# Koronarna mikrocirkulacija u akutnom koronarnom sindromu

**Kurjaković, Tihana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:443866

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-29**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Tihana Kurjaković**

# KORONARNA MIKROCIRKULACIJA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

**Diplomski rad**

**Osijek, 2016.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Studij medicine**

**Tihana Kurjaković**

# KORONARNA MIKROCIRKULACIJA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

**Diplomski rad**

**Osijek, 2016.**

Rad je ostvaren u: KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR OSIJEK

Mentor rada: doc. dr. sc. Kristina Selthofer-Relatić, dr. med.

Rad ima 29 listova, 3 tablice i 4 slike.

**SADRŽAJ**

POPIS KRATICA: ..... II
1. UVOD ..... 1
1.1. Općenito ..... 1
1.2. Ishemijska bolest srca ..... 1
1.3. Ateroskleroza ..... 1
1.4. Podjela ishemijske bolesti srca ..... 2
1.4.1. Akutni koronarni sindrom (AKS) ..... 2
1.5. Manje poznati oblici koronarne bolesti ..... 4
1.5.1. Bolesti koronarne mikrocirkulacije ..... 4
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA ..... 7
3. ISPITANICI I METODE ..... 8
3.1. Ispitanici ..... 8
3.2. Metode ..... 8
3.3. Statistička obrada ..... 9
4. REZULTATI ..... 10
5. RASPRAVA ..... 15
6. ZAKLJUČAK ..... 17
7. SAŽETAK ..... 18
8. SUMMARY ..... 20
9. LITERATURA ..... 22
10. ŽIVOTOPIS ..... 24

**POPIS KRATICA:**

STEMI - infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST elevation myocardial infarction*)

NSTEMI - infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. *Non ST elevation myocardial infarction*)

AKS - akutni koronarni sindrom

ASK - acetilsalicilna kiselina

SSKP - sindrom sporog koronarnog protoka

HDL - lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

LDL - lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

# 1. UVOD

## 1.1. Općenito

Srce je organ u medijastinumu, zaštićen prsnom kosti i rebrima. Sastoji se od dvije pretklijetke i dvije klijetke. Srčani mišić krvlju opskrbljuje subepikardijalno položene koronarne arterije, ogranci uzlazne aorte.

*A. coronaria sinistra* ili lijeva koronarna arterija (engl. *left coronary artery*, LCA) polazi iz sinusa aorte iznad lijevog aortnog zaliska. Njezino je glavno deblo relativno kratko – od 0,5 do 3 cm. Dijeli se na *r. interventricularis anterior* (RIVA, engl. *left anterior descending*, LAD) i *r. circumflexus* (RCX, engl. *left circumflex*, LCX). Područje opskrbe LAD-a obuhvaća prednju stijenku desnog ventrikula, prednje 2 / 3 septuma, prednji dio vrha lijevog ventrikula, a LCX lijevu pretklijetku i klijetku.

*A.coronaria dextra* ili desna koronarna arterija (engl. *right coronary artery*, RCA) odvaja se u sinusu aorte desnog aortnog zaliska i opskrbljuje sinusne čvorove i dijelove desne i lijeve pretklijetke te dijafragmalnu površinu lijevog ventrikula (1).

## 1.2. Ishemijska bolest srca

Bolesti kardiovaskularnoga sustava vodeći su uzrok smrti u razvijenim zemljama. Najistaknutija među njima je ishemijska bolest srca. To je skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog nedostatne opskrbe miokarda kisikom i hranjivim tvarima, bilo zbog povećane potrebe miokarda bilo zbog poremećene koronarne cirkulacije. Najčešći uzrok narušene koronarne cirkulacije jesu aterosklerotske promjene koronarnih arterija (2).

## 1.3. Ateroskleroza

Ateroskleroza je stanje sustavnog upalnog oštećenja arterija u kojem sudjeluje nekoliko vrsta stanica: stanice stijenki krvnih žila – endotelne i glatkomišićne te leukociti i trombociti.

Aterosklerotski plakovi imaju mekanu jezgru građenu od lipida, upalnih stanica i makrofaga. Oko jezgre je pokrov od veziva (kolagena i elastina) i promijenjenih glatkih mišićnih stanica. Razlikujemo dvije vrste plakova, stabilne i nestabilne. Nestabilni plakovi lako pucaju te se

stvaraju trombi koji opstruiraju koronarne arterije. Ključan događaj za početak aterosklerotskog procesa je oštećenje ili promjena funkcije endotelnih stanica (2).

Rizični čimbenici za nastanak ateroskleroze jesu dislipidemija, arterijska hipertenzija, pušenje, šećerna bolest, muški spol, menopauza i oralni kontraceptivi, nedostatna tjelesna aktivnost, naslijeđe, niži socio-ekonomski status i drugi.

Aterosklerotski plakovi smanjuju promjer arterija, a time i protok krvi prema miokardu. Značajno suženje promjera je 70 %, što dovodi do nedostatne opskrbe miokarda koja se ne može kompenzirati autoregulacijskim mehanizmima. Statistika pokazuje da muškarci obolijevaju 3 – 5 puta češće nego žene prije menopauze. U četvrtom desetljeću života omjer zahvaćenih muškaraca i žena je 8 : 1, dok se nakon 70. godine života taj omjer gotovo izjednačava. Nakon menopauze kod žena se povećava rizik nastanka kardiovaskularnih incidenata zbog pada razine protektivnih hormona (2).

Ishemija miokarda nastaje zbog neravnoteže između potreba i opskrbe miokarda kisikom. Ovisno o tipu aterosklerotskog plaka razvit će se različiti klinički sindromi. Stabilni plakovi uzrokuju tzv. fiksnu stenozu koja može dovesti do ishemije miokarda u situacijama povećane potrebe miokarda za kisikom ako sužava arteriju za 50 % ili više. Stabilni plak može uzrokovati ishemiju i kod suženja lumena manjeg od 50 % zbog nefunkcionalnog endotela susjednih segmenata arterija, gdje dolazi do koronarnog spazma, tj. dinamičke stenoze. Nestabilni su plakovi mjesta gdje se zbog rupture plaka razvije aterotrombotska bolest. Moguće je, također, da nastali tromb potpuno ispuni lumen arterije, tj. da dovede do okluzije.

## 1.4. Podjela ishemijske bolesti srca

Ishemijska bolest srca obuhvaća dvije skupine kliničkih entiteta: kroničnu koronarnu bolest i akutni koronarni sindrom.

