



Procena ishemijskog i hemoragijskog rizika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Nebojša Krstić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Ružica Janković, Snežana Ćirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Teodora Stanojlović, Miomir Ranđelović, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević, Predrag Cvetković

Klinika za kardiovaskularne bolesti KC Niš

Sažetak

Akutni koronarni sindrom (ACS) predstavlja po život opasnu manifestaciju ateroskleroze uzorkovanu akutnom trombozom, usled ruptуре ili erozije aterosklerotskog plaka. Godišnja incidenca NSTEMI-ACS je veća u odnosu na incidencu STEMI, ali sa gotovo jednakim mortalitetom nakon 6 meseci. Tokom procesa postavljanja dijagnoze i diferencijalne dijagnoze, sprovodi se i stratifikacija rizika. Ona je jako korisna radi odluke o mestu lečenja, upotrebi GP IIb/IIIa inhibitora i invazivnoj strategiji lečenja. Visoko rizični bolesnici su kandidati za agresivnu anti-trombotičnu terapiju i invazivnu strategiju. Najčešće neishemijske komplikacije su hemoragijske komplikacije. Nekoliko definicija, koje uključuju kliničke aspekte krvarenja (lokalizaciju i uticaj na hemodinamiku) i/ili potrebu za transfuzijom, kao i vrednost smanjenja hemoglobina, u upotrebi su za procenu težine krvarenja. CRUSADE rizik skorom kvantifikuje se rizik od intra-hospitalnog velikog krvarenja tokom tretmana i time unapređuje procena bazalnog rizika za bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom bez ST segment elevacije. Faktori rizika za ishemijske i hemoragijske događaje se obično preklapaju, te su visoko rizični bolesnici na jednako visokom riziku od ishemijskih i hemoragijskih događaja.

Ključne reči akutni koronarni sindrom, stratifikacija rizika, hemoragijske komplikacije

Koronarna bolest je najčešći pojedinačni uzrok letalnog ishoda u celom svetu. Više od sedam miliona ljudi svake godine umre usled koronarne bolesti, što iznosi 12.8 % svih letalnih ishoda. Klinička prezentacija ishemijske bolesti srca je jako raznolika, te stoga diferencijacija akutnog koronarnog sindroma (ACS) predstavlja dijagnostički izazov.¹ Akutni koronarni sindrom zastupljen je u populaciji svih starosnih dobi, rasa i socioekonomskog statusa.²

Michael Davies i saradnici opisali su još pre 30 godina rupturu koronarnog ateromatoznog plaka kao osnovni patofiziološki mehanizam nastanka ACS.³ Erozijska ili ruptura aterosklerotskog plaka, sa različitim stepenom tromboze i distalne embolizacije i posledične miokardne hipoperfuzije, predstavljaju osnovu patofiziološkog mehanizma ovog entiteta.⁴

Prevalenca akutnog koronarnog sindroma bez ST segment elevacije (NSTEMI) određena je zahvaljujući brojnim registrima^{5,6}. Učestalost infarkta miokarda bez ST segment elevacije (NSTEMI) veća je od učestalosti infarkta miokarda sa ST segment elevacijom (STEMI).⁷

Iako je hospitalni mortalitet bolesnika sa NSTEMI manji u odnosu na bolesnike sa STEMI (5 vs 7 %), šestomesečni mortalitet je gotovo jednak (12 vs 13%)^{8,9,10}.

Tokom prethodnih 10 godina postalo je jasno da bolesnici sa ACS imaju različitu prognozu; puno napora je uloženo u definisanje kliničkih komponenti koje predviđaju nepovoljan odnosno smrtni ishod u bolnici ili tokom različitog perioda praćenja svakog pojedinačnog bolesnika. Skoring sistemi su napravljeni radi stratifikacije rizika bolesnika i u brojnim kliničkim ispitivanjima lekova i intervencija (koronarna angiografija i revaskularizacija), analizirani su efekti intervencije zavisno od stepena rizika grupe kojoj bolesnik pripada. Kliničke studije su pokazale da što je rizik veći utoliko je veća i potencijalna korist od primenjene intervencije. Ipak, sa povećanim brojem dostupnih lekova koji utiču na trombozu i tako smanjuju ishemijske događaje, povećava se učestalost hemoragijskih komplikacija koje predstavljaju važnu determinantu nepovoljnog ishoda. Tako ostaje dilema: da li se tokom lečenja treba primeniti koktel lekova koji pokazuje koristan efekat ili će korist biti izdanak potencijalno udruženih komplikacija?

