

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ivica Bošnjak

PRIMJENA GALEKTINA-3 U PROCJENI
ZNAČAJNOSTI STABILNE KORONARNE
BOLESTI

Doktorski rad

Osijek, 2025.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Ivica Bošnjak

**PRIMJENA GALEKTINA-3 U PROCJENI
ZNAČAJNOSTI STABILNE KORONARNE
BOLESTI**

Doktorski rad

Osijek, 2025.

Doktorska disertacija ostvarena je na Zavodu za kardiovaskularne bolesti i intenzivno liječenje KBC-a Osijek

Mentor: prof. dr. sc. Ines Bilić-Ćurčić, dr. med.

Sumentor: doc. dr. sc. Hrvoje Roguljić, dr. med.

Rad ima 136 listova

Prijatelj ljubi u svako vrijeme,

a u nevolji i bratom postaje.

Mudre izreke 17:17

Zahvaljujem svojim mentorima, prvenstveno prof. dr. sc. Ines Bilić Ćurčić, koja me nesebično savjetovala i vodila kroz ovo, na trenutke se činilo beskrajno, putovanje.

Nadalje velika hvala mojem nekadašnjem specijalizantu, a sada sumentoru, doc. dr. sc. Hrvoju Roguljiću koji je uvijek bio tu kada je trebalo *uskočiti* tijekom rješavanja izazova na ovom putu.

Posebno zahvaljujem prijateljima prof. dr. sc. Darku Dukiću i njegovoj supruzi prof. dr. sc. Gordani Dukić bez čije statistike ovaj izlet možda ne bih nikad završio.

Zahvaljujem i dr. sc. Ines Šahinović – njezin entuzijazam i želja za pomoći, te dakako laboratorijske analize koje je učinila, čine ovu disertaciju onim što jest.

Na samom kraju zahvaljujem svojim najbližima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA	III
POPIS TABLICA	V
POPIS SLIKA	VII
1. UVOD	1
1.1. Koronarna bolesti	1
1.1.1. Simptomi i znakovi bolesti	2
1.1.2. Osnovni testovi	6
1.1.3. Klinička vjerojatnosti koronarne arterijske bolesti i pretest	7
1.1.4. Odabir pravog testa	9
1.1.5. Test opterećenjem uz elektrokardiogram	11
1.1.6. Neinvazivni testovi	12
1.1.7. Invazivni testovi	13
1.2. Medikamentozno liječenje	15
1.2.1. Antianginozna terapija	16
1.2.2. Antiagregacijska terapija	16
1.2.3. Kontrola dislipidemije	17
1.2.4. Revaskularizacija miokarda	18
1.3. Biljezi u kroničnom koronarnom sindromu	19
1.3.1. Visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP)	20
1.3.2. N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP)	21
1.3.3. Troponin (TnI)	22
1.3.4. Galektin-3	24
2. HIPOTEZA	31
3. CILJEVI I SVRHA ISTRAŽIVANJA	32
4. ISPITANICI I METODE	33
4.1. Ustroj studije	33
4.2. Statistička analiza	36
4.3. Analiza hs-CRP	37
4.4. Analiza Troponin I Loci	37
4.5. Analiza NT-proBNP	38
4.6. Analiza galektina-3	38
4.7. Invazivna kardiološka obrada	39

4.8. Syntax score	39
5. REZULTATI	43
5.1. hs-CRP	45
5.2. Troponin I Loci	52
5.3. NT-proBNP	55
5.4. Galektin-3	60
5.5. Coxova regresijska analiza	65
6. RASPRAVA	68
6.1. Povezanost hs-CRP-a i koronarne bolesi	71
6.2. Povezanost troponina I Loci i koronarne bolesi	75
6.3. Povezanost NT-proBNP-a i i koronarne bolesi	77
6.4. Povezanost galektina-3 i i koronarne bolesi	80
7. ZAKLJUČAK	91
8. SAŽETAK	95
9. SUMMARY	97
10. LITERATURA	99
11. ŽIVOTOPIS	129

KB	kardiovaskularna bolest
ACS	akutni koronarni sindrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i>)
CCS	kronični koronarni sindrom (engl. <i>chronic coronary syndrome</i>)
SZ	srčano zatajivanje
MI	infarkt miokarda
LV	lijevi ventrikul
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i>)
ABI	gležanj-brahijalni indeks (engl. <i>ankle brachial index</i>)
eGFR	glomerularna filtracija
EKG	elektrokardiogram
EFLK	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
PTP	predtest vjerojatnosti
CT	kompjutorizirana tomografija
ICA	invazivna koronarna angiografija
RCT	randomizirana klinička ispitivanja
MACE	veliki neželjeni kardiovaskularni događaji (engl. <i>major cardiovascular events</i>)
PCI	perkutana koronarna intervencija
CAB	gaortokoronarno premoštenje
OMT	optimalna medikalna terapija
BB	beta-adrenergički blokatori
CCB	blokatori kalcijских kanala (engl. <i>calcium channel blockers</i>)
ASK	acetilsalicilna kiselina
ADP	adenozin-difosfat
AF	atrijska fibrilacija
DOAK	direktni oralni antikoagulans
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
siRNA	mala interferirajuća RNA, engl. <i>small interfering RNA</i>
AIM	akutni infarkt miokarda
DES	lijekom obložen stent (engl. <i>drug eluting stent</i>)
hsCRP	visoko osjetljivi C-reaktivni protein
NT-proBNP	N-terminalni moždani natriuretski peptid
TnI	troponin I
Gal-3	galektin-3
HfrEF	srčano zatajivanje sa sniženom istisnom frakcijom lijeve klijetke

HFpEF	srčano zatajivanje s očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke
iNOS	engl. <i>inducible nitric oxide synthase</i>
Ss	Syntax score
iFR	engl. <i>instantaneous wave-free ratio</i>
FFR	engl. <i>fractional flow reserve</i>
dFR	engl. <i>diastolic hyperemia-free ratio</i>
rFR	engl. <i>resting full-cycle ratio</i>
IVUS	intravaskularni ultrazvuk (engl. <i>intravascular ultrasound</i>)
OCT	optička koherentna tomografija

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Klasifikacija klasičnih simptoma suspektih na anginu pectoris	4
Tablica 1.2. Preporuke za promjenu životnog stila	15
Tablica 4. <i>Flow chart</i> istraživanja	35
Tablica 5. Osnovne karakteristike ispitanika	44
Tablica 5.1. Vrijednost hs-CRP ispitivane i kontrolne skupine	46
Tablica 5.1A. hsCRP PCI skupine i kontrolne skupine	47
Tablica 5.1B. hs-CRP CABG skupine i kontrolne skupine	48
Tablica 5.1C. hsCRP jednožilna bolest (1VD) i kontrolne skupine	49
Tablica 5.1D. hsCRP dvožilna bolest (2VD) i kontrolne skupine	49
Tablica 5.1E. hs-CRP trožilna bolest (3VD) i kontrolne skupine	51
Tablica 5.1.1. Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije)	51
Tablica 5.2. Deskriptivna statistika analize troponina I Loci	52
Tablica 5.2.1. Distribucija vrijednosti troponina I Loci u ispitivanoj skupini	53
Tablica 5.2.2. Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije) troponina I Loci i Syntax scorea	54
Tablica 5.3. Deskriptivna statistika NT-proBNP – ispitivana i kontrolna skupina	55
Tablica 5.3A. t-test NT-proBNP PCI skupina u odnosu na kontrolnu skupinu	56
Tablica 5.3.1. NT-proBNP CABG skupina u odnosu na kontrolnu skupinu	57
Tablica 5.3.1A. Usporedba vrijednosti NT-proBNP CABG i kontrolna skupina	58
Tablica 5.3.2. Usporedbe vrijednosti NT-proBNP sa zahvaćenošću krvnih žila	59
Tablica 5.4. Vrijednosti Gal-3 unutar različitih podskupina ispitanika	61
Tablica 5.4A. Korelacijska analiza razine Gal-3 i Syntax scorea	62
Table 5.4B. Razlike razine Gal-3 skupina u odnosu na Syntax score I	62

Table 5.4C. Usporedba Gal-3 ispitivane skupine u odnosu na srednju vrijednost Syntax score I	63
Tablica 5.5.1. Rezultati Coxove regresijske analize	66
Tablica 5.5.2. Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije)	67
Tablica 5.4.3.	67

POPIS SLIKA

Slika 4. Koronarno stablo	41
Slika 5.1. Box and Whisker plot hs-CRP vrijednosti ispitivane i kontrolne skupine	45
Slika 5.1A. Box and Whisker plot hs-CRP PCI skupine i kontrolne skupine	46
Slika 5.1B. Box and Whisker plot hs-CRP CABG skupine i kontrolne skupine	47
Slika 5.1C. Box and Whisker plot hs-CRP jednožilna bolest (1VD) i kontrolne skupine ...	48
Slika 5.1D Box and Whisker plot hs-CRP dvožilna bolest (2VD) i kontrolne skupine	49
Slika 5.1E. Box and Whisker plot hs-CRP trožilna bolest (3VD) i kontrolne skupine	51
Slika 5.3. Box and Whisker plot NT-proBNP vrijednosti ispitivane i kontrolne skupine	56
Slika 5.3.1. Box and Whisker plot NT-proBNP PCI skupina vs. kontrolna skupina	57
Slika 5.3.1A. Box and Whisker plot NT-proBNP CABG skupina u odnosu na kontrolnu skupinu	58
Slika 5.3.2. Box and Whisker plot NT-proBNP i 3VD	59
Slika 5.4.1. Box and Whisker plot Gal-3 i zahvaćenost koronarnih arterija	63
Slika 5.4.1A. Box and Whisker plot Gal-3 s obzirom Syntax score risk	64
Slika 5.5. Coxova regresijska analiza	65

1. UVOD

1.1. Koronarna bolest

Nastanak koronarne bolesti (KB), bilo opstruktivne ili neopstruktivne, karakteriziran je stvaranjem aterosklerotskog plaka u stijenci krvne žile. Sam proces može biti atenuiran modifikacijom životnog stila, farmakološkom terapijom ili invazivnim medicinskim postupcima kojima dolazi do stabilizacije bolesti ili čak njezine regresije. Bolest može imati dugogodišnji stabilan period, ali do destabilizacije stanja može doći u bilo kojem trenutku, obično akutnim aterotrombotskim procesom koji slijedi nakon ruptуре ili erozije plaka. Bolest je kronična, najčešće progresivna i stoga ozbiljna, čak i u klinički naizgled tihim razdobljima. Dinamička priroda koronarne bolesti rezultira različitim kliničkim oblicima, koji se mogu kategorizirati kao akutni koronarni sindrom (ACS) ili kao kronični koronarni sindrom (CCS).

Najčešći klinički scenariji koji se susreću u bolesnika sa sumnjom ili potvrđenim CCS-om su:

- 1) bolesnici sa sumnjom na KB i „stabilnim” anginoznim simptomima i/ili dispneje
- 2) bolesnici s novonastalim srčanim zatajivanjem (SZ) ili disfunkcijom lijeve klijetke te sumnjom na KB
- 3) asimptomatski i simptomatski bolesnici sa stabiliziranim simptomima unutar godinu dana nakon ACS-a ili bolesnici s nedavnom revaskularizacijom
- 4) asimptomatski i simptomatski bolesnici > 1 godine nakon početne dijagnoze ili revaskularizacije

5) bolesnici s anginom i sumnjom na vazospastičnu ili mikrovaskularnu bolest

6) asimptomatski subjekti kod kojih je koronarna bolest otkrivena tijekom probira.

Svi ovi klinički scenariji klasificirani su kao CCS, ali uključuju različite rizike za buduće kardiovaskularne događaje [npr. smrt ili infarkt miokarda (MI)], a rizik se može mijenjati tijekom vremena. Razvoj ACS-a može akutno destabilizirati svaki od ovih kliničkih scenarija. Rizik se može povećati kao posljedica nedovoljno kontroliranih čimbenika kardiovaskularnog rizika, neoptimalnih promjena načina života i/ili medicinske terapije kao i neuspješne revaskularizacije. Alternativno, rizik se može smanjiti kao posljedica odgovarajuće sekundarne prevencije i uspješne revaskularizacije. Stoga je CCS definiran različitim evolucijskim fazama KB-a, isključujući situacije u kojima akutna tromboza koronarne arterije dominira kliničkom prezentacijom (1).

1.1.1. Simptomi i znakovi bolesti

Opći pristup početnoj dijagnostičkoj obradi bolesnika s anginom i sumnjom na opstruktivni KB uključuje nekoliko koraka. Prvi korak je procijeniti simptome i znakove, identificirati pacijente s mogućom nestabilnom anginom ili drugim oblicima ACS-a. U bolesnika bez nestabilne angine ili drugog oblika ACS-a, sljedeći korak je procjena općeg stanja i kvalitete života bolesnika. Procjenjuju se komorbiditeti koji bi potencijalno mogli utjecati na terapijske odluke i razmatraju se drugi potencijalni uzroci simptoma. Treći korak uključuje osnovno testiranje i procjenu funkcije lijevog ventrikula (LV). Nakon toga se procjenjuje klinička vjerojatnost opstruktivnog KB-a te se na temelju toga odabranim pacijentima nudi dijagnostičko testiranje kako bi se postavila dijagnoza KB-a. Nakon što se potvrdi dijagnoza opstruktivnog KB-a, odredit će se rizik događaja za pacijenta budući da ima velik utjecaj na naknadne terapijske odluke (1).

Pažljiva anamneza temelj je dijagnoze angine pektoris. Moguće je postići visok stupanj sigurnosti dijagnoze samo na temelju anamneze, iako su fizički pregled i objektivni testovi najčešće potrebni za potvrdu dijagnoze, isključivanje diferencijalnih dijagnoza i procjenu ozbiljnosti osnovne bolesti. Anamneza treba uključivati sve manifestacije kardiovaskularnih bolesti kao i čimbenike rizika (tj. obiteljsku anamnezu KB-a, dislipidemiju, dijabetes, hipertenziju, pušenje i druge čimbenike načina života).

Karakteristike nelagode povezane s ishemijom miokarda (angina pektoris) mogu se podijeliti u četiri kategorije: mjesto, karakter, trajanje i odnos s naporom te drugi čimbenici koji pogoršavaju ili olakšavaju. Nelagoda uzrokovana ishemijom miokarda obično se nalazi u prsima, blizu prsne kosti, ali se može osjetiti bilo gdje od epigastrija do donje čeljusti ili zuba, između lopatica ili u obje ruke do zapešća i prstiju. Neugoda se često opisuje kao pritisak, stezanje ili težina; ponekad guši, steže ili peče. Može biti korisno izravno pitati pacijenta o prisutnosti neugode jer mnogi ne osjećaju bol ili pritisak u prsima. Kratkoća daha može pratiti anginu, a nelagodu u prsima također mogu pratiti manje specifični simptomi poput umora ili nesvjestice, mučnine, žarenja, nemira ili osjećaja nadolazeće smrti. Kratkoća daha može biti jedini simptom KB-a te može biti teško razlikovati ovo od kratkoće daha uzrokovane drugim stanjima. Trajanje nelagode je kratko, ≤ 10 minuta u većini slučajeva, a češće samo nekoliko minuta ili manje; bol u prsima koja traje nekoliko sekundi vjerojatno nije posljedica KB-a. Važna karakteristika je odnos prema vježbanju i fizičkom naporu. Simptomi se obično pojavljuju ili postaju ozbiljniji s povećanim razinama napora kao što je hodanje uzbrdo ili uz povjetarac, te po hladnom vremenu; brzo nestaju unutar nekoliko minuta kada ti uzročni čimbenici nestanu. Pogoršanje simptoma nakon obilnog obroka ili nakon jutarnjeg buđenja klasična su obilježja angine. Paradoksalno, angina se može smanjiti daljnjim vježbanjem (angina hodanja) ili pri drugom naporu (angina zagrijavanja).

Sublingvalni nitrati brzo ublažavaju anginu. Simptomi nisu povezani s disanjem ili položajem. Prag angine, a time i simptomi, mogu znatno varirati iz dana u dan, pa čak i tijekom istog dana.

Klasifikacija, iako subjektivna, praktična je i ima dokazanu vrijednost u određivanju vjerojatnosti opstruktivnog KB-a (2, 3). Studije objavljene iza 2015. izvijestile su kako se većina pacijenata za koje se sumnja kako imaju KB javlja s atipičnim ili neanginoznim bolom u prsima, 4 – 6 sa samo 10 – 15 % s tipičnom anginom (3 – 8). Klasifikacija Kanadskog kardiovaskularnog društva još uvijek se široko koristi kao sustav ocjenjivanja angine, za kvantificiranje prag na kojem se javljaju simptomi u odnosu na tjelesne aktivnosti (9).

Tablica 1.1. Klasifikacija klasičnih simptoma suspektnih na anginu pectoris

Klasične anginozne smetnje ispunjavaju 3 kriterija
a) stežuća nelagoda u prednjem dijelu prsa ili u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci
b) pogoršanje smetnji fizičkim naporom
c) prestanak smetnji odmorom ili nitratima unutar 5 minuta

Atipična angina ispunjava 2 od 3 kriterija dok neanginozni bol ispunjava samo jedan kriterij.

Stupanj težine angine napora prema Kanadskom društvu za kardiologiju:

- 1) Angina samo kod snažnog napora – prisutnost angine tijekom naporne, brze ili dugotrajne uobičajene aktivnosti (hodanje ili penjanje stepenicama).
- 2) Angina s umjerenim naporom – blago ograničenje uobičajenih aktivnosti kada se obavljaju brzo, nakon jela, na hladnoći, na vjetru, pod emocionalnim stresom ili tijekom prvih nekoliko sati nakon buđenja, ali i hodanje uzbrdo, penjanje na više od

jedne letvice običnom stepenicama normalnim tempom i u normalnim uvjetima.

- 3) Angina s blagim naporom – poteškoće s hodaњem јednog ili dva bloka ili penjanjem uz stepenice normalnim tempom i uvjetima.
- 4) Angina u mirovanju – nije potreban napor za izazivanje anginoznih simptoma.

Fizikalni pregled bolesnika sa sumnjom na KB važan je za procjenu prisutnosti anemije, hipertenzije, valvularne bolesti srca, hipertrofične kardiomiopatije ili aritmije. Potrebno je odrediti indeks tjelesne mase (BMI) i tražiti dokaze o nekoronarnoj vaskularnoj bolesti, koja može biti asimptomatska [uključuje palpaciju perifernih pulseva i auskultaciju karotidnih i femoralnih arterija, kao i procjenu gležanj-brahijalni indeks (ABI)] i drugi znakovi komorbiditeta kao što su bolesti štitnjače, bubrežne bolesti ili dijabetes. Ovo bi se trebalo koristiti u kontekstu drugih kliničkih podataka, kao što je prisutnost kašlja ili probadajuće boli, što KB čini malo vjerojatnom.

Nestabilna angina može se manifestirati na jedan od tri načina: a) kao angina u mirovanju, tj. bol karakteristične prirode i lokalizacije koja se javlja u mirovanju i tijekom duljeg razdoblja (> 20 min); b) novonastala angina, tj. nedavna (2 mjeseca) pojava umjerene do teške angine (Kanadsko kardiovaskularno društvo stupanj II ili III); ili (3) *crescendo* angina, tj. prethodna angina, koja progresivno raste u težini i intenzitetu, i na nižem pragu, tijekom kratkog vremenskog razdoblja. Novonastala angina općenito se smatra nestabilnom anginom; međutim, ako se angina prvi put pojavi s teškim naporom i povuče se u mirovanju, stanje na koje se sumnja pripada pod definiciju CCS-a, a ne nestabilne angine. U bolesnika s nestabilnom anginom za koje je utvrđeno da imaju niski rizik, preporuča se primijeniti dijagnostičke i prognostičke algoritme predstavljene u ovim Smjernicama nakon što se razdoblje nestabilnosti smiri (10). Nisko rizični bolesnici s nestabilnom anginom

karakterizirani su neponovljivom pojavom boli u prsima, nema znakova HF-a, nema abnormalnosti u elektrokardiogramu (EKG) te nema porasta razine troponina (10). U ovoj se situaciji preporučuje neinvazivna dijagnostička strategija prije odluke o invazivnoj strategiji. Na temelju gornje definicije, stabilna i nestabilna angina mogu se preklapati, a mnogi bolesnici s CCS-om prolaze kroz razdoblje nestabilne angine.

Razlika između simptoma uzrokovanih epikardijalnom stenozom i simptoma uzrokovanih mikrovaskularnom ili vazospastičnom bolešću ne može se napraviti s visokom sigurnošću. Dokaz ishemije ili potvrda opstruktivne koronarne bolesti angiografski često su neizbježni (11, 12).

1.1.2. Osnovni testovi

Osnovno testiranje u bolesnika sa sumnjom na KB uključuje:

- 1) Standardne laboratorijske analize: hemoglobin, glukozu u plazmi natašte, HgbA1C, razinu tireoidnih hormona, lipidni profil, procjenu bubrežne funkcije uz izračun brzine glomerularne filtracije (eGFR). Također je razumno odrediti razinu mokraćne kiseline, budući da je hiperuricemija često komorbidno stanje i također može utjecati na funkciju bubrega.
- 2) Elektrokardiogram (EKG) u mirovanju koji je u većini slučajeva uredan, a svrha mu je u isključenju ACS-a.
- 3) RTG prsnog koša u svrhu isključenja pulmološke etiopatogeneze uzroka smetnji kao i srčanog zatajivanja.
- 4) Ehokardiografiju

Ehokardiografska pretraga pružit će važne informacije o srčanoj funkciji i anatomiji. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula (EFLV) često je normalna u bolesnika s CCS-om (13).

Smanjena funkcija LV i/ili regionalne abnormalnosti u kretanju stijenke mogu povećati sumnju na ishemijsko oštećenje miokarda (14), a obrazac disfunkcije LV koji slijedi teoretsko područje distribucije koronarne arterije tipično je u pacijenata koji su već imali MI (15, 16). Otkrivanje regionalnih abnormalnosti kretanja stijenke može biti izazovno vizualnom procjenom. Otkrivanje ranog *systolic lengtheninga*, smanjenog *systolic shorteninga* ili postsistoličkog *shorteninga strainom* može biti izazovno. Pomaže u pacijenata s očito normalnom funkcijom LV-a, ali s kliničkom sumnjom na CCS. (48-50). Dokazano je kako je diastolička disfunkcija LK rani znak ishemijske disfunkcije miokarda, a također može biti indikacija mikrovaskularne bolesti (17, 18).

1.1.3. Klinička vjerojatnosti koronarne arterijske bolesti i predtest

Učinkovitost i vjerodostojnost dostupnih metoda u dijagnosticiranju opstruktivnog KB-a ovisi o prevalenciji bolesti u populaciji koja je proučavana i, prema tome, o vjerojatnosti kako će određeni pacijent doista imati KB. Dijagnostičko testiranje je najkorisnije kada je vjerojatnost srednja. Kada je vjerojatnost velika, potrebno je ispitati velik broj pacijenata kako bi se identificiralo nekoliko pacijenata koji nemaju bolest, a negativan rezultat testa rijetko može isključiti prisutnost opstruktivnog KB-a (tj. negativna prediktivna vrijednost je niska). Kada je vjerojatnost mala, negativan test može isključiti bolest, ali što je niža vjerojatnost, to je veća vjerojatnost lažno pozitivnog testa (tj. pozitivnog testa u odsutnosti opstruktivnog KB-a). U pacijenata na krajnjim granicama raspona vjerojatnosti stoga je razumno suzdržati se od dijagnostičkog testiranja i pretpostaviti da pacijent ima ili nema opstruktivni KB samo na temelju kliničke procjene.

Na vjerojatnost opstruktivnog KB-a utječe prevalencija bolesti u ispitivanoj populaciji, kao i kliničke značajke pojedinog bolesnika. Jednostavan prediktivni model može se koristiti za

procjenu predtesta vjerojatnosti (PTP) opstruktivnog KB-a na temelju dobi, spola i prirode simptoma. Nekoliko je studija pokazalo kako je prevalencija opstruktivne bolesti među pacijentima sa sumnjom na KB niža nego što je to bilo ranije (7, 8, 19, 20). Analiza tri kohortne studije koje su uključivale pacijente sa sumnjom na KB pokazala je kako PTP temeljen na dobi, spolu i simptomima ima otprilike jedna trećina predviđenih bolesnika (7, 8, 19). Procjenjivanje PTP-a važan je čimbenik koji pridonosi niskom dijagnostičkom učinku neinvazivnog i invazivnog testiranja (19).

Primjena novog PTP-a rezultira upućivanjem pacijenata na dijagnostičko testiranje. Ako bi se dijagnostičko testiranje odgodilo u bolesnika s novim PTP-om $< 15\%$, to bi rezultiralo velikim povećanjem udjela pacijenata za koje se dijagnostičko testiranje ne preporučuje. U podacima dobivenim iz ispitivanja PROMISE (*Prospective Multicentric Imaging Study for Evaluation of Chest Pain*), 50 % pacijenata koji su prethodno klasificirani kao oni koji imaju srednju vjerojatnost opstruktivnog KB-a reklasificirano je u PTP $< 15\%$ prema novom PTP-u (19). U podacima izvedenim iz objedinjene analize, 57 % svih pacijenata je klasificirano na PTP $< 15\%$ (21). Stoga je sigurno odgoditi rutinsko testiranje u bolesnika s PTP-om $< 15\%$, čime se smanjuju nepotrebni postupci i troškovi (7, 19).

Klinički modeli koji uključuju informacije o čimbenicima rizika za KB, promjene EKG-a u mirovanju ili prisutne kalcifikate koronarnih arterija, poboljšali su identifikaciju pacijenata s opstruktivnim KB-om u usporedbi samo s dobi, spolom i simptomima (3, 7, 22, 23-26). Prisutnost faktora rizika za KB (pozitivna obiteljska anamneza, dislipidemija, dijabetes, hipertenzija, pušenje i drugi čimbenici načina života) koji povećavaju vjerojatnost opstruktivnog KB-a mogu se koristiti kao modifikatori procjene PTP-a. Ako su dostupni, mogu se koristiti promjene Q-vala, ST-segmenta ili T-vala na EKG-u; disfunkcija LV-a koja

ukazuje na ishemiju i nalazi EKG-a pod opterećenjem, kao i informacije o koronarnom kalciju dobivene kompjutoriziranom tomografijom (CT) povećavaju PTP opstruktivnog KB-a (3, 27). Odsustvo koronarnog kalcija ne znači kako na epikardijalnim arterijama ne postoji stenoza, a isto tako valja napomenuti kako prisutan koronarni kalcij ima nisku prediktivnu vrijednost za prisutnost opstruktivnog KB-a (27, 28).

1.1.4. Odabir pravog testa

U skupini bolesnika kod kojih, zbog nedjelovanja na kvalitetu ili produžetak života, te zbog prisutnih komorbiditeta, revaskularizacija nije indicirana, sama dijagnoza bolesti može se postaviti temeljem same klinične slike ili primjenom neinvazivnog funkcionalnog oslikavanja miokarda prije samog započinjanja liječenja. U bolesnika s visokom kliničkom vjerojatnošću KB-a, simptomima koji ne reagiraju na medicinsku terapiju ili tipičnom anginom pri niskoj razini tjelesnog napora, i početnom kliničkom procjenom (uključujući ehokardiogram i, u odabranih bolesnika, EKG tjelesnim opterećenjem) koja ukazuje na visok rizik događaja, prelazak izravno na invazivnu koronarnu angiografiju (ICA) bez daljnjeg dijagnostičkog testiranja razumna je opcija. Pod takvim okolnostima, indikacija za revaskularizaciju trebala bi se temeljiti na odgovarajućoj invazivnoj potvrdi hemodinamske važnosti stenoze (29, 30).

U ostalih bolesnika kod kojih se KB ne može isključiti samo kliničkom procjenom, preporučuju se neinvazivni dijagnostički testovi za postavljanje dijagnoze i procjenu rizika neželjenog događaja. Sadašnje smjernice preporučuju korištenje ili neinvazivnog funkcionalnog oslikavanja za dokaz ishemije ili anatomske oslikavanja korištenjem koronarne CT angiografije (CTA) kao početnog testa za dijagnosticiranje KB-a (1). Funkcionalni neinvazivni testovi za dijagnozu opstruktivnog KB-a dizajnirani su za otkrivanje ishemije miokarda putem EKG promjena, abnormalnosti kretanja stijenke stres kardijalnom

magnetnom rezonancijom (CMR) ili stres ehokardiografijom, promjena perfuzije jednofotonskim emisijskim CT-om (SPECT), pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), kontrastnom ehokardiografijom miokarda ili kontrastnim CMR-om. Ishemija može biti izazvana tjelovježbom ili farmakološkim stresorima, bilo povećanim mišićnim radom miokarda i potrebom za kisikom, ili heterogenošću u miokardijalnoj perfuziji vazodilatacijom. Neinvazivni funkcionalni testovi povezani su s visokom točnošću za otkrivanje koronarne stenoze koja ograničava protok kroz epikardijalne arterije, u usporedbi s invazivnim funkcionalnim testiranjem [frakcijska rezerva protoka (FFR)] (31). Međutim, koronarna ateroskleroza nižeg stupnja koja nije povezana s ishemijom ostaje neotkrivena funkcionalnim testiranjem i, u prisutnosti negativnog funkcionalnog testa, pacijenti bi trebali dobiti modifikaciju faktora rizika na temelju uobičajeno primjenjivanih dijagrama rizika i preporuka (1).

Anatomska neinvazivna procjena, vizualizacijom lumena i stijenke koronarne arterije pomoću intravenoznog kontrastnog sredstva, može se izvesti s koronarnom CTA, koja pruža visoku točnost za otkrivanje opstruktivnih koronarnih stenoza definiranih od strane ICA-e, jer se oba testa temelje na anatomiji. Stenoze procijenjene na 50 – 90 % vizualnim pregledom nisu nužno funkcionalno značajne, tj. ne izazivaju uvijek ishemiju miokarda (31, 32). Preporučuje se neinvazivno ili invazivno funkcionalno testiranje za daljnju procjenu značajnosti lezije, osim ako se invazivnom angiografijom otkrije stenoza vrlo visokog stupnja (> 90 % promjera stenoze). Prisutnost ili odsutnost neopstruktivne koronarne ateroskleroze na koronarnoj CTA pruža prognostičke informacije i može se koristiti za primjenu preventivnih terapijskih postupaka (33). Ispitivanje SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART) pokazalo je značajno nižu stopu kombiniranog krajnjeg ishoda kardiovaskularne smrti ili nefatalnog MI-ja (2,3 naspram 3,9 % tijekom 5 godina praćenja) u bolesnika kod kojih je

koronarna CTA bila provedeno uz rutinsko testiranje, pretežito se temeljilo na nalazu ergometrije (6). Druga randomizirana prospektivna klinička ispitivanja pokazala su da je dijagnosticiranje KB-a s kontrastnom CTA povezano s istim kliničkim ishodima kao i ona dijagnosticirana s funkcionalnim testovima (4, 6, 34). U bolesnika s ekstenzivnom koronarnom CTA nadopunjenom CT-om vođenim FFR-om nije bila inferiorna u odnosu na konvencionalnu ICA-u i FFR za donošenje odluka o revaskularizaciji kao i identifikaciju targeta za revaskularizaciju (35).

1.1.5. Test opterećenjem uz elektrokardiogram

Test opterećenja praćen EKG zapisom (ergometrija) ima slabiju dijagnostičku vrijednost u usporedbi s dijagnostičkim slikovnim pretragama i ima ograničenu mogućnost potvrde, tj. isključivanja opstruktivne KB (31).

Randomizirana klinička ispitivanja (RCT) uspoređivala su učinke dijagnostičke strategije temeljene na EKG zapisima pod opterećenjem ili slikovnim dijagnostičkim testovima s kliničkim ishodima (6, 36, 37). Pokazalo se kako korištenjem koronarne CTA ili funkcionalnih pretraga potvrđuje dijagnozu, stratificiranje bolesnika koji imaju povećan rizik za MACE (5, 6, 36 - 38).

Test opterećenjem može se smatrati alternativom za dijagnosticiranje opstruktivne KB ako slikovni testovi nisu dostupni, imajući na umu rizik od lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata testa (31, 39). EKG pod opterećenjem nema dijagnostičku vrijednost za pacijente s abnormalnostima EKG-a koje sprječavaju tumačenje promjena ST-segmenta tijekom stresa (tj. blok lijeve grane, ritam elektrostimulatora, Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom, depresija ST-segmenta $\geq 0,1$ mV na EKG-u u mirovanju ili koji se liječe digitalisom). Test opterećenja pruža komplementarne klinički korisne informacije osim promjena EKG-a i vrijednih

prognostičkih informacija. Stoga se kod odabranih pacijenata može razmotriti primjena EKG-a pod opterećenjem kao dopuna kliničkoj procjeni za procjenu simptoma, promjena ST segmenta, tolerancije napora, aritmija, odgovora krvnog tlaka (BP) i rizika za neželjene događaje.

1.1.6. Neinvazivni testovi

Svaki neinvazivni dijagnostički test ima određeni raspon kliničke vjerojatnosti potvrde opstruktivne KB gdje je korisnost njegove primjene maksimalna.

Koronarna CTA je test odabira u bolesnika koji imaju nižu vjerojatnost prisutnosti opstruktivnog KB-a, nemaju ranije dokazani KB, kao niti karakteristike koji bi bile povezane s višom vjerojatnosti koje imaju utjecaj na kvalitetu snimka. CTA omogućuje dijagnozu subkliničke koronarne ateroskleroze, ali isto tako može isključiti anatomske i funkcionalno značajnu KB. Preciznost pretrage je veća što je vjerojatnost bolesnika kojima se indicira pretraga za prisutnost KB manja (40).