Kronična ishemijska bolest obuhvaća kroničnu asimptomatsku koronarnu bolest, stabilnu anginu pektoris, ishemijsku kardiomiopatiju, vazospastičnu anginu (Prinzmetalovu), bolest malih koronarnih arterija i sindrom X.

U akutni koronarni sindrom ubrajamo nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) i infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI).

### 1.4.1. Akutni koronarni sindrom (AKS)

AKS je skup kliničkih sindroma koji nastaju zbog poremećaja protoka u koronarnim arterijama što dovede do ishemije miokarda. Ti sindromi su nestabilna angina pektoris, NSTEMI i STEMI. Nestabilna angina i NSTEMI imaju istu patofiziološku osnovu, jer dolazi do nepotpune okluzije lumena koronarne arterije, ili eventualno do potpune ali prolazne okluzije u slučaju NSTEMI-a, za razliku od STEMI-a gdje dolazi do potpune i trajne okluzije arterije. Veličinu infarkta određuje lokalizacija okluzije koronarne arterije i kolateralna cirkulacija te brzina reperfuzije. Oštećenje miokarda će biti veće ako je mjesto okluzije bliže polazištu koronarne arterije jer je veći distalni dio arterije iza okluzije bez protoka, što se može vizualizirati koronarografijom.

Klinička slika akutnog koronarnog sindroma obuhvaća bol u prsima koja se može širiti u lijevu ruku, rame i donju čeljust uz znojenje. ostali mogući nalazi u kliničkoj slici su dispneja, predominantna bol u mirovanju, probadanje u prsima, bol u epigastriju, mučnina i povraćanje. Prekordijalna bol u AKS-u nije povezana s tjelesnim naporom i javlja se u mirovanju. Pacijenti bol opisuju kao pritisak, nelagodu u prsima ili osjećaj punoće. Primjenom nitroglicerina bol ne prestaje ili se tek kratkotrajno i nepotpuno ublažavaju tegobe (2).

Postavljanje dijagnoze nestabilne akutnog koronarnog sindroma zahtijeva nekoliko stvari. Fizikalni nalaz je uglavnom uredan, i treba obuhvatiti auskultaciju, mjerenje frekvencije srca i krvnoga tlaka, te utvrditi moguću disfunkciju lijeve klijetke ili hemodinamsku nestabilnost.

Druga stvar je elektrokardiogram. Promjene karakteristične za nestabilnu anginu i NSTEMI jesu spuštena ili tranzitorno elevirana ST-spojnica i/ili inverzija T-vala. Denivelacija ST-spojnice za 1 ili više mm u dva ili više susjednih odvoda jasno govore u prilog nestabilnoj angini pektoris. Denivelacija veća od 2 mm je bitan prognostički znak jer povećava mortalitet nakon godine dana značajno više nego denivelacija manja od 1 mm. Bitno za naglasiti je da normalan EKG nalaz ne isključuje dijagnozu nestabilne angine i NSTEMI-a (2). Kod STEMI-a je nalaz na EKG-u bitno drugačiji. Nađu se visoki T-valovi u zoni ishemije, koji se javljaju relativno rano, ali ne moraju nužno biti prisutni. Oni su posljedica lokalizirane hiperkalijemije. Ubrzo se zbog patološke električne aktivnosti javlja i elevacija ST-segmenta u 2 ili više susjednih odvoda. Kao najkasniji pokazatelj ishemije miokarda javlja se Q-zubac, ali nije obavezan nalaz. On se razvija tijekom nekoliko sati do dana. Da bi nalaz bio relevantan, Q-zubac mora biti prisutan u najmanje dva susjedna odvoda i dubok $\geq$1mm.

Treća stvar u dijagnozi AKS-a jesu biokemijski biljezi, pokazatelji nekroze miokarda. To su kreatin-kinaza, izoenzim MB-CK, troponin T i troponin I. Troponin I i T su zlatni standard za određivanje nekroze miokarda, jer se nalaze isključivo u stanicama srčanog mišića, što ih čini specifičnijima od kreatin-kinaze. Vrijednosti ovih biokemijskih markera omogućuju razlikovanje nestabilne angine, NSTEMI-a i STEMI-a. U nestabilnoj angini su biokemijski markeri pa pravilu unutar referentnih vrijednosti jer ne dolazi do nekroze miokarda. U infarktu miokarda nađu se povišene vrijednosti kardioselektivnih enzima. Troponin se u plazmi može detektirati 3 do 4 sata od početka infarkta, a vrijednosti mogu ostati povišene i do 2 tjedna. Mjerenje treba ponoviti nakon 6 do 12 sati od početka simptoma miokarda ali i nakon novih napada boli u prsima radi potvrđivanja ili isključivanja oštećenja miokarda. Stoga je važno pratiti dinamiku miokardnih enzima jer upravo ponavljajuća povišenja enzima govore u prilog opetovanih srčanih infarkta (2). Kao posljedica nekroze miokarda i upale može se naći i leukocitoza sa skretanjem u lijevo, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina i fibrinogena. Čest nalaz u akutnoj fazi bolesti je i hiperglikemija i u osoba koje ne boluju od dijabetesa (2).

Liječenje AKS-a ovisi o kliničkom nalazu i postavljenoj dijagnozi. Ukoliko se radi o trajnoj elevaciji ST-segmenta potrebna je što hitnija tromboliza ili angioplastika. Ukoliko nema ST-elevacije, odmah se ide na medikamentnu terapiju. Standardna terapija u pacijenata s akutnim koronarnim sindromom obuhvaća ASK, nitrate ili morfin, niskomolekularni ili nefrakcionirani heparin, klopidogrel ili tiklopidin, ACE inhibitore, kalcijske blokatore, statine, beta blokatore.

## 1.5. Manje poznati oblici koronarne bolesti

Dio bolesnika s dokazanom ishemijom miokarda i tipičnom kliničkom slikom akutnog koronarnog sindroma na koronarografiji ima uredan nalaz epikardijalnih koronarnih arterija bez stenoza ili drugih značajnih promjena. Kod takvih se bolesnika najvjerojatnije radi o funkcionalnim poremećajima arterija kao što su vazospazam i kompresija žila miokardom ili o bolesti malih intramiokardnih arterija.