Nisu svi bolesnici sa ACS izloženi jednakom kratkom ili dugoročnom kardiovaskularnom riziku. Procena apsolutnog individualnog rizika svakog pojedinačnog bolesnika je važna za izbor terapijske strategije. Terapija obično obuhvata anti-trombotičke lekove koji mogu

redukovati učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja, ali povećavaju i učestalost hemoragijskih komplikacija. Balans između tih opozitnih efekata terapije je povezan sa individualnim apsolutnim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja: što veći apsolutni kardiovaskularni rizik, veća je i potencijalna redukcija apsolutnog rizika adekvatnom farmakološkom ili invazivnom intervencijom.^{8,11}

Tokom procesa postavljanja dijagnoze i diferencijalne dijagnoze, neprestano se procenjuje rizik u cilju pravilnog sprovođenja terapijske strategije, ne samo na prijemu, već i tokom hospitalizacije i na otpustu. Bolesnici sa NSTEMI su na visokom riziku od ponovljenog infarkta miokarda (MI) i letalnog ishoda^{12,13}. Sa druge strane, visoko rizični bolesnici zahtevaju intenzivniju terapiju, te se paralelno procenjuje i rizik od hemoragijskih komplikacija.

Prognoza

U cilju što bolje stratifikacije rizika pristupa se proceni kliničke prezentacije, dijagnostičkim metodama i korišćenju rizik skorova.

Uz univerzalne kliničke markere rizika, kao što su starija životna dob, dijabetes, renalna insuficijencija i ostali komorbiditeti, inicijalna klinička prezentacija je visoko prediktivna za ranu prognozu ove grupe bolesnika. Simptomi u mirovanju kao i povećani broj ishemijskih epizoda značajno utiču na prognozu. Tahikardija, hipotenzija ili srčana insuficijencija na prijemu imaju loš prognostički značaj i zahtevaju brzi dijagnostički i terapijski algoritam^{14–16}. U populaciji bolesnika mlađe životne dobi neophodno je razmotriti upotrebu kokaina koji je povezan sa ekstenzivnim oštećenjem miokarda i visokom učestalošću komplikacija¹⁷.

EKG u miru je prvo dijagnostičko sredstvo u proceni bolesnika sa NSTEMI^{1–3}. Obavezan je snimak EKG-a unutar 10 minuta, nakon 6 i 24 h, tokom svake epizode ponavljanih bolova u grudima i pre otpusta. Devijacija ST segmenta i promene T talasa su indikatori nestabilne koronarne bolesti^{18,14}. Broj odvoda u kojima se registruje depresija ST segmenta i njena apsolutna vrednost ukazuju na opseg i težinu ishemije i korelišu sa prognozom^{4,8}. Depresija ST segmenta veća od 1mm udružena je sa rizikom od letalnog ishoda i MI tokom 1 godine od 11 %¹⁴. Depresija veća od 2 mm nosi šest puta veći rizik od letalnog ishoda¹⁹.

Elevacija ST segmenta > 0.1mV u aVR ukazuje sa velikom verovatnoćom na bolest glavnog stabla leve koronarne arterije ili trosudovnu kronarnu bolest i težu kliničku prognozu¹⁹. Kontinuirani monitoring promena ST segmenta nezavisno doprinosi proceni ukupnog rizika uz EKG promene u miru, vrednosti troponina i kliničku prezentaciju bolesnika^{20,21}.

Biohemijski markeri

Miokardna nekroza je udružena sa oslobađanjem strukturnih proteina i ostalih intracelularnih makromolekula u kardijalni intersticijum usled narušenog integriteta ćelijske membrane. Biomarkeri miokardne nekroze su kardijalni troponin I i T (cTnI and cTnT), CK, mioglobin, laktat dehidrogenaza i ostali markeri⁽²²⁾.

