezan sa lošijim ishodima, uključujući veći rizik od mortaliteta i MACE, što je u skladu sa našim nalazima. (165) Nalaz da se preproceduralni TIMI 0 u našoj studiji izdvojio kao nezavisan prediktor i 30-dnevnog MACE i NACE ukazuje da angiografski stepen početne okluzije infarktne arterije odražava ključnu dimenziju ranog rizika koja nije uvek prepoznatljiva samo na osnovu kliničke prezentacije ili EKG nalaza. Iako dostupna istraživanja nisu posebno analizirala povezanost TIMI 0 sa NACE, veći trombotični teret, obimnije oštećenje miokarda i teža klinička prezentacija kod ovih bolesnika mogu zahtevati kompleksnije i intenzivnije invazivno i antitrombotično lečenje, što potencijalno doprinosi i većem hemoragijskom riziku. U tom kontekstu, povezanost preproceduralnog TIMI 0 i sa MACE i sa NACE u našoj studiji dodatno potvrđuje da angiografski podaci imaju važnu ulogu u ranoj

stratifikaciji rizika nakon PCI i mogu doprineti identifikaciji bolesnika koji bi imali najveću korist od blagovremene invazivne strategije lečenja.

Veći opseg koronarne bolesti bio je značajna determinanta 30-dnevnih MACE i NACE, što potvrđuje značajno veća učestalost **trosudovne bolesti** kod bolesnika sa neželjenim ishodima. Višesudovna koronarna bolest odražava složeniju anatomsku zahvaćenost koronarnog stabla, češće prisustvo komorbiditeta i manju verovatnoću postizanja potpune revaskularizacije, što povećava rizik od rezidualne ishemije i ponovnih kardiovaskularnih događaja. (166,167) Istovremeno, kod ovih bolesnika se češće primenjuju kompleksnije PCI procedure i intenzivnija antitrombotična terapija, što može doprineti i većem ukupnom riziku od neželjenih ishoda. Ovakav obrazac potvrđen je i u velikim studijama i registrima, uključujući TRITON-TIMI 38, PLATO, ACUITY i Japan AMI registar. (168,169,170,171) Prisustvo višesudovne bolesti u tom smislu ne predstavlja samo marker težeg anatomskeg supstrata, već i važan element u donošenju odluka o potpunosti revaskularizacije, intenzitetu sekundarne prevencije i planu daljeg praćenja nakon otpusta.

Kada je reč o **pojedinačnim morfološkim angiografskim lezijama** u našem istraživanju nije pokazana značajna povezanost ovih lezija sa MACE i NACE. Ovi rezultati verovatno ukazuju da ukupni opseg koronarne ateroskleroze i stepen početne okluzije infarktne arterije imaju veći prognostički značaj od pojedinačnih morfoloških karakteristika lezija, koje prvenstveno odražavaju lokalnu proceduralnu kompleksnost, ali ne nužno i ukupan aterosklerotski teret. Takvo zapažanje u skladu je sa analizom iz ACUITY studije (Palmerini i sar.), u kojoj je ukupna anatomska kompleksnost, izražena SYNTAX skorom, imala snažniju prognostičku vrednost od pojedinačnih angiografskih karakteristika. (172)

Za razliku od preproceduralnog TIMI protoka, angiografski parametri koji odražavaju uspešnost reperfuzije nakon PCI pokazali su nešto slabiji, ali i dalje klinički značajan prognostički potencijal. U našoj analizi, **finalni TIMI protok <3** bio je značajno povezan sa pojavom NACE u univarijantnoj analizi, dok je u multivarijantnom modelu pokazao graničnu povezanost, uz istovremeni trend povezanosti sa MACE. Naši rezultati u skladu su sa podacima iz Poljskog registra akutnih koronarnih sindroma (PL-ACS), koji je obuhvatio 2.767 bolesnika sa NSTEMI i pokazao da je postizanje finalnog TIMI protoka 3 u infarktom povezanoj arteriji povezano sa povoljnijim kliničkim ishodima, uključujući nižu intrahospitalnu i jednogodišnju smrtnost, u odnosu na bolesnike sa TIMI protokom 0–2. Pri tome, bolesnici sa finalnim TIMI 2 protokom nisu imali značajno bolje ishode u poređenju sa bolesnicima sa TIMI 0–1 protokom, što ukazuje da je samo potpuna reperfuzija (TIMI 3) povezana sa povoljnijom prognozom nakon PCI kod bolesnika sa NSTEMI. (84) Ovaj nalaz naglašava kliničku važnost postproceduralne reperfuzije i podupire koncept da suboptimalni protok nakon intervencije predstavlja marker povećanog rizika od nepovoljnih ishoda.

U našoj studiji, bolesnici sa 30-dnevnim MACE i NACE ishodom ređe su primali **beta-blokatore**, dok je primena **diuretika**, **antiaritmika** i **inotropa** bila češća u ovim grupama. Ovakav terapijski obrazac verovatno odražava veću kliničku težinu bolesti i češće prisustvo komplikacija tokom hospitalizacije. Smanjena primena beta-blokatora kod ovih pacijenata može se objasniti prisustvom akutnih kontraindikacija ili izraženijom hemodinamskom nestabilnošću, uključujući niže vrednosti sistolnog arterijskog pritiska, sniženu ejekcionu frakciju leve komore i veći rizik od razvoja akutne srčane insuficijencije. Ovi nalazi ukazuju da intenzivniji i kompleksniji terapijski režim tokom hospitalizacije pre predstavlja marker težine kliničke slike nego direktan uzročni faktor nepovoljnih ishoda. U skladu su sa savremenim kliničkim principima i važećim smernicama, prema kojima se beta-blokatori primenjuju selektivno kod hemodinamski stabilnih bolesnika, dok su diuretici i inotropi rezervisani za pacijente sa znacima srčane insuficijencije ili hemodinamske nestabilnosti. (4,173)

Budući da **RISK-PCI skor** predstavlja kompozitni model koji objedinjuje kliničke, laboratorijske, ehokardiografske i angiografske parametre, važno je sagledati i **doprinos njegovih pojedinačnih komponenti** u ispitivanoj populaciji. U našoj studiji, većina varijabli koje čine RISK-PCI skor bila je povezana sa nastankom tridesetodnevnog MACE i NACE u univarijantnoj analizi, uključujući starost >75 godina, hiperglikemiju $\geq 6,6$ mmol/L, smanjen klirens kreatinina <60 mL/min, LVEF <40% i preproceduralni TIMI protok 0, dok je finalni TIMI protok <3 pokazao povezanost prvenstveno sa NACE. Ostale komponente RISK-PCI skora nisu bile značajno povezane sa ispitivanim ishodima tokom perioda praćenja. Ovakav nalaz može se, barem delimično, objasniti ograničenom veličinom uzorka, relativno niskom prevalencom pojedinih parametara i njihovim različitim doprinosom nastanku ranih postproceduralnih događaja. Tako, na primer, kompletni AV blok bio je retko zastupljen u našoj kohorti, što može doprineti slabije izraženoj povezanosti sa ishodima, iako je njegova prognostička vrednost potvrđena u ranijim studijama. (14)

Nezavisni prognostički značaj pojedinih komponenti razmotren je u prethodnom delu Diskusije, dok ovi nalazi dodatno ukazuju da prognostička vrednost RISK-PCI skora proizlazi iz integracije više međusobno komplementarnih faktora rizika, a ne isključivo iz uticaja pojedinačnih varijabli.

Istovremeno, značajna povezanost sa MACE i NACE uočena je i za **pojedine parametre koji nisu obuhvaćeni RISK-PCI skorom**, što ukazuje da dodatni klinički i angiografski pokazatelji takođe mogu doprineti preciznijoj proceni kratkoročnog rizika kod bolesnika sa NSTEMI. Među kliničkim i laboratorijskim parametrima registrovanim pri prijemu izdvojili su se prisustvo atrijske fibrilacije, niže vrednosti sistolnog krvnog pritiska, viša srčana frekvencija, više vrednosti troponina i niže vrednosti hemoglobina, dok je od angiografskih karakteristika značajna bila i angiografski potvrđena trosudovna koronarna bolest. Činjenica da su sa ishodima bili povezani i parametri koji

nisu uključeni u originalni model ne umanjuje prognostičku vrednost RISK-PCI skora. Naprotiv, ona ukazuje na složenost NSTEMI populacije i mogućnost daljeg unapređenja postojećih modela za procenu rizika.