### 1.5.1. Bolesti koronarne mikrocirkulacije

Ishemijska bolest srca ponekad nije uzrokovana patološkim promjenama velikih koronarnih arterija nego promjenama u intramuralnim arteriolama, venulama i kapilarama. Te promjene

nije moguće vizualizirati standardnim postupcima kateterizacije krvnih žila miokarda, a neophodne su za normalnu opskrbu miokarda kisikom i hranjivim tvarima. Osnova svega jest disfunkcija endotela koja se javlja kao posljedica patoloških utjecaja ateroskleroze, dijabetesa, hipertenzije, pušenja cigareta i, u konačnici, starenja.

Bolest koronarne mikrocirkulacije klinički se očituje bolom u prsima pri opterećenju, depresijom ST-spojnice na ergometrijskom testiranju i urednim nalazom koronarnih arterija. Oko 15 – 20 % bolesnika s dokazanom ishemijom miokarda i nepobitnom anginom, hospitaliziranih pod dijagnozom nestabilne angine ili NSTEMI-a, ima uredan nalaz ili nalaz nesignifikantnih aterosklertskih promjena koronarnih arterija na koronarografiji. S obzirom na to da ne postoji metoda koja bi sa stopostotnom sigurnošću ukazala na promjene koronarne mikrocirkulacije, dijagnoza se postavlja na temelju urednog nalaza koronarografije, kliničke slike angine i dokazane ishemije miokarda – uglavnom denivelacijom ST-spojnice. Ti bolesnici trebaju biti liječeni kao i bolesnici sa značajnim opstruktivnim promjenama epikardijalnih koronarnih arterija, a to podrazumijeva acetilsalicilnu kiselinu, nitrate, beta-blokatore, ACE-inhibitore i statine (2).

Kardiolozima, a osobito invazivnim kardiolozima, već je oko 40 godina poznat fenomen sporog koronarnog protoka (engl. *the coronary slow flow phenomenon*, CSFP: ili *the slow coronary flow*, SCF). To je angiografski klinički entitet koji se očituje odgođenim prolaskom kontrasta kroz koronarne arterije tijekom koronarografije. Studije pokazuju da oko 80 % pacijenata sa sindromom sporog koronarnog protoka doživi ponavljajuće napade boli u prsima. Taj fenomen je, dakle, obilježen sporim protokom krvi u epikardijalnim koronarnim arterijama, vidljivom koronarografijom, a bez značajnih stenoza koje bi bi se mogle smatrati odgovornima za kliničku sliku ishemije miokarda.

Sindrom sporog koronarnog protoka prisutan je u 1 – 7 % učinjenih koronarografija. Jedno istraživanje koje je uspoređivalo dva uzorka ispitanika, jedan sa sindromom sporog koronarnog protoka i jedan s normalnim nalazom koronarnih arterija, utvrdilo je da je nekoliko faktora povezano s pojavnosti fenomena sporog protoka. Najznačajniji je od njih hipertenzija koja je nađena kod 52 % ispitanika sa sindromom sporog protoka i kod 31 % ispitanika s normalnim koronarnim arterijama i protocima (P = 0,008). U tom istom istraživanju utvrđeno je da od ukupnog broja pacijenata (3600) kojima je napravljena koronarografija, 75 (2 %) ih je zadovoljavalo kriterije za dijagnozu sindroma sporog koronarnog protoka, od kojih je 53 (71 %) bilo muškog spola. Skupine ispitanika imale su podjednake vrijednosti većine laboratorijskih parametara, ali su se razlikovali u razinama

kolesterola, LDL-a i HDL-a. Tako je u skupini pacijenata s SSKP-om bila značajno viša razina kolesterola i LDL-a, a niža razina HDL-a nego u skupini pacijenata s urednim nalazom koronarnih arterija (3).

Druga studija pokazuje da je najveći prediktor SSKP-a pušenje (4). Treća pokazuje da su najveći prediktori muški spol, visok BMI i niske razine HDL-a (5). Još neka znanstvena istraživanja pokazuju da bi u patofiziologiji SSKP-a mogli imati ulogu endotelna disfunkcija, upalna stanja, povišene razine uričnе kiseline, stanja s promijenjenim trombocitima i promjene u reološkim svojstvima krvi. Dijabetes melitus i smanjena tolerancija glukoze česta su pojava kod osoba s SSKP-om, što ukazuje na to da bi jedan od bitnih patofizioločkih mehanizama toga sindroma bila endotelna disfunkcija (6).

Koronarna cirkulacija dijeli se na dva dijela: velike epikardijelne arterije koje vode krv bez pružanja otpora i krvne žile manje od 400 μm (7, 8). Poremećena funkcija upravo tih malih krvih žila smatra se odgovornom za nastanak fenomena sporog koronarnog protoka (9). Dokazi koji potvrđuju tu teoriju jesu nalaz fibromuskularne hiperplazije, proliferacije glatkih mišića stijenki krvnih žila, edem endotela, zadebljenje i degeneracija malih krvnih žila na patohistološkim uzorcima (10). Neki su istražvači na biopsiji srca pacijenata sa sindromom sporog koronarnog protoka pronašli zadebljanje zidova krvnih žila, smanjenje lumena, abormalnosti mitohondrija i smanjenu razinu glikogena (11, 12).

Ateroskleroza može biti prisutna i kao subkliničko stanje. Intravaskularnim ultrazvukom (engl. *intravascular ultrasound*, IVUS) i mjerenjem koronarnog protoka dokazano je difuzno zadebljanje intime malih krvnih žila, široko rasprostranjeni kalcifikati duž zidova koronarnih arterija i neopstruktivne ateromske promjene stijenki žila (13). Većina pacijenata s SSKP-om ima uzdužno proširene kalcifikate u epikardijalnim koronarnim arterijama. Subklinička neopstruktivna aterosklerotska bolest na standardnom prikazu koronarografijom očituje se kao normalan nalaz epikardijalnih koronarnih arterija. Takva bolest uz bolest mikrocirkulacije vjerojatan je uzrok nastanka sindroma sporog koronarnog protoka (14). Upala često doprinosi raznim kardiovaskularnim bolestima pa je tako nađena poveznica i sa SSKP. (15). U pacijenata sa SSKP često su povišene plazmatske vrijednosti visoko osjetljivog C-reaktivnog proteina i interleukina-6 Brojni drugi upalni parametri (E-selektin, solubilne adhezijske molekule, urična kiselina, itd.) također su nađeni u povišenim plazmatskim vrijednostima u pacijenata sa sporim koronarnim protokom što navodi da bi upalni parametri mogli biti važan indikator endotelne disfuncije (16, 17, 18).