Neinvazivni funkcionalni testovi za ishemiju obično imaju veću snagu za potvrdu opstruktivne KB. U ispitivanjima ishoda, funkcionalni slikovni testovi povezani su s manjim brojem preporuka za ICA-u u usporedbi sa strategijom koja se oslanja na anatomske snimanje (34, 41, 42). Prije donošenja odluka o revaskularizaciji, funkcionalna procjena ishemije (bilo neinvazivna ili invazivna) potrebna je kod većine pacijenata. Stoga bi funkcionalno neinvazivno testiranje moglo biti poželjno kod pacijenata na višoj granici raspona kliničke vjerojatnosti ako je potrebna revaskularizacija ili je pacijentu prethodno dijagnosticirane KB (42). Osim dijagnostičke točnosti i kliničke vjerojatnosti, odabir neinvazivnog testa ovisi i o

karakteristikama bolesnika, lokalnoj stručnosti i dostupnosti testova. Neki dijagnostički testovi mogu biti bolji kod određenih bolesnika u odnosu na druge. Prisutnost fibrilacije atrijske i prisutnost opsežnih koronarnih kalcifikata povezane su s povećanom vjerojatnošću nedijagnostičke kvalitete slike koronarne CTA, te se ne preporučuje u takvih pacijenata (40). Stres ehokardiografija ili SPECT perfuzijska metoda mogu se kombinirati s dinamičkim testovima, pogotovo kad se pretraga nadovezuje na ergometriju, gdje imamo podatak o toleranciji tjelesnog napora i kretanjima krvnog tlaka.

1.1.7. Invazivni testovi

Klasična invazivna kardiološka obrada indicirana je u bolesnika kod kojih su neinvazivni testovi inkonkluzivni ili postoji uistinu visoka sumnja na prisutnu koronarnu bolest (43).

U bolesnika s visokom vjerojatnosti opstruktivne KB i simptomima koji ne regrediraju na antianginoznu terapiju, angiozne smetnje u malom naporu te klinički pregled koji pobuđuje sumnju za nastanak neželjenih događaja jesu indikacija za ICA-u kako bi se targetirala patološki izmijenjena žila koja je odgovorna za nastanak smetnji.

Invazivni funkcijski testovi trebali bi biti ukomponirani uz ICA-u kod bolesnika sa stenozama 50 – 90 %, ili višezilne bolesti, kako bi se izbjegao nesrazmjer između prisutne anatomski i hemodinamskih značajnih stenoza (44 – 46). ICA u kombinaciji s FFR-om promijenila je strategiju u revaskularizaciji bolesnika za 30 – 50 % (45).

ICA nije indicirana u bolesnika koji nisu afirmativni za istu, ne prihvaćaju revaskularizaciju, nisu kandidati za perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) niti aortokoronarno premoštenje (CABG) te ako ista ne mijenja kvalitetu života.

Procjena rizika neželjenih događaja preporučuje se kod svih bolesnika kod kojih postoji sumnja na KB, kao i kod novodijagnosticiranih bolesnika s KB-om, budući da ima velik utjecaj na odluku o terapiji. Proces stratifikacije rizika služi za identifikaciju bolesnika s visokim rizikom MACE događaja koji će imati koristi od revaskularizacije, osim samog ublažavanja simptoma. Stratifikacija rizika temelji se na procjenama koje se koriste za postavljanje dijagnoze KB-a. Svi bolesnici trebaju biti podvrgnuti stratifikaciji rizika od kardiovaskularnih događaja koristeći kliničku procjenu, procjenu funkcije LV ehokardiografijom u mirovanju i, u većini slučajeva, neinvazivnu procjenu ishemije ili koronarne anatomije. Iako je dijagnostička vrijednost testa opterećenja ograničena, pojava depresije ST-segmenta pri niskom opterećenju u kombinaciji sa simptomima pri naporu (angina ili dispneja), niskim kapacitetom pri naporu, ventrikularnoj ektopiji ili aritmijama i abnormalnom odgovoru tlaka, pokazatelji su visokog rizika srčane smrtnosti (31, 47 – 50). Bolesnici s tipičnom anginom i sistoličkom disfunkcijom LV-a u obrascu koji ukazuje na KB također su pod visokim rizikom od srčane smrtnosti (51). ICA za stratifikaciju rizika bit će potrebna samo u odabranoj podskupini bolesnika uz već spomenuti FFR.

U bolesnika s utvrđenim CCS-om rizik od pojave srčane smrtnosti koristi se za opisivanje rizika neželjenih događaja. Visok rizik od događaja definiran je kao stopa srčane smrtnosti > 3 % godišnje, a nizak rizik od događaja kao stopa srčane smrtnosti < 1 % godišnje (2).

Cilj liječenja CCS-a je smanjiti simptome i poboljšati prognozu odgovarajućim lijekovima i intervencijama te kontrolirati čimbenike rizika što uključuje određeni životni stil ponašanja. Optimalna medikalna terapija (OMT) u ispitivanju COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) uključivala je promicanje uzimanja lijekova, bihevioralno savjetovanje i podršku za upravljanje rizičnim

čimbenicima životnog stila (52). Provođenje zdravog stila života smanjuje rizik od naknadnih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta te je dodatak odgovarajućoj sekundarnoj preventivnoj terapiji.

Tablica 1.2. Preporuke za promjenu životnog stila

Životni stil
Prestanak pušenja – korištenje farmakološke i bihevioralne strategije prilikom prestanka pušenja; izbjegavati pasivno pušenje.
Prehrana – preporučuje se konzumacija cjelovitih žitarica, voća i povrća. Ograničiti korištenje saturiranih masnih kiselina < 10 %. Ograničiti konzumiranje alkohola < 100 g / tjedno ili 15 / g tjedno.
Fizička aktivnost – 30 – 60 min umjerene aktivnosti većine dana u tjednu, no čak i neredovita aktivnost je korisna.
Tjelesna masa – održavati BMI < 25 kg/m ili smanjiti tjelesnu masu smanjenjem kalorijskog unosa ili povećanom fizičkom aktivnošću.
Ostalo – redovno uzimanje propisane terapije. Seksualna aktivnost je dozvoljena ako ne postoje simptomi na niskoj ili umjerenoj aktivnosti.

1.2. Medikamentozno liječenje

Optimalno liječenje može se definirati kao liječenje koje na zadovoljavajući način kontrolira simptome i sprječava MACE (53 – 56). Ne postoji univerzalna definicija optimalnog liječenja u bolesnika s CCS-om, i terapiju treba prilagoditi karakteristikama i željama svakog bolesnika (57). Početna terapija lijekovima obično se sastoji od jednog ili dva antianginozna lijeka, prema potrebi, uz lijekove koje koristimo u sekundarnoj prevenciji (58). Početni izbor antianginalnog lijeka / antianginalnih lijekova ovisi o očekivanoj toleranciji povezanoj s individualnim profilom pacijenta i komorbiditetima, mogućim interakcijama lijekova s istodobno

primijenjenim terapijama, pacijentovim preferencijama nakon što je obaviješten o mogućim štetnim učincima i dostupnosti lijekova.

1.2.1. Antianginozna terapija

Beta-adrenergički blokatori (BB) ili blokatori kalcijских kanala (CCB) preporučuju se kao prvi izbor, iako nijedan RCT do danas nije usporedio ovu strategiju liječenja s alternativnom strategijom koja koristi početno propisivanje drugih antiishemijskih lijekova ili kombinaciju beta-blokatora i CCB (56, 59). Rezultati metaanalize 46 studija i 71 usporednih liječenja podržali su početnu kombinaciju beta-blokatora i CCB-a (60). Ista metaanaliza sugerira kako je nekoliko dodatnih antiishemičnih lijekova druge linije (dugodjelujući nitrati, ranolazin, trimetazidin i, u manjoj mjeri, ivabradin) može pokazati korisnima u kombinaciji s beta-blokatorom ili CCB kao terapija prve linije, dok za nikorandil nisu bili dostupni podaci. Bez obzira na početnu strategiju, odgovor na početnu antianginalnu terapiju treba ponovno procijeniti nakon 2-4 tjedna od početka liječenja (1).

1.2.2. Antiagregacijska terapija

Aktivacija i agregacija trombocita početak je nastanka tromboze koronarne arterije, i razlog za uvođenje antiagregacijske terapije u bolesnika s CCS-om kako bi se prevenirali neželjeni MACE s jedne strane, te s druge strane prevenirala neželjena krvarenja. Korištenje acetilsalicilne kiseline (ASK) i ADP inhibitora osnova je prevencije neželjenih MACE-a u bolesnika nakon infarkta miokarda i revaskularizacije, prvenstveno PCI, ali i CABG.

Uz acetilsalicilnu kiselinu u niskoj dozi (75 – 100 mg) koristimo i ADP inhibitore kao što su klopido­grel, tikagrelor i prasugrel uglavnom nakon revaskularizacije (PCI ili CABG). Obično se daje dvojna antiagregacijska terapija, a u određenim okolnostima, ADPi možemo koristiti i u monoterapiji (61 – 64).

Zadnjih nekoliko godina, naročito u visokorizičnih bolesnika koji su u sinusnom ritmu, uz nisku dozu ASK može se u terapiju dodati rivaroxaban u niskoj dozi (2 x 2,5 mg) kako bi se dodatno spriječilo neželjeni MACE uz nešto viši rizik krvarenja (65, 66).

U bolesnika s fibrilacijom atriya (AF) i CCS preporučuje se primjena antikoagulantne terapije za smanjenje rizika ishemijskog moždanog udara i drugih ishemijskih događaja. Antikoagulansi u bolesnika s AF-om pokazali su superiornost u odnosu na monoterapiju s ASK niske doze ili DAPT koja uključuje klopidoogrel za prevenciju moždanog udara, te se stoga preporučuju u ovoj indikaciji (67). Danas se preferira primjena direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK) (apiksaban, rivaroksaban edoksaban ili dabigatran) u odnosu na antagoniste vitamina K. U bolesnika s KKS-om koji imaju AF i ugrađen stent postoji indikacija za antiagregacijsku terapiju (preferira se klopidoogrel) u kombinaciji s DOAK-om (68).

1.2.3. Kontrola dislipidemije

Dislipidemija je jedan od glavnih čimbenika u nastanku ateroskleroze. Neovisno o vrijednostima kolesterola niske gustoće (LDL-c), bolesnici kojima je dijagnosticiranu KB zahtijevaju primjenu antilipemika (69). Ciljne vrijednosti kolesterola moraju biti niže za 50 % i više od početnih s nastojanjem snižavanja LDL-c ispod 1,4 mmol/L, tj. < 1,0 mmol/L u onih koji su imali 2 ili više kardiovaskularna događaja unutar 2 godine. Uz fizičku aktivnost, dijetetski režim, gubitak tjelesne mase, preporučena je prvenstveno primjena statina. Ako se statinskom terapijom ne postignu ciljne vrijednosti, na raspolaganju postoje ezetimbe u drugoj liniji kao dodatak terapiji. Uz to postoje i PCSK9 inhibitori i siRNA lijekovi koji imaju zadatak omogućiti adekvatnu raspoloživost i osjetljivost LDL receptora za klirens LDL - kolesterola (70 - 74).

Za bolesnike koji su podvrgnuti PCI-ju pokazalo se kako visoke doze atorvastatina smanjuju učestalost periproceduralnih događaja i kod pacijenata koji prethodno nisu primali statine kao i kod pacijenata koji su primali kroničnu terapiju statinima (75).

1.2.4. Revaskularizacija miokarda

Temelj liječenja bolesnika s CCS-om je medikamentozna terapija kojom se simptomi drže pod kontrolom, preveniraju se neželjeni MACE kao i sama progresija bolesti, tj. aterosklerotskog procesa. Revaskularizacija miokarda dolazi u razmatranje u situacijama kada medikamentozna terapija nije polučila učinak, ali samo kao povrh optimalne medikamentozne terapije, kao druga linija liječenja.

Revaskularizacija, bilo PCI ili CABG, učinkovito smanjuje simptome angine, smanjuje primjenu antianginozne terapije i poboljšava fizičku snagu te kvalitetu života (76). Povrh spomenutog, revaskularizacija smanjuje ishemijsko oštećenje miokarda i sprečavanje remodelina miokarda koji za sobom može nositi rizik nastanka srčanog zatajivanja, nastanka infarkta miokarda kao i smrti. Određene metaanalize nisu našle smanjenje stope akutnog infarkta miokarda (AIM) i smrti nakon revaskularizacije miokarda u odnosu na OMT; iako još zadnje ESC smjernice evidentiraju bolesnike koji bi imali koristi od rane revaskularizacije (76). Zadnjih nekoliko godina potvrđeno je kako CABG povrh medikamentozne terapije, ali i korištenje lijekom oboženih stentova (DES) smanjuje stopu AIM-a i smrti. Korištenje FFR-a prilikom koronarne intervencije također je smanjilo stopu AIM-a i potrebe za ponovnom revaskularizacijom tretirane lezije (TLR – *target lesion revascularization*) (76). Prilikom odluke o revaskularizaciji, kao i samom načinu revaskularizacije (PCI ili CABG) potrebno je odrediti potencijalni omjer koristi/rizika (43).

1.3. Biljezi u kroničnom koronarnom sindromu

Biljezi imaju važnu ulogu u evaluaciji bolesti kao i u procesu razvoja terapije za liječenje različitih bolesti. U novije vrijeme biljezi služe kao surogat u praćenju krajnjih ishoda različitih studija. Mogu se klasificirati kao prognostički, farmakodinamski ili prediktivni biomarkeri. Prognostički biljeg pruža informacije o vjerojatnom tijeku bolesti kod neliječene osobe ili kod osoba liječenih konvencionalnim terapijama. Nasuprot tome, prediktivni biljeg je onaj koji se može koristiti za identifikaciju pojedinca koji će najvjerojatnije odgovoriti na danu terapiju ili to razlikuje kandidate koji se mogu uzeti u obzir za specifične ciljne terapije (10, 77). Farmakodinamički biljezi mjere učinak lijeka na samo stanje bolesti, predstavljaju promjenu u ciljnom organizmu kao odgovor na bolest i njeno liječenje. Nužno je potvrditi kako je razine biljega u korelaciji s kliničkim ishodom na individualnoj, ali i populacijskoj razini.

Biljezi općenito predstavljaju biokemijsku promjenu na razini tkiva ili organa, stoga su povezani s biološkim ili patološkim procesom. Biljezi kojima se služimo u kliničkoj praksi mogu biti od koristi prilikom praćenja uspješnosti liječenja prateći promjene njihove razine koja održava poboljšanje kliničkog stanja bolesnika.

Predviđanje biomarker-rizika nastanka bolesti ima mnogo bolje rezultate u derivacijskoj kohorti u odnosu na validacijsku kohortu. Univerzalni standardni biomarker predložen je sukladno njegovoj namjeni dijagnoze bolesti (78) i davanju prognoze bolesti (79). Mnogobrojne molekule, (pro)-enzimi, (pro)-hormoni, markeri kardijalnog stresa, malfunkcije kao i lezije miokarda zadnjih nekoliko desetljeća služe nam kao biomarkeri u dijagnostici akutnih stanja – akutnog koronarnog sindroma, srčanog zatajivanja, plućne embolije, akutne

disekcije aorte. Kako bi se molekule mogle nazivati biomarkerom u procjeni prisutnosti neke bolesti, potrebno je da ispunjavaju određene kriterije: 1) ponovljena mjerenja moraju biti dostupna kliničaru po razumnoj cijeni i s kratkim rokovima obrade, 2) biomarker mora pružiti informacije koje već nisu dostupne kod pažljivog kliničkog procjenjivanja, 3) dobivena vrijednost mora omogućiti informacije koje mogu pomoći u kliničkoj prosudbi i donošenju dijagnoze ili odabiru terapije (80). Pitanje je mogu li biomarkeri poslužiti kao alat u procjeni aktivnosti stabilnog KB-a.

1.3.1. Visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP)

Zadnjih nekoliko desetljeća mnogobrojna stručna zdravstvena društva prepoznala su CRP kao dodatni čimbenik u procjeni kardiovaskularnog rizika u skupini bolesnika s umjerenim KV rizikom (81-86).

Jedan od glavnih patofizioloških karakteristika KB je kronična upala i fibrozna proliferacija arterijskog zida, a ranije studije ukazuju na povezanost upalnih biomarkera s aterosklerozom i potencijalnim antiinflamatornim liječenjem (87 – 89). Dokazana je slaba korelacija između razine IL-6 i CRP-a s različitim stadijima KB (90), ali u multivarijatnoj analizi ona nestaje i ne može se tvrditi kako je povišena razina CRP-a u direktnoj korelaciji s prisutnim KB-om (91). *AtheroGene cohort* studija je pokazala kako je CRP adekvatan biomarker u procjeni prisutnosti i aktivnosti KB (92), dok su drugi autori to dokazali samo u univarijatnoj analizi (93). Dodavanje CRP-a i fibrinogena kao proupalnih biomarkera konvencionalnom modelu predikcije kardiovaskularnog rizika među ljudima bez poznate koronarne bolesti u skupini s umjerenim rizikom pokazalo je kako se može prevenirati dodatno jedan neželjeni kardiovaskularni događaj u periodu od 10 godina na svakih 400 do 500 bolesnika (94).

Nesumnjiva potvrda CRP-a kao proupalnog biljega u koronarnoj bolesti prikazana je u JUPITER studiji u sklopu koje je snižavanje LDL-c dodavanjem statina u terapiju, uz LDL došlo do značajnog snižavanja hs-CRP-a u ispitivanoj skupini i značajnog smanjenja neželjenih događaja. Ispitivana skupina bolesnika sastojala se od bolesnika s niskim KV rizikom i blago povišenim LDL-c (95).

1.3.2. N-terminalni moždani natriuretski peptid (NT-proBNP)

NT-proBNP je produkt cijepanja proBNP koji se oslobađa u miokardu kao odraz povećanog stresa na stijenku klijetke (96, 97). U bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, relativna stenoza epikardijalne arterije može izazvati relativnu ishemiju miokarda, izaziva pritom stres na stijenku s posljedičnim porastom koncentracije NT-proBNP-a (98). Zadnje studije ukazuju na korelaciju NT-proBNP s ishemijskim oštećenjem miokarda, noseći prediktivnu vrijednost za neželjene KV događaje u bolesnika s KB (99). Akutni koronarni sindrom također ukazuje na malfunkciju miokarda, s obzirom na to kako sama ishemija uzrokuje regionalne ispade kontraktiliteta. Porast NT-proBNP-a kao odraz stresa na stijenku miokarda predstavlja funkcionalne posljedice oštećenja miokarda. Razina hsCRP odražava sistemsku upalu koja ipak nije toliko prediktivna kao i porast NT-proBNP-a (100). Čak i troponin koji se oslobađa prilikom ishemije miokarda nema toliku prediktivnu vrijednost kao NT-proBNP (101). Hemodinamske posljedice kao rezultat ventrikularne disfunkcije uzrokovane KB, koje najbolje predstavlja NT-proBNP, mogle bi biti najbolji parametar za predviđanje budućih neželjenih događaja. Stoga se čini vjerojatnim kako NT-proBNP igra važnu ulogu u stratifikaciji rizika kod bolesnika s KB te bi mogao biti bolji prognostički pretkazatelj od hsCRP-a i hsTnI-a (100).

1.3.3. Troponin (TnI)

Značenje mjerenja vrijednosti troponina u akutnom srčanom popuštanju ostaje nejasan. Nekoliko limitiranih analiza ukazuje kako je dugoročno povišena vrijednost troponina povezana s gorim ishodom, dok kratkoročna prognoza ostaje nedorečena. Povišenje TnI u slučaju akutnog popuštanja, bez prisutnosti bolova u prsima i akutnog koronarnog sindroma, korelira s lošijom prognozom, hemodinamskom nestabilnošću, progresivnim padom EF lijeve klijetke i kraćim preživljenjem. Porast TnI može ukazivati na leziju miocita ili smrt stanice, obično putem putem ekscitativne adrenergične stimulacije putem renina, angiotensina, aldosterona, ili putem endotelnog signalnog puta, abnormalnosti protoka kalcija, inflamatornih citokina, dušičnog oksida te oksidativnog i mehaničkog stresa (102). Korištenje troponina T i I (TnT, TnI) ima prvenstveno ulogu u akutnim stanjima, tj. za isključenje akutnog koronarnog sindroma poštujući važeće preporuke u praćenju dinamike Tn kao i korištenje visoko osjetljivih kitova (103). Visoko osjetljivi kitovi troponina mogu registrirati blago povišene vrijednosti i u bolesnika s CCS te takvi bolesnici obično imaju lošiji klinički ishod. Za sada nema preporuka o korištenju Tn u svrhu dijagnoze CCS-a, kao ni korištenje višestrukih biomarkera za praćenje bolesnika s CCS (104 – 107).

Kada govorimo o akutnom koronarnom sindromu, povišenje troponina povezano je s lošijom prognozom, ali ukazuje na one bolesnike koji će imati korist od rane revaskularizacije. Visoko osjetljivi eseji koji mjere niske razine TnI na raspolaganju su nam i u detekciji TnI u stabilnoj koronarnoj bolesti – ima snažnu povezanost s nastankom infarkta miokarda, moždanog udara, te smrti. Postoji mogućnost korištenja TnI u identifikaciji subpopulacije u skupini sa stabilnom koronarnom bolesti i dijabetesom tipa 2 koji su pod povećanim kardiovaskularnim rizikom za nastanak neželjenih događaja. U skupini bolesnika s poznatom

koronarnom anatomijom, stabilnom koronarnom bolesti i povišenim troponinom, nije dokazana korisnost od rane revaskularizacije (stent ili *bypass graft*). Dokazana je snažna povezanost između bazalne koncentracije TnI i rizika smrti bilo kojeg uzroka, infarkta miokarda, moždanog udara i srčanog zatajivanja (105).

Povišena razina hsTnT omogućuje stratifikaciju bolesnika sa stabilnim KV-om prema stupnjevima KV bolesti (s visokom preciznošću, a NT-proBNP i IL-6 su imali sekundarno značenje, sukladno rezultatima i Heart and Soul study (108). Dokazana je i značajnost TnI u procjeni aktivnosti stabilne koronarne bolesti (12). U bolesnika koji su bili asimptomatski te im je učinjena cCTA povišena razina TnI imala je prediktivnu vrijednost za prisutnost opstruktivne KB neovisno o drugim čimbenicima rizika (109).

Zadnjih godina izrazito se daje naglasak na stratifikaciju rizika u bolesnika s koronarnom bolesti, naročito u onih kojima se pristupa na individualnoj razini prilikom odabira najbolje terapije za bolesnika, dakako poštujući važeće smjernice. Biomarkeri nam tu mogu biti od velike pomoći kako bismo adekvatno verificirali visoko rizične bolesnike. NT-proBNP se pokazao kao jedan od izbora biomarkera u stratifikaciji tih bolesnika, a dodatni biomarkeri popunjavaju taj mozaik uz ostale čimbenike rizika (110). Naravno, svaka studija ima odgovarajuća ograničenja. U većinu studija uključeni su bolesnici s ACS ili s koronarografski dokazanom KB kojima je indiciran neki oblik revaskularizacije. Ta skupina ispitanika se može razlikovati od onih kojima nije potrebna intervencija na koronarnim arterijama. Prediktivnu vrijednost NT-proBNP-a, TnI i hsCRP-a trebalo bi odrediti i u toj skupini bolesnika, koji na kraju, čine većinu bolesnika s KB.. Tragajući za adekvatnim biomarkerom koji bi stratificirao visokorizične bolesnike i

eventualno bio prediktor neželjenih MACE, galektin-3 se ukazao kao jedan od potencijalnih biomarkera.

1.3.4. Galektin-3

Galektin-3 (Gal-3) član je tzv. galektinske obitelji uključene u brojne patofiziološke procese, naročito procese upale i fibroze, koji su ključni u nastanku srčanog zatajivanja. Poremećaj regulacije galektina na razini miokarda dokazan je u brojnim animalnim modelima, a uz disregulaciju galektina, prisutna je i pojačana aktivnost makrofaga (111).

Galektin-3 je 29 - 35 kDa kimerički tip proteina, jedinstven unutar svoje obitelji, jer sadrži ekstenziranu N-terminalnu domenu sastavljenu od poznatih ponavljajućih sekvenci aminokiselina, vezanu za jedinstveni C-terminalni ugljikohidratni dio ključan za lektinsku aktivnost (112). Nađen je u brojnim tkivima i organizmima (113). Smješten je prvenstveno u citoplazmi stanica, manje u nukleusu i mitohondrijima; izlučuje se u ekstracelularni matriks i ulazi u interakciju s receptorima i glikoproteinima na površini stanica, inicirajući transmembranske signalne putove za brojne stanične funkcije.

U zdravom srcu, kako animalnih, tako i ljudskog modela, razina galektina-3 je niska. Galektin-3 je neophodan za normalnu fagocitnu funkciju makrofaga, te uz pojačanu fagocitnu aktivnost, povećava se i razina galektina-3. Prema pojedinim studijama, razina galektina-3 djeluje stimulirajuće na migraciju makrofaga (114). Sharma i sur. su dokazali tu hipotezu putem injiciranja egzogenog rekombinantnog galektina-3 koji je značajno utjecao na makrofagnu migraciju, a putem N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP) su uspjeli inhibirati taj učinak (115). Također, Henderson sa suradnicima je na mišjem modelu fibroze bubrega dokazao kako su makrofagi obilati galektinom-3, te je uspio ekstrahirati galektin-3 u

supernatant stanične kulture, što ukazuje kako je galektin-3 lokaliziran u ekstracelularnom matriksu (116).

U mišjem modelu hepatalne fibroze galektin-3 je lokaliziran uz proliferacijske fibroblaste, a na štakorskom modelu, dodatak galektina-3 normalnim miokardijalnim fibroblastima, dolazi do izrazite proliferacije fibroblasta, te produkcije kolagena (115, 117). Pretpostavlja se kako galektin-3 inducira produkcija srčanih fibroblasta putem aktivacije ciklina D1, omogućavajući makrofagnim medijatorima utjecaj na srčane fibroblaste (118).

Način djelovanja galektina-3

Galektin-3 se luči u ekstracelularni matriks, što pridonosi procesu fibroze aktivirajući fibroblaste koji miruju. Aktivacija fibroblasta karakterizirana je ekspresijom citoskeletnog proteina *α -smooth muscle actin* (α -SMA, marker intracelularne fibroze) i ekstracelularnog tipa 1 kolagena α -1-lanca (COL1A1, ekstracelularni marker fibroze). Oba markera su disregulirana u fibrotičnom tkivu putem galektin-3 posredovane aktivacije *cyclin*-ovisne inhibitor kinaze 1A, inhibitorin beta A, fibronektin 1, ekstracelularnom signalom regulirane kinaze i fosfatidil-inozitol 3-kinaze. Galektin-3 ne utječe samo na sintezu novih komponenti matriksa, kao primjerice, kolagena tipa 1, već djeluje i na degradaciju komponenti ekstracelularnog matriksa putem tkivno inhibiranih metaloproteinaza i matriks metaloproteinaza (116).

Remodeliranje miokarda ima ključnu ulogu u nastanku srčanog zatajivanja, te je u korelaciji s progresijom bolesti i lošim kliničkim ishodom. Pretpostavka kako je galektin-3 ključan u pojavi srčanog zatajivanja dokazana je na modelu divljeg tipa štakora davanjem infuzije galektina-3 u perikard izazivajući pri tome fibrozu (118, 119). S druge strane, koinfuzija Ac-

SDKP zajedno s galektinom-3 blokirala je proces upale i fibroze, te ublažava miokardijalnu disfunkciju (115).

Pojava fibroze i ožiljka ključna je kao dio maladaptivnog odgovora miokarda na ozljedu. Fibroblasti i miofibroblasti imaju ključnu ulogu. Poremećaj funkcije u sintezi i lučenju galektina-3 dokazan je u različitim patofiziološkim procesima fibroze u čovjeka: ciroza jetre, idiopatska fibroza pluća, kronični pankreatitis. Isti rezultati dobiveni su i na animalnim modelima (117, 120 - 124).

Upala je preduvjet za cijeljenje tkiva, ali i za formiranje ožiljka. Pretjerana upala izazivajući formiranje ožiljka izaziva disfunkciju organa. I tu makrofagi imaju ključnu ulogu (125, 126). Dokazano je kako deplecija makrofaga na mjestu lezije smanjuje upalni odgovor kao i progresiju fibroze, smanjujući aktivaciju miofibroblasta. Makrofagna aktivnost i prisutnost galektina-3 glavni su mehanizmi u akumulaciji miofibroblasta i njihovoj aktivaciji, te konačno, u nastanku fibroze tkiva (116).

Galektin-3 i srčano zatajivanje

Bolesti miokarda, naročito ishemijska bolest srca kao i srčano zatajenje, jedni su od vodećih uzroka smrtnosti u svijetu. Unatoč napretku u prevenciji i liječenju kardiovaskularnih bolesti, morbiditet i mortalitet ostaju visoki. Gotovo 80 % muškaraca i 70 % žena iznad 65. godine života umrijet će 8 godina nakon postavljanja inicijalne dijagnoze srčanog zatajenja (127).

Cilj liječenja srčanog zatajivanja uglavnom je temeljena na uklanjanju simptoma, no nove spoznaje i značenja remodeliranja miokarda u prognozi ove bolesti dovode nas do značajnih novosti u terapijskom djelovanju. Serumska koncentracija moždanog natriuretskog peptida (*brain natriuretic peptide*, BNP) i NT-proBNP-a značajno su povišeni u srčanom zatajivanju i

danas nam služe kao glavni biljezi prognoze bolesti. Ipak, primjenjivost im je ograničena, a dnevna varijabilnost izrazita, te nije u direktnoj vezi sa samim patofiziološkim procesima. Stoga, omogućiti nešto osobniji pristup liječenju srčanog zatajivanja, stvaranje terapije koja djeluje na sam tijek bolesti i patofiziološki proces, ključ je uspješnog liječenja srčane slabosti.

Gal-3 i srčano zatajivanje sa sniženom istisnom frakcijom lijeve klijetke (HFrEF)

Odgovor na oštećenje miokarda uključuje regrutiranje imunoloških stanica u miokard i proizvodnju signalnih proteina iz lokalnih pericita, mastocita i makrofaga, što rezultira aktivacijom fibroblasta i taloženjem prokolagena u izvanstaničnom matriksu što dovodi do fibroze. U miokardu, aldosterone je glavni stimulans makrofagima za lučenje galektina-3, koji djeluje kao parakrini signal fibroblastima kako bi prenio signal transformirajućem faktoru β povećavajući razinu cyclin D1 uzrokujući direktnu proliferaciju miofibroblasta i deponiranje kolagena (128). Rekombinantni Gal-3 inducira proliferaciju fibroblasta u srcu, produkciju kolagena, i skrespiju ciklina D1. Intraperikardijalno davanje Gal-3 u vidu infuzije uzorcima zdravih štakora povećalo je gustoću kolagena lijeve klijetke i smanjilo ejekcijsku frakciju LK za 22 % (115,129). Progresivna fibroza miokarda je centralni aspekt pogoršanja srčanog zatajivanja sa sniženim EF-om dovodeći do stvaranja heterogenog tkiva koje mijenja svoju strukturu (*stiffnet*) uzrokujući smrt, obično naglim nastankom malignih poremećaja ritma rada srca (123, 128).

Gal-3 i srčano zatajivanje s očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke (HFpEF)

Dijastolička disfunkcija u sklopu srčanog zatajivanja s očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke karakterizirana je oštećenom dijastoličkom rastezljivošću, tlakom punjenja,

relaksacijom lijeve klijetke neovisno o tome je li EF uredan ili nije, i neovisno ima li bolesnik smetnje ili nema (130). Bolesnici s HFpEF imaju drugačiju prognozu i način liječenja u odnosu na HFrEF. Također, HFpEF je ponekad izazovno dijagnosticirati raznim slikovnim metodama, uzimajući u obzir i prisutne komorbiditete (dob, bubrežna bolest, dijabetes, debljina, fibrilacija atrijsa) (131).

U studiji koja je uključivala malu kohortnu skupinu, bolesnici s HFpEF imali su značajno višu koncentraciju Gal-3 (132). Gal-3 može biti rani znak prisutnosti povišenog rizika u bolesnika koji su pod povećanim rizikom za razvoj HF-a gdje je potrebno ranije terapijski intervenirati. Sukladno ranijim studijama na animalnim i ljudskim ispitanicima, dodavanjem Gal-3 dijagnostičkom algoritmu uz simptome i nalaz ehokardiografije, vrlo lako se može doći do dijagnoze HFpEF. Gal-3 ima nezavisnu prediktivnu vrijednost čak i nakon korekcije s drugim rizičnim čimbenicima (spol, dob, razina NT-proBNP-a, bubrežna funkcija, i dijabetes melitus) (133). Čini se kako je prognostički značaj Gal-3 veći u bolesnika s HFpEF nego li HFrEF (134). Početno određena razina Gal-3 dostatna je za predviđanje ishoda, budući da serijsko određivanje nije povećalo prognostički značaj (133).

Galektin-3 kao biomarker u srčanom zatajivanju

Prognostička vrijednost galektina-3 dokazana je u brojnim studijama. U studiji s 240 bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajivanjem, serumska razina galektina-3 direktno je korelirala s prognozom bolesti i stopom preživljenja (135). U drugoj studiji, primjena galektina-3 imala je najveći prognostički značaj u bolesnika sa zapuhom, te je imala najveću

prediktivnu vrijednost 60-dnevnog mortaliteta. Sličnu prognozu su imali i bolesnici na mehaničkoj potpori do transplantacije srca (136). Sve to ukazuje na izniman značaj galektina-3 u patofiziološkom procesu razvoja srčanog zatajivanja, dok njegova razina korelira s prognozom bolesti. Milting sa suradnicima indirektno je to i dokazao s obzirom na to da mehanička potpora srca s *left ventricular assist device* (LVAD) nije rezultirala padom galektina-3 u bolesnika s terminalnom fazom srčanog zatajivanja (136).

