

Liječenje bolesnika od koronarne bolesti srca u obiteljskoj medicini

Končurat, Jakov

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:020662>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jakov Končurat

LIJEČENJE BOLESNIKA OD KORONARNE BOLESTI SRCA U OBITELJSKOJ
MEDICINI

TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN FAMILY
MEDICINE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jakov Končurat

LIJEČENJE BOLESNIKA OD KORONARNE BOLESTI SRCA U OBITELJSKOJ
MEDICINI

TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN FAMILY
MEDICINE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Sadržaj

Sadržaj	3
1. Uvod.....	1
1.1. Prevalencija.....	2
1.2. Etiologija.....	3
1.3. Čimbenici rizika.....	4
1.4. Koronarna bolest srca.....	6
1.4.1. Angina pectoris.....	6
1.4.2. Akutni koronarni sindrom.....	7
1.4.3. Iznenadna srčana smrt.....	9
2. Svrha rada	10
3. Liječenje koronarne bolesti srca	10
3.1. Upravljanje čimbenicima rizika.....	11
3.1.1. Promjena životnog stila.....	11
3.1.2. Kontrola kolesterola.....	11
3.1.3. Kontrola krvnog tlaka	14
3.1.4. Kontrola dijabetesa	14
3.1.5. Antiagregacijska terapija.....	15
3.1.6. Terapija anginalne boli.....	17
4. Rasprava.....	18
5. Zaključak.....	20
6. Sažetak	21
7. Summary	22
8. Reference	23
9. Životopis	26

Mentor rada: Doc. dr. sc. Aleksandar Ljubotina, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____
_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc.dr.sc. Branislava Popović, dr.med.

2. Doc. dr. sc. Leonardo Bukmir, dr.med.

3. Doc.dr.sc. Zdenka Barićev Novaković, dr.med.

Rad sadrži __24__ stranica, __1__ slika, __3__ tablica, __25__ literaturnih navoda.

Zahvala

Htio bih zahvaliti svojoj obitelji koja me je vjerno uzdržavala i pomagala u tijeku mog studiranja. Htio bih zahvaliti i svim svojim prijateljima koji su me bodrili i uljepšavali trenutke studija. Htio bih zahvaliti mentoru doc.dr.sc. Aleksandru Ljubotini te članovima povjerenstva doc.dr.sc. Branislavi Popović, doc.dr.sc. Leonardu Bukmiru i doc.dr.sc. Zdenki Barićev Novaković što su mi omogućili pisanje ovog diplomskog rada.

Popis kratica

AIM - akutni infarkt miokarda

AKS - akutni koronarni sindrom

ASK - acetilsalicilna kiselina

ALT- alanin aminotransferaza

CK - kreatin kinaza (eng. creatine kinase)

HDL - lipoprotein visoke gustoće (eng. high density lipoprotein)

IM - infarkt miokarda

LDL - lipoprotein niske gustoće (eng. low density lipoprotein)

EKG – elektrokardiogram

NSTEMI - infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (eng. non ST-elevation myocardial infarction)

STEMI - infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (eng. ST-elevation myocardial infarction)

TnI - troponin I

TnT - troponin T

1. Uvod

Koronarna (ishemijska) bolest srca (KBS) je najčešća i najznačajnija kardiovaskularna bolest koja je postala javnozdravstveni problem. Ateroskleroza se smatra vodećim uzrokom suženja ili zatvaranja koronarnih arterija, zbog čega dolazi do smanjene perfuzije srčanog mišića i ultimativno do nekroze. Danas poznajemo navike i stanja koji predstavljaju veći rizik od razvoja KBS. Najčešći su: šećerna bolest, pušenje, hipertenzija, hiperlipidemija, pretilost te psihosocijalni stres. Kao posljedicu razvoja KBS pratimo pet zasebnih ishoda, a među njih spadaju akutni koronarni sindrom, angina pektoris, poremećaji srčanog ritma i provođenja, dekompenzacija srca i iznenadna srčana smrt(1).