# 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja jesu proučiti profil pacijenata iz odabranog uzorka. To je obuhvaćalo sljedeće:

1. Ispitati udio bolesnika hospitaliziranih zbog nestabilne angine ili NSTEMI-a s urednim koronarogramom ili nesignifikantnim aterosklerotskim promjenama koronarnih epikardijalnih arterija prema spolu i dobi.
2. Ispitati udio bolesnika s hipertenzijom među gore navedenim pacijentima.
3. Ispitati udio bolesnika s hiperlipidemijom među gore navedenim pacijentima.
4. Ispitati udio bolesnika s dijabetesom među gore navedenim pacijentima.
5. Ispitati udio bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom među gore navedenim pacijentima.
6. Ispitati udio pušača cigareta među gore navedenim pacijentima.
7. Ispitati udio bolesnika s prekomjernim indeksom tjelesne mase među gore navedenim pacijentima.
8. Ispitati spolnu raspodjelu (muškarci/žene) među dobivenim udjelima gore navedenih rizičnih skupina.

# 3. ISPITANICI I METODE

## 3.1. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 30 ispitanika. Ispitanici su pacijenti Kliničkog bolničkog centra Osijek, Odjela za bolesti srca i krvnih žila, hospitalizirani u razdoblju od 2014. do 2016. godine. U bolnicu su primljeni zbog dijagnoze nekog od oblika akutnog koronarnog sindroma, a to su nestabilna angina pektoris, infarkt miokarda s elevacijom ST segmenta (STEMI) i infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). U anamnezi su imali bol u prsima, promjene u EKG-u tipične za ishemiju miokarda i pozitivne biokemijske markere u krvi. Svim pacijentima je na indikaciju učinjena koronarografija koja je ukazivala na spori protok u epikardijalnim koronarnim arterijama, a bez okluzija i signifikantnih stenoza istih.

## 3.2. Metode

Svim uključenim ispitanicima pri prijemu je uzeta anamneza te klinički status. To je obuhvaćalo uzimanje osnovnih podataka kao što su dob i spol te podataka o ranijim bolestima, navikama i fiziološkim funkcijama i o bolestima u obitelji. Fizikalni pregled je obuhvaćao inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju. Mjerene su i tjelesna težina i visina pacijenata. Tlak je mjeren uz pomoć živinog tlakomjera i stetoskopa. Tijekom hospitalizacije učinjene su biokemijske analize kompletne krvne slike i lipidogram koji obuhvaća mjerenje vrijednosti kolesterola, triglicerida, HDL-a, LDL-a. Višekratno su mjerene i vrijednosti kardioselektivnih enzima (CK-MB, troponini) radi razlučivanja nestabilne angine od infarkta miokarda i radi određivanja dinamike enzima u krvi kroz vrijeme. Učinjeno je i svakodnevno snimanje 12-odvodnog elektrokardiograma (EKG), metode kojom se grafički prikazuju električni potencijali srca, s naglaskom na promjene u ST-spojnici, T-valovima i Q-zupcima.

Svim pacijentima je učinjena i koronarografija. To je metoda perkutanog uvođenja katetera u srce kroz perifernu arteriju, najčešće femoralnu, u lokalnoj anesteziji i propuštanja jodnog kontrasta kroz lijevu i desnu koronarnu arteriju. Obavlja se pod rendgenskom kontrolom uz trajno snimanje EKG-a.

### 3.3. Statistička obrada

Rezultati su statistički obrađeni u računalnom programu R (inačica 3.3.1., www.r-project.org). Kategorijske varijable deskriptivno su prikazane pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija, dok su numeričke, koje nisu pokazivale normalnost razdiobe prikazane pomoću medijana, prve i treće kvartile. Normalnost razdiobe ispitana je pomoću Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Razlike među kategorijskim varijablama ispitane su pomoću binomialnog i Fisherovog egzaktnog testa, dok su razlike među numeričkim varijablama ispitane pomoću Mann-Whitneyjevog U testa. Razina statističke značajnosti određena je s $p < 0,05$.

# 4. REZULTATI

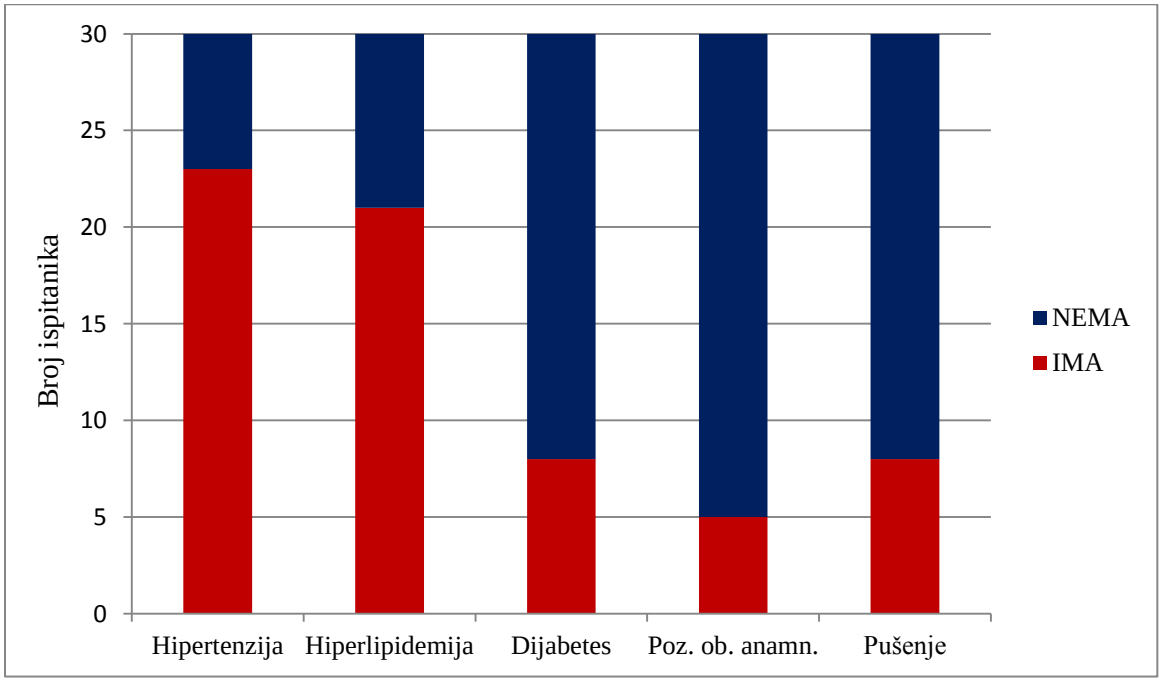
U istraživanju je sudjelovalo 30 ispitanika, 14 muškaraca i 16 žena (p = 0,856), s medijanom dobi od 57,5 godina (Tablica 1.).