Galektin-3 i koronarna bolest

Ateroskleroza se može shvatiti kao sistemska upalna bolest koju se ne može promatrati samo kroz standardne čimbenike rizika kao što su pušenje, hipertenzija, dijabetes i dislipidemija. U procesu stvaranja aterosklerotskog plaka stanice monocitno-makrofagnog reda i upalni citokini imaju važnu ulogu. (137)

Unatoč nastojanju držanja čimbenika rizika pod kontrolom, mnogi bolesnici imaju recidivirajuće neželjene vaskularne događaje kao odraz i dalje prisutnog aktivnog procesa ateroskleroze s pojačanom aktivnošću stanica monocitno-makrofagnog reda s povišenom razinom galektina-3. Upala i oksidativni stres su osnovni patofiziološki proces kojim Gal-3 sudjeluje u stvaranju aterosklerotskog plaka. Pojačana je ekspresija galektina 3 na površini makrofaga i glatkim mišićnim stanicama krvnih žila te time posreduje u stvaranju pjenušavih stanica (138).

Galektin-3 također sudjeluje u proizvodnji superoksida u monocitima što implicira kako je Gal-3 dio zatvorenog kruga između oksidativnog stresa i upalnog procesa (139). Uočena je korelacija između razine Gal-3 i proizvodnje superoksida ovisne o NADPH oksidazi u asimptomatskih bolesnika s dijagnosticiranom aterotrombozom. U životinjskom modelu ApoE^{-/-} miševa s visokim unosom kolesterola primjena 1 % modificiranog citrusnog pektina

(MCP) smanjila je progresiju plaka u usporedbi s placebom. Miševi s manjkom Gal-3 imali su povratni učinak na iNOS i aktivnost arginaze, smanjenu aktivnost makrofaga M2 i smanjenu progresiju aterosklerotskog plaka, čime se deplecijom makrofaga i smanjenjem razine Gal-3 aterosklerotski proces može zaustaviti (140).

Vrijednosti Gal-3 povezane su sa spolom, BMI-jem, korištenjem diuretske terapije, razinom triglicerida i homocisteina, te je obrnuto proporcionalna vrijednost glomerularne filtracije

(141). Homocistein stimulira aktivnost nuklearnog faktora kB koji potom stimulira makrofage na proizvodnju Gal-3; snižavanjem razine homocisteina također se može smanjiti razina Gal-3 (142, 143).

U bolesnika s infarktom miokarda sa ST elevacijom nalazi se znatno viša koncentracija Gal-3, kao i leukocita, što se indirektno može zaključiti kako su i oni dodatni pokazatelj upalnog procesa. Isto, uz ACS, viša razina Gal-3 nađena je u bolesnika sa višezilnim KB-om (144). Kako je istraživanje rađeno u istoj skupini bolesnika, moglo bi se reći kako osim na nastanak aterosklerotskog plaka Gal-3 predstavlja pretkazatelj nestabilnosti plaka (144). Ista skupina bolesnika imala je težu kliničku sliku, viši Killip razred kod prijama, veću potrebu za mehaničkom vaskularnom potporom (144).

U bolesnika s DM2 vrijednost Gal-3 koji su podvrgnuti kontrastnoj CTA bili su u korelaciji s prisutnošću koronarne bolesti, brojem zahvaćenih krvnih žila, brojem plakova i brojem kalcificiranih plakova. Slični rezultati nađeni su potom i kod nedijabetičara (145, 146 – 149).

2. HIPOTEZA

Cirkulirajuća razina srčanih biomarkera primijenjenih u svakodnevnom kliničkom radu (troponin, NT-proBNP, hsCRP) te galektina-3 (koji još nije u svakodnevnoj kliničkoj primjeni) povišena je u bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti, dovodi do oštećenja miokarda te je u izravnoj korelaciji sa stupnjem oštećenja srčanih stanica.

U bolesnika s povišenom razinom srčanih biomarkera, neovisno o pristupu liječenja i revaskularizacije (perkutana koronarna intervencija i/ili aortokoronarno premoštenje), povrhu optimalne medikamentozne terapije, dolazi do progresije bolesti i pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE).

Bolesnici s povišenom razinom TnI, NT-proBNP-a, CRP-a i Gal-3 imaju veću stopu potrebe za revaskularizacijom zbog progresije aterosklerotske bolesti, in-stent tromboze, in-stent restenoze; veću stopu infarkta, moždanog udara, pojavu srčanog zatajivanja i fibrilacije atrijske.

3. CILJ I SVRHA ISTRAŽIVANJA

3.1 Cilj istraživanja

1. Odrediti serumsku koncentraciju troponina, NT-proBNP, CRP-a i galektina-3 u bolesnika s koronarografski dokazanom opstruktivnom koronarnom bolesti te kontrolnoj skupini ispitanika.
2. Odrediti povezanost serumske koncentracije galektina-3 s NT proBNP-om.
3. Odrediti povezanost serumske razine galektina-3 s visoko-osjetljivim troponinom I (TnI Loci).
4. Odrediti povezanost serumske razine galektina-3 sa serumskom razinom hs-CRP-a.
5. Pratiti pojavu kliničkih ishoda u periodu tijekom 5 godina, MACE (*major adverse cardiac events*): ukupna smrtnost, kardiovaskularna smrtnost, srčani udar, ponovna revaskularizacija zahvaćene žile (TLR – *target lesion revascularisation*).

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

U ovom istraživanju provedeno je presječno ispitivanje s prospektivnim praćenjem.

U kateterizacijskom laboratoriju kliničkog Zavoda za kardiovaskularne bolesti KBC-a Osijek godišnje se učini 3000 koronarografija. Od toga, velika većina bolesnika ima stabilnu koronarnu bolest, kronični koronarni sindrom, te angiološke nalaze za aortokoronarno premoštenje (CABG), perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili optimalnu medikamentoznu terapiju (OMT).

U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji dolaze na Zavod za kardiologiju radi invazivne kardiološke obrade i terapije i sa sumnjom na opstruktivnu koronarnu bolest te simptomima kroničnog koronarnog sindroma.

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom, a odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek (br. 25-1:5020-7/2013). Informirani pristanak dobiven je od svih subjekata uključenih u studiju.

Kao dio pripreme bolesnika za invazivnu obradu bolesnici imaju određene odgovarajuće laboratorijske i dijagnostičke nalaze. Tako bi već od ranije imali UZV srca, ergometriju i/ili scintigrafiju miokarda kao dio neinvazivne kardiološke obrade. Također, u procjeni kardiovaskularnih rizika obvezni su hemogram, bubrežni parametri, elektroliti, lipidogram.

Nakon što bi se s obzirom na nalaz koronarografije, poštujući uključujuće i isključujuće kriterije, odabrali bolesnici, uzeo bi im se uzorak krvi za određivanje srčanih biomarkera koji bi se potom pohranio. Skupljanjem odgovarajućeg broja uzoraka, odredila bi se serumska

4. Ispitanici i metode

vrijednost galektina-3 čime bi se skupili podaci srčanih biomarkera u svih ispitanika sa značajnom koronarnom bolesti i kontrolnoj skupini ispitanika. Podaci bi se unosili u EXCEL tablicu te obrađivali statističkim programom SPSS. Radila bi se statistička obrada podataka sukladno postavljenim ciljevima.

U periodu od 5 godina pratila se stopa MACE-a (srčani udar, ICV, kardiovaskularna smrt, ukupna smrt), pojava srčanog zatajivanja i fibrilacije atrijske radi potvrde hipoteze kako srčani biomarkeri mogu biti prediktor kliničkih ishoda u bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti.

Uključni kriteriji:

Bolesnici s opstruktivnom koronarnom bolesti i stenozama na epikardijalnim arterijama $\geq 70 \%$

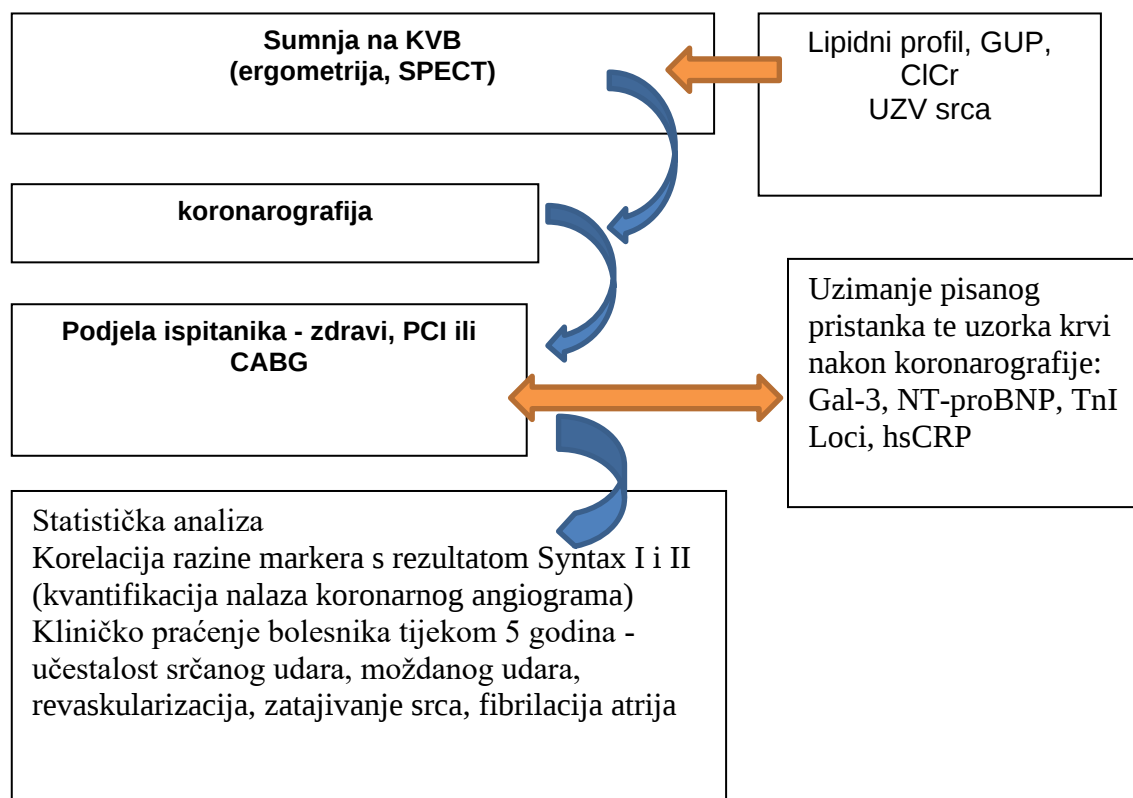
Uredna istisna frakcija lijeve klijetke, EF LK $\geq 50 \%$

Isključni kriteriji:

- akutni koronarni sindrom
- srčano zatajivanje, HFpEF ili HFrEF
- šećerna bolest
- arterijska hipertenzija višeg stupnja
- bubrežno zatajivanje
- bolest jetre
- karcinom
- autoimuna bolest.

Tablica 4. Dijagram tijeka istraživanja

Uključni kriteriji	Isključni kriteriji
Kronični koronarni sindrom	Akutni koronarni sindrom
Pozitivan test na pokretnoj traci ili SPECT	Zatajivanje srca (akutno ili kronično)
Stenoza epikardijalne arterije > 70 %	Kronična bolest bubrega
EFLK > 50 %	Bolest jetre
	Šećerna bolest tip II
	Hipertenzija visokog stupnja
	Akutna infekcija
	Autoimuna bolest
	Maligna bolest



4. Ispitanici i metode

4.2. Statistička analiza

Podaci su iskazani na nominalnoj, ordinalnoj i omjernoj skali. Deskriptivne statističke metode obuhvatile su utvrđivanje osnovnih značajki uzorka (skupine ispitanika i kontrolne skupine), kao i varijabli istraživanja (galektin-3, hs-CRP, troponin, NT-proBNP). S ciljem identificiranja stršećih i ekstremnih vrijednosti, podaci su grafički prikazani Box and Whisker Plot dijagramima. Metodama inferencijalne statistike ispitano je jesu li razlike u razinama biomarkera između pojedinih skupina statistički značajne. Studentov t-test korišten je sa svrhom ispitivanja značajnosti razlika u prosječnim vrijednostima dviju numeričkih varijabli čije su varijance jednake. U slučajevima kada je Leveneov test pokazao da varijance nisu homogene, primijenjen je Welchov t-test. Jednofaktorskom analizom varijance (ANOVA) testirane su razlike u aritmetičkim sredinama tri podskupine. Kada je ANOVA ukazala na postojanje statistički značajnih razlika, Tukeyjevim HSD testom identificirane su podskupine koje se statistički značajno razlikuju. U radu je također primijenjena i korelacijska analiza. S obzirom na to da nisu bile zadovoljene pretpostavke za korištenje Pearsonovog koeficijenta korelacije, u okviru analize determinirani su Spearmanovi koeficijenti korelacije i provjerena je njihova značajnost. Sa svrhom identificiranja prediktora neželjenog kardiovaskularnog događaja u istraživanju je korištena Coxova regresijska analiza. Statistička značajnost postavljena je u radu na razini $p < 0,05$. Kao podrška u analizi podataka korišten je statistički paket TIBCO Statistica (TIBCO Statistica, version 14, TIBCO Software Inc., 2020), IBM SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, version 27, IBM Corp., 2020) i MedCalc (MedCalc Statistical Software, version 22.023, MedCalc Software Ltd, 2024).

4. Ispitanici i metode

4.3. Analiza hs-CRP

In vitro test za kvantitativno određivanje C-reaktivnog proteina (CRP) u ljudski serum i plazma na Roche/Hitachi cobas c sustavima. Mjerenje CRP-a je korisno za otkrivanje i procjenu upalnih poremećaja i povezanih bolesti, infekcija i ozljeda tkiva. Visoko osjetljivo mjerenje CRP-a također se može koristiti kao pomoć u procjeni rizika od buduće koronarne bolesti srca. Kada se koristi kao dodatak drugim laboratorijskim metodama procjene akutnog koronarnog sindroma, također može biti dodatni neovisni pokazatelj recidiva prognoza događaja u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću ili akutnom koronarnom sindromu. Kao uzorak za analizu korišten je serum. Princip testa temeljen je na imunoturbidimetrijskim testom pojačanom česticama. Humani CRP aglutinira s česticama lateksa obloženim monoklonskim anti-CRP antitijela. Precipitat se određuje turbidimetrijski.

Mjerni raspon hsCRP-a 0,15 – 20,0 mg/L (1,43 – 190 nmol/L, 0,015 – 2,0 mg/dL). Uzorke s višim koncentracijama treba odrediti putem funkcije ponovnog izvođenja. Razrjeđivanje uzoraka putem funkcije ponovnog izvođenja je 1 : 15. Rezultati iz uzorka razrijeđeni pomoću funkcije ponovnog izvođenja automatski se množe s faktorom 15. Funkcionalna osjetljivost je najniža koncentracija CRP-a koja može biti reproducibilno izmjerena s koeficijentom varijacije između ispitivanja < 10 % (150).

4.4. Analiza Troponin I Loci (TnI Loci)

Dimension® EXL™ visokoosjetljivi troponin I (TNIH) test je za *in vitro* dijagnostičku upotrebu u kvantitativnom mjerenju srčanog troponina I u ljudskoj plazmi korištenjem Dimension® EXL™ integriranog kemijskog sustava s LOCI® modulom. Test se može koristiti kao pomoć u dijagnozi akutnog infarkta miokarda (AMI). Vrijednosti TnI u

4. Ispitanici i metode

plazmi/serumu između 0,018 i 0,055 ng/mL bit će prikazane kao „NEGATIVNO“, detektabilan troponin, ali ispod granične vrijednosti od 99 percentila. Vrijednosti TnI u plazmi/serumu $\leq 0,017$ ng/mL bit će prijavljene kao „ $\leq 0,017$ ng/mL“, što je granica detekcije LOCI TnI testa. Komentar „NEGATIVNO“, bez detektabilnog troponina, ispod razine detekcije za ovaj test, bit će prikazan kao TnI koncentracije koja je $\leq 0,017$ ng/mL.

Prema trećoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda, granična vrijednost TnI s 10% CV na 99. percentil zdrave populacije određen je za ExL LOCI TnI test kao 0,056 ng/mL. Vrijednosti TnI u plazmi/serumu $\geq 0,056$ ng/mL bit će prijavljene kao „POZITIVNO, iznad 99. percentile” (151).

4.5. Analiza NT-proBNP

NT-proBNP se određuje Elecsys proBNP II Roche Diagnostic testom. Princip testa je sendvič u dva koraka za 18-minutnu primjenu pomoću cobas 601. Materijal uzorka je Li heparin, K2 EDTA i K3 EDTA plazma. LOQ* – LoQ – 20 % CV pri ≤ 50 pg/mL C je 50 pg/ml. Normalni raspon NTproBNP je < 125 pg/ml. Uložak paketa Elecsys NT-proBNP 09315284190 i 09315284214 v3.

4.6. Galektin-3

Za mjerenje Gal-3 uzeti su uzorci krvi i zamrznuti odmah nakon PCI postupka. Koncentracija Gal-3 u serumu mjerena je enzimskim imunotestom (EIA) 004110 galektin-3 (LabCorp, Burlington, Sjeverna Karolina) i izražena u ng/ml. Galektin-3 test je dijagnostički, kvantitativni ručni enzimski imuno-test na 2 mjesta (ELISA) validiran za upotrebu u ljudskom serumu.

4. Ispitanici i metode

Monoklonsko protutijelo za hvatanje (štakorski IgG2a) imobilizirano je na ploče s 96 jažica, dok antitijelo za detekciju koristi mišje monoklonsko protutijelo koje cilja na ljudski protein galektin-3 i konjugirano je s peroksidazom hrena. Izračunati ukupni koeficijent varijacije unutar ispitivanja bio je 7,5 %, a koeficijent varijacije između ispitivanja bio je 5,4 %. Koncentracija Gal-3 u serumu ispod 17,8 ng/ml smatrana je normalnom i postavljena je kao granična vrijednost. Na temelju prethodnih studija, galektin-3 predstavlja potencijalni biomarker za prepoznavanje pacijenata sa zatajenjem srca s najvećim rizikom za prijem u bolnicu ili smrt, dok ne pokazuje značajne varijacije u serumu klinički stabilnih pacijenata. Budući da su svi naši pacijenti imali stabilnu KB, mjerenje Gal-3 nije provedeno prije koronarne angiografije PCI. Ako je intervencija učinjena trenutno, uzorak je uzet odmah nakon intervencije. Razmak između koronarne angiografije i uzimanja uzorka bio je < 5 minuta stoga nije imao implikacija na tumačenje rezultata.

4.7. Invazivna kardiološka obrada

Koronarna angiografija izvedena je radijalnim ili femoralnim pristupom, na radiografskoj jedinici Philips Azurion 7 M20 (Philips Healthcare, Eindhoven, Nizozemska) pri 15 slika u sekundi. *Offline* analizu provela su dva interventna kardiologa. Zamrznuti okviri slike dobiveni tijekom invazivne koronarne angiografije korišteni su za analizu lijeve prednje silazne (LAD), lijeve cirkumfleksne (LCX) i desne koronarne arterije (RCA). Procjena koronarnih arterija provedena je iz dvodimenzionalnih angiograma. Prednja lijeva silazna koronarna arterija je analizirana u antero-posteriornom (AP) kranijalnom ili desnom anteriornom kosom (RAO) kranijalnom prikazu. Lijeve cirkumfleksne koronarne arterije procijenjene su u AP kaudalnom ili lijevom anteriornom kosom (LAO) kaudalnom prikazu.

4. Ispitanici i metode

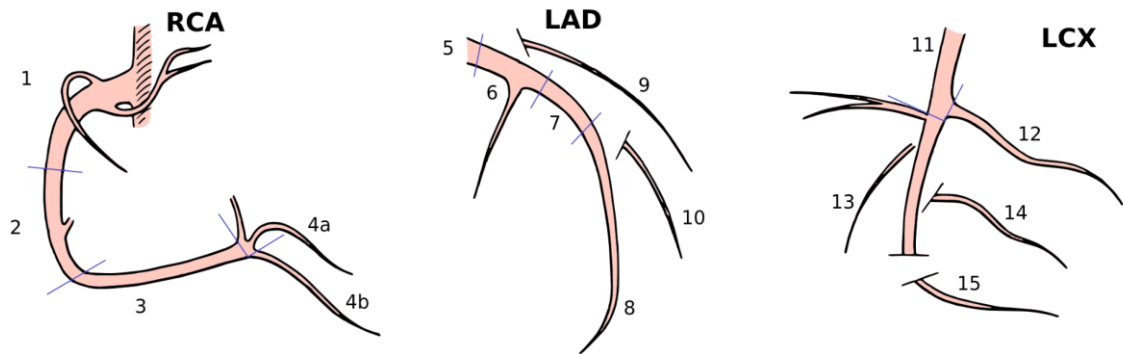
Duljina desne koronarne arterije analizirana je u LAO i ravnom AP prikazu. Sve tri koronarne arterije mjerene su u prikazima s najmanjim rakursima, koji se razlikuju kod svakog bolesnika zbog anatomske čimbenika.

4.8. Syntax score

SYNTAX score je angiografsko-klinički alat koji omogućava objektivnu individualizaciju predviđanja smrtnosti u pacijenata koji boluju od višezilne koronarne bolesti srca. Višezilna KB označava zahvaćenost najmanje dviju epikardijalnih koronarnih arterija, a predstavlja lokalnu manifestaciju ateroskleroze (154, 155). Dokazi pokazuju kako je primjena Syntax score rezultata u intervencijskoj kardiologiji relevantna. Nizak Ss rezultat povezan je sa značajno boljim kardiovaskularnim ishodima u usporedbi s višim Ss rezultatom. Stoga, Ss rezultat je angiografski alat koji ima donekle važnost u stratifikaciji bolesnika s koronarnom bolesti te bi se trebao primjenjivati u kliničkoj praksi (156).

SYNTAX score rezultat osmišljen je za predviđanje postproceduralnog rizika povezanog s PCI-jem ili kirurškom revaskularizacijom. Predstavlja vizualnu procjenu težine i kompleksnosti KB-a, uključujući bifurkacije, kronične totalne okluzije, prisutnost tromba, kalcifikaciju i malu difuznu bolest. Rezultat se kreće od 0 do više od 60 kod vrlo složenih lezija koronarne anatomije. U bolesnika s osnovnim Ss rezultatom 0 – 22 ishodi su bili usporedivi između PCI i CABG skupine, dok je stopa neželjenih događaja bilo kudikamo niža u CABG skupini sa Ss rezultatom > 22. SYNTAX kalkulator dostupan je *online* na www.syntaxscore.com.

Slika 4. Koronarno stablo



Definicija segmenata

- 1 RCA proksimalno: od ušća do polovice udaljenosti do oštrog ruba srca.
- 2 RCA srednja: od kraja prvog segmenta do oštrog kuta srca.
- 3 RCA distalno: od oštrog kuta srca prema stražnjoj descendentnoj arteriji.
- 4 Stražnja silazna arterija: prolazi stražnjim interventrikularnim žlijebom.
- 4a Posterolateralna od RCA: posterolateralni ogranak koji polazi od distalne koronarne arterije distalno do kruksa.
- 4b Posteriorna interventrikularna arterija
- 5 Glavno deblo. Od ostijuma do grananja prema lijevoj prednjoj descendentnoj arteriji i lijevoj cirkumfleksnoj arteriji.
- 6 LAD proksimalno: proksimalno do prve septalne grane uključujući i nju.
- 7 LAD srednja: polazi od distalnog dijela ostijuma prve septalne grane do prvog zavoja LAD (RAO projekcija). Ako ne postoji ugao, srednjim segmentom se smatra polovica duljine od prve septalne grane do apeksa srca.
- 8 LAD apikalna: završni dio LAD-a koji se proteže od završetka srednjeg segmenta do apeksa srca.

3. Ispitanici i metode

- 9 Prva dijagonalna grana. Izlazi iz segmenta 6 ili 7.
- 10 Druga dijagonalna grana. Druga dijagonalna grana izlazi iz segmenta 8, ili između segmenta 7 i 8. Second diagonal originating from segment 8 or the transition between segment 7 and 8.
- 11 Proksimalna cirkumfleksna. Izlazi direktno iz glavnog debla i uključuje odvajanje prve marginalne grane.
- 12 Intermedijarna/anterolateralna grana proizlazi od glavnog debla kao trifurkacija između LAD-a i Cx-a te pripada cirkulaciji cirkumfleksne arterije.
- 13 Distalna cirkumfleksna arterija. Stablo distalne cirkumfleksne arterije polazi distalno od ishodišta najdistalnije tupe rubne grane i ide duž stražnjih lijevih atrioventrikularnih žljebova. Kalibar može biti mali ili arterija odsutna.
- 14 Lijeva posterolateralna. Polazi od posterolateralne površine lijeve klijetke. Može biti odsutna ili polaziti od marginalnog ogranka. Running to the posterolateral surface of the left ventricle. May be absent or a division of obtuse marginal branch.
- 15 Stražnja silazna. Veći distalni dio dominantne cirkumfleksne lijeve arterije ako je prisutna. Daje ogranke za septalne grane. Kada je ova arterija prisutna, segment 4 je obično odsutan.

5. Rezultati

Istraživanje je vođeno kao retrospektivna kohortna studija. 168 ispitanika sa sumnjom na opstruktivnu koronarnu bolest i indikacijom za invazivnu kardiološku obradu je uključeno u istraživanje. Ispitivana skupina s opstruktivnom koronarnom bolesti je uključivala 121 ispitanika (54,55 % muškaraca, 44,45 % žena), dok je u kontrolnoj skupini (u potpunosti uredan nalaz koronarograma) 47 ispitanika (55,32 % muškaraca te 44,68 % žena). U ovisnosti od načina revaskularizacije bolesnika s opstruktivnom koronarnom bolesti, ispitanici su nadalje podijeljeni u skupinu podvrgnuti perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI) (N 64) te skupini koja je podvrgnuta aortokoronarnom premoštenju (CABG) (N 57). Način revaskularizacije temeljen je na odluci multidisciplinarnog tima koji čine najmanje jedan neintervencijski kardiolog, jedan intervencijski kardiolog te jedan kardiokirurg (*heart team*).

Osnovne karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 5.

Prosječna životna dob ispitanika s KB-om bila je $63,17 \pm 8,34$, dok u kontrolnoj $63,48 \pm 9,23$ godine. Nije bilo razlike u vrijednostima kolesterola, spola i distribucije spola, BMI i EF LK među skupinama.

Tablica 5. Osnovne karakteristike ispitanika

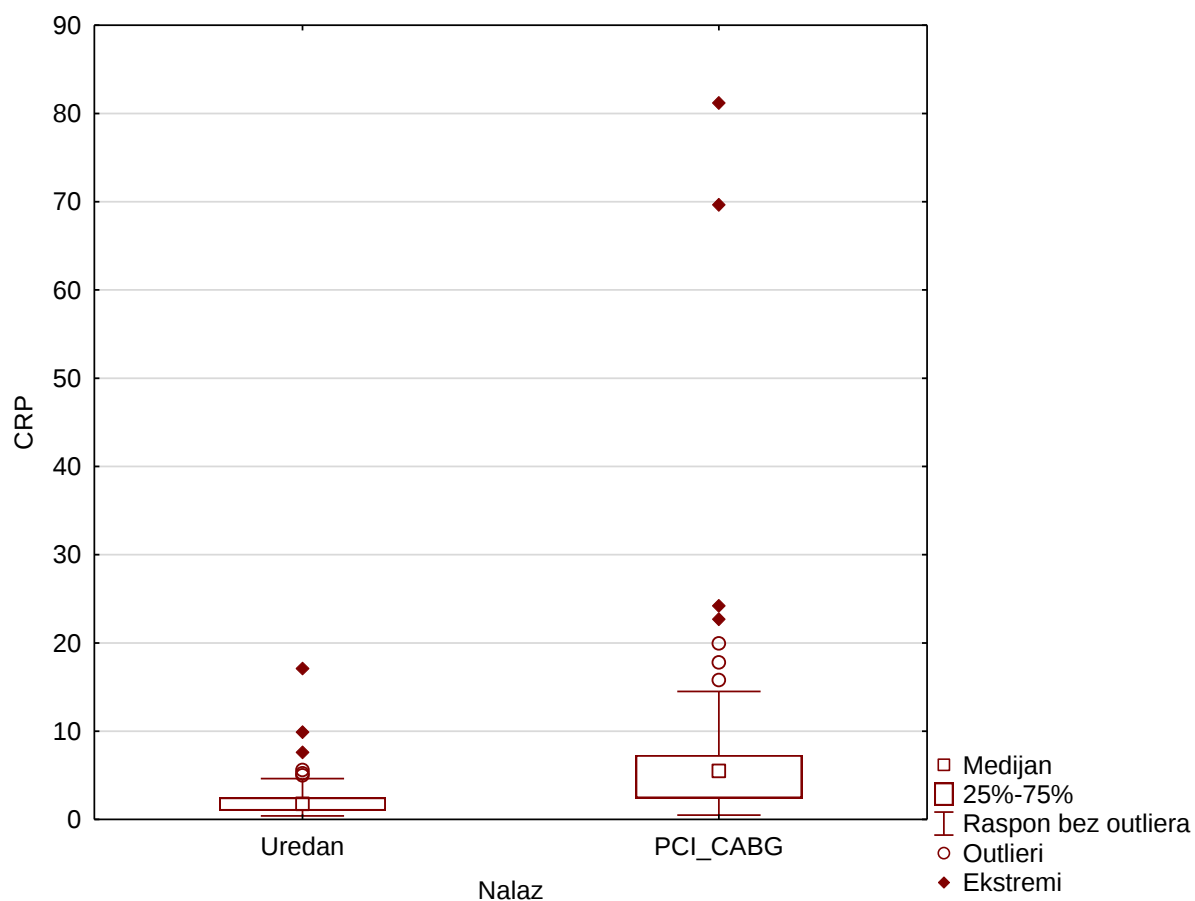
Variabla	kontrola	PCI skupina	CABG skupina
N	47	64	57
dob (god)	63.17±8.34	62.13±9.81	65±8.34
spol	M 54.55%, Ž 45.45%	M 56.25%, Ž 43.75%	M 52.63%, Ž 47.37%
LVEF	60.32±8.63%	57.62±10.27%	59.48±10.27%
BMI	27.35±1.65	27.83±1.83	28.47±1.93
CrCl	75.71±9.55	73.83±15.27	74.64±9.23
U-k mmol/L	5.47±1.25	5.34±0.97	
TG mmol/l	1.83±0.89	1.68±0.56	
LDL-k mmol/l	3.5±0.93	3.42±0.81	
Aspirin	97%	98%	96%
Statin	88%	92%	89%
CCB	55%	33%	35%
ACEI	55%	70%	67%
BB	77%	81%	83%
ostalo	20%	33%	37%

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertaza enzima, BB – beta-blokator, BMI – indeks tjelesne mase, CCB – kalcij blokator, CrCl – klirens kreatinina, M – muško, Ž – ženski spol, Gal-3 – galektin-3, LVEF – istisna frakcija lijeve klijetke, Uk – ukupni kolesterol, LDL-k lipoprotein niske gustoće, TG – trigliceridi, ostalo – lijekovi za koronarnu bolest (dugodjelujući nitrati, trmetazidin).

5.1. Rezultati hs-CRP

Prosječna vrijednosti hs-CRP u ispitivanoj skupini je 7,04 mg/L, dok je u kontrolnoj skupini bila 2,51 mg/L. Nije bilo značajne razlike hsCRP između PCI i CABG skupine. Značajna je razlika između PCI i kontrolne skupine ($p = 0,001$), kao i CABG i kontrolne skupine ($p = 0,002$).