Sveukupno posmatrano, dobijeni rezultati ukazuju da se rani nepovoljni klinički ishodi kod bolesnika sa NSTEMI razvijaju kao posledica kompleksne interakcije kliničkih, laboratorijskih i angiografskih faktora, potvrđujući multifaktorsku prirodu rizika u ovoj populaciji. U skladu s tim, pored analize pojedinačnih prognostičkih činilaca, od posebnog značaja je sagledavanje strukture i **učestalosti tridesetodnevni kliničkih ishoda** u ispitivanoj populaciji.

Naši nalazi uklapaju se u prethodne registre i studije koje ukazuju da rani period nakon NSTEMI ostaje klinički posebno vulnerabilan, sa najvećim rizikom od ponovnih događaja u prvih 30 dana. U skladu sa tim, **tridesetodnevna incidenca MACE** u našoj populaciji iznosila je 9,9%. Ove vrednosti odgovaraju podacima iz dostupne literature o kratkoročnim ishodima nakon PCI u AKS, gde je zabeležen širi raspon učestalosti neželjenih događaja u zavisnosti od kliničkog profila bolesnika, prisutnih komorbiditeta i strategije revaskularizacije. (174) Iako je izvorna studija RISK-PCI skora obuhvatila STEMI populaciju i znatno veći broj bolesnika, prijavljena stopa 30-dnevnog MACE od 9,1% bila je približno slična našoj. (14) Iako ove populacije nisu direktno uporedive, dostupni podaci ukazuju da 30-dnevni MACE dosledno zadržava klinički značaj kao pokazatelj ranog rezidualnog rizika nakon PCI u okviru spektra akutnih koronarnih sindroma. Sličan značaj kratkoročnih MACE događaja potvrđen je i u studijama koje su obuhvatale bolesnike sa NSTEMI. Povećano opterećenje komorbiditetima, karakteristično za ovu populaciju, zajedno sa češćim prisustvom višesudovne koronarne bolesti, verovatno dodatno doprinosi nepovoljnijem kratkoročnom kliničkom ishodu. (175,176) U tom smislu, praćenje 30-dnevnih MACE događaja može se smatrati praktičnim pokazateljem rane efikasnosti terapijske strategije i početne stratifikacije rizika kod bolesnika sa NSTEMI.

U našoj studiji, bolesnici koji su razvili MACE već su pri prijemu ispoljavali nepovoljniji klinički profil, koji je obuhvatao stariju životnu dob, niži sistolni krvni pritisak, višu Killip klasu, hiperglikemiju, bubrežnu disfunkciju i više vrednosti troponina. Ovi faktori zajedno izdvajaju bolesnike sa višim ranim ishemijskim rizikom, što je u skladu sa nalazima RIDDLE-NSTEMI studije, prema kojima inicijalni klinički profil bolesnika sa NSTEMI, uprkos primeni rane invazivne strategije, ostaje snažan determinant prognoze. (138)

U nastavku analize, sagledavanje ranog rizika kod bolesnika sa NSTEMI ne ograničava se isključivo na ishemijske događaje, već zahteva i **procenu hemoragijskih komplikacija**, što predstavlja savremeni pristup post-PCI stratifikaciji rizika u ovoj populaciji. Prevencija krvarenja podjednako je važna kao i prevencija ishemijskih događaja, dok **kombinovani ishod NACE** predstavlja prognostički relevantnu meru ranog kliničkog toka nakon PCI. (3,103,109)

Sličan koncept primenjen je i u post hoc analizi studije GLOBAL LEADERS, u kojoj je NACE, definisan kao kombinacija smrti, infarkta miokarda, moždanog udara, ponovne revaskularizacije i klinički značajnog krvarenja, korišćen kao kompozitni ishod za procenu ukupnog kliničkog efekta terapijske strategije nakon PCI. (177) Takav pristup omogućava istovremenu procenu ishemijskih i hemoragijskih ishoda, odnosno neto kliničke koristi primenjene terapijske strategije, što je postalo prihvaćen koncept u savremenim istraživanjima nakon PCI. (178)

U skladu sa navedenim, **incidenca 30-dnevnog NACE** u našoj studiji iznosila je 13,2%, što potvrđuje da u populaciji bolesnika sa NSTEMI i nakon uspešno sprovedene PCI postoji značajan deo ukupnog ranog kliničkog rizika.

Nakon analize ukupnih MACE i NACE ishoda, posebna pažnja posvećena je njihovim pojedinačnim komponentama. U našoj kohorti, **smrtni ishod** bio je najčešća komponenta MACE, prisutna kod 37,5% bolesnika sa MACE, odnosno kod 28,1% bolesnika sa NACE, dok je u ukupnoj populaciji zabeležen kod 3,7% ispitanika. U velikim registrima i kohortnim studijama, 30-dnevne stope smrtnosti nakon PCI kod bolesnika sa NSTEMI/NSTE-AKS najčešće se kreću u rasponu od približno 0,8% do 3,5%. (179,180,181) Rana smrtnost kod bolesnika sa NSTEMI dominantno je uslovljena ishemijskim i trombotičkim događajima, dok u kasnijem toku bolesti veći značaj imaju progresija aterosklerotske bolesti i nekardiovaskularni uzroci. (3) U tom kontekstu, nešto viša stopa mortaliteta u našoj kohorti verovatno odražava veću težinu bolesti, prisustvo komorbiditeta i nepovoljniji klinički profil bolesnika.

Reinfarkt miokarda je predstavljao značajnu komponentu MACE, zabeleženu kod 20,8% bolesnika sa ovim ishodom, odnosno kod 15,6% bolesnika sa NACE, dok je njegova ukupna učestalost u ispitivanoj populaciji iznosila 2,1%. Podaci iz meta-analiza pokazuju da reinfarkt i stent tromboza čine značajan deo 30-dnevnih readmisija nakon PCI, pri čemu se apsolutna stopa reinfarkta u opštoj populaciji kreće od 1,5% do 3%, što je u skladu sa našim nalazom od 2,1%. (182) Ovi rezultati naglašavaju da, iako je reinfarkt relativno retka komplikacija u apsolutnom smislu, on predstavlja važan događaj među bolesnicima koji dožive MACE i značajno doprinosi ranom kliničkom morbiditetu nakon NSTEMI.

Moždani udar (CVI) bio je jedna od komponenti MACE, prisutna kod 12,5% bolesnika sa ovim ishodom, odnosno kod 9,4% bolesnika sa NACE, dok je u ukupnoj populaciji registrovan kod 1,2% ispitanika. Ovakav nalaz ukazuje da cerebralne komplikacije predstavljaju važan deo kliničkog tereta ranih neželjenih ishoda nakon NSTEMI i PCI. Ovi podaci su u skladu sa ranije objavljenim studijama, u kojima se incidenca CVI nakon PCI u opštoj NSTEMI populaciji kreće između 0,6% i 1,3%. (183,184) To pokazuje da, iako je apsolutni rizik relativno nizak, CVI ostaje klinički relevantna komponenta MACE koja zahteva pažnju u ranoj stratifikaciji rizika i praćenju bolesnika sa NSTEMI.

Ponovljena PCI unutar 30 dana predstavljala je važnu komponentu MACE, zabeleženu kod 20,8% bolesnika sa ovim ishodom, odnosno kod 15,6% bolesnika sa NACE, dok je u ukupnoj populaciji njena učestalost iznosila 2,1%. Ovakav nalaz potvrđuje da potreba za ranom ponovnom revaskularizacijom predstavlja važnu komponentu kratkoročnog kliničkog opterećenja nakon NSTEMI (185)

Postinfarktna angina u našoj studiji zabeležena je kod 7 bolesnika (2,9% ukupne populacije), odnosno kod 29,2% bolesnika sa MACE i 21,9% bolesnika sa NACE. Iako se radi o mekšem ishodu, njen značaj ne treba potceniti, jer najčešće odražava ranu rekurentnu ishemijsku, rezidualnu ishemijsku teret ili nekompletnu revaskularizaciju. Ovi bolesnici predstavljaju klinički nestabilniju grupu i potencijalne kandidate za ponovnu procenu i revaskularizaciju ciljane koronarne arterije, što je u skladu sa savremenim podacima o angini nakon PCI i njenoj vezi sa ponovnim intervencijama. (186)

Ozbiljna krvarenja zabeležena su isključivo kod bolesnika sa NACE ishodom, gde su činila 25,0% slučajeva, dok je njihova učestalost u ukupnoj populaciji iznosila 3,3%. Ovakav nalaz potvrđuje da hemoragijske komplikacije predstavljaju važnu komponentu ranog nepovoljnog kliničkog toka nakon PCI. U poređenju sa registrima i kohortnim studijama, u kojima se 30-dnevne stope krvarenja kod bolesnika sa NSTEMI nakon PCI kreću između 0,6% i 4,7%, učestalost ozbiljnih krvarenja u našoj studiji bila je bliska gornjoj granici tog raspona. (99)

Sličnost sa literaturnim podacima sugerise da su bolesnici sa NACE u našoj kohorti imali izraženije predisponirajuće faktore za hemoragijske komplikacije, uključujući stariju životnu dob, komorbiditete i intenzivnu antitrombotičku terapiju. Ovi bolesnici su već na prijemu ispoljavali nepovoljan klinički profil — hemodinamsku nestabilnost, anemiju, bubrežnu disfunkciju, hiperglikemiju, sniženu ejakcionu frakciju i više vrednosti troponina — što ukazuje na izražen sistemski i miokardni stres. Iako se definicije krvarenja razlikuju među studijama, opšti je konsenzus da se većina ozbiljnih krvarenja javlja rano nakon PCI i značajno utiče na ishod, što je u skladu sa našim nalazima. (187,188) Sumarno, rezultati podržavaju koncept NACE kao integrisanog pokazatelja ukupnog ranog rizika nakon PCI.