Najveći izazovi kod odabira optimalne terapije za liječnika obiteljske medicine u svrhu poboljšanja prognoze i redukcije simptoma jesu primarna i sekundarna prevencija, kontrola podliježućih bolesti, procjena i kontrola čimbenika rizika i sam odabir terapije. Iako postoje mnogi oblici prevencije i terapije kao što su perkutana koronarna intervencija, terapija beta-blokatorima, ACE-inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora, statinima, antiagregirajućim lijekovima, itd., neki pacijenti ne uspijevaju pronaći pravi terapijski izbor i stoga i dalje imaju simptome KBS. Uz konstantno unapređenje istraživanja i usmjeravanje fokusa na prevenciju KBS, u razvijenim državama očekuje se pad prevalencije i smrtnosti koju uzrokuje KBS i/ili njene komplikacije. Ključan aspekt, osim provedbe adekvatne i sigurne terapije, biti će i mogućnost identificiranja genetskih prediktora za KBS i prema tome omogućiti personaliziranu i pravovremenu prevenciju razvoja bolesti(2).

1.1. Prevalencija

Prevalencija KBS ovisi o geografskom položaju, etničkoj pripadnosti, spolu i drugim čimbenicima. Epidemiološka istraživanja koja su usmjerena prema ovom tipu kardiovaskularnih bolesti mogu biti smjernica za daljnji razvoj prevencije i eradikacije kako na individualnoj tako i na globalnoj razini. Projekt MONICA (eng. The Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) bio je jedan od prvih velikih studija koji su na internacionalnoj razini pratili incidenciju KBS i kardiovaskularnih oboljenja u periodu trajanja preko 10 godina (WHO 1988.). Studija je započela 1979. te je u svom postojanju obuhvatila preko 15 milijuna muškaraca i žena u dobi od 25 do 64 godine. Cilj je bio dobiti uvid u preživljenje i stopu koronarnih incidenata.

Kako bismo bolje razumjeli epidemiologiju KBS, prirodni eksperiment zvan Ni-Hon-San (Nippon-Honolulu-San Francisco) proveden je 1960. između muške populacije Japana koji su migrirali prema Havajima i Californiji i domorodnim japanskim muškim stanovništvom koji živi u Japanu. Dobna skupina je bila ista u obje skupine, od 45 do 69 godina. Rezultati ovog istraživanja su potvrdili da kulturološke promjene u načinu života i prehrani mogu dokazati promjene rizika od kardiovaskularnog oboljenja. Više razine kolesterola i veći mortalitet od KBS bili su evidentni u muškaraca koji su migrirali prema SAD-u u odnosu na domorodnu skupinu koja je ostala živjeti u Japanu. Godine 2010., prevalencija KBS u SAD-u bila je najviša u osoba starijih od 65 godina (19.8%), praćeno osobama u dobi od 45 do 64 godina (7,1%) i konačno u osoba od 18 do 44 godine (1.2%).