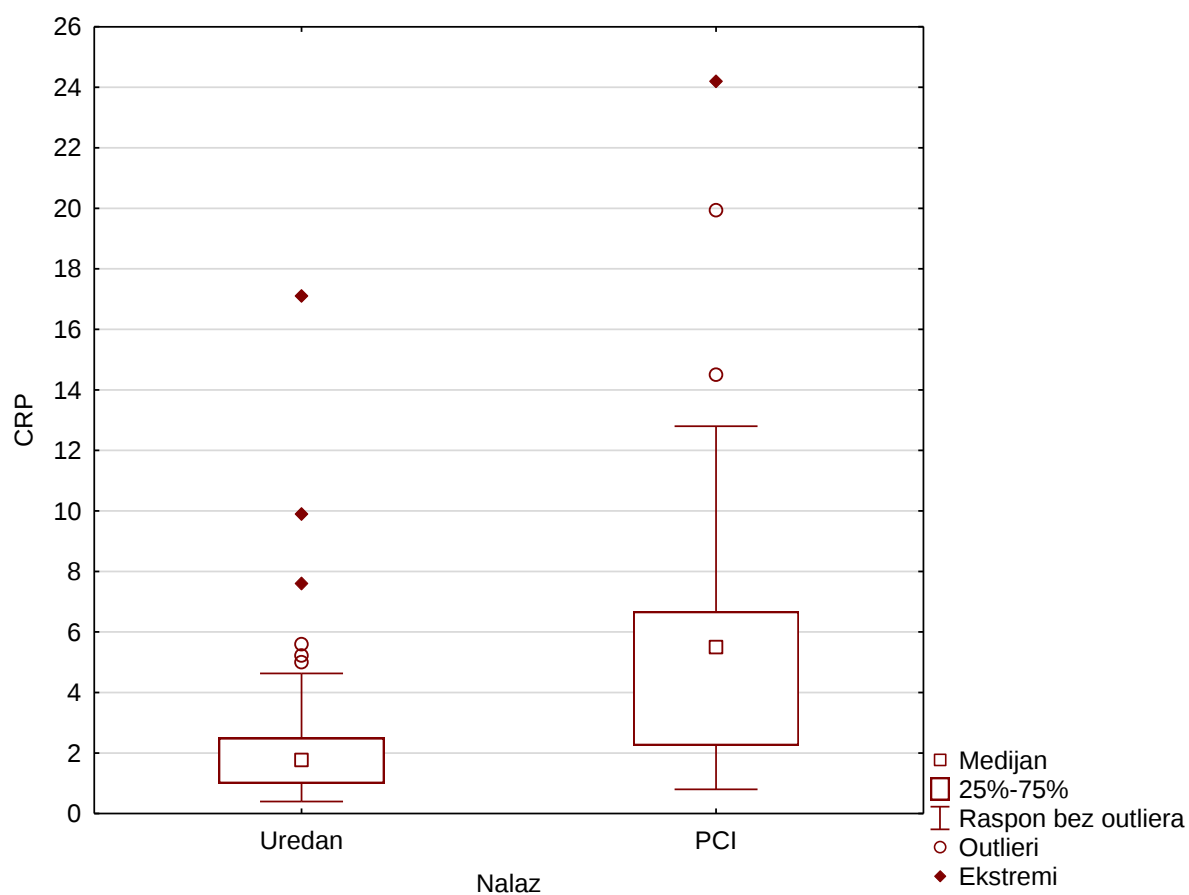
Slika 5.1. Box i Whisker plot hs-CRP vrijednosti ispitivane i kontrolne skupine



Tablica 5.1. Vrijednost hsCRP ispitivane i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	2,51	2,87	$T = - 4,548$ $P < 0,001^{**}$
PCI+CABG	121	7,04	9,95	

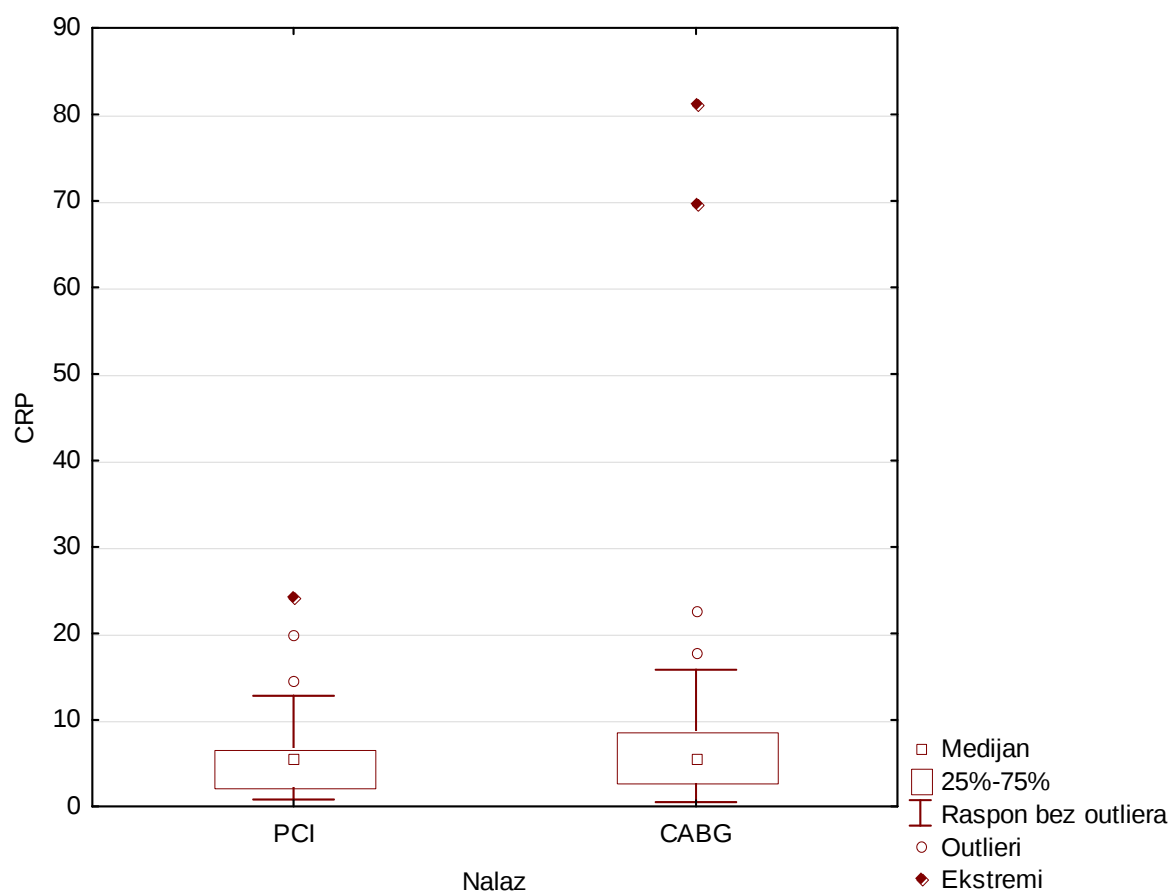
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Slika 5.1A.** Box i Whisker plot hs-CRP PCI skupine i kontrolne skupine

Tablica 5.1A. hsCRP PCI skupine i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	2,51	2,87	$T = -4,343$ $P < 0,001^{**}$
PCI	64	5,60	4,22	

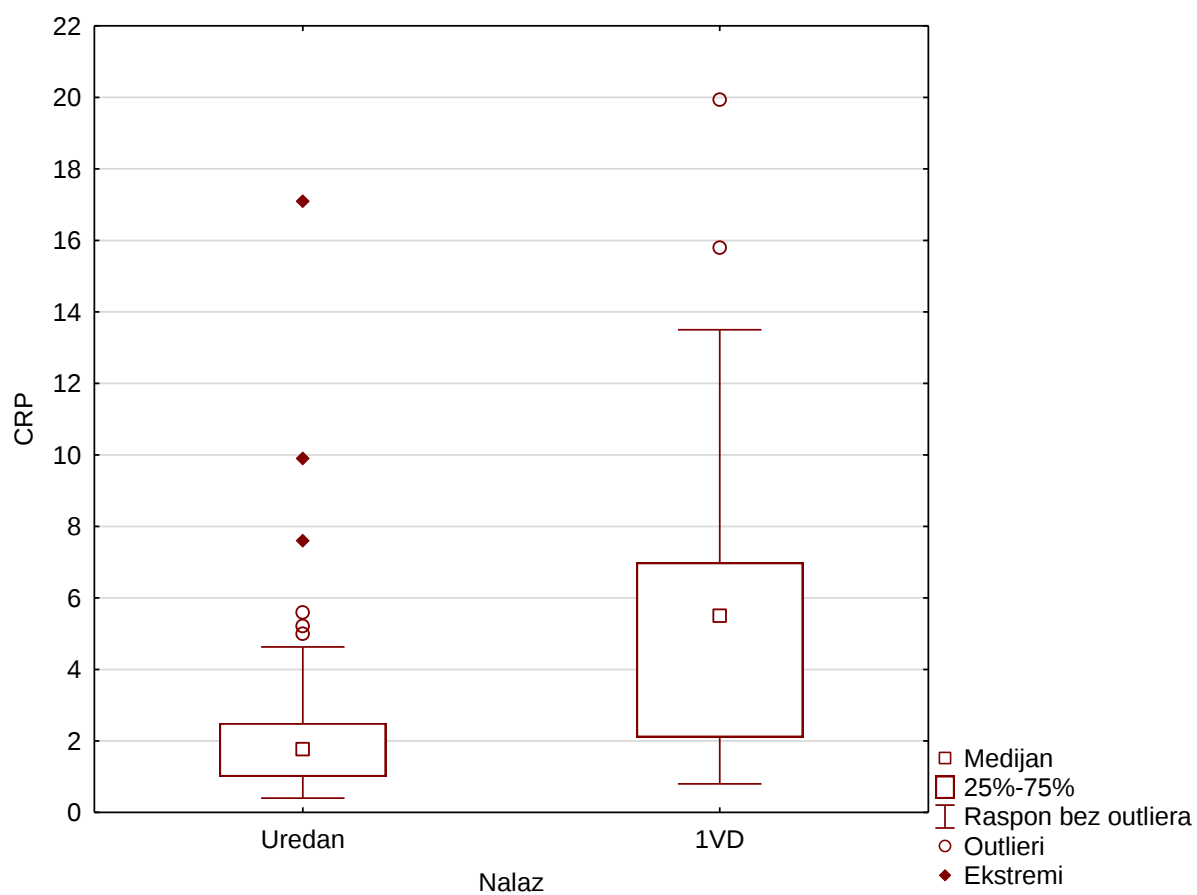
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Slika 5.1B.** Box i Whisker plot hs-CRP CABG skupine i kontrolne skupine

Tablica 5.1B. hs-CRP CABG skupine i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
PCI	64	5,60	4,22	$T = -1,701$ $p = 0,092$
CABG	57	8,66	13,68	

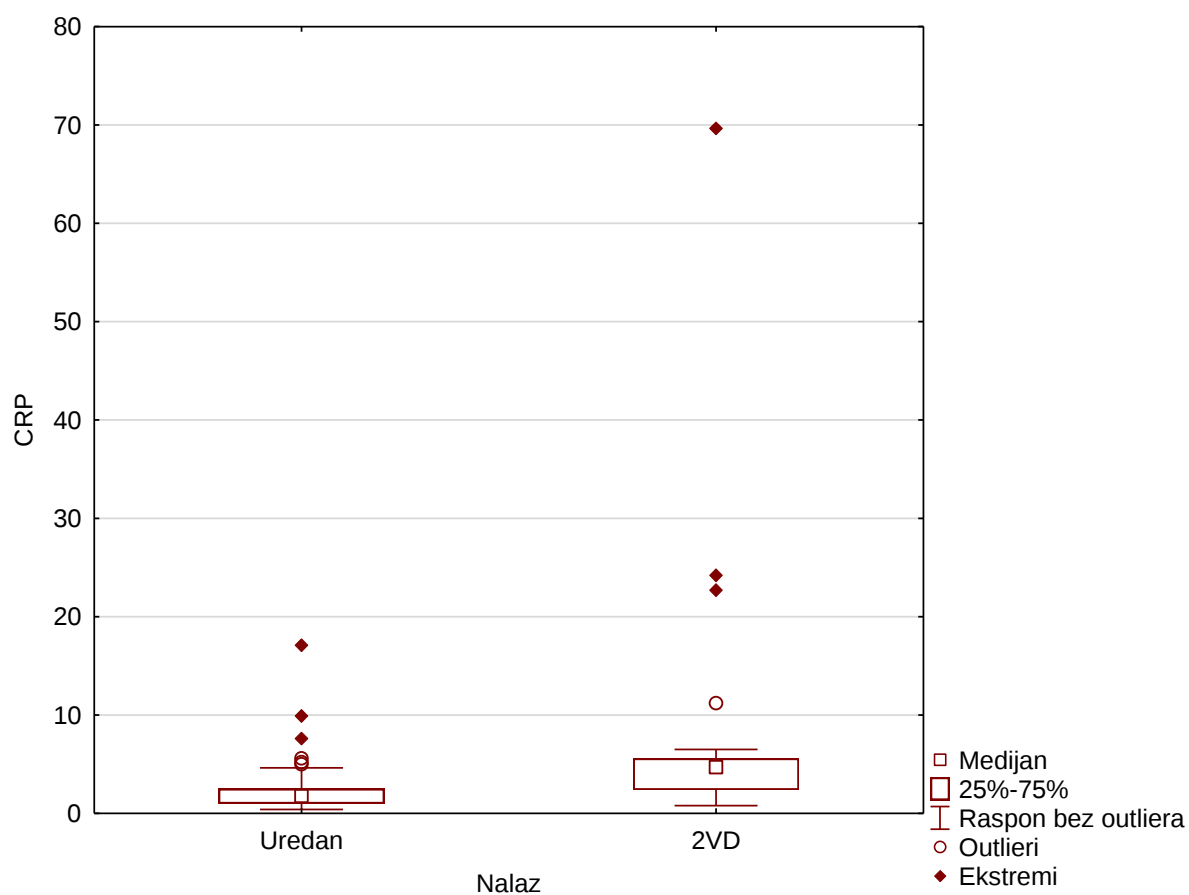
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Slika 5.1C.** Box i Whisker plot hs-CRP jednožilna bolest (1VD) i kontrolne skupine

Tablica 5.1C. hsCRP jednožilna bolest (1VD) i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	2,51	2,87	$T = -3,901$ $P < 0,001^{**}$
1VD	43	5,44	4,10	

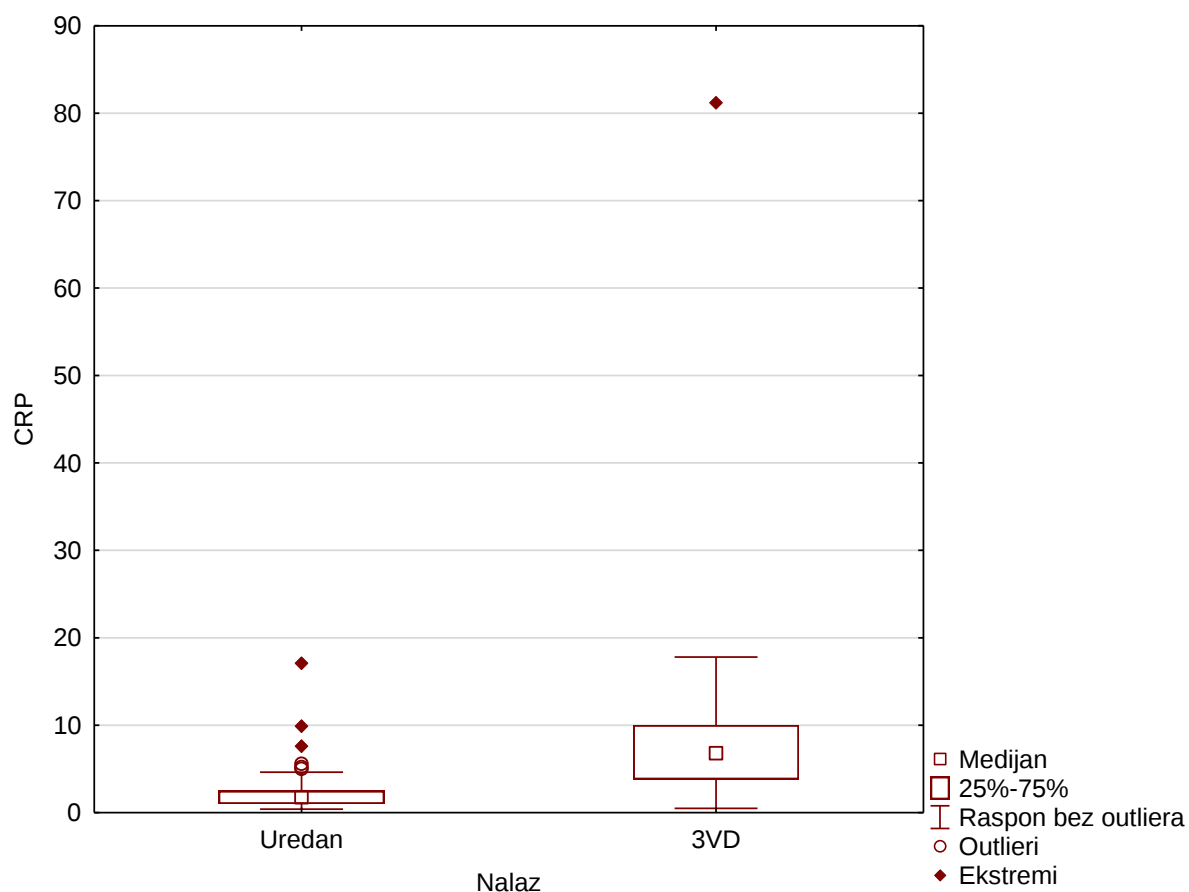
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Slika 5.1D** Box i Whisker plot hs-CRP dvožilna bolest (2VD) i kontrolne skupine

Tablica 5.1D. hsCRP dvožilna bolest (2VD) i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	2,51	2,87	$T = -1,992$ $P = 0,059$
2VD	22	8,88	14,88	

* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Slika 5.1E.** Box i Whisker plot hs-CRP trožilna bolest (3VD) i kontrolne skupine

Tablica 5.1E. hs-CRP trožilna bolest (3VD) i kontrolne skupine

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	2,51	2,87	$T = -2,718$ $P = 0,011^{**}$
3VD	31	9,40	13,91	

* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$ **Tablica 5.1.1.** Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije)

		CRP
Syntax I	ρ	0,105
	p	0,254
	n	120
Syntax II PCI	ρ	0,056
	p	0,661
	n	64
Syntax II CABG	ρ	-0,075
	p	0,578
	n	57

5.2. Troponin I Loci (Tni Loci)

Proječna vrijednost troponina Tni Loci u ispitivanoj skupini 0,54 ng/ml dok je u kontrolnoj skupini bila 0,17 ng/ml. Nije bilo značajne razlike TnI između PCI i CABG skupine.

Tablica 5.2. Deskriptivna statistika analize troponina I Loci

Deskriptivna statistika	Nalaz	
	Uredan	PCI_CABG
Broj ispitanika	47	121
Aritmetička sredina	0,17	0,54
Medijan	0,01	0,10
Standardna devijacija	0,78	2,24
Interkvartil	0,02	0,27
Minimum	0,00	0,00
Maksimum	4,93	18,63

* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$

Razdvajanjem ispitanika na one s jednožilnom, dvožilnom i trožilnom bolesti i usporedbom svake skupine s kontrolnom nije dobivena veza između vrijednosti troponina i prisutnosti koronarne bolesti.

Također objektivizacijom koronarne bolesti u Syntax score I i II nije dobivena veza između Syntax scorea sa serumskom vrijednosti troponina.

Tablica 5.2.1. Distribucija vrijednosti troponina I Loci u ispitivanoj skupini

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	0,17	0,78	$t = -1,114$ $p = 0,267$
PCI+CABG	121	0,54	2,24	
Uredan	47	0,17	0,78	$t = -1,285$ $p = 0,201$
PCI	64	0,75	3,01	
Uredan	47	0,17	0,78	$t = -1,011$ $p = 0,314$
CABG	57	0,31	0,64	
PCI	64	0,75	3,01	$t = 1,077$ $p = 0,284$
CABG	57	0,31	0,64	
Uredan	47	0,17	0,78	$t = -1,190$ $p = 0,237$
1VD	43	0,68	2,84	
Uredan	47	0,17	0,78	$t = -1,125$ $p = 0,273$
2VD	22	1,00	3,42	
Uredan	137	0,47	2,15	$t = -0,898$ $p = 0,372$
3VD	31	0,30	0,37	

Tablica 5.2.2. Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije) troponina I Loci i Syntax scorea

		Troponin
Syntax I	ρ	0,047
	p	0,608
	n	120
Syntax II PCI	ρ	0,090
	p	0,478
	n	64
Syntax II CABG	ρ	0,089
	p	0,512
	n	57

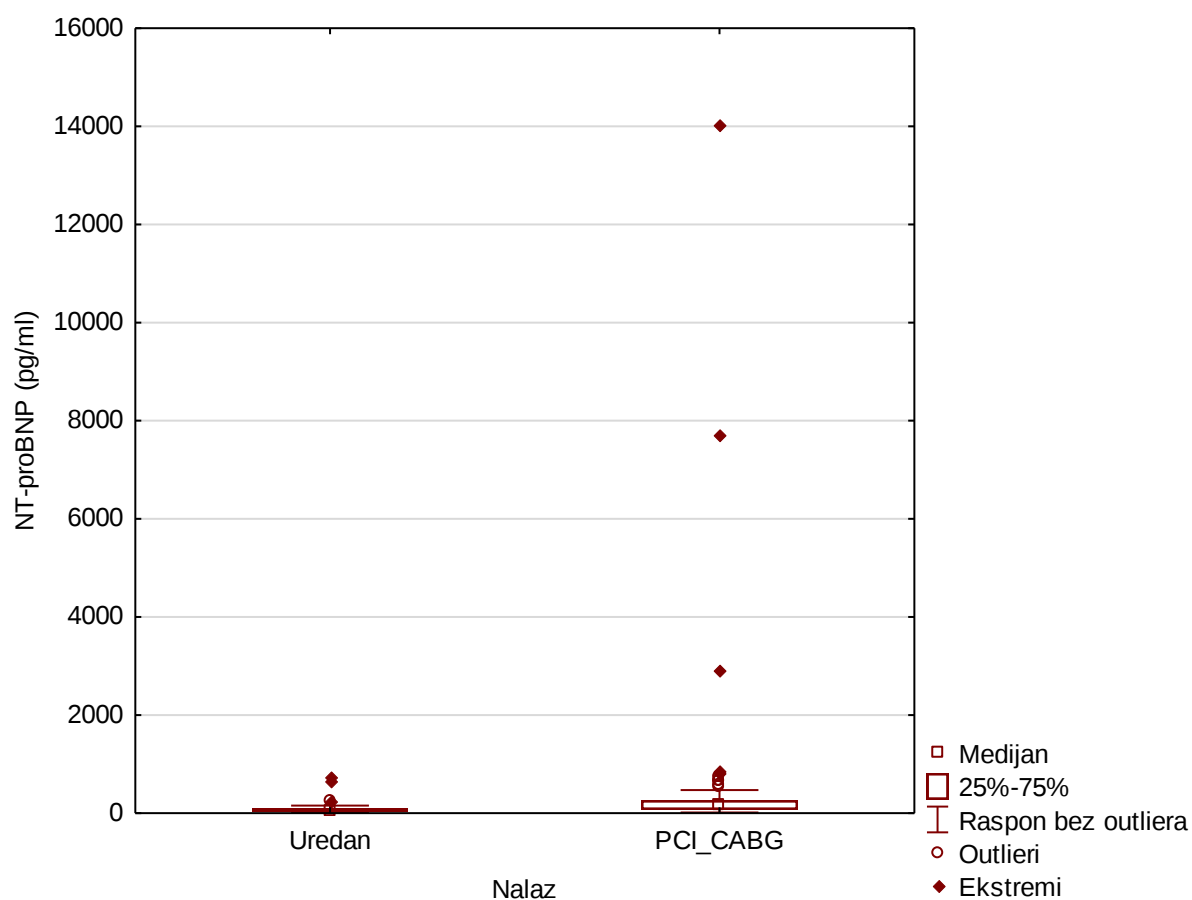
5.3. NT-proBNP

Prosječna vrijednost NT-proBNP u ispitivanoj skupini iznosila je 401,3 pg/ml, dok u kontrolnoj skupini 100,3 pg/ml ($p = 0,159$). Razine NT-proBNP-a su bile slične između PCI i CABG skupine, 166,66 i 667,00 pg/ml ($p = 0,075$), dok je uočena značajna razlika između PCI i kontrolne skupine ($p = 0,018$) i CABG i kontrolne skupine ($p = 0,046$).

Nije uočena značajna razlika u analizi podskupina serumske razine NT-proBNP-a i bolesnika s jednožilnom i dvožilnom bolesti. Statistički značajna razlika uočena je u skupini s trožilnom bolesti ($p = 0,021$). Značajna razlika NT-proBNP također je uočena u bolesnika s povišenim Syntax scoreom ($p < 0,001$).

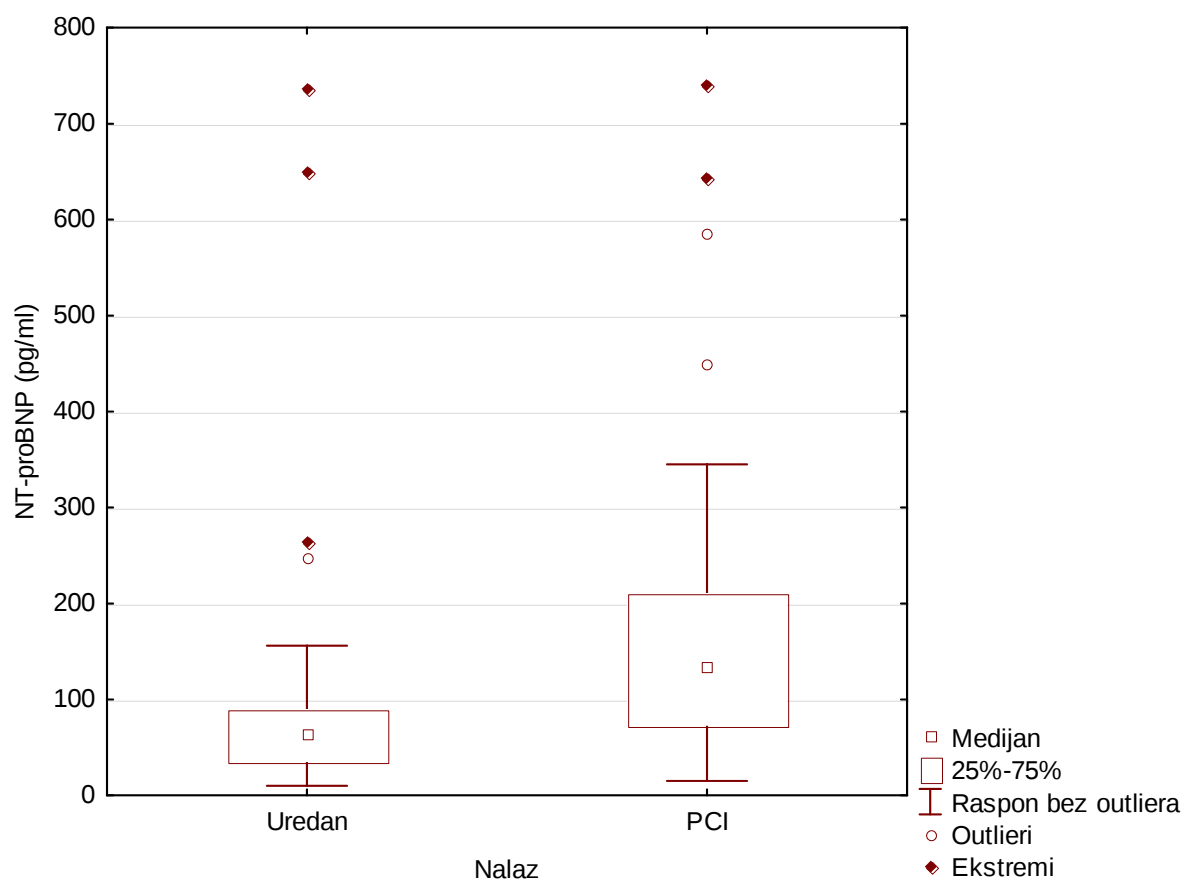
Tablica 5.3. Deskriptivna statistika NT-proBNP ispitivana i kontrolna skupina

	Nalaz	
	Uredan	PCI/CABG
Broj ispitanika	47	121
Aritmetička sredina	100,30	401,30
Medijan	65,00	165,00
Standardna devijacija	135,81	1453,50
Interkvartil	55,00	178,00
Minimum	10,00	15,00
Maksimum	737,00	14035,00

Slika 5.3. Box i Whisker plot NT-proBNP vrijednosti ispitivane i kontrolne skupine**Tablica 5.3A.** t-test NT-proBNP PCI skupina u odnosu na kontrolnu skupinu

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	100,30	135,81	$T = -1,415$
PCI_CABG	121	401,30	1453,50	$P = 0,159$

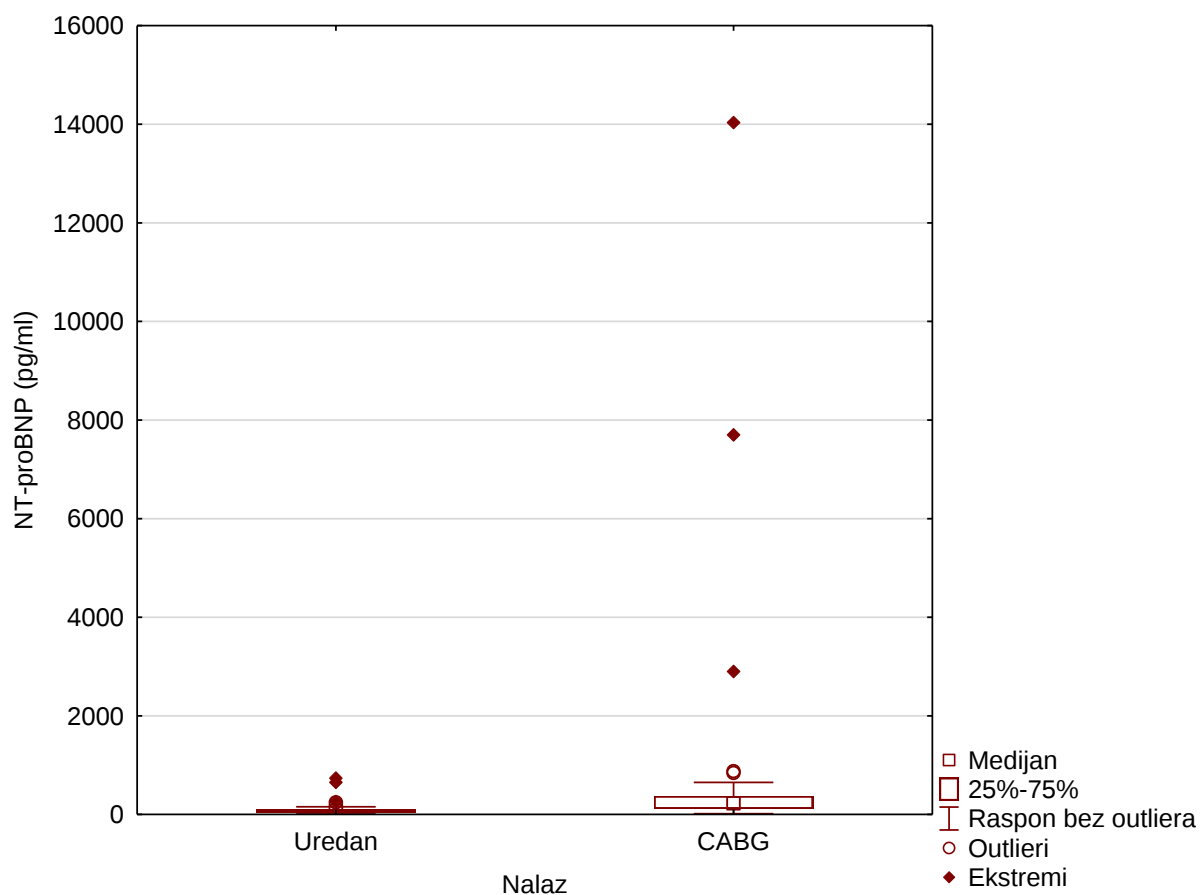
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

Slika 5.3.1. Box i Whisker plot NT-proBNP PCI skupina u odnosu na kontrolnu skupinu**Tablica 5.3.1.** NT-proBNP CABG skupina u odnosu na kontrolnu skupinu

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	100,30	135,81	$T = -2,399$ $P = 0,018$
PCI	64	164,66	142,38	

* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$

Slika 5.3.1A. Box i Whisker plot NT-proBNP CABG skupina u odnosu na kontrolnu skupinu**Tablica 5.3.1A.** Usporedba vrijednosti NT-proBNP CABG i kontrolna skupina

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	100,30	135,81	$T = -2,042$
CABG	57	667,00	2090,08	$p = 0,046^{**}$

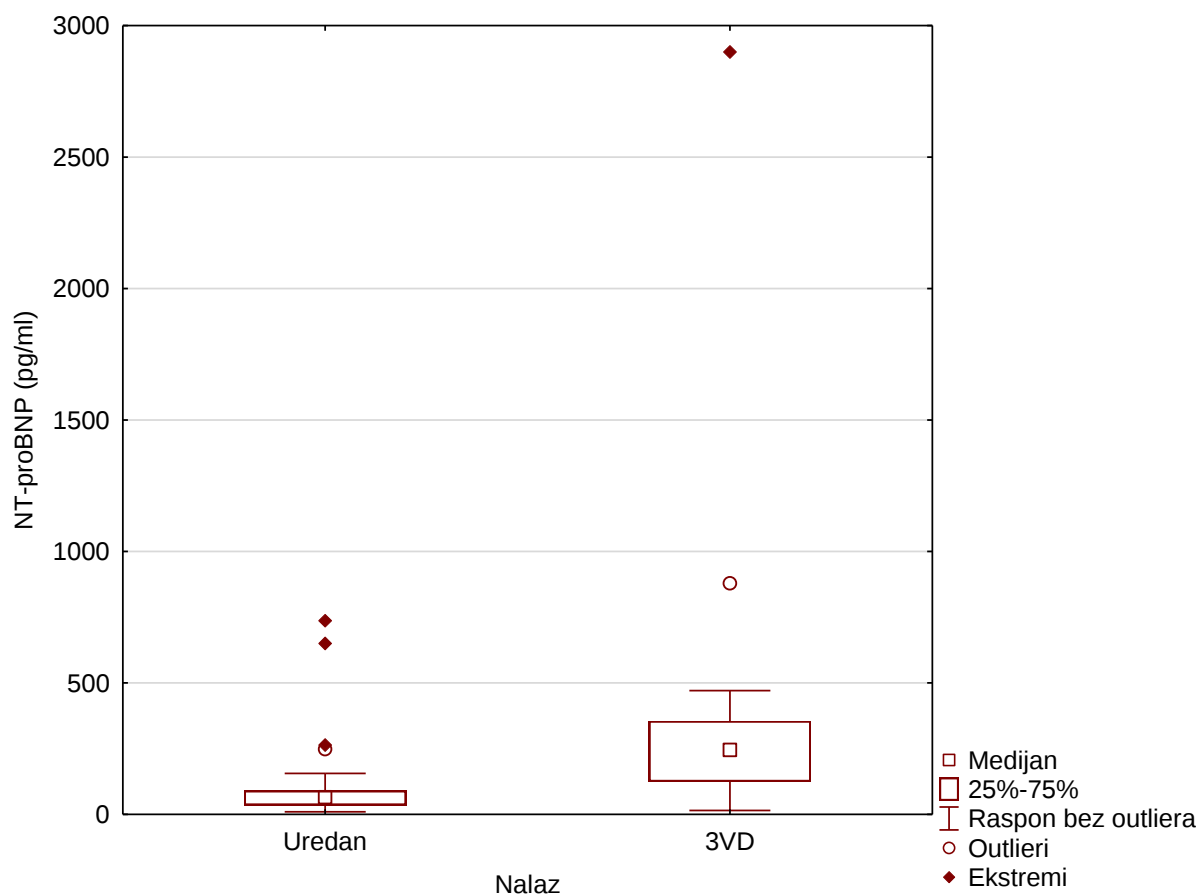
* t-test uz pretpostavku jednakih varijanci

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$

Tablica 5.3.2. Usporedbe vrijednosti NT-proBNP sa zahvaćenošću krvnih žila

Nalaz	Broj ispitanika	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	t-test*
Uredan	47	100,30	135,81	$T = -1,389,$ $p = 0,168$
1VD	43	336,65	1158,37	
2VD	22	919,77	2938,07	$T = -1,308,$ $p = 0,205$
3VD	31	326,94	509,125	$T = -2,422$ $p = 0,021^{**}$

** Statistički značajno na razini $p < 0,05$

Slika 5.3.2. Box i Whisker plot NT-proBNP i 3VD

5.4. Galektin-3

Prosječna vrijednost Gal-3 u ispitivanoj skupini iznosila je 19,98 ng/ml, dok u je u kontrolnoj skupini bila 9,5 ng/ml ($p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike u serumskoj razini Gal-3 u PCI i CABG skupini, 18,84 : 21,27 ng/ml ($p = 0,164$). Uočena je značajna razlika u podskupinama, PCI u odnosu na kontrolnu skupinu ($p < 0,001$), CABG u odnosu na kontrolnu skupinu ($p < 0,001$). Postoji umjerena statistička razlika između Syntax score I i vrijednosti Gal-3 ($p < 0,001$). Za Syntax score II značajnost je nađena samo u PCI skupini bolesnika ($p < 0,001$) dok u CABG skupini ta razlika nije uočena ($p = 0,830$).