Naši nalazi dodatno ukazuju da se faktori rizika za ishemijske i hemoragijske događaje u značajnoj meri preklapaju, pri čemu starija životna dob, bubrežna disfunkcija, hiperglikemija, anemija i kompleksnija koronarna bolest istovremeno povećavaju verovatnoću oba tipa događaja. Krvarenja ne predstavljaju izolovane ili „neutralne“ događaje, budući da prekid ili modifikacija antitrombotičke terapije, kao i prateća hemodinamska i inflamatorna disbalansna stanja, kako je ranije razmotreno, mogu dodatno doprineti razvoju novih ishemijskih događaja i reinfarkta.

S obzirom na mali broj događaja i cenzurisanje bolesnika bez ishoda na 30. dan, procenjeno **prosečno vreme do nastanka ishoda** bilo je, očekivano, blisko kraju perioda praćenja.

U svetlu navedenih nalaza i karakteristika tridesetodnevni ishoda, procena ranog rizika nakon NSTEMI primenom savremenih prediktivnih modela, poput **RISK-PCI skora**, dobija naročit klinički značaj.

Iako se u našoj kohorti nisu sve pojedinačne komponente RISK-PCI skora izdvojile kao statistički značajne, skor kao celina pokazao je dobru diskriminacionu i stratifikacionu sposobnost za predikciju 30-dnevnih MACE i NACE. To potvrđuje da prognostička vrednost kompozitnog skora ne proizlazi iz izolovanog efekta svake njegove komponente, već iz njihovog zajedničkog doprinosa u okviru integrisanog modela procene rizika. Dobra prognostička vrednost RISK-PCI skora u našoj studiji potvrđena je ROC analizom, koja je pokazala zadovoljavajuću diskriminacionu sposobnost za predikciju 30-dnevnog MACE (AUC = 0,735) i NACE (AUC = 0,786). Istovremeno, stratifikacija bolesnika prema kategorijama rizika pokazala je jasan gradijentni porast učestalosti nepovoljnih ishoda sa povećanjem ukupnog RISK-PCI skora, pri čemu su bolesnici svrstani u kategoriju veoma visokog rizika imali najveću verovatnoću za nastanak i MACE i NACE.

U poređenju sa **izvornom studijom razvoja RISK-PCI skora**, sprovedenom kod bolesnika sa STEMI lečenih primarnom PCI, u kojoj je prijavljena veća diskriminaciona sposobnost skora (AUC = 0,83) (14), u našem istraživanju zabeležena je nešto niža, ali i dalje dobra prognostička vrednost za predikciju 30-dnevnih MACE kod bolesnika sa NSTEMI. Ovakva razlika može se delimično objasniti većom heterogenošću NSTEMI populacije, širom raspodelom bazalnog rizika i složenijim patofiziološkim mehanizmima u odnosu na STEMI. Ipak, očuvana diskriminaciona sposobnost, uz zadovoljavajuću kalibraciju modela, ukazuje da RISK-PCI skor zadržava dobru prognostičku vrednost i izvan populacije u kojoj je prvobitno razvijen, što podržava njegovu potencijalnu primenu i kod bolesnika sa NSTEMI. U tom smislu, nešto niže performanse skora u odnosu na originalnu STEMI kohortu ne treba posmatrati kao ograničenje, već pre kao očekivani rezultat primene modela u klinički heterogenijoj populaciji bolesnika sa NSTEMI.

Dodatnu potvrdu kliničke vrednosti RISK-PCI skora predstavlja **poređenje** njegovih prognostičkih performansi sa **GRACE skorom**, jednim od najšire prihvaćenih alata za procenu rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. U našem istraživanju RISK-PCI i GRACE skor pokazali su uporedivu diskriminacionu sposobnost u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE kod bolesnika sa NSTEMI, pri čemu su dobijene AUC vrednosti bile vrlo slične za oba modela. Naši nalazi u skladu su sa studijom Jakimov i saradnika, u kojoj je RISK-PCI skor pokazao visoku diskriminacionu moć, pri čemu su zabeležene čak i superiorne performanse u odnosu na GRACE u heterogenoj populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. (189) Ovakav nalaz nije iznenađujući, imajući u vidu da je RISK-PCI skor prvobitno razvijen za predikciju MACE nakon PCI i uključuje kliničke, laboratorijske, ehokardiografske, angiografske i proceduralne karakteristike, dok

je GRACE prvenstveno koncipiran za procenu mortalitetnog rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.

Uključivanje troponina u originalni RISK-PCI skor imalo je ograničen doprinos u predikciji 30-dnevnog MACE, ali je poboljšalo diskriminacionu sposobnost modela za predikciju 30-dnevnog NACE. U našem istraživanju dodatak troponina nije doveo do značajnog poboljšanja predikcije MACE niti se izdvojio kao nezavisni prognostički faktor, što verovatno odražava činjenicu da definicija MACE u ovoj studiji obuhvata i „mekše“ ishemijske ishode, kod kojih je prognostički značaj biomarkera miokardne nekroze manje izražen. Nasuprot tome, njegov dodatni doprinos u predikciji NACE ukazuje da troponin predstavlja marker ukupne težine bolesti i ranog kliničkog rizika, a ne isključivo obima nekroze miokarda. Ovakvo tumačenje u skladu je sa ranijim istraživanjima koja su pokazala da su više vrednosti troponina povezane sa većim rizikom mortaliteta, reinfarkta i kombinovanih neželjenih događaja kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. (190,191) Naši rezultati sugerišu da viši nivoi troponina odražavaju teži klinički fenotip, koji zahteva intenzivniji terapijski pristup, ali je istovremeno praćen većim rizikom od nepovoljnih kliničkih ishoda, uključujući i hemoragijske komplikacije. (192) U tom kontekstu, troponin u okviru RISK-PCI skora ne deluje kao izolovani prediktor, već kao deo integrisanog multifaktorskog modela procene rizika. Stoga odsustvo značajnog doprinosa u predikciji MACE ne treba tumačiti kao ograničenje modifikovanog modela, već pre kao pokazatelj da prognostička vrednost troponina zavisi od definicije posmatranog ishoda i dolazi do izražaja naročito pri proceni ukupnog (neto) kliničkog rizika, obuhvaćenog NACE ishodom, što je od posebnog značaja u savremenom lečenju bolesnika sa NSTEMI, gde je balans između ishemijskog i hemoragijskog rizika ključan.

U direktnom poređenju sa GRACE skorom, modifikovani RISK-PCI skor pokazao je uporedivu diskriminacionu sposobnost za predikciju 30-dnevnih MACE i NACE događaja, bez statistički značajne razlike između ROC krivih. Iako je GRACE skor ostvario nešto višu AUC vrednost za predikciju MACE, dok je modifikovani RISK-PCI skor imao numerički višu AUC vrednost za predikciju NACE, razlike između modela nisu dostigle statističku značajnost. Ovi nalazi ukazuju da modifikovani RISK-PCI skor ostvaruje prognostičke performanse uporedive sa GRACE skorom u proceni kratkoročnog rizika kod bolesnika sa NSTEMI.