**TABLICA 1. PRIKAZ OPĆIH PODATAKA ISPITANIKA**

| | | n (%) | 95 % C. I. | p* |
|---|---|---|---|---|
| **SPOL** | M | 14 (46,67%) | 28,34% – 65,67% | 0,856 |
| | Ž | 16 (53,33%) | | |
| **DOB†** | | 57,5 (47 – 68) | | |

***BINOMIALNI TEST, †MEDIJAN (25 % – 75 %)**

Hipertenziju je imalo 23 od 30 (76,67 %) ispitanika (p = 0,005), dijabetes 8 od 30 (26,67 %), (p = 0,016). Hiperlipidemiju je imalo 21 od 30 (70 %), (p = 0,04). Pozitivnu obiteljsku anamnezu imalo je 5 od 30 (16,67 %) ispitanika, (p < 0,001), dok je pušača bilo 8 od 30 (26,67 %), (p < 0,001); (Slika 1.), (Tablica 2.)



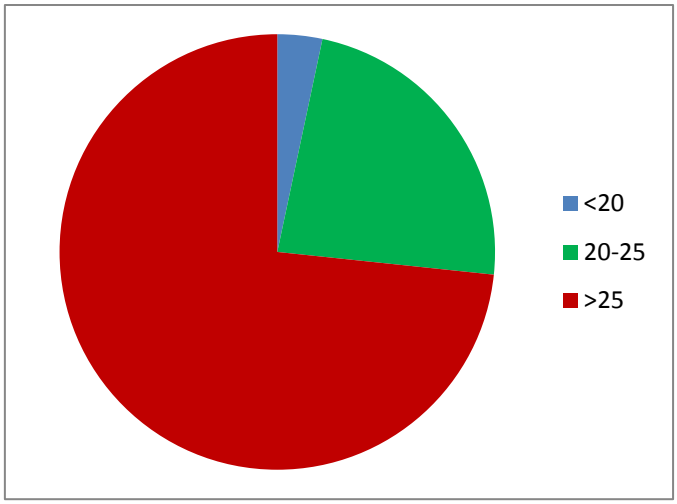

**Slika 1. Prikaz rizičnih faktora u ispitanika**

**TABLICA 2. PRIKAZ RIZIČNIH FAKTORA U ISPITANIKA**

| | | n (%) | 95 % C. I. | p* |
|---|---|---|---|---|
| **BMI†** | | 29,9 (24 – 35,4%) | | |
| | | | | |
| **HIPERTENZIJA** | Ne | 7 (23,33 %) | | 0.005 |
| | Da | 23 (76,67 %) | 57,72 % – 90,07 % | |
| | | | | |
| | | | | |
| **DIJABETES** | Ne | 22 (73,33 %) | | 0,016 |
| | Da | 8 (26,67 %) | 12,28 % – 45,89 % | |
| | | | | |
| | | | | |
| **HIPERLIPIDEMIJA** | Ne | 9 (30 %) | | 0,04 |
| | Da | 21 (70 %) | 50,6 % – 85,27 % | |
| | | | | |
| | | | | |
| **OBITELJSKA ANAMNEZA** | Ne | 25 (83,33 %) | | < 0,001 |
| | Da | 5 (16,67 %) | 21,2 % – 86,3 % | |
| | | | | |
| | | | | |
| **PUŠENJE** | Ne | 22 (73,33 %) | | < 0,001 |
| | Da | 8 (26,67 %) | 5,64 % – 3,47 % | |

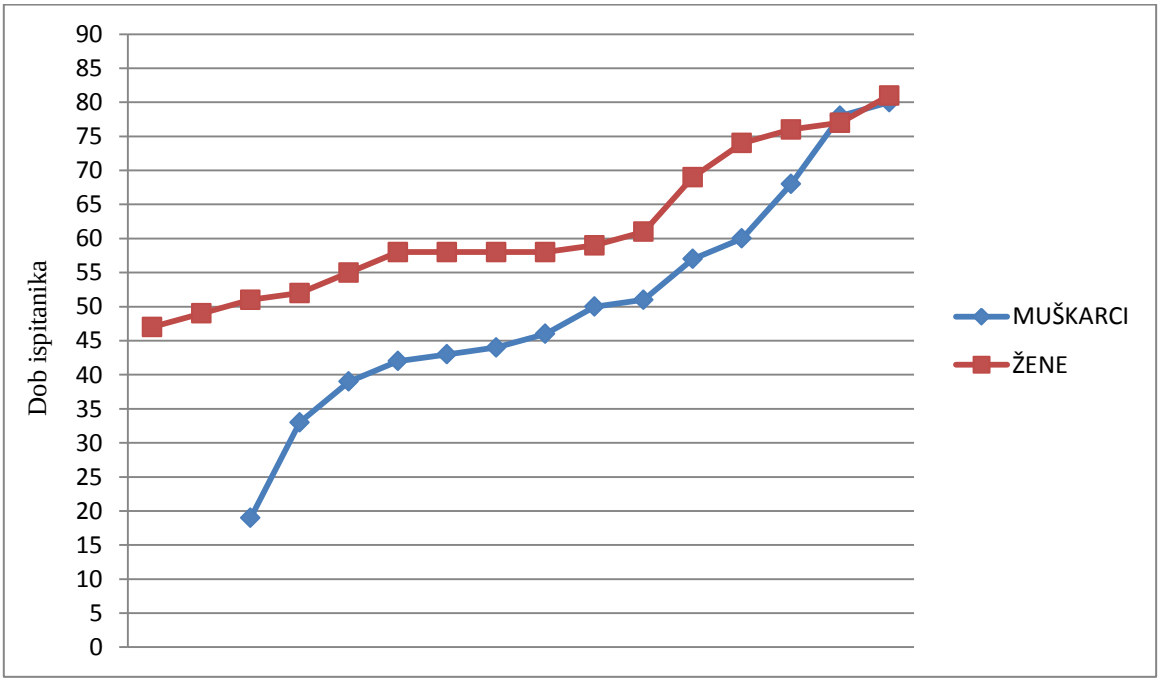
***BINOMIALNI TEST, †MEDIJAN(25 % – 75 %)**

Medijan vrijednosti BMI-a iznosio je 29,9. Od 30 ispitanika 1 je imao BMI manji od 20 (3,33 %), 7 ispitanika (23,33 %) imalo je vrijednosti BMI-a između 20 i 25, a najviše ispitanika, 22 (73,33 %) imalo je vrijednosti BMI-a veće od 25 (Slika 2.).