Ispitanici su podijeljeni u podskupine sukladno broju zahvaćenih krvnih žila. Rastući trend razine Gal-3 uočen je u povećanju broja zahvaćenih krvnih žila, a najveće vrijednosti su nađene u skupini bolesnika s trožilnom bolesti ($p < 0,001$). Deblo lijevog koronarnog sliva (LMCA) imao je slične vrijednosti Gal-3 kao jednožilna bolest, a zahvaćenost LMCA je prikazan je kao zaseban entitet.

Nadalje, ispitanici su podijeljeni u podskupine sukladno razini Syntax score (Ss) vrijednosti ($Ss < 22$ kao nizak rizik, $Ss 22 - 33$ umjereni, $Ss > 33$ visok rizik). Iako postoji rastući trend između vrijednosti Gal-3 i povišenog Ss, ANOVA analiza varijance nije potvrdila statističku značajnost.

Nakon što se grupa ispitanika razdijelila u odnosu na razine Gal-3 ($< 17,8$ ng/ml nizak rizik, $18,8 - 25,9$ ng/ml umjereni, > 25 ng/ml visok rizik) u usporedbi sa Ss vrijednostima, ANOVA analiza varijance pokazala je statistički značajnu razliku između najmanje dvije skupine Gal-3 skupine. Kako bi se utvrdila koja grupa je sa statistički značajnom razlikom, učinjen je Tukey's HDE test. Aritmetičke sredine Ss I u niskoj i umjerenoj razini Gal-3 bile su značajno niže nego u odnosu na visoku razinu Gal-3 ($p < 0,001$).

Tablica 5.4. Vrijednosti Gal-3 unutar različitih podskupna ispitanika

		N	Srednja vrijednost	SD	t-test
Kontrolna skupina (0 – 1)	0	121	19,98	9,58	$T = 9,075^b$
	1	47	9,51	5,19	$P = 0,000^*$
PCI – CABG	PCI	64	18,84	8,59	$T = -1,402^a$
	CABG	57	21,27	10,52	$P = 0,164$
Kontrolna skupina (1) – PCI	1	47	9,51	5,19	$T = -6,607^a$
	PCI	64	18,84	8,59	$P = 0,000^*$
Kontrolna skupina (1) – CABG	1	47	9,51	5,19	$T = -7,418^b$
	CABG	57	21,27	10,52	$P = 0,000^*$
Dob	26 – 60	38	20,77	10,44	$T = 0,610^a$
	61 – 84	83	19,62	9,21	$P = 0,543$
spol	1	66	19,72	9,95	$T = -0,333^a$
	2	55	20,30	9,20	$P = 0,740$
1VD [Kontrolna skupina (0)]	0	78	20,91	10,71	$T = 1,614^b$
	1	43	18,31	6,91	$P = 0,109$
2VD [Kontrolna skupina (0)]	0	97	20,54	9,82	$T = 1,292^a$
	1	25	17,73	8,38	$P = 0,199$
3VD [Kontrolna skupina (0)]	0	90	17,75	7,11	$T = -3,652^b$
	1	31	26,46	12,61	$P = 0,001^*$
LMCA [Kontrolna skupina (0)]	0	98	20,25	9,25	$T = 0,630^b$
	1	24	18,85	11,05	$P = 0,530$

T-test, jednakost varijanci pretpostavljena, b jednakost varijanci nije pretpostavljena,

*statistička značajnost na razini $p < 0,05$; PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – aortokoronarno premoštenje; VD – bolest krvne žile.

Tablica 5.4A. Korelacijska analiza razine Gal-3 i Syntax scorea

		Gal-3	Syntax I	Syntax II PCI	Syntax II CABG
Gal-3	<i>r</i>	1			
	<i>p</i>				
	<i>n</i>	121			
Syntax I	<i>r</i>	0,415	1		
	<i>p</i>	0,000*			
	<i>n</i>	120	120		
Syntax II PCI	<i>r</i>	0,390	0,277	1	
	<i>p</i>	0,001*	0,028*		
	<i>n</i>	64	63	64	
Syntax II CABG	<i>r</i>	-0,029	0,103		1
	<i>p</i>	0,830	0,445		
	<i>n</i>	57	57		57

Pearsonova korelacijska analiza, *statistička značajnost na razini $p < 0,05$, PCI – perkutana koronarna intervencija, CABG – aortokoronarno premoštenje.

Table 4.4B. Razlike razine Gal-3 skupina u odnosu na Syntax score I

		N	Srednja vrijednos t	SD	ANOVA
Gal-3 razine	1 < 17,8 ng/ml	50	10,30	6,92	$F=13,898$ $p < 0,001$
	2 17,8 – 25,9 ng/ml	48	11,19	6,19	
	3 > 25,9ng/ml	22	19,05	7,42	

jednosmjerna ANOVA, statistička značajnost na razini $p < 0,05$, SD standardna devijacija

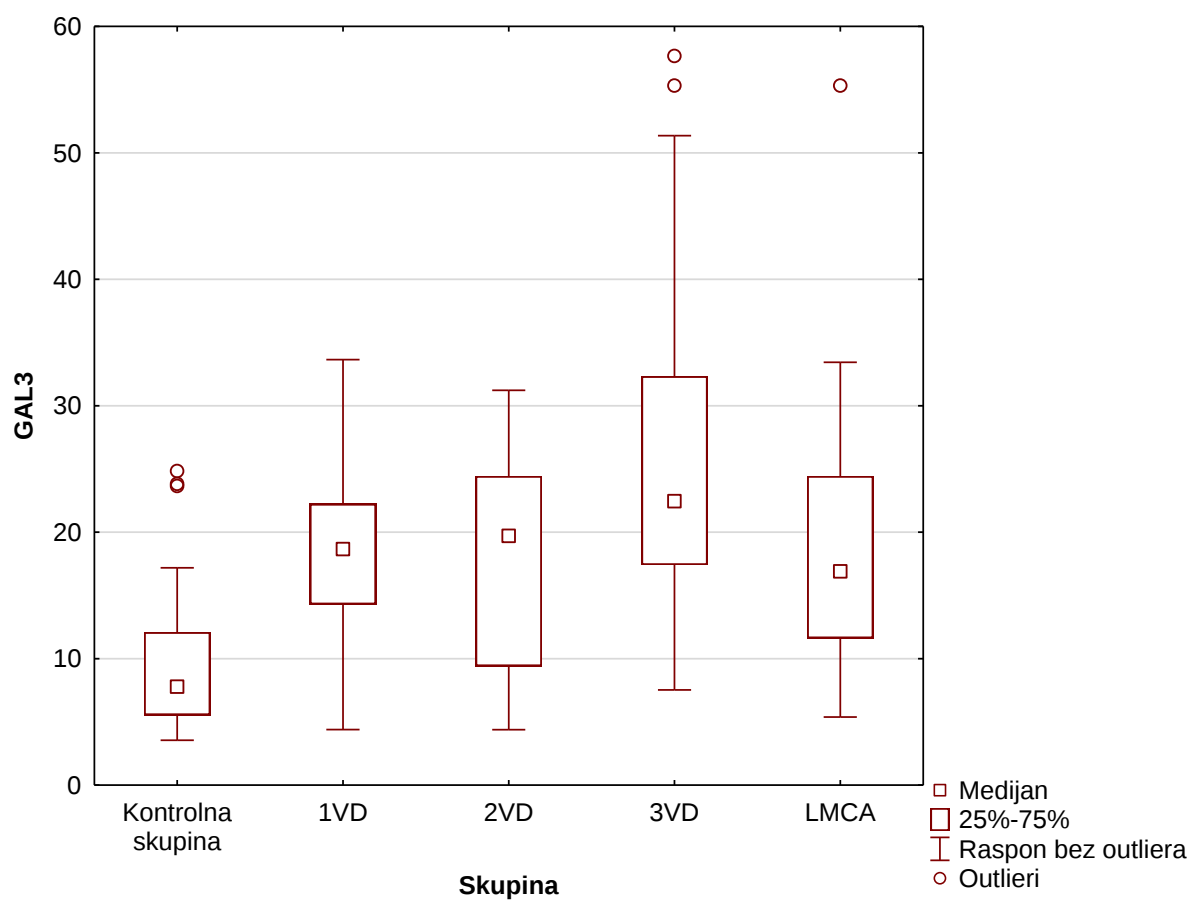
5. Rezultati

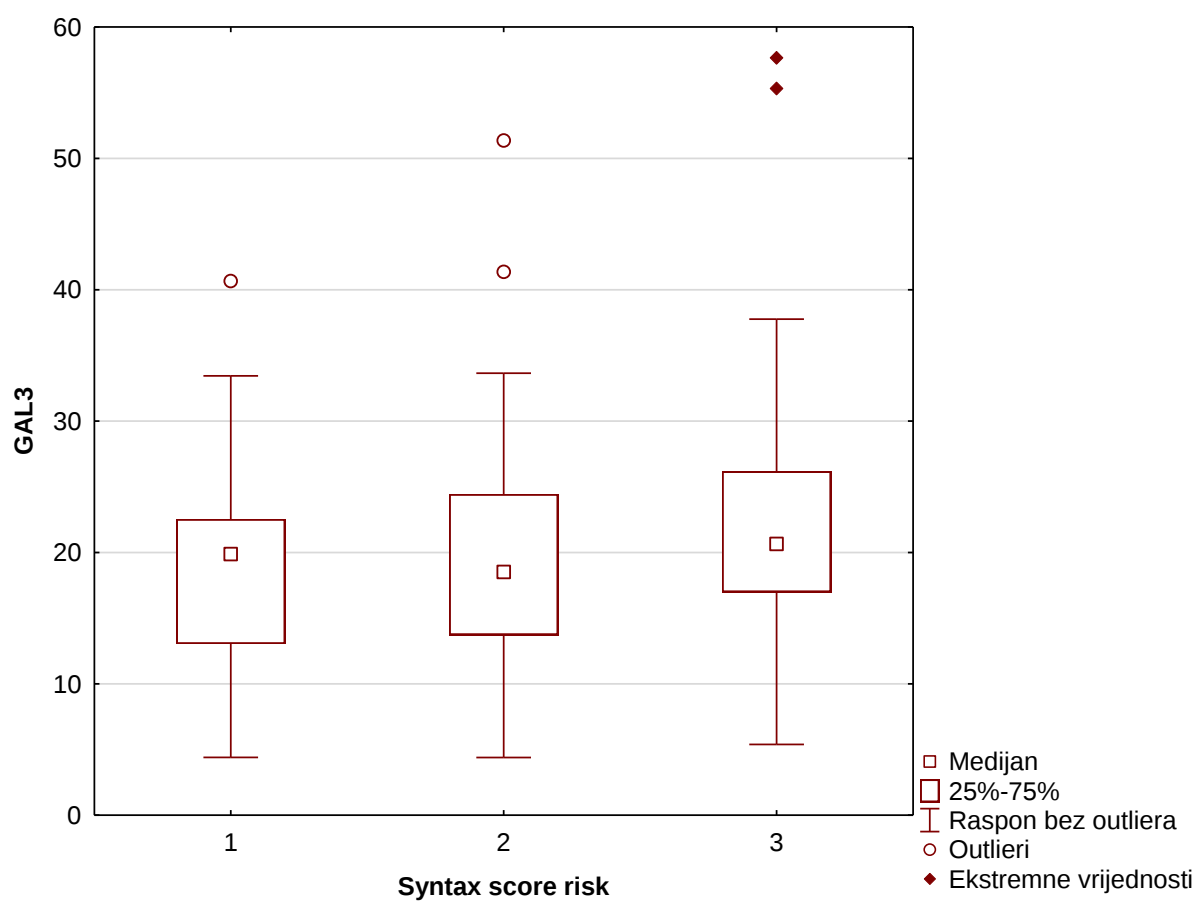
Table 5.4C. Usporedba Gal-3 ispitivane skupine u odnosu na srednju vrijednost Ss I

Usporedne skupine		Srednja razlika	P
Gal-3 values	1 2	-0,89	0,791
	1 3	-8,75	< 0,001
	2 3	-7,86	< 0,001

Tukey's Honest test statistička značajnost na razini $p < 0,05$

Slika 5.4.1. Box i Whisker plot Gal-3 i zahvaćenost koronarnih arterija

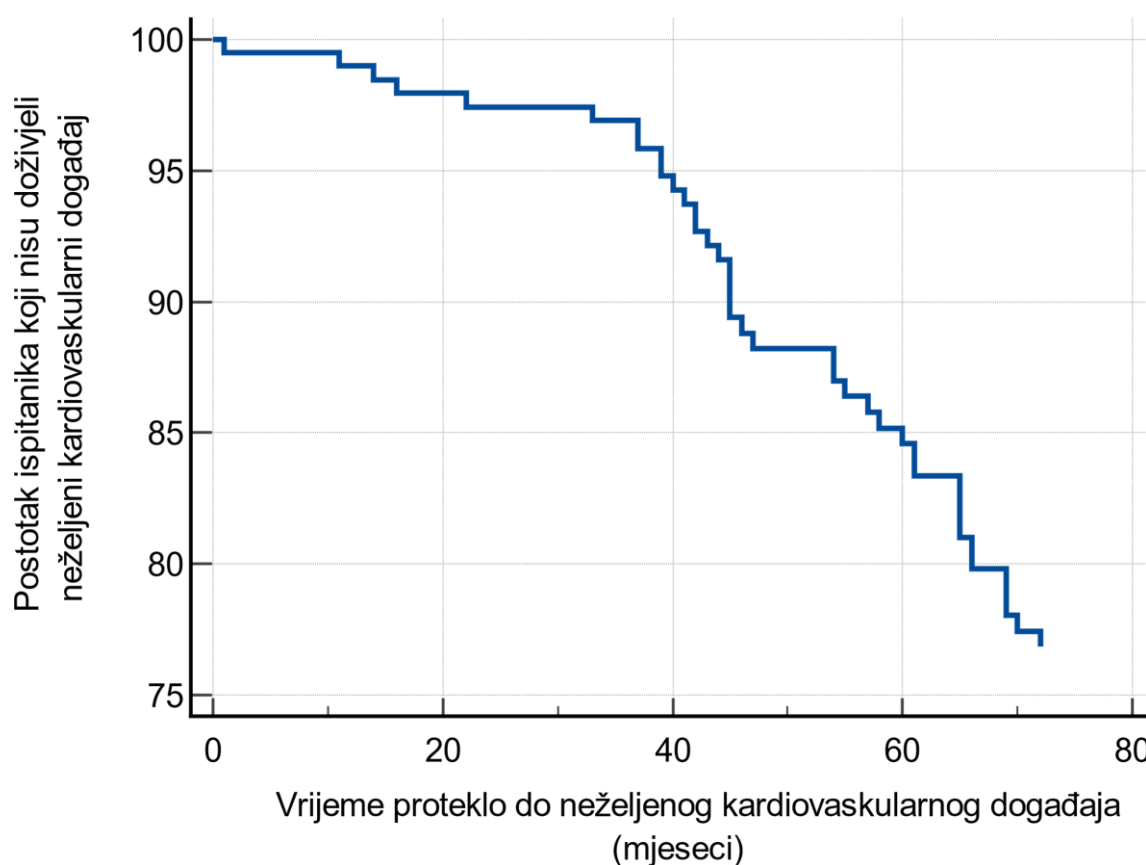


Slika 5.4.1A. Box i Whisker plot Gal-3 s obzirom na Syntax score risk

5.5. Coxova regresijska analiza

Coxova regresijska analiza provedena je s ciljem identificiranja prediktora neželjenog kardiovaskularnog događaja. Analiziran je utjecaj dobi, spola, Gal-3, NT-proBNP, troponina i hsCRP-a na vremena preživljenja, odnosno nastupa takvog događaja. Ukupno je 46 (27,4 %) pacijent doživio, a njih 127 (75,6 %) nije doživjelo neželjeni kardiovaskularni događaj. Slika 12. prikazuje funkciju nenastupanja neželjenog kardiovaskularnog događaja temeljenu na podacima svih ispitanika.

Slika 5.5. Coxova regresijska analiza



5. Rezultati

U analizi je primijenjena metoda *forward* selekcije, kojom se u model u koracima uključuje po jedna prediktorska varijabla, i to ona koja ga najviše unapređuje. Prema hi-kvadrat testu, konačni model, s uključenim varijablama, značajno je poboljšán u odnosu na inicijalni, što sugerira da postoje prediktori koji su signifikantno povezani s nastupanjem neželjenog kardiovaskularnog događaja ($\chi^2 = 14,388$, $p = 0,001$). Rezultati Coxove regresijske analize prezentirani su u sljedećoj tablici.

Tablica 5.5.1. Rezultati Coxove regresijske analize

Varijabla	<i>b</i>	Standardna pogreška	Wald	<i>p</i>	Exp(<i>b</i>)	95% pouzdan interval procjene za Exp(<i>b</i>)
Gal3	0,040197	0,012960	9,6188	0,0019	1,0410	(1,0149; 1,0678)
NT-proBNP	0,000179	0,000057	9,7688	0,0018	1,0002	(1,0001; 1,0003)

Waldovim testom provjereno je razlikuju li se koeficijenti *b* značajno od 0. Na temelju rezultata Waldovog testa, čije su *p* vrijednosti manje od 0,05, može se zaključiti da postoji statistički značajna povezanost između GAL3 i neželjenog kardiovaskularnog događaja te NT-proBNP i neželjenog kardiovaskularnog događaja. Budući da ne pridonose značajno predviđanju vremena preživljenja, odnosno nastupa neželjenog kardiovaskularnog događaja, u model nisu uključene varijable koje predstavljaju dob, spol, troponin i CRP.

Pozitivne vrijednosti koeficijenata *b* indiciraju da se s povećanjem Gal-3, kao i NT-proBNP, povećava i rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja. Eksponencijalna vrijednost koeficijenta *b* za Gal-3 indicira da se, uz nepromijenjene vrijednosti ostalih varijabli, relativni

5. Rezultati

rizik od nastupa neželjenog kardiovaskularnog događaja povećava za 4,1 %, ako se Gal-3 poveća za 1 ng/ml. Uz ostale nepromijenjene čimbenike, povećanje NT-proBNP-a za 1 pg/ml povećava rizik od neželjenog kardiovaskularnog događaja za 0,02 %. U Tablici 1. navedeni su i 95 % pouzdani intervali procjene za Exp(b).

Tablica 5.4.2. Korelacijska analiza (Spearmanovi koeficijenti korelacije)

		GAL3
Troponin	ρ	0,344
	p	0,000*
	n	121
CRP	ρ	0,393
	p	0,000*
	n	121
NT-proBNP	ρ	0,441
	p	P < 0.001
	n	121

* Statistički značajno na razini $p < 0,05$

Između osoba s urednim nalazom i osoba podvrgnutih PCI ili CABG proceduri postoji statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina galektina-3 i troponina I Loci, NT-proBNP-a i hsCRP-a.

Tablica 5.4.3. Učestalost neželjenih kardiovaskularnih događaja

	Ukupna smrtnost	KV smrtnost	MI	TLR	SZ	CVI	AF
PCI	3	2	3	1	2	1	1
CABG	14	5	2	1	4	1	2
kontrola	1					2	1

KV – kardiovaskularna, MI – infarkt miokarda, TLR – revaskularizacija zahvaćene krvi, SZ – srčano zatajivanje, CVI – cerebrovaskularni inzult, AF – atrijska fibrilacija

6. Rasprava

Ateroskleroza je kompleksan proces formiranja plaka u intimi krvne žile posredovane različitim proupalnim stanicama, proupalnim citokinima, tkivnim *debrisom*, izazivajući kroničnu upalu modificiranu tradicionalnim i netradicionalnim rizičnim čimbenicima (157, 158). Okosnicu nastanka aterosklerotskog plaka čini akumulacija kolesterola odnosno retencija LDL-a u intimi krvne žile, prvenstveno arterija, uz infiltraciju cirkulirajućih monocita koji potom sudjeluju u stvaranju masne pruge. Tek zadnjih nekoliko godina počeli su se otkrivati antigeni i mehanizmi koji su ključni u inicijaciji ateroskleroze kao i adaptivni imunološki mehanizmi koji ju podržavaju. Mnogi dokazi sugeriraju kako potencijalni antigeni uključeni u aterosklerotskom procesu uključuju neoepitope koje stvaraju oksidirani LDL (oxLDL) formiran u stijenci žile kao i stanice koje prolaze kroz apoptotičnu smrt (159). Sami antigeni nakon apoptoze mogu nadalje podržavati daljnju progresiju aterosklerotskog plaka, a uz lučenje antigena, dolazi i do promjena u procesu klirensa apoptotičnih antigena (159, 160). Disregulacija imunoloških stanica dodatni je patofiziološki proces prisutan u nestabilnom plaku okarakteriziran prisustvom CD4 subpopulacije T-stanica, kao i makrofaga i povećane razine IL-1 β koji se ne uočava u stabilnim plakovima (160). Ova opažanja naglašavaju raznolikost fenotipa i funkcija imunoloških stanica u aterosklerotskim plakovima, a međudjelovanje između sistemskog imunološkog odgovora i lokalnog događaja na mjestu plaka djeluje kao pokretač nestabilnosti plaka (161). Temeljem bliske povezanosti između taloženja lipida i potaknutog upalnog procesa, nedavno je predložena metaboličko-imunološka hipoteza ateroskleroze s ciljem pružanja komplementarnog pogleda na učinak lipida i upale na patogenezu ateroskleroze. Za sada nema izravnih dokaza koji podupiru tezu kako selektivna intervencija u upalnom procesu može poboljšati kliničke ishode kod

pacijenata s aterosklerozom (159). Ipak, zadnja istraživanja nedvosmisleno pokazuju kako modulacija upale može spriječiti aterosklerozu i njezine komplikacije (163, 164).

Niz atraktivnih terapijskih strategija za modulaciju upale predložen je u liječenju ateroskleroze, uključujući inhibiciju proupalnih citokina, blokiranje ključnih signalnih puteva upale i poticanje razrješenja upale (159). Razvoj imunomodulacijske terapije te poznavanje patofiziologije nestabilnog plaka mogu modificirati daljnji tijek ateroskleroze, uz već poznate metode regulacije rizičnih čimbenika, prvenstveno lipida. Makrofagi u plaku ne potječu isključivo iz monocita, već nastaju vlastitom lokalnom proliferacijom (165). Makrofagi ostvaruju ateroprotektivne učinke u homeostatskim uvjetima, kroz uklanjanje lipoproteina endocitozom i apoptotskih stanica fagocitozom ili eferocitozom, čime se uklanjaju upalni procesi uključeni u stvaranje plaka (166). Predstavljaju glavni izvor kemokina, citokina i enzima koji razgrađuju proteine matriksa, igraju ključnu ulogu u dugotrajnim lokalnim upalnim odgovorima i pucanju plaka (167). Nukleotidi nastali iz apoptotskih stanica aktiviraju proliferaciju eferocitoze makrofaga, što je bitno za rješavanje upale i regresiju ateroskleroze, što bi mogli biti novi načini liječenja upalnih bolesti koje se ne rješavaju standardnim modalitetima liječenja (168).

Makrofagi se mogu podijeliti u dvije skupine, M1 koji imaju ulogu u upalnom procesu lučeći proinflammatorne citokine, te M2 koji s druge strane luče antiinflammatorne molekule te ograničavaju proces upale. Zadnjih nekoliko godina otkriveni su dodatni podtipovi makrofaga zaduženi isključivo za modulaciju upalnog procesa ateroskleroze. Mhem makrofagi sudjeluju u klirensu hemoglobina fagocitozom eritrocita i pokazuju povećan efluks kolesterola, što je dio ateroprotektivnog mehanizma prilikom nastanka pjenastih stanica (169). Mox makrofagi, proaterogena podskupina inducirana oksidiranim fosfolipidima, štite od oksidativnog stresa

(170). M4 makrofagi su pokazali smanjeni fagocitni kapacitet, povećano regrutiranje neutrofila i učinkovitiju indukciju izvanstanične zamke (NET) neutrofila, što predstavlja aterogeni fenotip (170). Osim toga, nakupljanje željeza u plakovima može inducirati diferencijaciju M (Hb) makrofaga, koji eksprimira CD163 (protein M130 bogat cisteinom bogat receptorom cisteinom) i stoga ima zaštitna svojstva kod ateroskleroze (170). Identificirano je novo transkripcijsko međustanje između nepolariziranih (M0) i upalnih makrofaga sličnih M1. Ove makrofage karakterizira visoka ekspresija GATA2, hematopoetskog transkripcijskog faktora, što dovodi do oslabljene eferocitoze i sazrijevanja eferosoma tijekom najranijih faza razvoja ateroskleroze kod ljudi (171). Postoje i druge upalne stanice koje aktivno sudjeluju u cjelokupnom procesu stvaranja ateroskleroze, no makrofagi su od značaja s obzirom na to da njihova aktivnost direktno utječe na razinu galektina-3 i na destabilizaciju plaka. Osim samog Gal-3, koji je glavni predmet istraživanja, makrofagi, kao i druge stanice, luče posredno ili neposredno mnogobrojne molekule koje koristimo u dijagnosticiranju i praćenju bolesti.

Rano otkrivanje prisutnosti koronarne bolesti, suzbijanje simptoma angine pektoris, regulacija faktora rizika i revaskularizacije zahvaćenih epikardijalnih arterija čine osnovu liječenja opstruktivne koronarne bolesti; poboljšava se kvaliteta života, povećava očekivana životna dob te sprječava nastajanje daljnjih neželjenih kardiovaskularnih događaja, prvenstveno infarkta miokarda i srčanog zatajivanja.

Stabilna koronarna bolest, kronični koronarni sindrom, uglavnom za dijagnosticiranje ne zahtijeva primjenu biomarkera.

Cilj ovog istraživanja je pokazati kako stabilna koronarna bolest i nije stabilna koliko se smatra, te bolesnici s kroničnim koronarnim sindromom mogu imati različit klinički ishod

bolesti ovisno o aktivnosti bolesti. Razina srčanih biljega upravo daje odgovor koji bolesnici imaju veći rizik za nastanak MACE-a. Tako primjerice troponin ukazuje na leziju i nekrozu miokarda, NT-proBNP je pokazatelj tlačnog tj. volumnog opterećenja (stresa na zid klijetke), hs-CRP kao biljeg prisutnog aktivnog upalnog procesa, dok Gal-3 ukazuje na prisutnog aktivne ateroskleroze i prijetućih neželjenih događaja (172, 173).

6.1. Povezanost hs-CRP-a i koronarne bolesti

Uplani proces igra ključnu ulogu u aterosklerotskom procesu od same inicijacije, progresije pa sve do rupture plaka. Ateroskleroza je sistemska bolest, a CRP je odraz kronične upale (174). Visoko osjetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP) već je dugo vremena predmet istraživanja u bolesnika s aterosklerotskom bolesti, naročito koronarnom (175, 176). Zabilježeno je kako je povišena razina hs-CRP povezana s prisutnošću karotidne ateroskleroze u bolesnika s dijabetesom melitusom tipa 2 te se smatra korisnim biljegom za predviđanje ubrzanog aterosklerotskog procesa (177, 178). Također se pokazalo kako je razina hs-CRP povezana s povećanim kardiovaskularnim rizikom (179, 180). Danas se radi i na razvoju novih farmakoloških pristupa za smanjenje razine hs-CRP-a čime bi se usporio ili zaustavio aterosklerotski proces (179, 180).

Vrijednost hs-CRP-a u predviđanju prisutnosti ateroskleroze uočljiva je u svim rasponima težine ateroskleroze, iako već sama opsežna ateroskleroza predstavlja relativno visok kardiovaskularni rizik, bez obzira na razinu hs-CRP-a. Neke prethodne studije pokazale su korelaciju između hs-CRP-a i prisutnosti ateroskleroze (181 – 184) dok kod drugih ta korelacija nije potvrđena (185, 186).

U ovom istraživanju vrijednosti hs-CRP su bez sumnje bile više u bolesnika u kojima je dokazana opstruktivna koronarna bolest u odnosu na zdravu populaciju ($p < 0,001$). Sama vrijednost hs-CRP govori o aktivnom aterosklerotskom procesu. Kako nisu bili uključeni bolesnici s neopstruktivnom bolesti, već samo zdrava populacija, te kako nije bilo bolesnika s graničnim stenozama, ne može se tvrditi kako vrijednosti hs-CRP-a bivaju više u onih bolesnika s većom angiološkom stenozom. U nekim su studijama plakovi nižeg profila prikazani kao brojniji te su imali veći utjecaj na nastanak AKS-a od prisutnosti „značajnih stenoza“ jer je statistički vjerojatnije kako će oni dovesti do ruptуре plaka i razvoja MACE-a nego relativno mali broja stenoza većih od 70 % (94). Ako je spomenuta hipoteza točna, onda je prediktivna vrijednost hs-CRP-a znatno manja jer predstavlja prisutnu difuznu aterosklerotsku bolest epikardijalnih arterija. S druge strane, ako se hs-CRP shvati kao odraz prisutne aktivne ateroskleroze i/ili destabilizacije plaka, tada njegova vrijednosti ima dodatni značaj u liječenju i shvaćanju bolesti, odnosno držanju čimbenika rizika, prvenstveno tlaka i LDL-c pod kontrolom kako ne bi došlo do daljnje progresije ateroskleroze kao niti destabilizacije plaka (174).

U dosadašnjim studijama vrijednosti hs-CRP-a su uglavnom bile u korelaciji s trigliceridima, HDL-c, BMI-jem i glukozom u plazmi; kako bi se vrijednosti hsCRP-a držale pod kontrolom potrebno je također djelovati na sve KV čimbenike rizika (174). Dokazana je i učinkovitost statina na smanjenje razine hsCRP-a kao i nekih drugih imunomodificirajućih lijekova (188).

Iz do sada poznatih ispitivanja, bilo u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti, osim same razine LDL-c, važan prognostički čimbenik u nastanku MACE-a upravo čini hs-CRP. Sva ispitivanja pokazuju kako postizanje i lipidnih i upalnih ciljeva značajno poboljšava prognozu u usporedbi s postizanjem samo jednog od ovih terapijskih (70, 188).

Danas znamo kako određena skupina bolesnika unatoč postignutim ciljnim vrijednostima ima tzv. povišen rezidualni rizik te takvi bolesnici imaju povećanu stopu MACE-a. U FOURIER studiji koja je ispitala visoko rizične bolesnike, gdje su ispitanici imali vrijednosti LDL-a 0,78 mmol/L u 9,8 % slučajeva je došlo od razvoja MACE-a (70). U GLAGOV studiji 1/3 bolesnika je doživjela MACE uz postignute vrijednosti LDL-a 0,96 mmol/L uz terapiju statinima i PCSK9i (189). Time se dodatno potvrđuje kako i u bolesnika koji su postigli znatno niže vrijednosti LDL-c od onih koje stoje u današnjim smjernicama za visoko rizične bolesnike, gotovo 1/3 ispitanika ima povišen rezidualni inflamatorni rizik i mogućnost razvoja MACE-a. Statini i ezetimibe su temelj takve terapije; PCSK9i nemaju učinak na hs-CRP, no oni su potentna terapija za dodatno sniženje LDL-c (70). S druge strane, zadnjih godina imamo dokaze kako djelovanje imunomodulacijske terapije usmjerene protiv proupalnog NLRP3/IL-1b *inflammasome* preokrenuti put ateroskleroze (88). Terapija canakinumabom, usmjerenog protiv IL-1 β , nema učinka na LDL-c, a smanjenje razine hs-CRP-a za 35 – 40 % dovelo je 15-postotnog smanjenja primarnog ishoda. Ispitanici koji su imali hs-CRP < 2 mg/L nakon 3 mjeseca tretmana smanjili su RR za 25 % u kombiniranim ishodima, odnosno 31 % stope kardiovaskularne i ukupne smrti (89, 189, 190).