Naši rezultati u skladu su i sa istraživanjima koja pokazuju da uključivanje dodatnih biomarkera u postojeće kliničke modele rizika može unaprediti njihovu prognostičku vrednost nakon akutnog koronarnog sindroma. U velikoj SPUM-ACS kohorti, kombinovanje GRACE skora sa biomarkerima, uključujući visokosenzitivni troponin T, NT-proBNP i hsCRP, značajno je poboljšalo prediktivne performanse u odnosu na sam GRACE skor. (193) Slično tome, modifikovani GRACE skor koji koristi kontinuirane vrednosti troponina pokazao je bolju diskriminaciju i re-klasifikaciju ishoda u poređenju sa originalnim modelom. (194) Ovi nalazi podržavaju koncept da integracija biohemijskih

markera u standardne kliničke modele može unaprediti procenu rizika, što je u našem istraživanju potvrđeno prvenstveno kroz poboljšanu predikciju NACE nakon uključivanja troponina u RISK-PCI skor.

Ograničenja ove studije proističu prvenstveno iz njenog retrospektivnog, jednocentričnog dizajna i relativno malog broja događaja za pojedine ishode, što može ograničiti statističku snagu pojedinih analiza i mogućnost generalizacije dobijenih nalaza. Pored toga, deo analiza zavisio je od dostupnosti pojedinih laboratorijskih parametara i varijabli neophodnih za izračunavanje skorova, što je moglo doprineti razlikama u veličini poduzoraka korišćenih u pojedinim modelima. Uprkos navedenim ograničenjima, studija predstavlja važan doprinos validaciji RISK-PCI skora u populaciji bolesnika sa NSTEMI i pruža osnovu za dalja istraživanja njegove primene u ovoj populaciji.

Ova disertacija ukazuje na novu i klinički relevantnu primenu RISK-PCI skora, ističući njegov prognostički potencijal u identifikaciji bolesnika sa NSTEMI koji imaju povećan rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon PCI. U skladu sa savremenim ESC preporukama, rana identifikacija visokorizičnih bolesnika može biti od značaja pri planiranju optimalne strategije lečenja, uključujući razmatranje kompletne revaskularizacije tokom inicijalne hospitalizacije kod odgovarajuće odabranih bolesnika i uz prihvatljiv proceduralni rizik. (1,3,4) U tom kontekstu, RISK-PCI skor može predstavljati koristan alat za ranu stratifikaciju rizika i podršku kliničkom odlučivanju, ali odluku o daljoj revaskularizaciji treba donositi na osnovu sveobuhvatne kliničke procene i važećih preporuka.

Pored planiranja revaskularizacione strategije, identifikacija bolesnika sa povišenim ishemijskim rizikom ima značajne implikacije i za izbor i trajanje antitrombocitne terapije. U skladu sa ESC preporukama, kod ovih bolesnika može se razmatrati primena potentnije i/ili produžene dvostruke antitrombocitne terapije, uz obaveznu istovremenu procenu rizika od krvarenja. U tom kontekstu, RISK-PCI skor može predstavljati koristan dodatni alat za procenu ukupnog rizika i identifikaciju bolesnika kod kojih potencijalnu korist intenzivnije antitrombocitne terapije treba pažljivo balansirati u odnosu na hemoragijski rizik. Ipak, odluke o obimu revaskularizacije, kao i o izboru i trajanju dvostruke antitrombocitne terapije, moraju ostati individualizovane i zasnovane na sveobuhvatnoj kliničkoj proceni, uključujući angiografske karakteristike, komorbiditete i procenu rizika od krvarenja, u skladu sa važećim ESC preporukama.

Ovim istraživanjem nije procenjena samo prognostička vrednost RISK-PCI skora, već je ukazano i na njegov potencijalni značaj kao dodatnog alata u kliničkoj stratifikaciji rizika i podršci donošenju terapijskih odluka kod bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI. Rezultati naše studije, jedne od prvih koja je ispitivala prognostičku vrednost RISK-PCI skora u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE u ovoj populaciji, doprinose boljem razumevanju mogućnosti primene ovog modela izvan

inicijalne STEMI kohorte u kojoj je razvijen i predstavljaju osnovu za njegovu dalju eksternu validaciju u većim multicentričnim istraživanjima.

6. ZAKLJUČCI

1. RISK-PCI skor pokazao je dobru diskriminacionu sposobnost u predikciji 30-dnevnih MACE i NACE događaja kod bolesnika sa NSTEMI lečenih PCI.
2. U ispitivanoj populaciji bolesnika sa NSTEMI nakon PCI, 30-dnevni MACE registrovan je kod 9,9%, a NACE kod 13,2% ispitanika.
3. Za predikciju 30-dnevnog MACE, nezavisni prediktori bili su hiperglikemija pri prijemu i preproceduralni TIMI protok 0.
4. Za predikciju 30-dnevnog NACE, nezavisni prediktori bili su starost >75 godina, LVEF <40% i preproceduralni TIMI protok 0.
5. Bolesnici sa višim vrednostima RISK-PCI skora imali su veću učestalost 30-dnevnih MACE i NACE događaja.
6. Kategorija veoma visokog rizika (RISK-PCI skor ≥ 7) bila je povezana sa najvećom verovatnoćom nastanka i MACE i NACE događaja.
7. RISK-PCI skor pokazao je uporedivu diskriminacionu sposobnost sa GRACE skorom u predikciji 30-dnevnih neželjenih događaja kod bolesnika sa NSTEMI.
8. Dodavanje troponina u originalni RISK-PCI skor nije značajno unapredilo predikciju 30-dnevnog MACE, ali je poboljšalo prediktivnu sposobnost modela za 30-dnevni NACE.
9. RISK-PCI skor predstavlja potencijalno koristan alat za ranu stratifikaciju rizika kod bolesnika sa NSTEMI nakon PCI.
10. Za konačnu potvrdu dobijenih nalaza neophodna je dalja eksterna validacija RISK-PCI skora u većim multicentričnim kohortama.

7. LITERATURA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44(38):3720-3826.
2. Borzanović M, Stožinić S. Akutni koronarni sindrom – dijagnoza, procena rizika i lečenje (osnovni principi). *MD-Medical Data*. 2013;5(3):279–296.
3. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–1367.
4. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862.
5. 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.
6. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2002; 360(9335):743-51.
7. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3056-3065.
8. Nguyen TM, Melichova D, Aabel EW, Lie ØH, Klæboe LG, Grenne B, et al. Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome-A Prospective 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Med*. 2023;12(20):6598.
9. Cohen M. Long-term outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):464-74.
10. Amin LZ, Amin HZ, Nasution SA, Panggabean M, Shatri H. The New Mayo Clinic Risk Score Characteristics in Acute Coronary Syndrome in Patients Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Tehran Heart Cent*. 2017;12(4):149-154.
11. Jha A, Patel P, Krishnan AM, Sherif AA, Mishra AK, Mohamed A, et al. Burden and predictors of thirty-day readmission in patients with NSTEMI: a retrospective analysis of the 2020 NRD database. *Coron Artery Dis*. 2025;36(1):45-50.

12. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions, position paper by the working group on thrombosis of the ESC. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-1864.
13. Bates ER. Net Adverse Clinical Events With Antiplatelet Therapy in Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2020;324(16):1613–1615.
14. Mrdović I, Savić L, Krljanac G, Asanin M, Perunicic J, Lasica R, et al. Predicting 30-day major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention. The RISK-PCI score. *International Journal of Cardiology*. 2013;162(3):220–227.
15. Bjarnadóttir S, Aspelund T, Gudmundsson EF, Gudnason V, Andersen K. Why have temporal trends in STEMI and NSTEMI incidence and short-term mortality changed in recent years? A nationwide 35-year cohort study in Iceland. *BMJ Open*. 2025;15(3):e087815.
16. Lucà F, Andreotti F, Rao CM, Pelaggi G, Nucara M, Ammendolea C, Pezzi L, Ingianni N, Murrone A, Del Sindaco D, et al. Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients: How to Tackle Them? *Journal of Clinical Medicine*. 2024; 13(19):5935.
17. Wu J, Hua Y, Ge Y, Chen K, Chen S, Yang J, Yuan H. Clinical performance validation and four diagnostic strategy assessments of high-sensitivity troponin I assays. *Sci Rep*. 2025;15(1):14442.
18. D’Souza M, Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Larsen TB, et al. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am. J. Med*. 2015;128(8):852–860.
19. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur. Heart J*. 2012;33(18):2252–2257.
20. Nadarajah R, Ludman P, Laroche C, Appelman Y, Brugaletta S, Budaj A, et al. Sex-specific presentation, care, and clinical events in individuals admitted with NSTEMI: the ACVC-EAPCI EORP NSTEMI registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(1):36-45.
21. Cho KH, Oh S, Lim Y, Ahn JH, Lee SH, Hyun DY, et al; Korea Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR)-National Institutes of Health (NIH) Investigators. Time-Point Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction: One Step for Personalized Medicine. *Am J Cardiol*. 2025;236:64-71.
22. Roston TM, Aghanya V, Savu A, Fordyce CB, Lawler PR, Jentzer J, et al. Premature Acute Myocardial Infarction Treated With Invasive Revascularization: Comparing STEMI With NSTEMI in a Population-Based Study of Young Patients. *Can J Cardiol*. 2024;40(11):2079-2088.
23. Gouda P, Savu A, Bainey KR, Kaul P, Welsh RC. Long-term risk of death and recurrent cardiovascular events following acute coronary syndromes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254008.