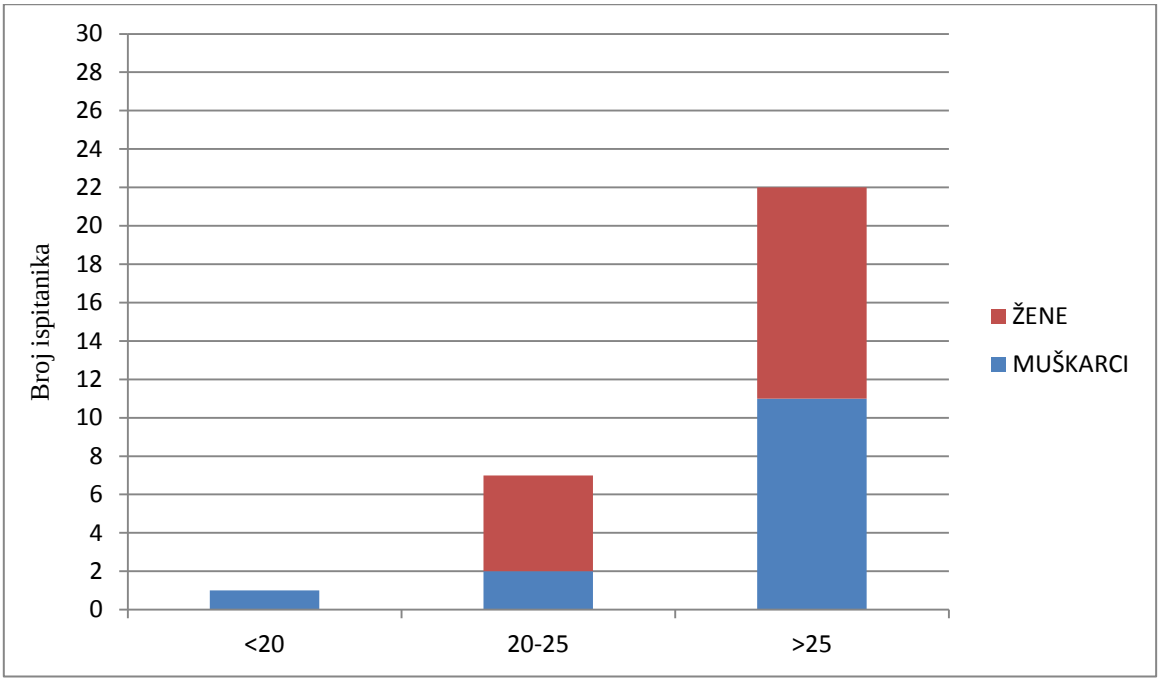



**Slika 2. Ispitanici prema BMI-u**

Uspoređujući rizične čimbenike prema spolu, nije pronađena statistički značajna razlika za hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes, pozitivnu obiteljsku anamnezu i pušenje cigareta (Tablica 3.). Statistički značajna razlika nađena je u medijanu dobi (p = 0,032), gdje je vidljivo da su muškarci obolijevali s medijanom dobi u 48., a žene u 58. godini (Slika 3.). Razlika u BMI-u kod muškaraca i žena nije bila značajna jer je u svakoj kategoriji bio podjednak broj ispitanika. Naočigled postoji razlika u kategoriji 20 – 25, gdje su bila 2 muškarca (14,29 %) i 5 žena (31,25 %),( p = 0,033), ali se zbog malih vrijednosti apsolutnih brojeva to ne može uzeti kao značajan nalaz (Slika 4.).




**Slika 3. Dobna raspodjela prema spolu**




**Slika 4. BMI kategorije prema spolu**

**TABLICA 3. PRIKAZ RIZIČNIH ČIMBENIKA PREMA SPOLU**

| | | M | Ž | p |
|---|---|---|---|---|
| **HIPERTENZIJA** | Da | 10 (71,43 %) | 13 (81,25 %) | 0,675* |
| | Ne | 4 (28,57 %) | 3 (18,75 %) | |
| | | | | |
| **DIJABETES** | Da | 5 (35,71 %) | 3 (18,75 %) | 0,417* |
| | Ne | 9 (64,29 %) | 13 (81,25 %) | |
| | | | | |
| **HIPERLIPIDEMIJA** | Da | 10 (71,43 %) | 11 (68,75 %) | > 0,999* |
| | Ne | 4 (28,57 %) | 5 (31,25 %) | |
| | | | | |
| **OBITELJSKA ANAMNEZA** | Da | 3 (21,43 %) | 2 (12,5 %) | 0,642* |
| | Ne | 11 (78,57 %) | 14 (12,5 %) | |
| | | | | |
| **PUŠENJE** | Da | 4 (28,58 %) | 4 (25 %) | 0,999* |
| | Ne | 10 (71,43 %) | 12 (75 %) | |
| | | | | |
| **BMI** | | 32,95 (26,6 – 39,1) | 28,95 (23 – 32,95) | 0,289† |
| | | | | |
| **DOB** | | 48 (42– 60) | 58 (53,5 – 71,5) | 0,032† |
| | | | | |
| **BMI KATEGORIJE** | < 20 | 1 (7,14 %) | 0 (0,00 %) | 0,033* |
| | 20 – 25 | 2 (14,29 %) | 5 (31,25 %) | |
| | > 25 | 11 (78,57 %) | 11 (68,75 %) | |

***FISHEROV EGZAKTNI TEST, †MANN WHITNEY U TEST**

# 5. RASPRAVA

U fokusu liječnika već je duži niz godina klinički entitet koji se očituje slikom akutnog infarkta miokarda s tipičnom boli u prsima, odgovarajućim nalazom u EKG-u i pozitivnim biokemijskim markerima u krvi, ali bez očekivanog nalaza u koronarogramu koji bi uputio na mogući uzrok ishemije miokarda. Pretpostavlja se da je u takvim situacijama krivac mikrocirkulacija, tj. male intramiokardne arteriole koje su nedostupne klasičnim načinima vizualizacije, odnosno koranarografiji (2). Zbog toga se nastoji što više razjasniti etiopatogeneza toga stanja te se stavlja naglasak na otkrivanje i povezanost raznih faktora rizika. Tako je bilo i s ovim istraživanjem u kojem je sudjelovalo 30 ispitanika. Ispitanici su pacijenti kojima je dijagnosticiran jedan od oblika akutnog koronarnog sindroma (nestabilna angina pektoris, STEMI, N-STEMI) a s nalazom koronarografije bez signifikantnih stenoza i aterosklerotskih promjena epikardijalnih arterija.