Kolhicin se pokazao također kao snažan imunomodulatorni lijek u liječenju i stabilne i nestabilne koronarne bolesti. U svoje tri studije je dokazao da snažno, gotovo 60 % snižava hs-CRP uz značajno smanjenje stope definiranih primarnih ishoda (190 – 193). Unatoč saznanjima o značaju hs-CRP-a kao biomarkera u prognozi i stratifikacija rizika bolesnika s poznatim KB-om, stručne smjernice europskih kardiovaskularnih društava nisu našle za shodno uvrstiti hs-CRP kao biljeg u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Američke smjernice su mu dale IIb indikaciju u bolesnika s umjereno visokim rizikom, te hsCRP > 2 predstavlja indikaciju za uvođenje statinske terapije (194). Napredak u istraživanju upalnih mehanizama

ateroskleroze trebao bi pružiti nove uvide u patofiziologiju bolesti i pomoći u definiranju etiopatogenetskih čimbenika uključenih u njezin razvoj i pojavu nestabilnosti plaka. Bez sumnje, vrijednosti hsCRP-a su povišene uz prisutnu aterosklerotsku bolest, te povišene vrijednosti ukazuju na aktivan patofiziološki proces i potrebu za dodatnim terapijskim intervencijama. S obzirom na to da je ateroskleroza sistemska upalna bolest, neželjeni događaji mogu se manifestirati kao infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult i periferna arterijska bolest, zbog čega je potrebno na vrijeme prepoznati ove entitete. U ovom istraživanju dobivene vrijednosti hsCRP-a bile su povišene u ispitivanim skupinama u trenutku dijagnoze bolesti, kao i neposredne revaskularizacije. Sukladno dosadašnjim saznanjima, uz kliničku sliku, može se zaključiti kako se radilo o aktivnoj koronarnoj bolesti te odluka o ranoj revaskularizaciji uz optimalnu medikamentoznu terapiju je bila ispravna. Osim same potvrde prisutne ateroskleroze, visokim hs-CRP-om dobivamo indirektno jasan uvid u samu strukturu aterosklerotskog plaka.

6.2. Povezanost troponina I Loci i koronarne bolesti

Troponin je strukturni protein miokarda, dio kontraktilnog aparata srčane muskulature i biomarker koji ukazuje na ozljedu miokarda, najčešće nekrozu. Od 2018. kardiološke smjernice raznih europskih stručnih društava predložile su korištenje visoko osjetljivog troponina (hs-cTnI) u svakodnevnoj kliničkoj praksi (195). Visoko osjetljivi eseji omogućavaju detekciju troponina u do čak 50 % zdrave populacije, te čak i u toj skupini ima prediktivnu vrijednost za nastanak infarkta miokarda (196 – 198). Povišene vrijednosti troponina mogu se naći u mnogobrojnim kliničkim stanjima, osim dakako akutnog infarkta miokarda. Mnogobrojni neishemijski kardiogeni uzroci mogu dovesti do porasta TnI, kao

stabilan KB, srčano zatajivanje, aritmije, ili nekardiogeni uzroci tipa sepse, pneumonije, plućne embolije, moždanog udara i oksidativnog stresa ili ekscesivne fizičke aktivnosti (199, 200). Metaanaliza koja je uključivala 28 studija jasno je pokazala kako TnI u bolesnika bez klinički manifestnog oštećenja miokarda nosi rizik povećane kardiovaskularne smrti (201). Isto tako definirana 99. percentila kao *cut off* vrijednost u razgraničavanju patoloških vrijednosti u odnosu na detekciju TnI u općoj populaciji trebala bi se tumačiti s oprezom, jer krivo tumačenje nalaza uvelike može dovesti do pogrešne dijagnoze, kompletno pogrešnog dijagnostičko-terapijskog postupka prema bolesniku, ali i globalno mijenja epidemiološku sliku.

Nedavna studija je pokazala kako povišene vrijednosti troponina u bolesnika sa stabilnom KB u periodu od 2 godine nose povišen rizik kardiovaskularne smrti i srčanog zatajivanja (200). Zanimljivo je kako u toj grupi ispitanika nije bio povišen rizik za nastanak infarkta, kao niti potrebe za revaskularizacijom, s obzirom na to da je značaj broj ispitanika ranije imao AIM. Očigledno je kako je razina TnI više odraz samog oštećenja miokarda, dok nema utjecaja na samu strukturu i stabilnost aterosklerotskog plaka.

U našoj skupini ispitanika nisu nađene statistički značajne razlike srednjih vrijednosti troponina između bolesnika s KB i kontrolne skupine, dok u isto vrijeme postoji statistički značajna korelacija između koncentracija galektina-3 i TnI Loci u skupini bolesnika sa značajnom koronarnom bolesti, neovisno o tipu revaskularizacije. Jedan od mogućih razloga leži u tome kako naša skupina ranije nije imala nikakve neželjene kardiovaskularne događaje, pa tako ni AIM, gdje integritet miocita možda nije narušen, tj. nije došlo do lezije miokarda, odnosno disregulacije membrane stanica. Nadalje, moguće i vjerojatni razlog leži u odabiru eseja za analizu TnI. Naime, do 2020. godine, iako su se koristili visokoosjetljivi eseji, sam

princip obrade i analiza seruma nisu sukladni preporukama ESC društva iz 2018. godine te se zasigurno radi o ipak manje osjetljivom eseju u odnosu na preporučene. Slično, kada se radilo o multipanel analizi biomarkera u povezanosti MACE događaja u bolesnika s KB-om, nakon prilagodbe na spol, dob, DM i hipertenziju i multivarijatne analize, vrijednost TnI je bila atenuirana u odnosu na ostale biomarkere (202). Povišen TnI u stabilnom KB-u, čak i u dobro kontroliranim stanjima, može dovesti srčano tkivo izlaganju stresu što potencijalno rezultira nepovoljnim ishodima. Različite teorije pokušavaju objasniti povišenje razine troponina u različitim kliničkim situacijama koje nisu povezane s nekrozom. Povišenje troponina može uključivati prolazni poremećaj plazma membrane s oslobađanjem troponina iz citoplazme, koronarnu mikrovaskularnu disfunkciju koja potiče funkcionalnu ishemiju; apoptozu kardiomiocita, potaknutu povećanim stresom stijenke miokarda; stvaranje membranskih mjehurića; neravnotežu u opskrbi i potražnji kisika; upalu i povećanu izmjenu makromolekula kroz membranu zbog kontrakcija kardiomiocita (203 – 206).

Neovisno o rezultatima ovog ispitivanja, troponin svakako ima značajan doprinos u stratifikaciji visokorizičnih bolesnika, te isti zahtijevaju intenzivniji pristup liječenju, strožoj kontroli kardiovaskularnih čimbenika rizika, ranijoj revaskularizaciji te prevenciji nastanka srčanog zatajivanja.

6.3. Povezanost NT-proBNP-a i značajne koronarne bolesti

Unatoč mnogobrojnim metodama u ranoj dijagnozi koronarne bolesti, liječenje optimalnom medikamentoznom terapijom, kao i revaskularizacija miokarda, ne moraju uvijek biti dostatni kako bi se prevenirano negativni remodeling miokarda koji na kraju dovodi do nastanka srčanog zatajivanja. Srčano zatajivanje je kompleksan mehaničko-neurohumoralni sindrom

koji se očituje hemodinamskom kongestijom i predstavlja za liječenje, ponekad čak i dijagnozu, jedno od najizazovnijih medicinskih stanja. Patofiziološki koncept srčanog zatajivanja vezan je za već ranije spomenuti remodeling miokarda koji može biti pogoršan povećanim stresom ili ozljedom miokarda kao odrazom prolongirane ili persistente ishemije (207, 208). Kao odgovor na akutni ili kronični stres miokard biva potaknut imunološkim stanicama, lokalnim pericitima, mastocitima, makrofagima koji luče signalne proteine, koji nadalje mogu potaknuti miofibroblaste dovodeći do stvaranja depozita kolagena u ekstracelularni matriks, koji je u konačnici povezan s nastankom fibroze miokarda (80). Patogenezu srčanog zatajivanja uključuje čitav niz regulatornih proteina.

U stratifikaciji bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, uz neinvazivne i invazivne slikovne metode kojima se koristimo radi dokaza koronarne bolesti, možemo se služiti i odgovarajućim biljezima kako bismo prepoznali visoko rizične bolesnike uz adekvatnu kliničku prosudbu i adekvatan terapijski odgovor. Biljezi nam služe kako bismo na jednostavan način došli do dijagnoze bolesti, a daju nam informacije o tijeku i potencijalno samom ishodu liječenja (208). Mnogobrojne studije istraživale su prediktivnu vrijednost i značenje NT-proBNP-a u bolesnika sa srčanim zatajivanjem, ali i u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom. U bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom NT-proBNP također daje prediktivne informacije ukupne smrtnosti neovisno o ekstenzivnosti i težini koronarne bolesti te neovisno o funkciji lijeve klijetke (209). Ranije studije jasno ukazuju na povezanost povišenih vrijednosti NT-proBNP-a i recidivirajućih kardiovaskularnih događaja u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (210). Najveći značaj NT-proBNP-a leži u činjenici da pomoću njega vrlo lako možemo pratiti bolesnike sa SZ, ali kao što su pokazali rezultati u ovom

straživanju, NT-proBNP može stratificirati visoko rizične bolesnike u skupini s opstruktivnom

6. Rasprava

koronarnom bolesti. Mishra i sur. su imali slične rezultate, ukazujući kako je NT-proBNP sam po sebi vrlo snažan prediktor velikih kardiovaskularnih događaja. U kombinaciji s varijablom kliničkih rizika, NT-proBNP je mnogo veći prognostički čimbenik nego BNP (211). U ovoj ispitivanoj skupini koja je uključivala bolesnike vaskularizirane PCI tehnikom, ali i one s aortokoronarnim premoštenjem, razina NT-proBNP-a nije dosegla statističku značajnost. Kada su se grupe posebno podijelile na PCI i CABG skupinu, dobili smo slabiju, ali ipak statistički značajnu razliku. Nije postojala značajna statistička razlika između prosječnih vrijednosti NT-proBNP-a PCI i CABG skupine. Najveća razina NT-proBNP-a registrirana je u skupini s trožilnom, dakle najkompleksnijim nalazom na epikardijalnim arterijama. Razlog takvoj distribuciji NT-proBNP kao i same vrijednosti dobivenog NT-proBNP-a odraz su načina uključivanja bolesnika u samo ispitivanje. Uključni kriteriji temeljili su se isključivo na do tada poznatim medicinskim podacima o ranijem srčanom zatajivanju, kao i ranijoj kardijalnoj dekompenzaciji. Takvi bolesnici su bili odmah isključeni iz eventualnog razmatranja za daljnje praćenje. U trenutku randomizacije ispitanika također su bili isključeni oni bolesnici koji su u tom trenutku imali simptome koji bi sugerirali srčano zatajivanje. Ehokardiografski kriteriji su uključivali bolesnike s EF LK iznad 50 % i dijastoličkom disfunkcijom nižeg stupnja (I. stupnja), koja je očekivana s obzirom na samu životnu dob, kao i prisutnu opstruktivnu koronarnu bolest. NT-proBNP je određen tek u daljnjem tijeku istraživanja. T-test uspoređuju razlike aritmetičkih sredina, a ispitivana skupina je imala veliku standardnu devijaciju zbog ekstrema. Razdvajanjem skupina dobila se statistička značajnost, zbog smanjenog broja ekstrema u svakoj od skupina. Svakako se može zaključiti

kako najkompleksniji bolesnici, s trožilnom bolesti, i povišenim Syntax scoreom, imaju povišene vrijednosti NT-proBNP, te oni zasigurno imaju najviše koristi od intenzivnijeg terapijskog tretmana, ranije revaskularizacije.

6. Rasprava

Uloga natriuretskih peptida, od njihovog izvornog otkrića, do danas kada se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi, brzo je evoluirala. Od iznimne je važnosti razumijevanje ovog složenog homeostatskog sustava; njegove vrijednosti se ne mogu jednoznačno tumačiti u svim kliničkim stanjima. Prvenstveno, kada se želi raditi procjena rizika i razvoj eventualnih MACE ishoda, potrebno je prvo procijeniti rizik nastanka srčanog zatajivanja, a tek nakon toga rizik nastanka infarkta miokarda ili potrebe za revaskularizacijom.

6.4. Povezanost galektina-3 i značajne koronarne bolesti

Svijest o sve starijoj populaciji, sve većem broju kardiovaskularnih bolesti, unatoč smanjenju stope infarkta, ali povećanjem stope srčanog zatajivanja, naročito HF-pEF-a, te drugim, do sada nekonvencionalnim čimbenicima rizika, kao primjerice prisutnost bubrežne bolesti, budi potrebu za razvojem sustava kojima bi se otkrili bolesnici, možda već u svojoj pretkliničkoj, asimptomatskoj fazi, kako bi se pravovremenim intervencijama spriječila progresija bolesti i razvoj neželjenih MACE-a.

Ateroskleroza je progresivna, ponekad i agresivna bolest koja zahvaća sve organske sustave, a okarakterizirana je stalnim upalnim odgovorom ključnim za nastanak plaka, progresiju plaka kao i njegovu nestabilnost. Obično se ateroskleroza i njezine komplikacije odnose na epikardijalne ili ekstra- i intrakranijalne arterije, iako aorta i periferne arterije nisu isključene iz ovog patološkog zbivanja (212). Izazovi liječenja te poteškoće dijagnosticiranja i praćenja bolesnika razlozi su visoke učestalosti kardiovaskularnih bolesti čak i u suvremeno doba.

U osnovi razvoja aterosklerotskog plaka je stvaranje estera kolesterola, migracija stanica monocita-makrofaga i nakupljanje fibroznih elemenata u intimalnom sloju krvne žile (203). Ruptura plaka potiče stvaranje tromba, obliteraciju i okluziju žila, što dovodi do komplikacija

6. Rasprava

i štetnih događaja kao što su infarkt miokarda ili moždani udar, ovisno o zahvaćenoj vaskularnoj regiji (208). Stvaranje pjenastih stanica potječe izravno iz migracije aktiviranih makrofaga koji luče proupalne citokine kao što je galektin-3 (213). Stoga se može pretpostaviti kako Gal-3 ima ovisno-stimulirajući učinak na migraciju makrofaga. Gal-3 je

član galektinske obitelji uključene u mnogobrojne fiziološke i patološke procese kao što su upala i formiranje fibroznog tkiva (133). Gal-3 je pronađen u mnogim različitim tkivima i njegova je ključna uloga u normalnoj funkciji makrofaga također dobro poznata (127, 214).

Jedan od najčešćih uzroka zatajivanja srca je ishemijska bolest srca s aterosklerozom u pozadini, a budući makrofagi imaju važnu ulogu u upalnom procesu ateroskleroze, Gal-3 također može biti važan čimbenik u cjelokupnom patološkom mehanizmu (137). Prognostička vrijednost Gal-3 za razvoj SZ-a, čak i u zdravoj populaciji, odavno je etablirana, no njegov učinak u bolesnika s koronarnom bolesti još nije do kraja istražen (133). I dok srčane biljege kao što su hs-CRP, TnI i NT-proBNP možemo okarakterizirati kao svjedoke procesa ateroskleroze i posljedica koje iz nje mogu proizaći, Gal-3 je direktan odraz makrofagne aktivnosti u nastanku ateroskleroze i jedan od glavnih razloga nastanka ateroskleroze uopće.

Pitanje koje se nameće jest jesu li izmjerene razine Gal-3 u serumu povezane s opsegom i težinom aterosklerotske bolesti ili mogu biti mogući prediktor budućih ozbiljnih štetnih događaja (MACE). Cilj ovog istraživanja bio je istražiti moguću vrijednost serumskih razina Gal-3 u dijagnozi i procjeni težine značajnih lezija koronarnih arterija u pacijenata sa sumnjom na bolest koronarnih arterija. Procijenjena je i povezanost razina Gal-3 s

proširenošću bolesti krvnih žila kod pacijenata s dokazanim KB-om, što potencijalno predstavlja dodatni alat za identifikaciju visokorizičnih pacijenata.

6. Rasprava

Visoka razina Gal-3 nađena je u bolesnika s karotidnim plakovima, neovisno o spolu, dobi, LDL-u i ranijem infarktu (215, 216). Nedavno je također potvrđeno kako je serumska razina Gal-3 značajno viša u bolesnika s dokazanom koronarnom bolesti u odnosu na one bez KB-a, kao i bolesnika koji su imali ACS u odnosu na bolesnike bez ACS-a (145, 217). Gal-3 bi mogao biti

nezavisni prediktor prisutne koronarne bolesti povezane s kompleksnosti Syntax scorea (Ss), i povećanim rizikom za MACE (149, 218, 219).

Većina ispitivanja Gal-3 bazirala su se na bolesnike s akutnim incidentima; podaci o Gal-3 u bolesnika sa stabilnim KB su rijetki i ne postoji velik broj studija koje bi istraživale Gal-3 kao biomarker za stratifikaciju rizika MACE-a u toj podskupini pacijenata.

Rezultati potvrđuju prethodne studije čime se direktno ukazuje na povezanost razine Gal-3 i značajne koronarne bolesti, ukazujući kako Gal-3 može poslužiti kao biomarker ekscesivnog aterosklerotskog procesa. U istraživanju je jasno uočena razlika između bolesnika s opstruktivnim KB u odnosu na zdravu populaciju, kao i značajna razlika PCI i CABG skupina u odnosu na zdravu populaciju. Vrijednosti između samih PCI i CABG skupina nisu se statistički razlikovale. To se može objasniti činjenicom kako je odluka o načinu liječenja dosta subjektivna, ovisno o vještini operatera ili invazivnog kardiologa, kao i raspoloživoj opremi. Stoga se ne može pretpostaviti razlika između ove dvije skupine jer pacijent podvrgnut PCI-jem može imati barem jednako tešku KB kao onaj koji je podvrgnut CABG-u.

U kliničkom okruženju, točna uloga Gal-3 nije do kraja razjašnjena kada je u pitanju koronarna bolest, ali rezultati drugih autora potvrđuju rezultate ovog istraživanja. Nadalje, dokazana je korelacija između serumskih razina Gal-3 i Syntax scorea I (Ss I). Najjača povezanost Ss I s Gal-3 uočena je u skupini ispitanika s najsloženijim lezijama, Ss > 33.

6. Rasprava

Slične rezultate pokazali su Aksan et al. (149, 221), ali nakon prilagodbe za druge čimbenike rizika; Ss se nije pokazao kao neovisni čimbenik rizika za ozbiljnost lezija. S druge strane, izbjegnuti su drugi mogući čimbenici koji mogu pridonijeti razini Gal-3 uključivanjem specifične populacije, ispitivana skupina je bila ujednačena prema rizičnim čimbenicima, EF LK, razini komponentnih lipidograma. Slični rezultati dobiveni su usporedbom serumskih razina Gal-3 s brojem vaskularnih lezija. Najviša razina Gal-3 nađena je u trožilnoj bolesti, kao i u skupini ispitanika Ss > 33. Kako su bolesnici sa smanjenom istisnom frakcijom LV i značajnim oštećenjem bubrega bili isključeni iz studije, očekivalo se da će bolesnici s nižim Ss i manjim brojem zahvaćenih žila imati niže vrijednosti Gal-3. Rezultati ovog istraživanja istovjetni su rezultatima drugih studija prema kojima su pacijenti s trožilnom bolešću imali više razine Gal-3 od pacijenata s jednožilnom ili dvožilnom bolešću (218, 221).

Bolesnici s kroničnim koronarnim sindromom često mogu razviti akutni koronarni sindrom ili druge oblike neželjenih događaja (pojava atrijske fibrilacije ili srčanog zatajivanja) unatoč optimalnoj medikamentoznoj terapiji kao i provedenim nefarmakološkim mjerama. Potrebno je identificirati bolesnike u toj skupini ljudi s povećanim rizikom za razvoj MACE radi rane invazivne procedure (PCI ili CABG) povrh optimalne terapije. U studiju, kao *cut off* vrijednost za Gal-3 iznosi 17,8 ng/mL, gdje se razina < 17,8 ng/mL smatra urednom, 17,9 – 23,9 ng/mL umjereno povišen, dok > 23,9 ng/mL je izrazito povišena (154). U ovom ispitivanju, aritmetička srednja vrijednost Syntax I bila je najviša u skupini s najvišom

razinom Gal-3, te je također dokazana statistička povezanost SsI i Gal-3 razine. Može se pretpostaviti kako Gal-3 razina u kombinaciji sa Ss može poslužiti kao prediktor MACE događaja u toj skupini bolesnika i imati upliva na daljni tijek liječenja tj. odabir terapije.

6. Rasprava

Uloga galektina-3 kao makrofagno-endotelijalnog derivata u procesu nastanka ateroskleroze tek se treba razjasniti. Prema dosad poznatim studijama, povišen Gal-3 povećava rizik destabilizacije plaka i nastanka akutnog koronarnog sindroma (123,145). Tako, bolesnici sa stabilnom KB, kao što su ispitanici ove studije, s visokom razinom Gal-3 uz čak dobru kontrolu čimbenika rizika, i optimalnu medikamentoznu terapiju, uključujući statine, mogu se svrstati u visoko rizične bolesnike. Treba naglasiti kako nije uočena nikakva značajna razlika u serumskim razinama frakcija lipida između skupina ispitanika, vjerojatno uslijed isključujućih kriterija, no i činjenice kako je većina bolesnika prije uključivanja u studiju bila subdozirana sa statinom. Uočena povezanost Gal-3 i Syntax scorea sugerira kako bolesnici s kompleksnim i višestrukim lezijama imaju veći rizik za neželjene događaje. Slične rezultate imaju i drugi autori (145).

Kako bi se dokazala značajnost koronarnih lezija u bolesnika s CCS-om, uz konvencionalnu kontrastnu koronarografiju, rade se i hemodinamska testiranja, *fractional flow reserve* ((FFR), *instantaneous wave-free ratio* (iFR), *diastolic hyperemia-free ratio* (dFR), *resting full-cycle ratio* (rFR) ili slikovne metode kao što su intravaskularni ultrazvuk (IVUS) ili optička koherentna tomografija (OCT). Na taj način se potvrdila hemodinamska ili patoanatomska značajnost lezija temeljem čega se dalje donosi odluka o revaskularizaciji (PCI ili CABG) ili nastavak medikamentozne terapije. Korištenje dodatnih metoda u izvođenju kontrastne koronarografije radi potvrde značajnosti lezija dodatno povećava troškove same pretrage, te

dodatnog opterećenja kontrastom. Identifikacijom KB putem srčanih biljega, kao što bi to bio Gal-3, bila bi prigodnija, jednostavnija, jeftinija i više praktična metoda.

U ispitivanje su uključeni visoko selekcionirani bolesnici s dijagnosticiranom KB, bez dodatnih komorbiditeta koji bi mogli imati utjecaj na serumsku razinu Gal-3. Bolesnici koji se

6. Rasprava

susreću u svakodnevnoj kliničkoj praksi su mnogo kompleksniji te osim KB imaju i arterijsku hipertenziju, srčano zatajivanje, dijabetes, KZB, tako da povišen Gal-3 može imati čak i veći značaj u toj skupini bolesnika.

Određivanje razine Gal-3 u bolesnika s sumnjom na CCS ne ukazuje samo na prisutnost koronarne bolesti, već ih također stratificira u visoko rizične bolesnike. Mnogi bolesnici unatoč adekvatnoj i kompletnoj revaskularizaciji te korištenju *drug eluting* stenova nove generacije ipak na kraju završe na rekoronarografiji što dodatno povećava troškove zdravstvenog sustava, a i sama pretraga može dodatno zdravstveno ugroziti stabilnost bolesnika. Takvi bolesnici, osim što imaju značajnu aterosklerotsku bolest epikardijalnih arterija, imaju veću stopu MACE-a u vidu razvoja srčanog udara, moždanog udara, potrebe za revaskularizacijom već ranije tretiranog segmenta žile, te srčanog zatajivanja, prvenstveno s očuvanim EF-om lijeve klijetke, što smanjuje stopu preživljenja, povećava troškove hospitalizacije, te smanjuje kvalitetu života kao i očekivano trajanje života.

Prema mnogobrojnim dosadašnjim istraživanjima, moglo bi se zaključiti kako je Gal-3 snažan prediktor kardiovaskularnog mortaliteta u nekoliko različitih grupa bolesnika: identifikacija visoko rizičnih bolesnika u općoj/zdravoj populaciji, bolesnika s perifernom arterijskom bolesti, kao i bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (222 – 225). Mogla bi se postaviti hipoteza kako Gal-3, s obzirom na patofiziološke mehanizme i čimbenike rizika, ukazuje na aktivni proces formiranja aterosklerotskog plaka, kao i oštećenje (leziju) miokarda.

Stratifikacija bolesnika s koronarnom bolesti, naročito bolesnika koji imaju visok rizik za razvoj MACE-a, temeljem principa multimarker panela (korištenje nekoliko biomarkera za procjenu aktivnosti bolesti), postala je bitan alat u stratificiranju rizika tim putem, kao i ukazivanje na one skupine bolesnika koji imaju visok rizik za MACE. Obično, u svrhu

6. Rasprava

stratifikacije bolesnika, koriste se već poznati srčani biljezi, koji imaju već svoje značenje u dijagnozi, liječenju i praćenju ishoda liječenja bolesnika. Dakako, razvijaju se novi

srčani biljezi koji su dio, tj. sudjeluju u sklopu cjelokupnog patofiziološkog procesa nastanka aterosklerotskog plaka, njegove destabilizacije, razvoja MACE-a, a takvim korištenjem bi se mogli otkriti dodatni mehanizmi u nastanku bolesti, te čimbenici koji mogu dovesti do pogoršanja kliničkog stanja. Zanimljivo je kako se pokazalo da je NT-proBNP, kao biljeg srčanog zatajivanja, bolji prediktor MACE-a u KB-u u odnosu na hsCRP i TnI, naročito kad se gleda ishod kardiovaskularne smrti i sekundarno infarkt miokarda i kardiovaskularna smrt u bolesnika koji imaju dokazanu aterosklerotski KB (226). Prije nekoliko godina objavljeno je istraživanje (203) prema kojem je cilj bio izravna usporedba tri utvrđena kardiovaskularna biomarkera: hsCRP, TnI i NT-proBNP. Podaci ukazuju na lošiju prognozu s rastućim razinama sva tri biomarkera neovisno o tradicionalnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Međutim, u izravnoj usporedbi, samo je NT-proBNP dao dodatnu prognostičku vrijednost u odnosu na druga dva biomarkera. Rezultati mojeg istraživanja otkrili su kako bolesnici s opstruktivnom koronarnom bolesti, u kojih su isključeni dodatni čimbenici rizika za kardiovaskularnu bolest, imali povišene vrijednosti srčanih biomarkera koji se inače koriste u dijagnosticiranju i praćenju bolesnika s akutnim stanjima (infarkt miokarda ili srčano zatajivanje). Međutim, u izravnoj usporedbi, samo je NT-proBNP dao dodatnu prognostičku vrijednost u odnosu na druga dva biomarkera. hsCRP, iako značajno povišen, u ovoj skupini

ispitanika nije dosegnuo statističku značajnost kada je riječ o dugoročnom praćenju bolesnika, odnosno nije bio dugoročni prediktor za nastanak MACE-a tijekom 5 godina praćenja.

U općoj populaciji TnI, hsCRP, NT-proBNP pokazali su se kao najbolji prediktori neželjenih kardiovaskularnih događaja ispitanih između tridesetak biomarkera u vremenu praćenja od 10

6. Rasprava

godina (227). Kombinirano korištenje NT-proBNP-a i hsCRP-a ukazala je na poboljšanu dugotrajnu predikciju mortaliteta u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti (228).

NT-proBNP je u odnosu na visoko osjetljivi TnT pokazao superiornu predikciju u odnosu na Framingham Risk Score and the pooled Cohort Risk Equation u 5592 asimptomatskih ispitanika u the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (229). Slično je NT-proBNP bio superiorniji u odnosu na standardno korištenje troponin eseja u kohorti od 987 bolesnika (230). Rezultati mogu dakako varirati u ovisnosti o vrsti testova koji se uzimaju prilikom analize, pa tako i korištenje TnI ili TnT. Hs-TnT kao izbor biomarkera imao je s druge strane veći prognostički značaj u odnosu na NT-proBNP te IL-6 u drugoj studiji (231).

Troponin T se manje koristi u kliničkoj praksi, a u stratifikaciji bolesnika koje susrećemo u svakodnevnom radu ipak bi nam trebali biti u optjecaju oni biomarkeri koje svakodnevno koristimo jer iskustveno znanje u dinamici kretanja biomarkera, njegove dnevne ili tjedne fluktuacije, odnosno svi čimbenici koji bi imali potencijalni utjecaj na njegovu razinu bitni su u tumačenju rezultata.

Galektin-3 do sada nije bio istražen kao dio multipanela biomarkera u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti, ali nakon već preboljelog srčanog udara ili kod bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti značajnih lezija na velikim epikardijalnim arterijama (226, 232). U obje studije bolesnici koji su imali veću serumsku

razinu NTproBNP-a i Gal-3 imalu su veću stopu MACE-a upravo kao i u našoj skupini vaskulariziranih bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom i opstruktivnom koronarnom bolesti, bez prethodnih kardiovaskularnih incidenata.

Glavni rezultati ispitivanja ukazuju kako Gal-3 i NT-proBNP bivaju povišeni u bolesnika s dokazanom opstruktivnom koronarnom bolesti u odnosu na bolesnike koji imaju uredan

6. Rasprava

nalaz. Najviša razina NT-proBNP-a i Gal-3 primijećena je u skupini s težim oblikom bolesti, te u skupini koja je imala neželjene MACE događaje, potvrđujući hipotezu kako oba biljega imaju bitnu ulogu u patofiziološkom procesu destabilizacije plaka. Galektin-3 predstavlja odraz aktivnog inflamatornog procesa ateroskleroze, dok je NT-proBNP rezultat hemodinamskih promjena kao posljedica promjena zbog ventrikularne disfunkcije i stresa na stijenku miocita.

U skupini koja je imala MACE događaj, najviša razina ukupne smrtnosti bila je registrirana u skupini koja je bila podvrgnuta CABG-u. Skupina podvrgnuta CABG proceduri je moguće vulnerabilnija nego li PCI skupina bolesnika. Iako je Syntax II CABG score bio tek neznatno viši od Syntax II PCI scorea, teoretski, svi CABG bolesnici su mogli biti revaskularizirani putem PCI metode, odluka o načinu revaskularizacije je donesena odlukom multidisciplinarnog tima (*heart teama*: interventni, neinterventni kardiolog te kardiokirurg) sukladno operativnom znanju, iskustvu kako interventnog kardiologa i kirurga. Bolesnici koji su išli na kardiokiruršku revaskularizaciju su uglavnom imali zahvaćenost glavnog debla lijevog koronarnog sliva te višežilnu koronarnu bolest koja je zahtijevala takav pristup revaskularizacije. Postoperativni ishodi također ovise o anatomiji krvnih žila, graftabilnosti, korištenju LIMA-e (lijeva intermamarija), RIMA-e (desna intermamarija), SVG-a (safeno

venski graft). S obzirom na uzorak te broj događaja u svakoj podskupini MACE-a, nisu moguće dodatne statističke analize.

Povećanje broja specifičnih biomarkera u skupini bolesnika s opstruktivnim KB-o, svakako bi dovelo do povećanja osjetljivosti i specifičnosti cijelog panela, omogućavajući pravovremenu stratifikaciju bolesnika koji bi imali najviše koristi od što ranije optimizacije terapije i revaskularizacije prije nego se jave neželjeni događaji u vidu akutnog koronarnog sindroma i

6. Rasprava

srčanog zatajivanja. Nikako se ne smije zaboraviti upravo na maksimalno tolerirajuću medikamentoznu terapiju uz strogu kontrolu čimbenika rizika.

U ovom istraživanju koje je uključivalo bolesnike sa stabilnom anginom pectoris, tj. prisutnom značajnom opstruktivnom koronarnom bolesti, i dalje postoji skupina bolesnika koji unatoč optimalnoj terapiji i revaskularizaciji i dalje nisu stabilni, tj. mogu razviti neželjene kardiovaskularne događaje.

Evidentno je kako patofiziološki proces ateroskleroze i destabilizacije plaka perzistira u takvih bolesnika, a u sprječavanju nastanka MACE-a potrebno je smanjiti aktivnost monocitno-makrofagnog sustava i lučenje galektina-3, kako bi se postigao zadovoljavajuć klinički odgovor. Nadalje, Gal-3 je zasigurno jedna od molekula koja je potencijalno zanimljiva za farmakološko targetiranje i time inhibiciju nastanka aterosklerotskog plaka, kao i sprečavanje destabilizacije, rupture plakova u nastanku MACE-a. Ne smije se zaboraviti kako inhibicija monocitno-makrofagnog sustava te smanjenje razine ili blokiranje aktivnosti galektina-3, osim na sam proces ateroskleroze, ima utjecaj na smanjenje stvaranja fibroznog tkiva, te nastanka srčanog zatajivanja.