24. Park HW, Yoon CH, Kang SH, Choi DJ, Kim HS, Cho MC, et al. Early- and late-term clinical outcome and their predictors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;169(4):254-61.
25. Yan F, Zhang Y, Pan Y, Li S, Yang M, Wang Y, et al. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST-elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci.* 2023;28:17.
26. Zhai Y, Shang H, Li Y, Zhang N, Zhang J, Wu S. A Systematic Review of risk factors for major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease who underwent percutaneous coronary intervention. *Front Physiol.* 2025;16:1514585.
27. Anghel L, Tudurachi B-S, Tudurachi A, Zăvoi A, Clement A, ROUNGOS A, et al. Patient-Related Factors Predicting Stent Thrombosis in Percutaneous Coronary Interventions. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(23):7367.
28. Dhakal D, Lokendra K, Lin-Lin J. Diagnosis and management of acute myocardial infarction: An overview. *Vascular Investigation and Therapy.* 2019;2(4):98-104.
29. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H, et al. Atherosclerosis: process, indications, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-946.
30. Ostojić M, Kanjuh V, Beleslin B. *Kardiologija.* 1. izd. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011.
31. Reiner Ž. Ateroskleroza. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, urednici. *Interna medicina.* 4., promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 568-573.
32. Ma L, Sun W, Li J, Wang H, Ding Z, He Q, et al. Regulation of platelet activation and thrombus formation in acute non-ST segment elevation myocardial infarction: Role of Beclin1. *Clin Transl Sci.* 2024;17(5):e13823.
33. Yunoki K, Naruko T, Sugioka K, Inaba M, Itoh A, Haze K, et al. Thrombus aspiration therapy and coronary thrombus components in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(6):524-37.
34. He Q, Yu H, Li J, Song H, Cui L, Ma L, et al. Optical coherence tomography analysis of lesion characteristics and thrombus types in non ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2024;40(7):1401-1411.
35. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(21):2004–2013.
36. Mayranpaa MI, Heikkila HM, Lindstedt KA, Walls AF, Kovanen PT. Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: Implications for plaque erosion. *Coron Artery Dis.* 2006;17:611 – 621.
37. Virmani R, Burke AP, Farb A. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost.* 1999;82(Suppl 1):1-3.
38. Braunwald E. Myocardial ischemia and infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 1087–1140.

39. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891–e908.
40. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
41. Chen PF, Tang L, Pei JY, Yi JL, Xing ZH, Fang ZF, et al. Prognostic value of admission electrocardiographic findings in non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2020;43(6):574-580.
42. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, et al. One-hour rule-out and rule-in of 101 acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin t. *Arch Intern Med*. 2012;172:1211 – 18.
43. Yurttas T, Hidvegi R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J. Clin. Med*. 2020;9(2):351.
44. Haizler A, Loutati R, Taha L, Karmi M, Deeb D, Manassra M, et al. Kinetics of High-Sensitive Cardiac Troponin I in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(18):2390.
45. Lin Z, Lim SH, Chua SJT, Tai ES, Chan YH, Richards AM. High-sensitivity troponin T and long-term adverse cardiac events among patients presenting with suspected acute coronary syndrome in Singapore. *Singapore Med J*. 2019;60(8):418-426.
46. Fox KA. Management of acute coronary syndromes: an update. *Heart*. 2004;90(6):698-706.
47. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, de Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS, et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*. 2007;53:1800–1807.
48. Mitsis A, Sokratous S, Karmioti G, Kyriakou M, Drakomathioulakis M, Myrianthefs MM, et al. The Role of C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction: Unmasking Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Insights. *J Clin Med*. 2025;14(13):4795.
49. Lin X, Fan Q, Li Q, Bo X, Chen S, Wu X. Inflammatory markers guide early risk stratification and prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2025;15(1):30423.
50. Lucci C, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, Milazzo V, De Metrio M, et al. Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):183.
51. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-21.

52. Ozbaltan OC, Cakmak S, Sogut O, Az A, Ogur H. Predictive value of NT-proBNP for major adverse cardiovascular events within a 6-month period in patients with acute coronary syndrome. *Ir J Med Sci.* 2025;194(1):71-77.
53. Kim CH, Lee SH, Kim HK, Kim MC, Kim JH, Hong YJ, et al. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ J.* 2024;88(8):1237-1245.
54. Khan SQ, Narayan H, NG KH, Dhillon OS, Kelly D, Quinn P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clin Sci.* 2009;117:31–39.
55. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111(23):3078-86.
56. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(10):1761-8.
57. Møller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in acute myocardial infarction: prognostic implications. *Circulation.* 2003;107(5):708–714.
58. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ.* 2006;333(7578):1091.
59. Siddiqui AJ, Holzmann MJ. Association between reduced left ventricular ejection fraction following non-ST-segment elevation myocardial infarction and long-term mortality in patients of advanced age. *Int J Cardiol.* 2019;296:15-20.
60. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes: moving toward a multimarker strategy. *Circulation.* 2003;108(3):250–252.
61. Yan B, Wang Z, Liu Z. Combined point-of-care biomarkers for risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1711275.
62. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108(3):275-81.
63. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA.* 2004;291(22):2727-33.

64. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005; 26: 865 - 72.
65. Ciambrone G, Higa CC, Gambarte J, Novo F, Nogueira I, Borraçchi RA. Continuous monitoring of coronary care mortality using the Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE) score. *Crit Pathw Cardiol*. 2020;19(3):126 - 130.
66. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-842.
67. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction?: A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS ONE*. 2009; 4 (11): e7947.
68. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
69. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al. Risk scores for risk stratification in acute coronary syndromes: useful but simpler is not necessarily better. *Eur Heart J*. 2007;28:1072–1078.
70. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, *et al*. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31(22):2755–2764.
71. Lee CH, Tan M, Yan AT, et al. Use of cardiac catheterization for non-ST segment elevation acute coronary syndromes according to initial risk: reasons why physicians choose not to refer their patients. *Arch Intern Med*. 2008;168:291-296.
72. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14):1416-24.
73. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(22):2435-45.
74. Baumann AAW, Tavella R, Air TM, Mishra A, Montarello NJ, Arstall M, et al. Prevalence and real-world management of NSTEMI with multivessel disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(1):1-11.
75. Omerovic E, Råmunddal T, Petursson P, Angerås O, Rawshani A, Jha S, et al. Percutaneous vs. surgical revascularization of non-ST-segment elevation myocardial infarction with multivessel disease: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2025;46(6):518-531.

76. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):701-7.
77. Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, et al. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):1.
78. Nedkoff L, Briffa T, Murray K, Gaw J, Yates A, Sanfilippo FM, Nicholls SJ. Risk of early recurrence and mortality in high-risk myocardial infarction patients: A population-based linked data study. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;17:200185.
79. Sreenivasan J, Abu-Haniyeh A, Hooda U, Khan MS, Aronow WS, Michos ED, et al. Rate, causes, and predictors of 90-day readmissions and the association with index hospitalization coronary revascularization following non-ST elevation myocardial infarction in the United States. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;98(1):12-21.
80. Desperak P, Hawranek M, Gąsior P, Desperak A, Lekston A, Gąsior M. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol J*. 2019;26(2):157-168.
81. Mohamed MO, Polad J, Hildick-Smith D, Bizeau O, Baisebenov RK, Roffi M, et al. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry. *EuroIntervention*. 2020;16(7):603-612.
82. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schömig A, Kastrati A. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):512-7.
83. Kim DW, Her SH, Park MW, Cho JS, Kim TS, Kang H, et al. Impact of postprocedural TIMI flow on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: five-year follow-up results from the COREA-AMI registry. *Int Heart J*. 2017;58:674–685.
84. Karwowski J, Poloński L, Gierlotka M, Gąsior M, Bęćkowski M, Kowalik I, et al. Post-procedural TIMI flow grade 2 is not associated with improved prognosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary revascularization (PL-ACS registry). *Cardiol J*. 2016;23:402–410.
85. Ndrepepa G, Braun S, Cassese S, Mayer K, Lohaus R, Lahmann AL, et al. Prognostic Value of High-sensitivity Troponin T After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(8):746-53.
86. Kragelund C, Grønning B, Køber L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2005;352(7):666-75.
87. Mohebi R, McCarthy CP, Gaggin HK, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Inflammatory biomarkers and risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Am Heart J*. 2022 Oct;252:51-59.