Čimbenici rizika uzeti u obzir u ovom istraživanju bili su oni uobičajeni za bolesti kardiovaskolarnog sustava: dob, spol, hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, pozitivna obiteljska anamneza, pušenje cigareta i prekomjerna tjelesna težina. Od 30 ispitanika, 16 (73,33 %) je bilo žena i 14 (46,67 %) muškaraca s medijanom dobi od 57,5 godina. Kao mogući faktori koji utječu na pojavu ishemije miokarda kod ispitanika nađeni su hipertenzija, hiperlipidemija i povišen ideks tjelesne mase. Od hipertenzije bolovalo je 23 (76,67 %) od 30 ispitanika, što je više nego u drugim sličnim istraživanjima (3), a hiperlipidemiju imao je 21 (70,00 %) od 30 ispitanika. Medijan vrijednosti BMI-a iznosio je 29,9, što je značajno preko gornje granice vrijednosti za optimalnu tjelesnu težinu. Kada se uzmu u obzir kategorije indeksa tjelesne mase, taj se podatak dodatno potvrđuje. U kategoriji BMI-a < 20 koja označava pothranjenost, bio je 1 ispitanik (3,33 %), u kategoriji 20 – 25, optimalne tjelesne težine, bilo je 7 (23,33 %) ispitanika, a najveći broj ispitanika, njih 22 (73,33 %) od 30, bilo je u kategoriji > 25, tj. u kategoriji koja označava prekomjernu tjelesnu težinu. Iz gore navedenog da se zaključiti kako u procesu nastanka bolesti mikrocirkulacije važnu ulogu imaju prekomjerna tjelesna težina, povišen krvni tlak i razina lipida u krvi – stanja koja raznim mehanizmima dovode do upale i endotelne disfunkcije. To u konačnici rezultira nemogućnošću optimalne vazodilatacije krvnih žila miokarda i dovodi do ishemije, a kronična upala povećava stvaranje krvnih ugrušaka.

Mnoga druga istraživanja također nalaze hipertenziju, hiperlipidemiju i prekomjernu težinu kao potencijalno važne faktore u patomehanizmu nastanka bolesti mikrocirkulacije miokarda. Uz to, navode se i dijabetes i pušenje cigareta te pozitivna obiteljska anamneza (4, 5). Naše istraživanje nije dalo takve statistički značajne rezultate, što bi mogla biti posljedica relativno malog uzorka ispitanika. Od 30 ispitanika, dijabetes je imalo 8 (26,67 %), pozitivnu obiteljsku anamnezu njih 5 (16,67 %), a pušača je bilo 8 (26,67 %). Pojavnost rizičnih faktora nije se pokazala povezana sa spolom, s obzirom na to da su se pojavljivali podjednako u obama spolovima. Statistički značajna razlika nađena je jedino u medijanu dobi. Žene su obolijevale s medijanom dobi od 58 godina, a muškarci s medijanom dobi od 48 godina ($p = 0,032$). To je u skladu s dosadašnjim saznanjima o ishemijskoj bolesti srca i aterosklerozi. Kod žena se one javljaju u prosjeku oko deset godina kasnije nego u muškaraca, što je posljedica pozitivnog djelovanja ženskih spolnih hormona, osobito estrogena, na lipoproteine. Estrogen snižava razinu LDL-a, a povisuje razinu HDL-a pa se nakon menopauze izjednačava rizik kardiovaskularnih bolesti kod žena i muškaraca.

# 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. U nastanku bolesti mikrocirkulacije srca važnu ulogu imaju slični rizični faktori kao i u ostalim oblicima bolesti kardiovaskularnog sustava.
2. Poseban naglasak u etiologiji bolesti mikrocirkulacije srca stavlja se na prekomjernu tjelesnu težinu i povišenu razinu lipida u krvi. Najviše ispitanika (73,33 %) imalo je BMI preko 25, a hiperlipidemiju 70 % ispitanika.
3. Osim hiperlipidemije i prekomjerne tjelesne težine, neosporan čimbenik rizika je i hipertenzija, koju je imalo 76,67 % ispitanika.
4. Bolesti mikrocirkulacije srca podjednako zahvaćaju i muškarce i žene, ali uz značajnu razliku (10 godina) u dobi kada se bolest manifestira. Tako je kod muškaraca to u dobi od prosječno 48 godina, a kod žena prosječno u dobi od 58 godina.
5. Za ostale rizične čimbenike (hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje, obiteljska anamneza, BMI) nije nađena statistički značajna razlika među spolovima.

# 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA.** Cilj ovoga istraživanja bio je proučiti profil pacijenata sa sumnjom na bolest koronarne mikrocirkulacije tj. utvrditi pojavnost rizičnih faktora kao što su dob, spol, hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje cigareta, pozitivna obiteljska anamneza i BMI među pacijentima hospitaliziranim s dijagnozom akutnog koronarnog sindroma a s urednim nalazom koronarografije ili bez signifikantnih stenoza.

**USTROJ STUDIJE.** Provedeno je retrospektivno istraživanje na pacijentima kojima je napravljena koronarografija te se pregledom postojećih ambulantnih listova i povijesti bolesti dobio uvid u potrebne podatke o pacijentima.

**ISPITANICI I METODE.** U istraživanje je bilo uključeno 30 pacijenata Odjela za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek, a kojima je prethodno učinjena koronarografija koja je pokazala spori protok u epikardijalnim koronarnim arterijama, a bez signifikantnih stenoza istih, uz klinički nalaz boli u prsima, EKG nalaz koji je upućivao na ishemiju miokarda i pozitivne biokemijske markere u krvi. Metode kojima se došlo do tih podataka obuhvaćale su mjerenje tjelesne težine i visine te računanje indeksa tjelesne mase, mjerenje krvnoga tlaka, vađenje krvi i mjerenje razina kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a u krvi, određivanje razine glukoze u krvi. Podatke o pušenju i o obiteljskoj anamnezi pacijenti su usmeno davali tijekom liječničkih pregleda.