Istraživanje ima nekoliko ograničenja. Svakako jedno od njih je relativno mali uzorak ispitanika te se radilo o presječnoj longitudinalnoj studiji jednog centra. Uzorak je zadovoljio statističku snagu od 80 % na razini značajnosti $p < 0,05$, no za dodatne subanalize, naročito kada se radi o analizi komponentni MACE-a, nedostaje veći broj ispitanika. Eventualne buduće, prospektivne studije trebale bi uključivati veći broj ispitanika kako bi se mogli pratili ishodi i odredila značajnost vrijednosti Gal-3 u bolesnika s naizgled stabilnom koronarnom bolesti. Isto tako bi bilo zanimljivo pratiti skupinu bolesnika s neospstruktivnom bolesti i stenozama < 50 %, te povezanost vrijednosti galektina-3 i drugih biomarkera: troponina,

6. Rasprava

hsCRP-a, NT-proBNP-a, IL-6, kako bi se što točnije, preciznije saznao inicijacijski proces koji dovodi do stvaranja ateroskleroze uopće, a kada ona i nastane, koji čimbenici i promjene u razinama biomarkera utječu na njegovu destabilizaciju, rupturu, egzulceraciju, koja onda dovodi do okluzije žile, infarkta miokarda. Izuzetno je teško bilo skupiti ispitanike koji imaju čistu aterosklerotsku bolest. Naime, obično je koronarna bolest praćena čimbenicima rizika kao što je dislipidemija, no i bolestima kao što su hipertenzija, dijabetes te bubrežna insuficijencija. Sve su to dijagnoze, ali i čimbenici koji potpomažu nastanak ateroskleroze te su praćene s povećanom aktivnošću stanica monocitno-makrofagnog sustava i povećanim lučenjem galektina-3. Intencija istraživanja bila je pokazati kako je galektin-3 povišen u bolesnika s aterosklerotskom bolesti, neovisno o drugim čimbenicima u nastanku ateroskleroze te kako galektin-3 može biti prediktor nastanka neželjenih događaja.

Rezultati istraživanja ukazuju na to kako postoji jasna povezanost serumske razine galektina-3 i koronarne bolesti, dok su najviše vrijednosti galektina-3 nađene u skupini bolesnika s najkompleksnijim oblicima zahvaćenosti krvnih žila. Serumska razina Gal-3 mogla bi poslužiti kao dodatni alat kojim se služimo kako bismo identificirali visokorizične bolesnike u

skupini sa stabilnom koronarnom bolesti. Stratifikacija bolesnika nadalje ima utjecaj na odabir izbora intenzivirane terapije u kontroli čimbenika rizika, te odluku o ranijoj revaskularizaciji (PCI ili CABG).

Gal-3 se prema dosadašnjim studijama pokazao kao najbolji biljeg upale i fibroze miokarda, nema dinamike (za razliku od NT-proBNP-a); njegova povišena razina nam ukazuje na povišen rizik za nepovoljan klinički ishod (potreba za reintervencijom, hospitalizacija, pa čak i smrtni ishod). Kod bolesnika s povišenim Gal-3, unatoč optimiziranoj terapiji, patofiziološki proces ateroskleroze i dalje napreduje. Galektin-3 će zasigurno biti cilj farmakoindustrije u istraživanju lijekova koji bi umanjili njegov učinak na nastanak oštećenja miokarda, a time doprinijeli liječenju srčanog zatajivanja, kao i koronarne bolesti srca.

7. Zaključak

Iz istraživanja može se donijeti nekoliko zaključaka:

1. Određena je serumska razina srčanih biljega troponina I Loci, NT-proBNP-a, hsCRP-a i galektina-3 s koronarografski dokazanom opstruktivnom bolesti, kao u kontrolnoj skupini. a) Srednja vrijednost Gal-3 u ispitivanoj skupini iznosila je 19,98 ng/ml, dok je u kontrolnoj skupini bila 9,5 ng/ml ($p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike u serumskim razinama Gal-3 u PCI i CABG skupini ($p = 0,164$). Postoji umjerena statistička razlika između Syntax score I i vrijednosti Gal-3 ($p < 0,001$). Rastući trend razine Gal-3 uočen je s povećanjem broja zahvaćenih krvnih žila, a najveće vrijednosti nađene su u skupini bolesnika s trožilnom bolesti ($p < 0,001$). b) Srednja vrijednost troponina I Loci između skupina s dokazanom koronarnom bolesti te kontrolne skupine nije dosegla razliku na statističkoj razini. c) Srednja vrijednost NT-proBNP u ispitivanoj skupini iznosila je 401,3 pg/ml, a u kontrolnoj skupini 100,3 pg/ml ($p = 0,159$). Razine NT-proBNP-a bile su slične između PCI i CABG skupine, dok je uočena značajna razlika između PCI i kontrolne skupine ($p = 0,018$) kao i CABG i

kontrolne skupine ($p = 0,046$). Statistički značajna razlika uočena je u skupini s trožilnom bolesti ($p = 0,021$). d) Srednja vrijednost hs-CRP u ispitivanoj skupini je 7,04 mg/L, dok je u kontrolnoj skupini bila 2,51 mg/L ($p < 0,001$). Nije bilo značajne razlike hsCRP između PCI i CABG skupine.

2. Potvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina galektina-3 i NT-proBNP-a.
3. Potvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina galektina-3 i troponina I Loci.
4. Potvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija između serumskih razina galektina-3 i hs-CRP-a.
5. Coxova regresijska analiza provedena je s ciljem identificiranja prediktora neželjenog kardiovaskularnog događaja. Analiziran je utjecaj dobi, spola, Gal-3, NT-proBNP-a, troponina i hsCRP-a na vremena preživljenja, odnosno nastupa takvog događaja. Ukupno je 46 (27,4 %) ispitanika doživjelo neželjeni kardiovaskularni događaj u periodu praćenja od 5 godina. Može se zaključiti kako postoji statistički značajna povezanost između Gal-3 i nastupa neželjenog kardiovaskularnog događaja te NT-proBNP-a i neželjenog kardiovaskularnog događaja. Budući da ne pridonose značajno predviđanju vremena preživljenja, odnosno nastupa neželjenog kardiovaskularnog događaja, u model nisu uključene varijable koje predstavljaju dob, spol, troponin i CRP. Najveći udio u MACE događajima odnosi se na povećanu stopu ukupne smrtnosti.

8. Sažetak

8. Sažetak

Uvod. Cilj istraživanja bio je istražiti ulogu galektina-3 u patofiziološkom procesu ateroskleroze epikardijalnih arterija, povezanost njegove serumske razine s prisutnošću i ekstenzivnošću lezija u bolesnika sa sumnjom na stabilnu koronarnu bolest odnosno kronični koronarni sindrom. Osim same razine galektina-3, određena je i serumska razina NT-proBNP-a, TnI Loci i hsCRP-a. Praćena je stopa neželjenih kardiovaskularnih ishoda u periodu od 5 godina (infarkt miokarda, moždani udar, fibrilacija atrijska, srčano zatajivanje, potreba za revaskularizacijom, smrt).

Materijali i metode. Studija uključuje 168 bolesnika sa sumnjom na koronarnu bolest. Ispitanici su bili podijeljeni u 3 skupine: a) uredan nalaz, b) skupina podvrgnuta perkutanoj intervenciji (PCI), c) skupina podvrgnuta aortokoronarnom premoštenju (CABG). Odluka o revaskularizaciji temeljena je na odluci multidisciplinarnog tima (interventnog, neinterventnog kardiologa te kardiokirurga). Uz serumske razine Gal-3, određena je i razina hsCRP-a, NTproBNP-a, TnI Loci, kao i Syntax score (Ss).

Rezultati.

Srednja vrijednost Gal-3 u PCI i CABG skupini iznosila je 19,98 ng/ml, a u kontrolnoj skupini 9,51 ng/ml ($p < 0,001$). Najviša razina Gal-3 izmjerena je u skupini bolesnika s trožilnom bolesti ($t = 9,075$, $p > 0,001$). U subanalizi skupina s Gal-3 nađena je značajna razlika u najmanje dvije Gal-3 skupine u odnosu na Syntax score ($IF = 13,989$, $p < 0,001$). Srednja vrijednost SsI u nižoj i srednjoj Gal-3 skupini bila je značajno niža u odnosu na Gal-3 skupinu s najvišim vrijednostima ($p < 0,001$). Srednja vrijednost NT-proBNP-a u ispitivanoj skupini bila je 401,3 pg/ml, a u kontrolnoj 100,3 pg/ml ($p = 0,159$). Najviša razina NT-proBNP-a bila je u skupini s trožilnom bolesti. Prema Spearmanovom koeficijentu korelacije između Gal-3 i NT-proBNP-a postoji statistički značajna korelacija ($\rho = 0,441$, $p < 0,001$). Također je dokazana značajna povezanost između Gal-3, NT-proBNP-a i pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja ($p = 0,0018$, $p = 0,0019$). Srednja vrijednost TnI loci $0,17 \pm 0,78$ nmol/ml u odnosu na ispitivanu skupinu $0,54 \pm 2,24$ nmol/ml ($p = 0,267$). Srednja vrijednost hsCRP-a iznosila je $2,57 \pm 2,87$ mg/L u odnosu na ispitivanu skupinu $8,66 \pm 13,68$ mg/L ($p = 0,002$).

Zaključak: galektin-3 se pokazao kao biljeg koji može ukazivati na prisutnost značajne koronarne bolesti, a u kombinaciji s NT-proBNP-om može poslužiti kao prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja u revaskulariziranih bolesnika s kroničnim koronarnim sindromom.

Ključne riječi: galektin-3, koronarna bolest, kronični koronarni sindrom, biljeg

9. Summary

Summary

Introduction. The aim of the study was to investigate the role of galectin-3 in the pathophysiological process of epicardial artery atherosclerosis and to examine the association between its serum levels and the presence and extent of lesions in patients with suspected stable coronary artery disease or chronic coronary syndrome. In addition to measuring serum levels of galectin-3, the study also assessed serum levels of NT-proBNP, troponin TnI Loci, and hsCRP. The incidence of adverse cardiovascular outcomes was monitored over a 5-year period (myocardial infarction, stroke, atrial fibrillation, heart failure, need for revascularisation, and mortality).

Materials and methods. The study included 168 patients with suspected coronary artery disease. The participants were divided into 3 groups: (a) those with normal findings, (b) patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI), and (c) patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). The decision regarding revascularisation was based on recommendations of a multidisciplinary team (comprising of an interventional and a non-

interventional cardiologist, and a cardiac surgeon). In addition to the serum levels of Gal-3, levels of hsCRP, NT-proBNP, TnI Loci, and the Syntax score (Ss) were determined.

Results.

The mean Gal-3 level in the PCI and CABG groups was 19.98 ng/ml, compared to 9.51 ng/ml in the control group ($p < 0.001$). The highest Gal-3 level was observed in patients with triple vessel disease ($t = 9.075$, $p < 0.001$). Sub-analysis of Gal-3 levels among the groups revealed a significant difference between at least two Gal-3 groups with respect to the Syntax score (IF = 13.989, $p < 0.001$). The mean Syntax I score (SsI) in the lower and middle Gal-3 groups was significantly lower compared to the group with the highest Gal-3 levels ($p < 0.001$). The mean NT-proBNP level in the test group was 401.3 pg/ml, compared to 100.3 pg/ml in the control group ($p = 0.159$), with the highest NT-proBNP levels observed in patients with triple-vessel disease. According to Spearman's correlation coefficient, there is a statistically significant correlation between Gal-3 and NT-proBNP levels ($\rho = 0.441$, $p < 0.001$). Additionally, significant correlations were demonstrated between Gal-3, NT-proBNP, and the occurrence of adverse cardiovascular events ($p = 0.0018$, $p = 0.0019$). The mean TnI Loci level was 0.17 ± 0.78 nmol/ml in the control group and 0.54 ± 2.24 nmol/ml in the test group ($p = 0.267$). The mean hsCRP level was 2.57 ± 2.87 mg/L in the control group, compared to 8.66 ± 13.68 mg/L in the test group ($p = 0.002$).

Conclusion: Galectin-3 has proven to be a biomarker that may indicate the presence of significant coronary artery disease. In combination with NT-proBNP, it can serve as a predictor of adverse cardiovascular events in revascularised patients and those with chronic coronary syndrome.

Keywords: galectin-3, coronary artery disease, chronic coronary syndrome, biomarker

10. Literatura

- 1) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, i sur. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
- 2) Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Feb;1(2 Pt 1):574-5. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80093-x. PMID: 6826969.
- 3) Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, i sur. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012 Jun 12;344:e3485. doi: 10.1136/bmj.e3485. PMID: 22692650; PMCID: PMC3374026.
- 4) Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, i sur. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1291-300. doi: 10.1056/NEJMoa1415516. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25773919; PMCID: PMC4473773.
- 5) SCOT-HEART investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-

- group, multicentre trial. *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2383-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60291-4. Epub 2015 Mar 15. Erratum in: *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2354. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61103-5. PMID: 25788230.
- 7) SCOT-HEART Investigators; Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, i sur. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2018 Sep 6;379(10):924-933. doi: 10.1056/NEJMoa1805971. Epub 2018 Aug 25. PMID: 30145934.
- 9) Reeh J, Therning CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, i sur. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:1426–1435.

10. Literatura

- 10) Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, i sur. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation* 2011;124:2423–2432, 2421–2428.
- 12) Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976 Sep;54(3):522-3. PMID: 947585.
- 13) Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, i sur. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: 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;37:267–315.
- 15) Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the

management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.

- 17) Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, i sur. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362:886–895.
- 18) Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K; TIBET (Total Ischaemic Burden European Trial) study group. The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532–540.
- 19) Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, i sur. Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262–267.

10. Literatura

- 20) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, i sur. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539–542.
- 21) Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, i sur. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187–194.
- 22) Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561–1575.
- 23) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, Dokainish H, Edvardsen T, i sur. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1321–1360.

- 24) Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, i sur. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;20:574–581.
- 25) Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1301–1310.
- 26) Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, i sur. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;doi: 10.1093/ehjci/jez054.
- 27) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, i sur. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the

10. Literatura

- Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003.
- 28) Versteijlen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *J Nucl Cardiol* 2011;18:904–911.
 - 29) Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, i sur. Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:400–408.
 - 30) Jensen JM, Voss M, Hansen VB, Andersen LK, Johansen PB, Munkholm Hi sur. Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis* 2012;220:557–562.
 - 31) Sharma A, Sekaran NK, Coles A, Pagidipati NJ, Hoffmann U, Mark DB, et al. Impact of diabetes mellitus on the evaluation of stable chest pain patients: insights from the PROMISE (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) trial. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007019.

- 32) Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, Bittner D, Lee KL, Lu MT, i sur. PROMISE Investigators. Prognostic value of coronary artery calcium in the PROMISE study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;136:1993–2005.
- 33) Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, i sur. CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2533–2540.
- 34) De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, i sur. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991–1001.

10. Literatura

- 35) Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van t, et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.
- 36) Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322–3330.
- 37) Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, i sur. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816–2821.
- 38) Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel Mr i sur. PROMISE Investigators. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation* 2017;135:2320–2332.

- 39) Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P i sur.. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* 2018;360:k504.
- 40) Collet C, Onuma Y, Andreini D, Sonck J, Pompilio G, Mushtaq S, i sur. Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease. *Eur Heart J* 2018;39:3689–3698.
- 41) Lubbers M, Dedic A, Coenen A, Galema T, Akkerhuis J, Bruning T, i sur. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J* 2016;37:1232–1243.
- 42) Zacharias K, Ahmed A, Shah BN, Gurunathan S, Young G, Acosta D, i sur. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:195–202.

10. Literatura

- 43) Williams MC, Hunter A, Shah ASV, Assi V, Lewis S, Smith J, i sur. SCOT-HEART Investigators. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1759–176
- 44) Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, i sur. WOMEN Trial Investigators. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation* 2011;124:1239–1249.
- 45) Gueret P, Deux JF, Bonello L, Sarra A, Tron C, Christiaens L, i sur. Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the prospective national multicenter multivendor EVASCAN study). *Am J Cardiol* 2013;111:471–478.
- 46) Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, McCann GP, Plein S, Bucciarelli-Ducci C,

- i sur CE-MARC 2 Investigators. Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance, myocardial perfusion scintigraphy, or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1051–1060.
- 47) Karthikeyan G, Guzik Salobir B, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, i sur. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: an international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol* 2017;24:507–517.
- 48) Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, i sur. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165.
- 49) Escaned J, Echavarria-Pinto M, Garcia-Garcia HM, van de Hoef TP, de Vries T, Kaul P, i sur. ADVISE II Study Group. Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:824–833.

10. Literatura

- 50) Toth G, Hamilos M, Pyxaras S, Mangiacapra F, Nelis O, De Vroey F, i sur. Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *Eur Heart J* 2014;35:2831–2838.
- 51) Jeremias A, Maehara A, Genereux P, Asrress KN, Berry C, De Bruyne B, i sur. Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1253–1261.
- 52) Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, Hayes SW, Aboul-Enein F, Cohen I, i sur. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005;353:1889–1898.
- 53) Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, i sur. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2011;123:1377–1383.

- 54) Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN, Lauer MS, i sur. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468–475.
- 55) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801.
- 56) Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, i sur. Killip TIII. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645–2657.
- 57) Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, Hartigan PM, Calfas KJ, Mancini GB, i sur. COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348–1358.
- 58) Camm AJ, Manolis A, Ambrosio G, Daly C, Komajda M, Lopez de Sa E, i sur. Unresolved issues in the management of chronic stable angina. *Int J Cardiol* 2015;201:200–207.
- 59) Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, i sur. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:120–132.

10. Literatura

- 60) Ambrosio G, Mugelli A, Lopez-Sendon J, Tamargo J, Camm J. Management of stable angina: A commentary on the European Society of Cardiology guidelines. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:1401–1412.
- 61) Thadani U. Management of stable angina - current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016; 30:419–426.
- 62) Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet* 2015;386:691–701.
- 63) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Stable angina: management. Clinical guideline [CG126]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126> (28 March 2019).
- 64) Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs* 2017;77:265–284.

- 65) Belsey J, Savelieva I, Mugelli A, Camm AJ. Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:837–848.
- 66) CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
- 67) Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, i sur. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- 68) Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, i sur. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297–1309.
- 69) Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, i sur. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
- 70) Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, i sur COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
- 71) Ohman EM, Roe MT, Steg PG, James SK, Povsic TJ, White J, i sur. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to
10. Literatura
P2Y₁₂ inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2017;389:1799–1808.
- 72) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
- 73) Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, i sur. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute

Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). *Europace* 2019;21:192–193.

- 74) Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
- 75) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
- 76) Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, i sur. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931–1943.
- 77) Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M., i sur. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
- 78) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R., i sur.

10. Literatura

- ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.
- 79) Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, i sur. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.
- 80) Zhai C, Cong H, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Zhang H, i sur. Effect of high-dose statin pretreatment on the incidence of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: grading the evidence through a cumulative meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015;38:668–678.

- 81) Xaplanteris P, Fournier S, Pijls NHJ, Fearon WF, Barbato E, Tonino PAL, i sur. FAME 2 Investigators. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *N Engl J Med* 2018;379:250–259.
- 82) Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
- 83) Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, i sur. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1269–1275.
- 84) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, i sur. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858–867.
- 85) Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2148-59. doi: 10.1056/NEJMra0800239. PMID: 18480207.
- 86) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, i sur. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers

10. Literatura

- for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45. PMID: 12551878.
- 87) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, i sur. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(19):2375-414. doi: 10.1093/eurheartj/ehm316. Epub 2007 Aug 28. PMID: 17726041.

- 88) Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, i sur. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009 Oct;25(10):567-79. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70715-9. PMID: 19812802; PMCID: PMC2782500.
- 89) NACB LMPG Committee Members; Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, Pfeiffer CM, i sur. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem.* 2009 Feb;55(2):378-84. doi: 10.1373/clinchem.2008.115899. Epub 2008 Dec 23. PMID: 19106185.
- 90) Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, i sur. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Dec 14;56(25):e50-103. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.001. PMID: 21144964.
- 91) National Heart, Lung, and Blood Institute. Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel IV)
<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp4/index.htm>
- 92) Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M., Farkouh M.E., Hsue P.Y., Fuster V., i sur. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018, 72, 2071–2081.

10. Literatura

- 93) Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74. doi: 10.1038/nature01323. PMID: 12490960.
- 94) Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, i sur. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoA1707914. Epub 2017 Aug 27. PMID: 28845751.
- 95) Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2021 May 28;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077. Epub 2021 May 17. PMID: 33998272.

- 96) Elliott, P. Genetic Loci Associated with C-Reactive Protein Levels and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA* 2009, 302, 37.
- 97) Nikorowitsch J., Ojeda F., Lackner K.J, Schnabel R.B., Blankenberg S., Zeller T., i sur. Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-Troponin I, C-Reactive Protein, and NT-ProBNP, in Coronary Artery Disease. *Biomolecules* 2020, 10, 394
- 98) Netto J, Teren A, Burkhardt R, Willenberg A, Beutner F, Henger S, i sur. Biomarkers for Non-Invasive Stratification of Coronary Artery Disease and Prognostic Impact on Long-Term Survival in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Nutrients*. 2022; 14(16):3433. <https://doi.org/10.3390/nu14163433>
- 99) Emerging Risk Factors Collaboration; Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, Walker M, i sur. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1310-20. doi: 10.1056/NEJMoa1107477. PMID: 23034020; PMCID: PMC3714101.
- 100) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, i sur. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646. Epub 2008 Nov 9. PMID: 18997196.
- 101) Yoshimura, M.; Yasue, H.; Okumura, K.; Ogawa, H.; Jougasaki, M.; Mukoyama, M.; i sur. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993, 87, 464–469.
- 102) Mishra R.K., Judson G., Christenson R.H., DeFilippi C., Wu A.H.B., Whooley M.A. The Association of Five-Year Changes in the Levels of N-Terminal
10. Literatura
Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) with Subsequent Heart Failure and Death in Patients with Stable Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Cardiology* 2017, 137, 201–206.
- 103) Kotecha D., Flather M.D., Atar D., Collins P., Pepper J., Jenkins E., i sur Alternative Risk Markers in Coronary Artery Disease (ARM-CAD) Study. B-type natriuretic peptide trumps other prognostic markers in patients assessed for coronary disease. *BMC Med*. 2019, 17, 72.
- 104) Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, i sur. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of

- prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986 Mar;7(3):464-71. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80454-5. PMID: 3950226.
- 105) Nikorowitsch J, Ojeda F, Lackner KJ, Schnabel RB, Blankenberg S, Zeller T, i sur Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2020; 10(3):394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>
- 106) Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber Ki sur. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018 Sep;7(6):553-560. doi: 10.1177/2048872617748553. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29278915.
- 107) Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AH; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2117-26. doi: 10.1056/NEJMoa0706824. PMID: 18480204.
- 108) Omland T, Pfeffer MA, Solomon SD, de Lemos JA, Røsjø H, Šaltytė Benth J, i sur. PEACE Investigators. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1240-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.026. Epub 2013 Feb 13. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jan 21;63(2):195-200. PMID: 23414791.
- 109) Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA
110) , i sur. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE)

10. Literatura

- Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Dec 24;361(26):2538-47. doi: 10.1056/NEJMoa0805299. Epub 2009 Nov 25. PMID: 19940289; PMCID: PMC2997684.
- 111) Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Aug 13;373(7):610-20. doi: 10.1056/NEJMoa1415921. PMID: 26267622; PMCID: PMC4627639.

- 112) de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, i sur. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA. 2010 Dec 8;304(22):2503-12. doi: 10.1001/jama.2010.1768. Erratum in: JAMA. 2011 Mar 23;305(12):1200. PMID: 21139111; PMCID: PMC5621378.
- 113) van Holten TC, Waanders LF, de Groot PG, Vissers J, Hoefer IE, Pasterkamp G, i sur. Circulating biomarkers for predicting cardiovascular disease risk; a systematic review and comprehensive overview of meta-analyses. PLoS One. 2013 Apr 22;8(4):e62080. doi: 10.1371/journal.pone.0062080. PMID: 23630624; PMCID: PMC3632595.
- 114) Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. JAMA Intern Med. 2013 May 13;173(9):763-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.116. PMID: 23568589; PMCID: PMC3719880.
- 115) Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, i sur. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2018 Feb;11(2):e004227. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004227 PMID: 29444926; PMCID: PMC5837016.
- 116) Badimon L, Suades R, Vilella-Figuerola A, Crespo J, Vilahur G, Escate R, i sur. Liquid Biopsies: Microvesicles in Cardiovascular Disease. Antioxid Redox Signal.

10. Literatura

- 2020 Sep 20;33(9):645-662. doi: 10.1089/ars.2019.7922. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31696726.
- 117) Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM. X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-Å resolution. J Biol Chem. 1998 May 22;273(21):13047-52. doi: 10.1074/jbc.273.21.13047. PMID: 9582341.
- 118) Barboni MEA, Bawumia S., Henrick K., Hughes RC. Molecular modeling and mutagenesis studies of the N-terminal domains of galectin-3: evidence for

- participation with the C-terminal carbohydrate recognition domain in oligosaccharide binding. *Glycobiology*, vol. 10, no. 11, pp. 1201–1208, 2000.
- 119) Dumic J., Dabelic S., Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1760, no. 4, pp. 616–635, 2006.
- 120) Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, i sur. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest*. 2003 Aug;112(3):389-97. doi: 10.1172/JCI17592. PMID: 12897206; PMCID: PMC166291.
- 121) Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, i sur. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Mar;294(3):H1226-32. doi: 10.1152/ajpheart.00305.2007. Epub 2008 Jan 4. PMID: 18178715; PMCID: PMC6824420.
- 122) Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, i sur. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*. 2008 Feb;172(2):288-98. doi: 10.2353/ajpath.2008.070726. Epub 2008 Jan 17. PMID: 18202187; PMCID: PMC2312353.
- 123) Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, i sur. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 28;103(13):5060-5. doi: 10.1073/pnas.0511167103. Epub 2006 Mar 20. PMID: 16549783; PMCID: PMC1458794.
- 124) Reifenberg K, Lehr HA, Torzewski M, Steige G, Wiese E, Küpper I, i sur. Interferon-gamma induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. *Am J Pathol*. 2007 Aug;171(2):463-72. doi: 10.2353/ajpath.2007.060906. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17556594; PMCID: PMC1934522.
- 125) Schroen B, Heymans S, Sharma U, Blankesteijn WM, Pokharel S, Cleutjens JP, i sur. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2004 Sep 3;95(5):515-22. doi: 10.1161/01.RES.0000141019.20332.3e. Epub 2004 Jul 29. PMID: 15284191.

10. Literatura

- 126) Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem*. 2000 Jan 28;275(4):2247-50. doi: 10.1074/jbc.275.4.2247. PMID: 10644669
- 127) Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, Clay S, Partolina M, Vuthoori S, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J Clin Invest*. 2005 Jan;115(1):56-65. doi: 10.1172/JCI22675. PMID: 15630444; PMCID: PMC539199.
- 128) Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1999 May 17;81(4):519-26. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990517)81:4<519:aid-ijc3>3.0.co;2-0. PMID: 10225438.
- 129) Nishi Y, Sano H, Kawashima T, Okada T, Kuroda T, Kikkawa K, et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int*. 2007 Mar;56(1):57-65. doi: 10.2332/allergolint.O-06-449. Epub 2007 Jan 29. PMID: 17259811.
- 130) Sasaki S, Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy1.1 antibodies. *J Pathol*. 1999 Mar;187(4):481-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199903)187:4<481::AID-PATH263>3.0.CO;2-2. PMID: 10398110.
- 131) Anders HJ, Vielhauer V, Frink M, Linde Y, Cohen CD, Blattner SM, et al. A chemokine receptor CCR-1 antagonist reduces renal fibrosis after unilateral ureter ligation. *J Clin Invest*. 2002 Jan;109(2):251-9. doi: 10.1172/JCI14040. PMID: 11805137; PMCID: PMC150841.

10. Literatura

- 132) Eis V, Luckow B, Vielhauer V, Siveke JT, Linde Y, Segerer S, et al. Chemokine receptor CCR1 but not CCR5 mediates leukocyte recruitment and subsequent renal fibrosis after unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Feb;15(2):337-47. doi: 10.1097/01.asn.0000111246.87175.32. PMID: 14747380.
- 133) Bošnjak I, Selthofer-Relatić K, Včev A. Prognostic value of galectin-3 in

- patients with heart failure. *Dis Markers*. 2015;2015:690205. doi: 10.1155/2015/690205. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25960597; PMCID: PMC4415488.
- 134) Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1097-105. doi: 10.1056/NEJMcp022709. PMID: 15356307.
- 135) Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, i sur. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Feb;296(2):H404-12. doi: 10.1152/ajpheart.00747.2008. Epub 2008 Dec 19. PMID: 19098114; PMCID: PMC2643891.
- 136) Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004;55:373-94. doi: 10.1146/annurev.med.55.091902.104417. PMID: 14746527.
- 137) McCullough PA, Olatokun A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2011;12(4):200-10. doi: 10.3909/ricm0624. Erratum in: *Rev Cardiovasc Med*. 2012;13(1):e52. PMID: 22249510.
- 138) Zile MR, DeSantis SM, Baicu CF, Prescott CB, Stroud RE, Sheila B Thompson SB et al. Plasma galectin-3 levels in patients with structural and clinical manifestation of hypertensive heart disease: relationship to determination of matrix composition. *Circulation*, 2010, 122, 12433.
- 139) de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail*. 2009 Sep;11(9):811-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfp097. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19648160.

0. Literatura

- 140) Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, i sur. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(3):e58287. doi:

- 10.1371/journal.pone.0058287. Epub 2013 Mar 5. Erratum in: PLoS One. 2014; 9(4):e96706. PMID: 23472172; PMCID: PMC3589263.
- 141) van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, i sur. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep 19;48(6):1217-24. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.061. Epub 2006 Aug 28. PMID: 16979009.
- 142) Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, Cakar H, Bohms B, Kassner A, Körfer R, Klein M, Krahn T, Kruska L, El Banayosy A, Kramer F. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jun;27(6):589-96. doi: 10.1016/j.healun.2008.02.018. PMID: 18503956.
- 143) Bošnjak I, Bedeković D, Selthofer-Relatić K, Bilić-Ćurčić I. Galectin-3: A Heart Failure Biomarker as Sign of Active Coronary Heart Disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 7, 373-379. doi: 10.4236/wjcd.2017.711035.
- 144) Rong JX, Shapiro M, Trogan E, Fisher EA. Transdifferentiation of mouse aortic smooth muscle cells to a macrophage-like state after cholesterol loading. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13531-6. doi: 10.1073/pnas.1735526100. Epub 2003 Oct 27. PMID: 14581613; PMCID: PMC263848.
- 145) Suzuki Y, Inoue T, Yoshimaru T, Ra C. Galectin-3 but not galectin-1 induces mast cell death by oxidative stress and mitochondrial permeability transition. *Biochim Biophys Acta*. 2008 May;1783(5):924-34. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.025. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18302939.
- 146) MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, Miller MR, Newby DE, Sethi T. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Glycobiology*. 2013 Jun;23(6):654-63. doi: 10.1093/glycob/cwt006. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23426722; PMCID: PMC3641797.

10. Literatura

- 147) Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M, i sur. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015 Mar;35(3):725-32. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304964. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25614283.

- 148) Wang G, Siow YL, O K. Homocysteine stimulates nuclear factor kappaB activity and monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth-muscle cells: a possible role for protein kinase C. *Biochem J.* 2000 Dec 15;352 Pt 3(Pt 3):817-26. PMID: 11104691; PMCID: PMC1221522.
- 149) Dumic J., Lauc G. Flogel M. (2000) Expression of Galectin-3 in Cells Exposed to Stress-Roles of Jun and NF-kappaB. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2000, 10, 149-158.<https://doi.org/10.1159/000016345>
- 150) Tsai TH, Sung PH, Chang LT, Sun CK, Yeh KH, Chung SY, i sur. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1073-82. doi: 10.5551/jat.12856. Epub 2012 Oct 3. PMID: 23037954.
- 151) Falcone C, Lucibello S, Mazzucchelli I, Bozzini S, D'Angelo A, Schirizzi S, i sur. Galectin-3 plasma levels and coronary artery disease: a new possible biomarker of acute coronary syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011 Oct-Dec;24(4):905-13. doi: 10.1177/039463201102400409. PMID: 22230397.
- 152) Ozturk D, Celik O, Satilmis S, Aslan S, Erturk M, Cakmak HA, i sur. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2015 Aug;26(5):396-401. doi: 10.1097/MCA.0000000000000252. PMID: 25887000.
- 153) Kusaka H, Yamamoto E, Hirata Y, Fujisue K, Tokitsu T, Sugamura K, i sur. Clinical significance of plasma galectin-3 in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015 Dec 15;201:532-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.099. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26322601.
- 154) de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, i sur. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22026577.

10. Literatura

- 155) Aksan G, Gedikli Ö, Keskin K, Nar G, İnci S, Yıldız SS, i sur. Is galectin-3 a biomarker, a player-or both-in the presence of coronary atherosclerosis? *J Investig Med.* 2016 Mar;64(3):764-70. doi: 10.1136/jim-2015-000041. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26912009.

- 156) https://labogids.sintmaria.be/sites/default/files/files/crphs_2019-01_v11.pdf
- 157) <https://stanfordhealthcare.org/content/dam/SHC/health-care-professionals/medical-staff/medstaff-weekly/20170315-loci-tni-memo.pdf>
- 158) Package Insert Elecsys NT-proBNP 09315284190 and 09315284214 v3
- 159) Galectin-3 [package insert]. Waltham, Mass: BG Medicine Inc. Document LAB-IVD-001R04; January 5, 2010.
- 160) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, i sur. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa070829. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387127.
- 161) Al-Hijji M, El Sabbagh A, Holmes DR. Revascularization for Left Main and Multivessel Coronary Artery Disease: Current Status and Future Prospects after the EXCEL and NOBLE Trials. *Korean Circ J*. 2018 Jun;48(6):447-462. doi: 10.4070/kcj.2018.0078. PMID: 29856140; PMCID: PMC5986745.
- 162) Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jul;96(28):e7410. doi: 10.1097/MD.00000000000007410. PMID: 28700477; PMCID: PMC5515749.
- 163) Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Dec;16(12):727-744. doi: 10.1038/s41569-019-0227-9. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31243391.
- 164) Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Aug;20(8):589-610. doi: 10.1038/s41573-021-00198-1. Epub 2021 May 11. PMID: 33976384; PMCID: PMC8112476.
- 165) Miller YI, Choi SH, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K, i sur. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized

10. Literatura

by pattern recognition receptors of innate immunity. *Circ Res*. 2011 Jan 21;108(2):23548. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875. PMID: 21252151; PMCID: PMC3075542.