Troponin T i troponin I su najčešće korišćeni markeri miokardne nekroze pošto su specifičniji i senzitivniji od tradicionalnih kardiospecifičnih enzima. S obzirom na nisku senzitivnost preporučuje se ponavljano merenje vrednosti troponina nakon 6–9 h^{23,19}. Visoko senzitivni troponin test omogućava brzu procenu prognoze čak unutar 3 h. Ipak, vrednost troponina nije dovoljna za donošenje odluke kod ovih bolesnika, jer je intra-hospitalni mortalitet 12.7 % u troponin-negativnoj grupi bolesnika²⁴.

Prognostički značaj imaju i markeri inflamacije, naročito visoko senzitivni reaktivni protein C (hsCRP). Među troponin negativnim pacijentima povišen hsCRP prediktor je dugoročnog mortaliteta (šest meseci – 4 godine)^{4,8,25}, što je potvrdila i FRISC studija.

Povišene vrednosti natrijum-uretskih peptida (BNP ili NT-proBNP) ukazuju na 3–5 puta veći mortalitet u odnosu na normalne vrednosti²⁶. Oni su markeri dugoročne prognoze i imaju ograničenu vrednost u inicijalnoj proceni rizika i posledičnoj terapijskoj strategiji.

Povećanje nivoa BNP u akutnoj fazi NSTEMI-ACS može ukazati na težinu miokardnog oštećenja, pošto se on oslobađa iz komore kao odgovor na zidni stres i ishemijski. Time se objašnjava snažna korelacija između vrednosti BNP i mortaliteta nezavisno od ostalih faktora kao što su starosna dob, komorbiditeti, interventna strategija i ejskciona frakcija leve komore (EF).²⁷

Hiperglikemija na prijemu je takođe snažan prediktor mortaliteta i srčane insuficijencije, čak i kod bolesnika koji ne boluju od šećerne bolesti²⁸. Glikemija na tašte tokom prvih dana hospitalizacije je snažniji prediktor mortaliteta u odnosu na vrednosti glikemije na prijemu²⁹.

Na povišen rizik ukazuju i anemija, povećan broj leukocita i smanjen broj trombocita³⁰.

Markeri renalne funkcije

Narušena renalna funkcija je snažan nezavisni prediktor dugoročnog mortaliteta u ACS: dugoročni mortalitet eksponencijalno raste sa smanjenjem glomerularne filtracije (GFR/CrCl).²⁵

I pored rutinskih markera neki visoko rizični bolesnici ne mogu biti identifikovani. Otuda se ispituju novi markeri: markeri vaskularne inflamacije: mijeloperoksidaza, faktor rasta 15 i lipoprotein-udružena fosfolipaza A-2³¹; protein koji vezuje masne kiseline³², ishemijom-modifikovani albumin³³, kao i marker sistemskog stresa – kopeptin³⁴.

U nedavno objavljenoj multicentričnoj studiji, na 1967 bolesnika sa bolom u grudima unutar 6 h od početka bolova određivane su vrednosti kopeptina (C-terminalni kraj arginin vasopresin prekursor peptida) i visoko-senzitivnog troponina I (cTnI). Negativne vrednosti kopeptina i cTnI mogle su isključiti AMI kod 58 % bolesnika, sa negativnom prediktivnom vrednošću od 99.2 %. AMI koji nije otkriven na osnovu inicijalne vrednosti cTnI potvrđen je na osnovu vrednosti kopeptina od >14 pmol/L kod 23 (72 %) od 32 bolesnika. Kombinacija kopeptina i visoko-senzitivnog troponina može biti prihvatljiv pristup za isključivanje dijagnoze ACS kod bolesnika sa bolom u grudima.³⁵

Rizik skorovi

Različiti modeli procene rizika koriste različite parametre i nijedan nije jasno superioran, iako PURSUIT, GRACE i PREDICT pružaju bolju procenu rizika od letalnog ishoda u odnosu na TIMI skor. Između nekoliko rizik skorova koji predviđaju kratkoročni i dugoročni rizik od ishemijskih događaja, GRACE i TIMI skorovi su najzastupljeniji.