**REZULTATI.** Od 30 ispitanika 14 je bilo muškaraca i 16 žena ($p = 0,856$), s medijanom dobi od 57,5 godina. Hipertenziju je imalo 23 (76,67 %) ispitanika ($p = 0,005$), dijabetes 8 (26,67 %), ($p = 0,016$). Hiperlipidemiju je imao 21 (70 %) ispitanik, ($p = 0,04$). Pozitivnu obiteljsku anamnezu imalo je 5 (16,67 %) ispitanika, ($p < 0,001$) dok je pušača bilo 8 (26,67 %), ($p < 0,001$). Medijan vrijednosti BMI-a iznosio je 29,9. Od 30 ispitanika 1 je imao BMI manji od 20 (3,33 %), 7 ispitanika (23,33 %) imalo je vrijednosti BMI-a između 20 i 25, a najviše ispitanika, 22 (73,33 %) imalo je vrijednosti BMI-a veće od 25. Uspoređujući rizične čimbenike prema spolu, nije pronađena statistički značajna razlika za hipertenziju, hiperlipidemiju, dijabetes, pozitivnu obiteljsku anamnezu i pušenje. Statistički značajna razlika nađena je u medijanu dobi ($p = 0,032$), gdje je vidljivo da su muškarci obolijevali s medijanom dobi u 48., a žene u 58. godini.

**ZAKLJUČAK.** Nađena je statistički značajna povezanost rizičnih čimbenika kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i prekomjerna tjelesna težina s bolestima mikrocirkulacije

miokarda. Također, značajna je i razlika u dobi u kojoj se bolest prvu puta javlja kod muškaraca i žena, jer se kod muškaraca javlja u petom desetljeću života, a kod žena 10 godina kasnije, odnosno u šestom desetljeću života.

**KLJUČNE RIJEČI.** mikrocirkulacija, koronarografija, spori protok, hipertenzija, dob, spol

## 8. SUMMARY

**Objective**: The aim of this research was to examine the characteristics of patients suspected with coronary microcirculation. The aim of this research was to examine the characteristics of patients suspected with coronary microcirculation, i.e. to determine the incidence of risk factors such as age, sex, hypertension, hyperlipidemia, diabetes, smoking, family history and BMI in patients hospitalized with a diagnosis of acute coronary syndrome and with normal findings of coronary angiography or no significant stenosis.

**Study outline**: A retrospective study was conducted on patients who have undergone coronary angiography. Also, additional patients' data was obtained from the patients' medical history.

**Participants and methods**: The study included 30 patients of the Department for heart diseases and blood vessels of the Clinical Hospital Centre Osijek. Patients were previously subjected to coronary angiography which indicated slow blood flow in the epicardial coronary arteries without significant stenosis, with a clinical diagnosis of chest pain, ECG, which referred to myocardial ischemia and positive biochemical markers in the blood. Methods included the measurement of body weight and height, calculating the body mass index, blood pressure measurements, blood sampling and measurement of the levels of cholesterol, triglycerides, HDL and LDL in the blood, as well as the determining blood glucose levels. Data on smoking and family history of the patients were given orally during medical examinations.

**Results**: Out of the total of 30 patients, 14 were men and 16 women ($p = 0.856$), with a median age of 57.5 years. 23 (76.67%) patients ($p = 0.005$) had hypertension, 8 (26.67%), ($p = 0.016$) had diabetes. Hyperlipidemia was diagnosed in 21 (70%) patients, ($p = 0.04$). A positive family history was found in 5 (16.67%) respondents, ($p<0.001$) while 8 (26.67%) ($p <0.001$) patients declared they were smokers. The median value of BMI was 29.9. Of the 30 patients, only 1 had BMI values less than 20 (3.33%), 7 patients (23.33%) had BMI values between 20 and 25, and most respondents, 22 (73.33%) had BMI values higher than 25. In comparing risk factors by gender, statistically significant difference for hypertension, hyperlipidemia, diabetes, family history and smoking was not found. Statistically significant difference was found in the median age ($p=0.032$), where men were diagnosed with the disease at a median age of 48, and women at the age of 58.

**Conclusion**: There was a statistically significant correlation of risk factors such as hypertension, hyperlipidemia and obesity with myocardial microcirculation diseases. Also, significant difference was found in the age at which the disease occurs for first times in men and women, where it occurs in the fifth decade of life in men, and for women 10 years later, i.e. in the sixth decade of life.

**Key words**: microcirculation, slow coronary blood flow, hypertension, age, sex

# 9. LITERATURA


1. Fanghaenel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. 1. izd. Zagreb: Golden marketing - Tehnička knjiga; 2009.
2. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
3. Sanati H, Kiani R, Shakerian F, Firouzi A, Zahedmehr A, Peighambari M. Coronary Slow Flow Phenomenon Clinical Findings and Predictors.Res Cardiovasc Med. 2016 Jan 2;5(1):e30296
4. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow--prevalence and clinical correlations. Circ J. 2012;76(4):936–42.
5. Arbel Y, Rind E, Banai S, Halkin A, Berliner S, Herz I, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. Clin Hemorheol Microcirc. 2012;52(1):5–14. doi: 10.3233/CH-2012-1538.
6. Binak E, Gunduz H, Sahin M, et al. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow. Int J Cardiol 2006;111:142-6
7. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography.Circulation 2001;104:2401-6
8. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardio 1991;17:499-506.
9. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. Am Heart J1972;84:66-71 [PubMed]
10. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. Circulation 1986;74:964-72
11. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;37:375-81
12. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. Am Heart J 2003;146:84-90

13. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. Jpn Heart J 2003;44:907-19
14. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. Int J Cardiol 2004;97:35-41
15. Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. Clin Chim Acta 2007;385:43-7
16. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. Int J Cardiol 2006;108:224-30
17. Kalay N, Aytekin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels.Turk Kardiyol Dern Ars 2011;39:463-8
18. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, et al. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. Coron Artery Dis 2007;18:607-13

# 10. ŽIVOTOPIS

## OSOBNI PODATCI

**Tihana Kurjaković**

Medicinski fakultet Osijek

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

e-mail: tihana.tija.vk@gmail.com

Datum i mjesto rođenja:

3. prosinca 1991., Fuerstenfeldbruck, Republika Njemačka

Kućna adresa:

Otočka 5

32100 Vinkovci

Tel: 098 949 60 25

## OBRAZOVANJE:

2010. do danas Medicinski fakultet Osijek

2006. – 2010. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci – opća gimnazija

1998. – 2006. Osnovna škola Vladimira Nazora Vinkovci

## ČLANSTVO

Od 2016. član Crvenog križa