88. Romeo FJ, Golino M, Morello M, Di Muro FM, Moroni F, Del Buono MG, et al. Residual inflammatory risk and clinical outcomes after contemporary percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2026;16(1):8584
89. Abu-Assi E, Ferreira-González I, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, Heras M, et al. "Do GRACE (Global Registry of Acute Coronary events) risk scores still maintain their performance for predicting mortality in the era of contemporary management of acute coronary syndromes?". *Am Heart J.* 2010;160(5):826-834.
90. 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.
91. Kumar D, Saghir T, Zahid M, Ashok A, Kumar M, Ali Shah A, Shahid I, Ali S, Haque A, Karim M. Validity of TIMI Score for Predicting 14-Day Mortality of Non-ST Elevation Myocardial Infarction Patients. *Cureus.* 2021;13(1):e12518.
92. Numasawa Y, Kohsaka S, Miyata H, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, et al. Use of thrombolysis in myocardial infarction risk score to predict bleeding complications in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Interv Ther.* 2013;28(3):242-9.
93. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, Salarifar M, Poorhosseini H, Nematipour E. The SYNTAX Score Can Predict Major Adverse Cardiac Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Views.* 2014;15(4):99-105.
94. Bauer D, Toušek P. Risk Stratification of Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(19):4574.
95. Chen X, Wu H, Li L, Zhao X, Zhang C, Wang WE. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive adverse cardiovascular outcomes in patients with NSTEMI and multivessel disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):568.
96. Sofidis G, Otountzidis N, Stalikas N, Karagiannidis E, Papazoglou AS, Moysidis DV, et al. Association of GRACE Risk Score with Coronary Artery Disease Complexity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J.Clin.Med.* 2021; 10(10):2210.
97. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. 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.
98. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360(4):354-62.
99. Kwok CS, Rao SV, Myint PK, Keavney B, Nolan J, Ludman PF, et al. Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2014;1:e000021.

100. Chhatriwalla AK, Amin AP, Kennedy KF, House JA, Cohen DJ, Rao SV, Messenger JC, Marso SP. Association between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2013;309(10):1022-9.
101. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, et al. 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.
102. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, et al. 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.
103. Galli M, Laborante R, Andreotti F, Vergallo R, Montone RA, Iaconelli A, et al. Bleeding Complications in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(8):286.
104. Kosowski M, Kocjan M, Mazurkiewicz M, Gamrot-Wrzoł M, Ryl S, Nowakowski K, et al. Bleeding Complications of Anticoagulation Therapy Used in the Treatment of Acute Coronary Syndromes-Review of the Literature. *J Clin Med*. 2025 May 13;14(10):3391.
105. Schoos M, Power D, Baber U, Sartori S, Claessen B, Camaj A, et al. Patterns and Impact of Dual Antiplatelet Cessation on Cardiovascular Risk After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2019;123(5):709-716.
106. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):547-53.
107. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):132-9.
108. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30(12):1457-66.
109. Park MW. Balancing Between Ischemic and Bleeding Risk in PCI Patients With 'Bi-Risk'. *Korean Circ J*. 2022 Apr;52(4):338-340.
110. Muste SR, Bustea C, Babes EE, Muste FA, Bungau GS, Tit DM, Tarce AG, Radu AF. Complete Revascularization in NSTEMI-ACS and Multivessel Disease: Clinical Outcomes and Prognostic Implications. *Life (Basel)*. 2025;15(8):1299.
111. Rao C, Zhong Q, Li Z, Fu L, Liu W, Qin W, et al. Impact of Complete Revascularization Strategies on the Clinical Outcomes of Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial

- Infarction and Multivessel Disease: Multicentre Real-World Evidence From China. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2025;106(2):1342-1357.
112. Lo YS, Lesch M, Kaplan K. Postinfarction angina. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987;30(2):111-38.
 113. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Glob Heart*. 2018;13(4):305-338.
 114. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.
 115. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344-51.
 116. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
 117. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, 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.
 118. 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.
 119. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
 120. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
 121. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968; 405: 5-37.
 122. Masic D, Smajlovic J, Loncar D, Avdic S, Avdagic M, Smajic E, et al. Risk Factors in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mater Sociomed*. 2020;32(3):224-226.
 123. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Association of age and gender with risk for non-ST-elevation myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(8):1003-8.
 124. Díez-Villanueva P, Méndez CJ, Alfonso F. Non-ST elevation acute coronary syndrome in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2020;17(1):9-15.
 125. Nadarajah R, Ludman P, Laroche C, Appelman Y, Brugaletta S, Budaj A, et al. Presentation, care, coronary intervention and outcomes of patients with NSTEMI according to age: insights from the international prospective ACVC-EAPCI EORP NSTEMI registry. *Age Ageing*. 2024;53(8):afae179.

126. [Treat-Ageing Registry] POPular AGE Investigators. *Treatment and prognosis of elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) according to age: POPular AGE registry data*. Eur Heart J Suppl. 2022;43(Suppl_2):ehac544.2541.
127. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, Dangas GD, Clayton T, Claessen BE, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomaX to reduced clinical events), ACUTITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(6):654-64.
128. Yun KH, Shin IS, Shin SN, Choi JH, Kim SH, Rhee SJ, et al. Effect of previous statin therapy in patients with acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention. Korean Circ J. 2011;41(8):458-63.
129. Kelly TL, Gilpin E, Ahnve S, Henning H, Ross J Jr. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. Am Heart J. 1985;110:535–541.
130. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The "smoker's paradox" in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. BMC Med. 2011; 9: 97.
131. Sia CH, Ko J, Zheng H, Ho AF, Foo D, Foo LL, et al. Association between smoking status and outcomes in myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. Sci Rep. 2021;11(1):6466.
132. Dobrowolski MK, Kowalik I, Jaworski K, Farkowski M, Dąbrowski R. Atrial fibrillation in non-ST-elevation myocardial infarction patients - worse clinical presentation and adverse long term prognosis. Pol Merkur Lekarski. 2025;53(1):26-33.
133. Wang Y, Wang J, Shu Y, Xin Y, Yang Y. The impact of atrial fibrillation type on clinical outcomes and antithrombotic therapy at discharge in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: a real-world study. BMC Cardiovasc Disord. 2025 Aug 2;25(1):570.
134. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126(10):1185-93.
135. Lan W, He B, Hu S. Admission heart rate and in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a contemporary analysis of the MIMIC-III cohort. BMC Cardiovasc Disord. 2025;25(1):484.
136. Pei J, Wang X, Xing Z, Chen P, Su W, Deng S, Hu X. Association between admission systolic blood pressure and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. PLoS One. 2020;15(6):e0234935.

137. El-Menyar A, Zubaid M, AlMahmeed W, Sulaiman K, AlNabti A, Singh R, Al Suwaidi J. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):97-103.
138. Milasinovic D, Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, et al. Three-Year Impact of Immediate Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the RIDDLE-NSTEMI Study). *Am J Cardiol*. 2018;122(1):54-60.
139. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):478-85.
140. Napan S, Kashinath RC, Kadri S, Orig MN, Khadra S. Prognostic significance of preprocedural troponin-I in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2010;21(5):261-5.
141. Skeik N, Patel DC. A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions. *Int J Angiol*. 2007;16(2):53-8.
142. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(10):1185-93.
143. Kersten S, Sigal A, Rivero M, Meza M, Perea J, Feder J, et al. Comparative predictive value of troponin I and troponin T for in-hospital ischemic and bleeding events in acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2025;46(Suppl 1):ehaf784.1679.
144. Wester A, Attar R, Mohammad MA, Andell P, Hofmann R, Jensen J, et al. Impact of Baseline Anemia in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Prespecified Analysis From the VALIDATE-SWEDEHEART Trial. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16):e012741.
145. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M, Bartolini C, Verdecchia P. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(6):412-24.
146. Hao Y, Lu Q, Li T, et al. Admission hyperglycemia is associated with increased short- and long-term adverse outcomes in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:90.
147. Li X, Zhou Y, Chen Y, et al. Admission hyperglycemia and short-term outcomes in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;201:110720.
148. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, et al. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108959.