Bazirano na direktnoj komparaciji³⁶, GRACE rizik skor omogućava najtačniju stratifikaciju rizika na prijemu i na otpustu bolesnika, ali zbog kompleksnosti zahteva korišćenje softvera za izračunavanje. Uz dodatak biomarkera, ovom skoru se povećava diskriminativna snaga i poboljšava predviđanje dugoročnog rizika.³⁷

TIMI risk skor je znatno jednostavniji, ali i inferiorniji u smislu diskriminativne tačnosti³⁶, što je posledica odsustva kriterijuma kao što su Killip klasa, srčana frekvencija i vrednost sistolnog krvnog pritiska.

Hemoragijske komplikacije

Procena rizika je veoma važna u donošenju odluke o terapijskom tretmanu kroz stalnu re-evaluaciju rizika od ishemijskih i hemoragijskih komplikacija. Rizik od ishemijskih i hemoragijskih događaja se preklapa, s obzirom da su visoko rizični bolesnici i na povišenom riziku od hemoragijskih komplikacija. Izbor i doza antitrombotičnih i antikoagulantnih lekova je stožer, ne samo terapije, već i procene rizika od budućih ishemijskih i hemoragijskih komplikacija^{4,8}. Hemoragijske komplikacije povećavaju rizik od neželjenih događaja i brojni su faktori koji predviđaju rizik od krvarenja kao što su starija životna dob, ženski pol, renalna insuficijencija i anemija.

Renalna insuficijencija kao hemodinamska posledica krvarenja i potencijalni nepovoljni efekti transfuzije doprinose povećanom riziku. Krvarenje je pokretač protrombotičnog i proinflatarnog stanja. Glavna komponenta rizika je potreba za obustavom antitrombotične i antitrombotične terapije, što dovodi do povećanog rizika od ishemijskih događaja. S obzirom da su faktori rizika od ishemijskih i hemoragijskih događaja jednaki, visoko rizični bolesnici zahtevaju agresivniju terapiju i posledično su na visokom riziku od hemoragijskih komplikacija. Transfuzija takođe može biti povezana sa neželjenim događajima i povezana je sa rizikom od letalnog ishoda nakon 30 dana, te je treba izbegavati u slučaju blage anemije (Hct>25 %, Hg>8 g/dl)³⁸.

Razlika u bezbednosti antitrombotičke terapije pruža mogućnost za poboljšanje kliničkog ishoda vulnerabilnih pacijenata, posebno onih kod kojih je ishemijska protekcija neophodna. U kliničkoj praksi je česta upotreba većih doza antitrombotičkih lekova, naročito u populaciji pacijenata starije životne dobi. Najnovije ACC/AHA preporuke naglašavaju korist od invazivne strategije u populaciji starije životne dobi uprkos povećanom riziku od komplikacija.

Iako je udruženost između starosne dobi i krvarenja uslovljena smanjenim klirensom kreatinina, anemijom i polom, starija životna dob je nezavisni prediktor rizika od krvarenja. Antitrombotična strategija koja smanjuje rizik od krvarećih komplikacija je neohodna u optimizaciji bezbednosti tretmana starije populacije²⁶.

Tabela 1. Algoritam za određivanje rizika od velikog intra-hospitalnog krvarenja korišćenjem CRUSADE rizik skora

Prediktor	Skor
Bazalni hematokrit, %	
<31	9
31–33.9	7
34–36.9	3
37–39.9	2
≥40	0
Klirens kreatinina,* mL/min	
≤15	39
>15–30	35
>30–60	28
>60–90	17
>90–120	7
>120	0
Srčana frekvencija (bpm)	
≤70	0
71–80	1
81–90	3
91–100	6
101–110	8
111–120	10
≥121	11
Pol	
Muški	0
Ženski	8
Znaci CHF na prijemu	
Ne	0
Da	7
Prethodna vaskularna bolest [†]	
Ne	0
Da	6
Diabetes mellitus	
Ne	0
Da	6
Sistolni krvni pritisak, mm Hg	
≤90	10
91–100	8
101–120	5
121–180	1
181–200	3
≥201	5

CHF – kongestivna srčana insuficijencija.

*Klirens kreatinina određen Cockcroft-Gault formulom.

[†] Prethodna vaskularna bolest definisana kao podatak o perifernoj arterijskoj bolesti ili prethodni šlog.

CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines)^{39,40} rizik skor je proizašao iz velikog američkog nacionalnog registra, tj. prospektivne opservacione studije na preko 89,000 bolesnika sa ACS u cilju što efikasnije implementacije prepo-

ruka o lečenju i predviđanju rizika od krvarenja u populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom uz mogućnost izračunavanja rizika od velikih hemoragijskih komplikacija za svakog pojedinačnog bolesnika (tabela 1). Program za izračunavanje rizika je dostupan u elektronskom formatu i obuhvata bazalne parametre kao što su hematokrit, GFR, srčana frekvenca, sistolni krvni pritisak, prethodno vaskularno oboljenje, dijabetes, znake srčane insuficijencije i pol⁴¹. Na osnovu unetih podataka program izračunava vrednost CRUSADE rizik skora od intra-hospitalnog krvarenja omogućavajući individualni pristup tretmanu ovih bolesnika (tabela 2). Ovaj rizik skor ima veliku tačnost u predviđanju krvarenja. Izračunavanje ne obuhvata i starosnu dob, mada su godine činilac formule za kalkulaciju klirensa kreatinina⁴².

Drugi rizik skor je proistekao iz velikog registra od 17421 bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy – ACUITY) i HORIZONS (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) studije⁴³. Identifikovano je šest nezavisnih prediktora (ženski pol, starija životna dob, povišene vrednosti kreatinina u serumu, broj leukocita, anemija i NSTEMI ili STEMI) i parametar vezan za terapiju (heparin i inhibitor GP IIb/IIIa receptora). Ovim skorom se identifikuju bolesnici sa povećanim rizikom od krvarenja nevezanog za hiruršku revaskularizaciju i posledični 1-godišnji mortalitet, ali nije potvrđen nezavisnim ispitivanjem.

Oba ova skora su proizašla na osnovu analize bolesnika podvrgnutih invazivnoj proceduri uz korišćenje femoralnog pristupa, pri čemu bi radijalni pristup verovatno smanjio učestalost hemoragije.

Dugoročni rizik

Uz kratkoročne faktore rizika, brojni faktori su udruženi sa dugoročnom prognozom, ali se izdvajaju: komplikovani klinički tok, sistolna funkcija leve komore, stepen koronarne bolesti, revaskularizacija i rezidualna ishemija na ne-invazivnom testu.

Zaključak

Akutni koronarni sindrom obuhvata široki dijapazon kliničkih manifestacija sa različitim kratkoročnim i dugoročnim mortalitetom. U cilju pravovremene procene adekvatnog terapijskog tretmana i invazivne strategije, neophodna je rana stratifikacija rizika koja se kao dinamičan proces nastavlja i tokom lečenja. Paralelno sa procenom rizika od ishemijskih događaja, procenjuje se i rizik od krvarenja, s obzirom na to da hemoragijske komplikacije u velikoj meri pogoršavaju prognozu ionako visoko rizičnih bolesnika, a kod kojih se inače javljaju češće zbog primene agresivnije antitrombotične terapije. Upotrebom CRUSADE rizik skora moguće je na samom prijemu proceniti individualni rizik bolesnika od hemoragijskih komplikacija nezavisno od primenjene strategije tretmana (medikamentna i/ili invazivna strategija).

Literatura

1. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619
2. Peters RJG, Mehta S, Yusuf S. Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *BMJ* 2007; 334: 1265-1269.
3. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring—the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *British Heart Journal*. 1985; 53(4):363-373.
4. Cannon CP and Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In Braunwald, Zipes, Libby(Eds): *Heart Disease, Textbook of Cardiovascular Medicine* 8th ed. W.B. Saunder Company, 2008. Philadelphia, pp. 1319-1351.
5. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results form the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004; 90: 1004-1009.
6. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, et al. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24: 1189-1194.
7. David D. McManus, MD, FACC,a,c Joel Gore, MD, FACC,a Jorge Yarbetski, MD, MPH,c Frederick Spencer, MD,b Darleen Lessard, MS,c Robert J. Goldberg, PhDa. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction. *Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with ST and Non-ST-Segment Acute Myocardial Infarction*. *Am J Med*. Jan 2011; 124(1): 40–47.
8. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
9. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, et al for the OPERA Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J* 2007; 28: 1409-1417.
10. Bode C and Zirlik A. STEMI and NSTEMI: the dangerous brothers? *Eur Heart J* 2007; 28: 1403-1404.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndromes: a national clinical guideline. (93). Edinburgh: UK: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2007.
12. Wong C and White HD. Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2005; 26: 851-852.
13. Concalves P, Ferreira J, Aguiar C, Sebra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-872.
14. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper Ks, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-2353
15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*; 2000;284:835-842.
16. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS 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;333:1091.
17. Carrillo X, Curoso A, Muga R, Serra J, et al. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244-1250.
18. Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, et al. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-1204.
19. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PATAGON-A and GUSTO IIb investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64-71.

20. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observation from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 36) trial. *Am J Coll Cardiol* 2009;53:1411-1421.
21. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, et al. Recurrent ischemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events: meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001;22:1997-2006.
22. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-1562
23. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 20120;31:2197-2204.
24. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes; troponin alone is not enough. *AM J med* 2009;122:107-108.
25. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, 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: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275-281
26. Hamm WC. Bleeding management and pharmacological strategy in primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 24 (Suppl C): C9-C12.
27. García-Alvarez A, Regueiro A, Hernández J, Kasa G, et al. Additional value of B-type natriuretic peptide on discrimination of patients at risk for mortality after a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* published online 21 January 2014. DOI: 10.1177/2048872614520753.
28. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucosae during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013-1017.
29. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457-462.
30. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, et al. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNERGY trial. *J Gen Intern Med* 2008;23:310-316.
31. Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096-1102.
32. Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 20120;55:2590-2598.
33. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandart A, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *AM Heart J* 20120;159:570-576.
34. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60-68.
35. Hamm CW and Crea F. The Year in Cardiology 2013: acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2014;35: 349-352.
36. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *Eur Heart J* 2005;26:865-872.
37. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 20120;160:88-94.
38. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, Bertrand ME, et al. Advanced Age, Antithrombotic Strategy, and Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Results from ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1021-1030
39. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, 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;119:1873-1882.
40. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, et al; GRACE Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*. 2007; 116: 2793-2801.
41. Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J*. 2007; 28: 1936-1945.
42. Spivak JL. Anemia in the elderly: time for new blood in old vessels? *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2187-2189.
43. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, et al. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 20120;55:2556-2566.

Abstract

Evaluation of ischemic and hemorrhagic risk in patients with acute coronary syndrome

Sonja Šalinger Martinović, Milan Pavlović, Svetlana Apostolović, Lazar Todorović, Zoran Perišić, Miodrag Damjanović, Nebojša Krstić, Milan Živković, Emina Dimitrijević, Ružica Janković, Snežana Čirić Zdravković, Danijela Đorđević Radojković, Teodora Stanojlović, Miomir Randjelović, Tomislav Kostić, Nenad Božinović, Dragana Stanojević, Predrag Cvetković

Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Nis

Acute coronary syndrome (ACS) represent a life-threatening manifestation of atherosclerosis usually precipitated by acute thrombosis, induced by ruptured or eroded atherosclerotic plaque. Data suggest that the annual incidence of NSTEMI-ACS is higher than that of STEMI but with comparable mortality rate after 6 months. During the process of establishing diagnosis of ACS and excluding differential diagnoses, parallel process is risk stratification. An estimation of risk is useful in selection of the site of care, selection of therapy, especially platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and coronary revascularization. The high-risk patients are candidates for more aggressive antithrombotic therapy and invasive strategy. The most frequent non-ischaemic complications are bleeding complications. Several definitions, including clinical aspects of bleeding (location and impact on haemodynamics) and/or need for blood transfusion as well as magnitude of haemoglobin drop, are used to grade bleeding severity. The CRUSADE bleeding score quantifies risk for in-hospital major bleeding across all post-admission treatments, which enhances baseline risk assessment for NSTEMI care. The risk factors for bleeding and ischaemic events overlap considerably, with the result that patients at high risk of ischaemic events are also at high risk of bleeding complication.

Keywords: acute coronary syndrome, risk stratification, bleeding complications