- 166) Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jan;10(1):36-46. doi: 10.1038/nri2675. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960040; PMCID: PMC2854623.
- 167) Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7. PMID: 35459215; PMCID: PMC9033871.
- 168) Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clin Chem*. 2021 Jan 8;67(1):131-142. doi: 10.1093/clinchem/hvaa275. PMID: 33393629.
- 169) Jinagal J, Dhiman P. Retraction: Retinal Hemorrhage from Blunt Ocular Trauma. *N Engl J Med* 2019;381:2252. *N Engl J Med*. 2019 Dec 23;382(5):490. doi: 10.1056/NEJMc1917339. Epub ahead of print. PMID: 31869532.
- 170) Clark, B. C. & Arnold, W. D. Strategies to prevent serious fall injuries: a commentary on bhasin et al. a randomized trial of a multifactorial strategy to prevent serious fall injuries. *Adv. Geriatr. Med. Res*. 3, e210002 (2021).
- 171) Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, Theurl I, Iwamoto Y, Figueiredo JL, i sur. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 Sep;19(9):1166-72. doi: 10.1038/nm.3258. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23933982; PMCID: PMC3769444.
- 172) Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mediators of Platelet Activation: Focus on Atherosclerosis and COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 16;22(20):11170. doi: 10.3390/ijms222011170. PMID: 34681830; PMCID: PMC8539848.
- 173) Khoury MK, Yang H, Liu B. Macrophage Biology in Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021 Feb;41(2):e77-e81. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313584. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33054391; PMCID: PMC8046835.
- 174) Gerlach BD, Ampomah PB, Yurdagul A Jr, Liu C, Lauring MC, Wang X, i sur. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell*

10. Literatura

- Metab*. 2021 Dec 7;33(12):2445-2463.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.015. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34784501; PMCID: PMC8665147.
- 175) Boyle JJ, Johns M, Kampfer T, Nguyen AT, Game L, Schaer DJ, i sur

- Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection. *Circ Res.* 2012 Jan 6;110(1):20-33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247577. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22052915.
- 176) Maretti-Mira AC, Golden-Mason L, Salomon MP, Kaplan MJ, Rosen HR. Cholesterol-Induced M4-Like Macrophages Recruit Neutrophils and Induce NETosis. *Front Immunol.* 2021 May 3;12:671073. doi: 10.3389/fimmu.2021.671073. PMID: 34012454; PMCID: PMC8126646.
- 177) Yin C, Vrieze AM, Rosoga M, Akingbasote J, Pawlak EN, Jacob RA, i sur. Efferocytic Defects in Early Atherosclerosis Are Driven by GATA2 Overexpression in Macrophages. *Front Immunol.* 2020 Oct 23;11:594136. doi: 10.3389/fimmu.2020.594136. PMID: 33193444; PMCID: PMC7644460.
- 178) Mitchell A, Misialek JR, Folsom AR, Duprez D, Alonso A, Jerosch-Herold M, i sur. Usefulness of N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Myocardial Perfusion in Asymptomatic Adults (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2015 May 15;115(10):1341-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.040. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25816778; PMCID: PMC4414796.
- 179) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, i sur. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993 Feb;87(2):464-9. doi: 10.1161/01.cir.87.2.464. PMID: 8425293.
- 180) Swastini DA, Wiryanthini IAD, Ariastuti NLP, Muliantara A. Atherosclerosis Prediction with High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Related Risk Factor in Patient with Dyslipidemia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Nov 14;7(22):3887-3890. doi: 10.3889/oamjms.2019.526. PMID: 32127998; PMCID: PMC7048367.
- 181) Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003 Aug;169(2):203-14. doi: 10.1016/s0021-9150(03)00012-1. PMID: 12921971.
10. Literatura
- 182) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001 Mar 6;103(9):1194-7. doi: 10.1161/01.cir.103.9.1194. PMID: 11238260.

- 183) Fonseca FA, Izar MC. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Apr;71(4): 235-42. doi: 10.6061/clinics/2016(04)11. PMID: 27166776; PMCID: PMC4825196.
- 184) Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 May 1;4(3):706-16. doi: 10.1177/193229681000400326. PMID: 20513338; PMCID: PMC2901049.
- 185) Hasnat MA, Islam AE, Chowdhury AW, Khan HI, Hossain MZ. High sensitive C-reactive protein (hs-crp) and its correlation with angiographic severity of patient with coronary artery disease (CAD) *J Dhaka Med Coll*. 2010;19(2):91–7. <https://doi.org/10.3329/jdmc.v19i2.7076>.
- 186) Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, i sur. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women:the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) *Preventive medicine*. 2011;52(5):381–6. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.02.019> PMid:21371493.
- 187) Ma'rufi R, Rosita L. Hubungan dislipidemia dan kejadian penyakit jantung koroner. *JKKI*. 2014;6(1):47–53. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol6.Iss1.Art7>
- 188) Mouridsen MR, Nielsen OW, Carlsen CM, Mattsson N, Ruwald MH, Binici Z, i sur. High-sensitivity C-reactive protein and exercise-induced changes in subjects suspected of coronary artery disease. *J Inflamm Res*. 2014;7:45–55.
- 189) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, i sur. Markers of inflammation and cardiovascular disease:application to clinical and public health practice:a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45> PMid:12551878

10. Literatura

- 190) Emberson J, Bennett D. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy:an analysis of patients in the Heart Protection Study. *Lancet*. 2011;377:469–47. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62174-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62174-5).

- 191) Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Madsen TE, Bair TL, Pearson RR, i sur. Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive protein have independent and combined predictive value for mortality in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(16):1917–23. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.16.1917> PMID:11034939
- 192) Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, Von Eckardstein A, Assmann G, Koehler E. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart Journal*. 2000;21(12):1000–8. <https://doi.org/10.1053/euhj.1999.1981> PMID:10901512.
- 193) O'Keefe JH, Jr, Conn RD, Lavie CJ, Jr, Bateman TM. The new paradigm for coronary artery disease:altering risk factors, atherosclerotic plaques, and clinical prognosis. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:957–965. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63769-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63769-5)
- 194) Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):712-723. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.037. PMID: 26868696.
- 195) Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, i sur. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330412.
- 196) Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951. PMID: 27846344.
- 197) Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, i sur. LoDoCo2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1838-1847. doi:10.1056/NEJMoa2021372. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32865380.
- 198)

10. Literatura

- 199) Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, i sur. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31733140.
- 200) Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, i sur. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678. Epub 2019 Mar 17. Erratum in: *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650. doi: 10.1161/CIR.0000000000000725. Erratum in: *Circulation*. 2020 Jan 28;141(4):e60. doi: 10.1161/CIR.0000000000000755. Erratum in: *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e774. doi: 10.1161/CIR.0000000000000771. PMID: 30879355; PMCID: PMC7734661.
- 201) Strunz CMC, Hueb W, Rezende PC, Vendramini SPdA, Assis ACRd, Roggerio i sur. High-Sensitivity Troponin I and Cardiovascular Events in Stable Coronary Artery Disease: Insights from a Longitudinal Outpatient Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(24):17286. <https://doi.org/10.3390/ijms242417286>
- 202) De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, Pellegrino PL, Izzo P, Roma F, i sur. Increased troponin levels in nonischemic cardiac conditions and noncardiac diseases. *J Interv Cardiol*. 2008 Apr;21(2):129-39. doi: 10.1111/j.1540-8183.2007.00336.x. Epub 2008 Jan 28. PMID: 18248355.
- 203) Azam M, Rahayu S R, Fibriana A I, Susanto H, Kartasurya M I, i sur. Cardiac Troponin Elevation After Long-Distance Cycling is Associated with Oxidative Stress and Exercise Intensity: An Observational Study. *Asian J Sports Med*. 2020;11(4):e107053. <https://doi.org/10.5812/asjasm.107053>.
- 204) Aldous SJ, Florkowski CM, Crozier IG, Elliott J, George P, Lainchbury JG, i sur. Comparison of high sensitivity and contemporary troponin assays for the early detection of acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Clin Biochem*. 2011 May;48(Pt 3):241-8. doi: 10.1258/acb.2010.010219. Epub 2011 Mar 25. Erratum in: *Ann Clin Biochem*. 2012 Mar;49(Pt 2):208. Flaws, Dylan Finlay [added]; Borowsky, Jennifer [added]. PMID: 21441390.

10. Literatura

- 205) Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. Clin Chem. 2009 Jul;55(7):1303-6. doi: 10.1373/clinchem.2009.128363. Epub 2009 May 28. PMID: 19478023.
- 206) Everett BM, Brooks MM, Vlachos HE, Chaitman BR, Frye RL, Bhatt DL; BARI 2D Study Group. Troponin and Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease and Diabetes. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):610-20. doi: 10.1056/NEJMoa1415921. PMID: 26267622; PMCID: PMC4627639.
- 207) Willeit P, Welsh P, Evans JDW, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, i sur High-Sensitivity Cardiac Troponin Concentration and Risk of First-Ever Cardiovascular Outcomes in 154,052 Participants. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 1;70(5):558-568. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.062. PMID: 28750699; PMCID: PMC5527070.
- 208) Nikorowitsch J, Ojeda F, Lackner KJ, Schnabel RB, Blankenberg S, Zeller T, i sur. Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease. Biomolecules. 2020; 10(3):394.
<https://doi.org/10.3390/biom10030394>
- 209) Clarke MS, Caldwell RW, Chiao H, Miyake K, McNeil PL. Contraction-induced cell wounding and release of fibroblast growth factor in heart. Circ Res. 1995 Jun;76(6):927-34. doi: 10.1161/01.res.76.6.927. PMID: 7538917.
- 210) Takashio S, Yamamuro M, Izumiya Y, Sugiyama S, Kojima S, Yamamoto E, i sur. Coronary microvascular dysfunction and diastolic load correlate with cardiac troponin T release measured by a highly sensitive assay in patients with nonischemic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013 Aug 13;62(7):632-40. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.065. Epub 2013 May 1. PMID: 23644085.
- 211) Wu, A.H. Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. Front. Lab. Med. 2017, 1, 144–150.
- 212) Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, i sur. How is cardiac troponin released from injured myocardium? Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2018 Sep;7(6):553-560. doi: 10.1177/2048872617748553. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29278915.

10. Literatura

- 213) Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, i sur. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic

- dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1992 Jan 9;326(2):77-82. doi: 10.1056/NEJM199201093260201. PMID: 1727235.
- 214) Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*. 2011 Feb 1;89(2):265-72. doi: 10.1093/cvr/cvq308. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20880837.
- 215) 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 Feb 17;352(7):666-75. doi: 10.1056/NEJMoa042330. PMID: 15716560.
- 216) Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ, Lubos E, Bickel C, Meyer J, i sur. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):241-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehi036. Epub 2004 Nov 30. PMID: 15618051.
- 217) Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, Regan M, Wu AH, Whooley MA. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc*. 2014 Jul 22;3(4):e000907. doi: 10.1161/JAHA.114.000907. PMID: 25053234; PMCID: PMC4310375.
- 218) World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control; Mendis S, Puska P, Norrving B, Eds. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2011.
- 219) Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, Theurl I, Iwamoto Y, Figueiredo JL, i sur. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013 Sep;19(9):1166-72. doi: 10.1038/nm.3258. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23933982; PMCID: PMC3769444.
- 220) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, i sur; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart

10. Literatura

failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the

- European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008 Oct;10(10):933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005. Epub 2008 Sep 16.
Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2009 Jan;11(1):110. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2010 Apr;12(4):416. Dosage error in article text. PMID: 18826876.
- 221) Oyenuga A, Folsom AR, Fashanu O, Aguilar D, Ballantyne CM. Plasma Galectin-3 and Sonographic Measures of Carotid Atherosclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Angiology* 2019, 70, 47–55.
<https://doi.org/10.1177/0003319718780772>
- 222) Ciaccio M, Agnello L, Bracale UM, Ciacobbe C, Savoia M, Travaglino A, et al. Galectin-3 and Lp(a) plasma concentrations and advanced carotid atherosclerotic plaques: Correlation with plaque presence and features. *Biochim. Clin.* 2019, 43, 289–295. DOI: 10.19186/BC
- 223) Li M, Guo K, Huang X, Feng L, Yuan Y, Li J, i sur. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Feb 7;9:818162. doi: 10.3389/fcvm.2022.818162. PMID: 35198615; PMCID: PMC8858949.
- 224) Bastawesy RB, Mohamed Kamal Salama MS, Mansour HEM, Barakat, A. Galectin-3 and Severity of The Coronary Artery Disease in Ischemic Patients Guided by Coronary Angiography. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine.* 2019; 74 (6), 1371-1376.
- 225) Kusaka H, Yamamoto E, Hirata Y, Fujisue K, Tokitsu T, Sugamura K, i sur. Clinical significance of plasma galectin-3 in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2015 Dec 15;201:532-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.099. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26322601.
- 226) Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, Motybel E, Kamiński K, Święcki P, i sur. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2016 Mar;246:309-17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.022. Epub 2016 Jan 14. PMID: 26828748.

10. Literatura

- 227) Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, i sur. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial

- infarction. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):e98-e101. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.129. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24433619.
- 228) Mishra RK, Beatty AL, Jaganath R, Regan M, Wu AH, Whooley MA. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study. *J Am Heart Assoc.* 2014 Jul 22;3(4):e000907. doi: 10.1161/JAHA.114.000907. PMID: 25053234; PMCID: PMC4310375.
- 229) Bošnjak I, Bedeković D, Selthofer-Relatić K, Roguljić H, Mihaljević I, Bilić-Ćurčić I. Role of galectin-3 in diagnosis and severity assessment of epicardial artery lesions in patients with suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 May 23;23(1):268. doi: 10.1186/s12872-023-03310-y. PMID: 37221462; PMCID: PMC10204313.
- 230) Jansen H, Koenig W, Jaensch A, Mons U, Breitling LP, Scharnagl H, et al. Prognostic Utility of Galectin-3 for Recurrent Cardiovascular Events During Long-term Follow-up in Patients with Stable Coronary Heart Disease: Results of the KAROLA Study. *Clin Chem.* 2016 Oct;62(10):1372-9. doi: 10.1373/clinchem.2016.257550. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27540030.
- 231) de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55-64. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02476.x. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22026577.
- 232) George M, Shanmugam E, Srivatsan V, Vasanth K, Ramraj B, Rajaram M, et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015 Oct;9(5):275-84. doi: 10.1177/1753944715578405. Epub 2015 Mar 25. PMID: 25814534.
- 233) Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al. MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving,

and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2388-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413. Epub 2010 May 24. PMID: 20497981.

- 234) Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemöller K, von Beckerath N, i sur. N-terminal probrain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):355.e1-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.060. PMID: 16564781.
- 235) Daniels LB, Clopton P, deFilippi CR, Sanchez OA, Bahrami H, Lima JA, i sur. Serial measurement of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T for cardiovascular disease risk assessment in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. 2015 Dec;170(6):1170-83. doi: 10.1016/j.ahj.2015.09.010. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26678639; PMCID: PMC4684596.
- 236) Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA*. 2007 Jan 10;297(2):169-76. doi: 10.1001/jama.297.2.169. PMID: 17213400; PMCID: PMC2848442.
- 237) Netto J, Teren A, Burkhardt R, Willenberg A, Beutner F, Henger S, Schuler G, Thiele H, Isermann B, Thiery J, et al. Biomarkers for Non-Invasive Stratification of Coronary Artery Disease and Prognostic Impact on Long-Term Survival in Patients with Stable Coronary Heart Disease. *Nutrients*. 2022; 14(16):3433. <https://doi.org/10.3390/nu14163433>
- 238) Li M, Guo K, Huang X, Feng L, Yuan Y, Li J, Lao Y, Guo Z. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients With Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Feb 7;9:818162. doi: 10.3389/fcvm.2022.818162. PMID: 35198615; PMCID: PMC8858949.

11. Životopis

11. Životopis

Školovanje i edukacija

2022. OCT certificate

2021. Complex PCI workshop- Lucerne
2019. Medtronic Bifurcation Course at Gemelli Hospital, Rome, Italy
2019. Product Training Peripheral Angioplasty MultiLOC Berlin
2017. DEB only Workshop, Charite Berlin
2018. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo Medicinski fakultet Osijek
2015. subspecijalistički ispit iz područja kardiologije
2011. položio specijalistički ispit iz interne medicine
2004. diplomirao na Medicinskom fakultetu Osijek
1998. maturirao na Medicinskoj školi Osijek, smjer zdravstveno-laboratorijski tehničar

Radno iskustvo

2019. nositelj internističke/kardiološke ambulante pri DZ Beli Manastir
2007. zaposlen na Odjelu za kardiovaskularne bolesti i intenzivno liječenje Interne klinike KBC-a Osijek – do danas
2005. – 2007. zaposlen u ambulanti Doma zdravlja Osijek
2004. – 2005. pripravnički staž KBC Osijek

Znanstveni rad:

Ispitivanje „Atacicept in lupus“ trial, coinvestigator, phase II/III
Ispitivanje „Augustus clinical trial“, coinvestigator
Ispitivanje „Victorion2 Prevent CKJX839B12302 Phase III trial 2022. (ongoing)
Ispitivanje „Hermes“- Phase III 2023. (Effects of Ziltivekimab Versus Placebo on Morbidity and Mortality in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Systemic Inflammation).
Vicotrion1 Prevent trial (2023.- ongoing)- coinvestigator
Review editor za koronarnu bolest pri časopisu *Frontiers in Cardiovascular Medicine*

11. Životopis

Područje interesa:

Tromboza, antifosfolipidni sindrom, srčano zatajivanje, ateroskleroza, debljina, koronarna bolest, PCI, biomarkeri, diabetes mellitus tip 2, autoimune bolesti, inflamacija

Poznavanje engleskog (C1) i njemačkog jezika (B2).

Članstva

Hrvatske liječničke komore, Hrvatskog kardiološkog društva, Intervencijske sekcije
Hrvatskog kardiološkog društva, European Society of Cardiology, ESC Working Group on
Thrombosis

Popis znanstvenih i stručnih radova:

1. Selthofer-Relatić K, Radić R, Vcev A, Steiner R, Vizjak V, Sram M, Tripolski M, Kosović P, Bosnjak I, Selthofer R. Low adiponectin serum level--reduced protective effect on the left ventricular wall thickness. Coll Antropol. 2011 Sep;35(3):787-91.

2. Glasnović M, Bosnjak I, Sram M, Vranjes Z, Vcev A, Dobrosević B, Petricević JS, Horvatić E, Orkić Z, Tadzić R, Soldo A, Sisljagić D, Dinjar K. Clinical characteristics of patients with spondyloarthritides and HLA-B27 positive antigen. *Coll Antropol.* 2011 Jun;35(2):397-402.
3. Selthofer-Relatić K, Radić R, Vizjak V, Vcev A, Kosović P, Bosnjak I, Selthofer R. Hyperleptinemia--non-haemodynamic risk factor for the left ventricular hypertrophy development in hypertensive overweight females. *Coll Antropol.* 2008 Sep;32(3):681
4. Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Horvatić E, Bedeković D, Marjanović K, Hecimović V, Soldo A. Giant cell arteritis: how to diagnose?--a case report. *Coll Antropol.* 2008 Mar;32(1):315-8.
5. Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Bedeković D, Milaković S, Hecimović V, Horvatić E, Bardek M. Vascular thrombosis associated with antiphospholipide syndrome. *Coll Antropol.* 2008 Mar;32(1):103-7.
6. Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Glasnović-Horvatić E, Soldo-Butković S, Pavela J, Mićunović N. Anti-citrullinated antibodies, radiological joint damages and their correlations with disease activity score (DAS28). *Coll Antropol.* 2007 Mar;31(1):345-8.
7. Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Soldo I, Kosuta M, Lenz B, Glasnović-Horvatić E, Soldo-Butković S, Mićunović N. Antibody profile of pregnant women with antiphospholipid syndrome and pregnancy. outcome after treatment with low dose aspirin and low-weight-molecular heparin. *Coll Antropol.* 2007 Mar;31(1):173-7.
8. Selthofer-Relatić K, Divković D, Radić R, Vizjak V, Selthofer R, Steiner R, Bošnjak I. Overweight - early stage of "adipokines related cardiovascular diseases": leptin and adiponectin relation to anthropometric parameters. *Med Glas (Zenica).* 2012 Aug;9(2):198-203.
9. Glasnović M, Bedeković D, Bosnjak I, Vcev A, Jelić M. Arthritis in paraneoplastic syndrome--a way to early cancer diagnosis? A case report] *Reumatizam.* 2009;56(1):36-40. Croatian.
10. Glasnović M, Bosnjak I, Vcev A, Kosuta M, Lenz B, Glasnović-Horvatić E. Diagnostic and therapeutic approach to pregnant women suspect on antiphospholipid syndrome]. *Reumatizam*

11. Horvatić E, Soldo I, Včev A, Bedeković D, Glasnović M, Bošnjak I, Marjanović K, Bardek M, Goll-Barić S, Tadžić R. Fulminant meningococcal sepsis in a young child- a case report. *Coll Antropoll* 34 (2010) 4: 1461-1465
12. Bošnjak I, Selthofer-Relatić K, Periša V, Steiner R. Therapeutic dilemmas in the treatment of acute coronary syndrome as manifestation of essential thrombocythemia. *J Cardiol Cases* (2013).
13. Glasnović M, Bošnjak I, Steiner R, Včev A, Bedeković D, Milaković S, Horvatić E, Selthofer-Relatić K, Hečimović V. Antiphospholipid syndrome as a cause of acute myocardial infarction with ST elevation in young male. *Medicinski glasnik* 2009; 6 (1) 141
14. Selthofer-Relatic K, Bosnjak I. Adult overweight and cardiovascular system: risk or disease? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 Nov;13(7):734
15. Bosnjak I, Selthofer-Relatic K, Glasnovic M. Antiphospholipid syndrome- predictor of coronary heart disease. *Exp Clin Cardiol* 2014 20(7): 931
16. Bosnjak I, Selthofer-Relatic K, Vcev A. Prognostic value of galectin-3 in heart failure. *Dis Markers.* 2015;2015:690205. doi: 10.1155/2015/690205. Epub 2015 Apr 16.
17. Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, Bacun T, Bosnjak I, Kibel D, Gros M. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2017 Dec;45(6):1901-1929
18. Bošnjak, I., Bedeković, D., Selthofer-Relatić, K. and Bilić-Ćurčić, I. (2017) Galectin-3: A Heart Failure Biomarker as Sign of Active Coronary Heart Disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 7, 373-379. <https://doi.org/10.4236/wjcd.2017.711035>
19. Kristina Selthofer-Relatić , Marko Stupin, Ines Drenjančević , Ivica Bošnjak. From Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) to Chronic Coronary Syndrome: Clinical Diagnostic Use of Laser Doppler Flowmetry in Coronary Microvascular Dysfunction. *Am J Case Rep.* 2020 Aug 9;21:e924984. doi: 10.12659/AJCR.924984.
20. Bedeković, I. Bošnjak. Spontaneous coronary artery dissection as the cause of acute myocardial infarction *Acta Med Croatica*, 74 (2020) 379-383

21. Bošnjak I, Bedeković D, Selthofer-Relatić K, Roguljić H, Mihaljević I, Bilić-Ćurčić I. Role of galectin-3 in diagnosis and severity assessment of epicardial artery lesions in patients with suspected coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023 May 23;23(1):268. doi: 10.1186/s12872-023-03310-y. PMID: 37221462; PMCID: PMC10204313.
23. Bedeković D, Bošnjak I, Šarić S, Kirner D, Novak S. Role of Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis and Development of Atherosclerosis: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2023 Aug 26;59(9):1550. doi: 10.3390/medicina59091550. PMID: 37763669; PMCID: PMC10534747.
24. Bedeković D; Kirner D; Bošnjak I; Kibel A; Šarić S; Novak S; Prus V. The Influence of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis on the Occurrence of Arterial Hypertension: An 8-Year Prospective Clinical Observational Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12 (2023), 22; 7158. <https://doi.org/10.3390/jcm12227158>
25. Zebic Mihic P, Arambasic A, Mlinarevic D, Saric S, Labor M, Bosnjak I, Mihaljevic I, Bilic Curcic I, Juric I. Coronary Tortuosity Index vs. Angle Measurement Method for the Quantification of the Tortuosity of Coronary Arteries in Non-Obstructive Coronary Disease. *Diagnostics* 2024, 14(1), 35; <https://doi.org/10.3390/diagnostics14010035>
26. Bedeković D, Bošnjak I, Šarić S, Kirner D, Novak S. Role of Inflammatory Cytokines in Rheumatoid Arthritis and Development of Atherosclerosis: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2023 Aug 26;59(9):1550. doi: 10.3390/medicina59091550. PMID: 37763669; PMCID: PMC10534747.
27. **Bošnjak I.**, Bedeković B, Selthofer-Relatić K., Roguljić H., Mihaljević I., Dukić D., Bilić-Ćurčić I. Heart failure biomarkers in revascularized patients with stable coronary heart disease as clinical outcome predictors. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2024: Volume 11 - 2024 | <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1458120>

Popis radova na stručnim skupovima:

1. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Lenz B, Košuta M, Glasnović-Horvatić E, Mićunović, N. Profil antitijela u trudnica s antifosfolipidnim sindromom i ishod njihovih trudnoća terapijom acetilsalicilne kiseline niske doze i niskomolekularnog heparina. *Lijec Vjesn suppl* 2006.

2. Glasnović M, Košuta M, Včev A, Bošnjak I, Marjanović K, Glasnović-Horvatić E, Mićunović N. Dermatomiozitis nakon ovarijskog karcinoma, 4.internistički kongres, Lijec Vjesn suppl 2006.
3. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Pavela J, Fijačko M, Wagner J, Glasnović-Horvatić E. Dijagnostičko-prognostički značaj anticitrulinskih protutijela u reumatoidnom artritisu. Lijec Vjesn suppl 2006.
4. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A. Može li serumska razina anticitrulinskih protutijela biti pokazatelj aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu?, Lijec Vjesn suppl 2006.
5. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Pavela J. Anticitulinska protutijela kao pokazatelj radioloških promjena u reumatoidnom artritisu, Reumatizam suppl 2006.
6. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Wagner J, Prus V, Mićunović N. Anticitrulinska protutijela- pokazatelj stupnja aktivnosti bolesti u reumatoidnom artritisu. Reumatizam suppl 2006.
7. Glasnović M, Bošnjak I, Včev A, Lenz B, Košuta M, Glasnović-Horvatić E.
Profil antitijela u trudnica s antifosfolipidnim sindromom i ishod njihovih trudnoća terapijom acetilsalicilne kiseline niske doze i niskomolekularnog heparina, Reumatizam suppl 2006
(usmeno priopćenje)
8. Glasnović, Marija; Bošnjak, I.; Bedeković, D; Včev, A; Milaković, S; Horvatić, E.
Experience in treatment of pregnancy manifestation of antiphospholipid syndrome- Osijek, croatia. Annals of rheumatic diseases Vol.67/abstracts
9. Bošnjak, Ivica; Glasnović, Marija; Relatić-Selthofer, K; Včev, Aleksandar; Hećimović, Valentina; Bedeković, Dražen; Šimundić, Tihana; Soldo-Butković, Sila; Vizjak, Vedrana.
Netrombotke manifestacije antifosfolipidnog sindroma u živčanom sustavu. Lijec Vjesn suppl (2010), 3;8-8
10. Lenz B, Glasnović M, Bošnjak I, Vidović S, Bošnjak B, Včev A, Petrak D.
Retrospektivna analiza tromboze u 53 bolesnika s antifosfolipidnim sindromom (APS). Lijec Vjesn suppl 2010

11. Selthofer-Relatić K, Radić R, Steiner R, Vizjak V, Bošnjak I. Correlation between plasma leptin and adiponectin concentration in hypertensive overweight patients. *Kidney Blood Pres Res* 2010; 33:432
12. M. Glasnović, Ž. Kardum, D. Kardum, A. Včev, I. Bošnjak, D. Đanić, M. Biljan. Wegener granulomatosis- a case report. First croatian congress of allergology and clinical immunology with international participation 2009
13. Selthofer-Relatić Kristina, Radić Radivoje, Steiner Robert, Vizjak Vedrana, Bošnjak Ivica, Šego Tihana, Čavka Ana. Hipoadiponektinemija- nehemodinamski rizični faktor za razvoj hipertrofije lijeve klijetke. *Lijec Vjesn suppl* 2009, 81
14. I. Bosnjak, K. Selthofer-Relatic, R. Steiner, V. Culjak. Akutni koronarni sindrom kao manifestacija hematološke bolesti- prikaz slučaja. *Cardiologia croatia* 2012;7 (suppl):9
15. Ivica Bošnjak, Kristina Selthofer-Relatić, Dražen Bedeković, Marija Glasnović. Antifosfolipidna antitijela i kardiovaskularni sustav. *Lijec Vjesn suppl* 2013
16. K. Selthofer-Relatic, V. Vizjak, I. Bosnjak, R. Radic, R. Steiner. Overweight- early stage of adipokine changes in males: leptin and adiponectin relation to antropometric parameters. *Journal of Hypertension Vol* 30 suppl 2012.
17. Zorin Makarović, Robert Steiner, Sandra Makarović, Damir Kirner, Ivica Bošnjak. Case report- In-stent thrombosis and clopidogrel resistance in ST-segment myocardial infarction folowed by reinfarction. *Cardiologia Croatica*. 2013;8(3-4):81-148.
18. Kristina Selthofer-Relatić, Ivica Bošnjak, Robert Steiner, Vedrana Vizjak. Transthoracic echocardiography: adiposity, epicardial adipose tissue and right heart. *Cardiologia Croatica*. 2013;(8)5-6:149
19. Kristina Selthofer-Relatić, Radivoje Radić, Robert Steiner, Ivica Bošnjak, Vedrana Vizjak. Prekomjerna tjelesna težina između antropometrijskih parametara i serumske koncentracije leptina i adiponektina. *Lijec Vjesn suppl* 2011
20. Robert Steiner, Jure Mirat, Ivica Bošnjak, Zorin Makarović, Vedrana Baraban, Damir Kirner. Spolne razlike u tipu lezija koroarnih arterija u odnosu na kardiovaskualrne čimbenike. *Lijec Vjesn suppl* 2011

21. Vedrana Vizjak, Robert Steiner, Vedrana baraban, Ivica Bošnjak, Tihana Šego, Kristina Selthofer-Relatić, Dragan Novosel, Dunja Buljubašić. Kontrastom izazvana nefropatija tijekom koronarografije i koronarne intervencije- usporedba dva neionska, iodinirana, niskoosmolarna radiološka kontrastna sredstva i mogući rizični čimbenici za razvoj nefropatije. 8. urološki dani Osijek 2009.
22. Bošnjak, I. Kardioimunološke manifestacije antifosfolipidnog sindroma. *Cardiol Croat.* 2014;9(9-10):335.
23. Vukušić M, Stupin M, Bošnjak I, Selthofer-Relatić K. Prognostički pokazatelji elektrokardiografskih promjena i kardioselektivnih enzima u procjeni težine koronarne bolesti. *Cardio Croat.* 2014;9(9-10),353
24. Stažić A., Dulić G., Makarović S., Bošnjak I., Pušeljčić N, Švitek L., Roguljić M., Mikulandra T., Selthofer-Relatić K. Ventricular septal defect as a consequence of chronic bicuspid aortic valve infective endocarditis. *Cardio Croat.* 2021;16:5-6.
25. Ivica Bošnjak; Dražen Bedeković; Kristina Selthofer-Relatić; Hrvoje Roguljić; Ines Bilić-Ćurčić. Association of galectin-3 and significant atherosclerotic epicardial artery disease in patients with chronic coronary syndrome. *Cardiologia croatica* 2022; 17(9-10):167
[10.15836/ccar2022.167](https://doi.org/10.15836/ccar2022.167)
26. Dražen Bedeković; Ivica Bošnjak; Jerko Arambašić. Brugada syndrome accompanied with coronary heart disease. *Cardiologia Croatica* 2022; 17(9-10):221.
DOI: [10.15836/ccar2022.220](https://doi.org/10.15836/ccar2022.220)
27. Vedran Đambić; Ivica Bošnjak; Aleksandar Kibel. Odnos SYNTAX score II s nalazima lipidograma i urata i prisustvom šećerne bolesti u bolesnika s višezilnom koronarnom bolesti srca The correlation between SYNTAX score II and lipid panel and uric acid test results and diabetes mellitus in patients with multivessel coronary artery disease. *Cardiologia croatica* 2018;13(11-12):316
28. Klobučar L, Bošnjak I, Selthofer-Relatić K. Lipoprotein (a) levels in patients with acute coronary syndrome under the age of 60 – a single-center clinical study. *Cardiol Croat.* 2024;19(11-12):508. | <https://doi.org/10.15836/ccar2024.508>
29. Mlinarević D, Stupin M, Bošnjak I, Makarović Z, Arambašić J, Zebić Mihić P, Vučković M, Jurić I, Selthofer-Relatić K, Kirner D. Medium-term clinical outcomes after

IVUS-guided PCI in complex coronary artery disease. *Cardiol Croat.* 2024;19(11-12):481. | <https://doi.org/10.15836/ccar2024.481>