149. Khalfallah M, Maria DA, Allaithy A. Impact of Stress Hyperglycemia on No-Reflow Phenomenon in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Glob Heart*. 2022;17(1):23.
150. Ferreira JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123(7):798-813.
151. Zhang C, Liu J, Liu W, Liu H, Sun P, Fang Y, et al. Relative Hyperglycemia and In-Hospital Bleeding Across Glycemic Status in Patients on High-Intensity Antithrombotic Therapy. *Circ J*. 2025;89(8):1228-1237.
152. Januszek R, Bujak K, Kasprzycki K, et al. Prognosis of patients with renal failure one year following non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Hellenic J Cardiol*. 2024;76:48-57.
153. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(9):1002-8
154. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24(20):1815-23.
155. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*. 2006;(100):S11–5.
156. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3368–70.
157. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol*. 2004;24(5):469–73.
158. Ho SJ, Gemmell R, Brighton TA. Platelet function testing in uraemic patients. *Hematology*. 2008;13(1):49-58.
159. Jubelirer SJ. Hemostatic abnormalities in renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1985;5(5):219-25.
160. Ikebe S, Ishii M, Otsuka Y, et al; CLIDAS research group. Impact of heart failure severity and major bleeding events after percutaneous coronary intervention on subsequent major adverse cardiac events. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200193
161. Iyer M, Shah R, Zheng W, Ziada KM, Khot U, Krishnaswamy A, Kapadia SR, Reed GW. Aetiology and predictors of major bleeding events in patients with heart failure with reduced ejection fraction undergoing percutaneous coronary intervention. *Open Heart*. 2024;11(1):e002572.
162. Drera A, Rodella L, Brangi E, Riccardi M, Vizzardi E. Endothelial Dysfunction in Heart Failure: What Is Its Role? *J Clin Med*. 2024;13(9):2534.

163. Hung CS, Chen YH, Huang CC, Lin MS, Yeh CF, Li HY, Kao HL. Prevalence and outcome of patients with non-ST segment elevation myocardial infarction with occluded "culprit" artery - a systemic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):34.
164. Popovic B, Ducrocq G, Elbez Y, Bode C, Mehta SR, Pollack CV, et al; TAO investigators. Clinical Significance of Culprit Vessel Occlusion in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*. 2023;188:95-101.
165. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, Mallipedi V, Pandey A, Bhatt DL. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3082-3089.
166. Baumann AAW, Mishra A, Worthley MI, Nelson AJ, Psaltis PJ. Management of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a complex path to precision medicine. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320938527.
167. Janardhanan R, Kenchaiah S, Velazquez EJ, Park Y, McMurray JJ, Weaver WD, et al; VALIANT Investigators. Extent of coronary artery disease as a predictor of outcomes in acute myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *Am Heart J*. 2006;152(1):183-9.
168. Mariani M, Mariani G, De Servi S. Efficacy and safety of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of TRITON-TIMI 38 trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(1):17-23.
169. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al; PLATO Investigators; Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1045-57.
170. Madhavan MV, G  n  reux P, Palmerini T, Caixeta A, Xu K, McAndrew TC, et al. The association between the extent of coronary artery disease and major bleeding events after percutaneous coronary intervention: from the ACUITY trial. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(4):203-11.
171. Nakamura K, Matsuzawa Y, Honda S, Nishihira K, Kojima S, Takahashi J, et al. Bleeding risk and cardiovascular outcomes in acute myocardial infarction patients with multivessel disease: a post-hoc analysis of the Japan AMI registry. *Eur Heart J*. 2025;46(Suppl 1):ehaf784.1923.
172. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A, Cristea E, Lansky A, Mehran R, et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(24):2389-97.
173. Sweis RN, Jivan A, Howlett JG. MSD Manual Professional Edition. Medications for acute coronary syndromes. Available from: MSD Manuals. 2025.
174. Do  an C, Bayram Z,   ap M,   zkalaycı F, Unkun T, Erdo  an E, et al. Comparison of 30-Day MACE between Immediate versus Staged Complete Revascularization in Acute Myocardial

- Infarction with Multivessel Disease, and the Effect of Coronary Lesion Complexity. *Medicina* (Kaunas). 2019;55(2):51.
175. Aslam K, Iqbal E, Khan MS, Sajjad W, Khan FR, Adil M. *Short outcome in Patients with Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) after multi-vessel Percutaneous Intervention*. *J Health Rehabil Res*. 2023;3(2):1300–1304.
 176. Fath-Ordoubadi F, Spaepen E, El-Omar M, Fraser DG, Khan MA, Neyses L, et al. Outcomes in patients with acute and stable coronary syndromes; insights from the prospective NOBORI-2 study. *PLoS One*. 2014;9(2):e88577.
 177. Chang CC, Chichareon P, Modolo R, Takahashi K, Kogame N, Tomaniak M, et al. Association between post-percutaneous coronary intervention bivalirudin infusion and net adverse clinical events: a post hoc analysis of the GLOBAL LEADERS study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(1):22-30.
 178. Laudani C, Giacoppo D, Occhipinti G, Galli M, Greco A, Spagnolo M, et al. Aspirin or P2Y₁₂ Inhibitor Monotherapy After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2025;18(15):1848-1859.
 179. Kerr A, Williams MJ, White H, Grey C, Jiang Y, Nunn C. 30-day mortality after percutaneous coronary intervention in New Zealand public hospitals (ANZACS-QI 18). *N Z Med J*. 2017;130(1459):54-63.
 180. Sawano M, Kohsaka S, Ishii H, Numasawa Y, Yamaji K, Inohara T, et al. One-Year Outcome After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndrome - An Analysis of 20,042 Patients From a Japanese Nationwide Registry. *Circ J*. 2021;85(10):1756-1767.
 181. Constantinides SS, Osman F, Chit A, Halim M, Been M, Singh H, Glennon P, Fai Shiu M. A simple risk score for prediction of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) for non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTEACS). *EuroIntervention*. 2007;2(4):493-9.
 182. Kwok CS, Narain A, Pacha HM, Lo TS, Holroyd EW, Alraies MC, Nolan J, Mamas MA. Readmissions to Hospital After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Readmissions. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(3):375-391.
 183. Qanitha A, Alkatiri AH, Qalby N, Soraya GV, Alatsari MA, Larassaphira NP, et al. Determinants of stroke following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2025;57(1):2506481.
 184. Alkhouli M, Alqahtani F, Elsisy MF, Kawsara A, Alasnag M. Incidence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Following Percutaneous Coronary Interventions in Men Versus Women. *Am J Cardiol*. 2020;125(3):336-340.
 185. Przybysz-Zdunek B, Ploch M, Pluta W, Dada M, Opolski G. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2012;19(2):174-9.

186. De Luca L, Rosano GMC, Spoletini I. Post-percutaneous coronary intervention angina: From physiopathological mechanisms to individualized treatment. *Cardiol J*. 2022;29(5):850-857.
187. Esmonde S, Sharma D, Peace A. Antiplatelet agents in uncertain clinical scenarios-a bleeding nightmare. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(5):647-662.
188. Valle JA, Shetterly S, Maddox TM, Ho PM, Bradley SM, Sandhu A, Magid D, Tsai TT. Postdischarge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention and Subsequent Mortality and Myocardial Infarction: Insights From the HMO Research Network-Stent Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):10.
189. Jakimov T, Mrdović I, Filipović B, Zdravković M, Djoković A, Hinić S, Milić N, Filipović B. Comparison of RISK-PCI, GRACE, TIMI risk scores for prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome. *Croat Med J*. 2017;58(6):406-415.
190. Siasos G, Lazaros G, Oikonomou E, Zografos T, Athanasiou D, Vavuranakis M, et al. Different Prognostic Significance of Cardiac Troponin at Presentation and Peak Cardiac Troponin in Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiology*. 2016;134(4):384-8.
191. Loutati R, Perel N, Bruoha S, Taha L, Tabi M, Marmor D, et al. Troponin level at presentation as a prognostic factor among patients presenting with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2024;47(1):e24166.
192. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(22):2218–2261.
193. Klingenberg R, Aghlmandi S, Räber L, Gencer B, Nanchen D, Heg D, et al. Improved risk stratification of patients with acute coronary syndromes using a combination of hsTnT, NT-proBNP and hsCRP with the GRACE score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(2):129-138.
194. Georgiopoulos G, Kraler S, Mueller-Hennessen M, Delialis D, Mavraganis G, Sopova K, et al. Modification of the GRACE Risk Score for Risk Prediction in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA Cardiol*. 2023;8(10):946-956.

Publikovani radovi iz teze:

1. Stanojkovic A, Mrdovic I, Tosic I, Matic D, Savic L, Petrovic J, Cirkovic A, et al. Prognostic Value of the RISK-PCI Score in Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. J Clin Med. 2025;14(8):2727. doi: 10.3390/jcm14082727.
2. Stanojkovic A, Mrdovic I. Short-term risk stratification after percutaneous coronary intervention in non-ST segment elevation myocardial infarction. Medicinski podmladak. doi: 10.5937/mp80-61815.

Biografija autora

Ana Stanojković (devojačko prezime: Nikolić) rođena je 14. jula 1977. godine u Nišu. Osnovnu školu i Gimnaziju „Drakče Milovanović“, prirodno-matematički smer, završila je u Aleksincu. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu završila je 2005. godine sa prosečnom ocenom 9,16.

Pripravnički lekarski staž obavila je kao volonter u Zdravstvenom centru „Aleksinac“ i Kliničkom centru Niš tokom 2005. godine, nakon čega je položila državni stručni ispit.

Od avgusta 2006. godine zaposlena je u Zdravstvenom centru „Aleksinac“, najpre kao lekar opšte prakse, a potom kao lekar na specijalizaciji iz interne medicine.

Specijalizaciju iz interne medicine započela je u školskoj 2010/2011. godini na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit položila je u oktobru 2014. godine. Zaposlena je kao specijalista interne medicine na Internom odeljenju Zdravstvenog centra „Aleksinac“.

Specijalističke akademske studije iz kardiologije upisala je u školskoj 2012/2013. godini na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Završni specijalistički akademski rad pod nazivom „Predisponirajući činioci u nastanku infektivnog endokarditisa“ odbranila je u junu 2014. godine.

Doktorske akademske studije iz kardiologije upisala je u školskoj 2013/2014. godini na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pod mentorstvom prof. dr Igora Mrdovića.

Autor je jednog originalnog naučnog rada objavljenog u časopisu sa Journal Citation Reports (JCR) liste i jednog preglednog rada.

Član je Srpskog lekarskog društva. Aktivno se služi engleskim jezikom.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Ана Станојковић

Број индекса КА-08/13

Изјављујем

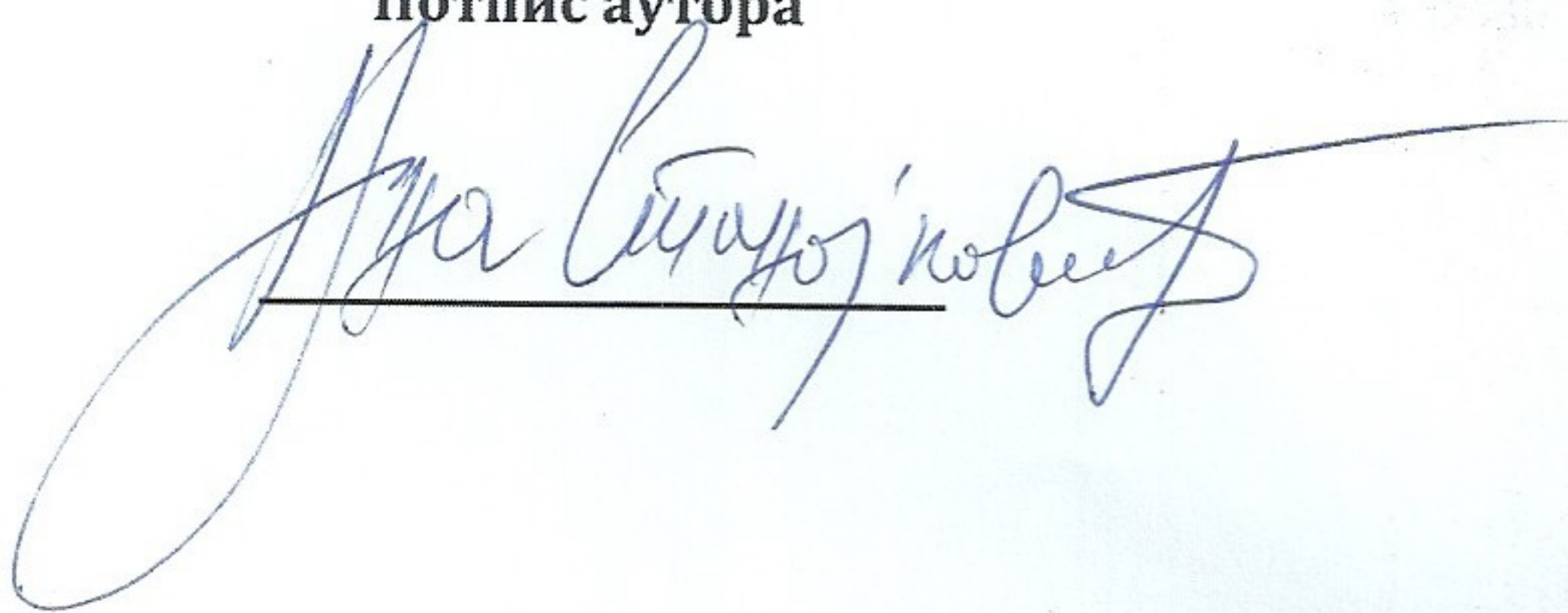
да је докторска дисертација под насловом

Примена RISK-PCI скорa код болесника са акутним инфарктом миокарда без
елевације СТ сегмента

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

Потпис аутора

У Београду, 05.03.2026.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Ana Stanojkovic', written over a horizontal line.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ана Станојковић

Број индекса КА-08/13

Студијски програм Кардиологија

Наслов рада Примена RISK-PCI скорa код болесника са акутним инфарктом миокарда без елевације СТ сегмента

Ментор Проф. Др Игор Мрдовић

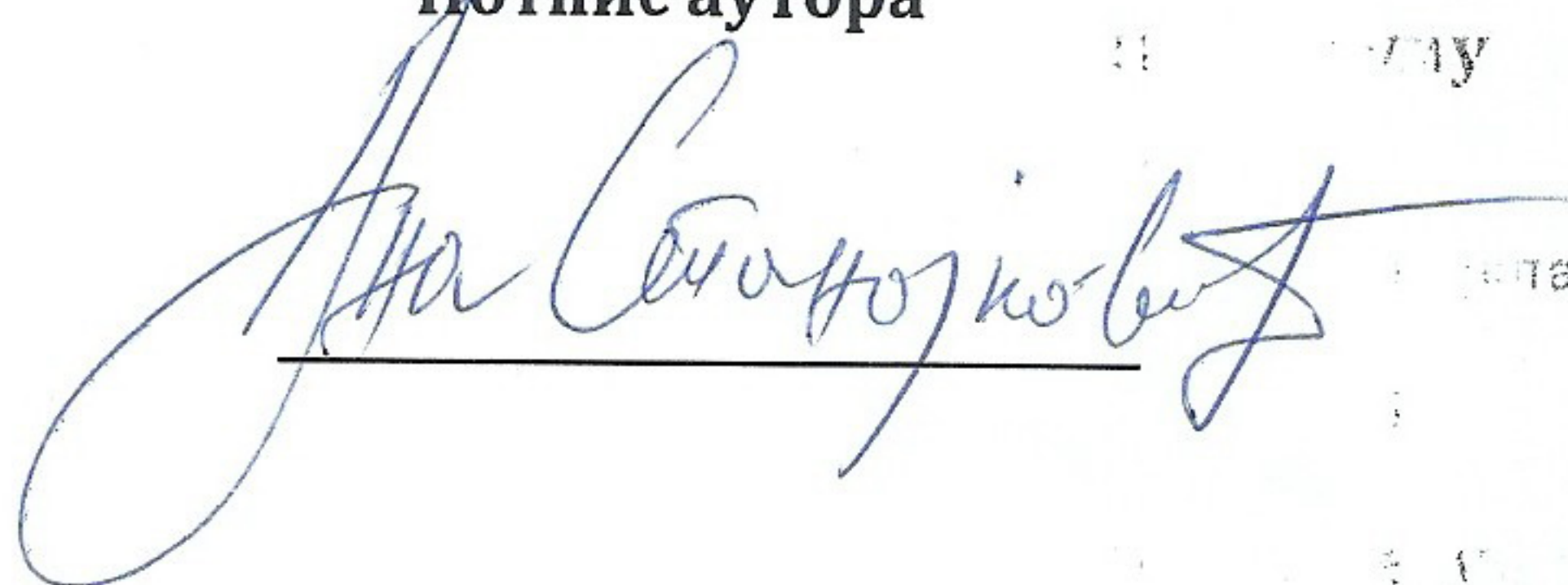
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива 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 аутора

У Београду, 05. 03. 2026.



Изјава о коришћењу

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

Примена RISK-PCI скорa код болесника са акутним инфарктом без елевације СТ сегмента

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 05.03.2026.