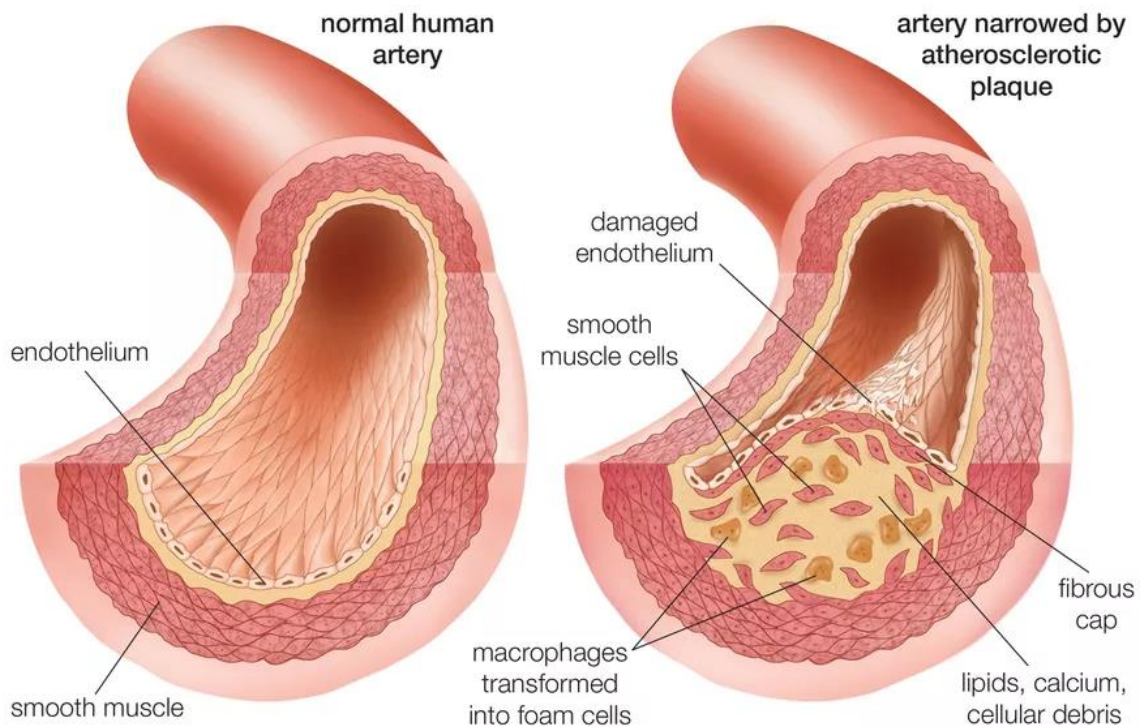
Isto tako, 2012. godine KBS je zaslužna za 46% smrti od kardiovaskularnih bolesti u Ujedinjenom Kraljevstvu. Nadalje, 2016. godine AHA (eng. American Heart Association) objavljuje izvješće da u SAD-u 15,5 miliona ljudi starijih od 20 godina pate od KBS(1).

1.2. Etiologija

Koronarna ili ishemijska bolest srca je kardiovaskularni poremećaj koji nastaje kao posljedica ateroskleroze ili aterosklerotskih okluzija koronarnih arterija. Ateroskleroza je kronična upalna bolest velikih i srednjih arterija. Način na koji dolazi do stvaranja aterosklerotskih plakova je multifaktorijalan i nije još u potpunosti razjašnjen. Ono što znamo jest da postoje čimbenici koji mogu pospješiti oštećenje endotela i stvaranje aterosklerotskog plaka. Nekoliko je mogućih uzročnika: povišena razina kolesterola i triglicerida u krvi, visoki krvni tlak, pušenje, šećerna bolest i prekomjerna tjelesna težina.

Visoke razine LDL-a (low-density lipoprotein) mogu prodrijeti kroz oštećeni endotel arterijske stjenke i oksidirati. Oksidirani LDL privlači leukocite u područje intime koronarnih krvnih žila što posljedično dovodi do nakupljanja makrofaga i nastanka „pjenušavih stanica“. Takve stanice se dijele i erodiraju intimu i tako nastaje aterosklerotična ploča, najranija forma lezije vidljiva u procesu nastanka ateroskleroze. Nastala ploča privlači glatke mišićne stanice na stranu lezije, koje dalje proliferiraju i sudjeluju u nastanku plaka. Nastali aterosklerotski plakovi se dalje šire, glatko-mišićne stanice akumuliraju sve više ekstracelularnog matriksa te u konačnici dolazi do fibrozacije/kalcifikacije plakova(1). Takvi plakovi mogu postati nestabilni, erodirati ili rupturirati pri čemu dolazi do okluzije krvne žile i nedostatne opskrbe tkiva kisikom. Takva opstrukcija najčešće se prezentira simptomima KBS kao što su substernalna nelagoda, umor, osjećaj pritiska/boli koji se može širiti u ruku, donju vilicu, vrat..

Atherosclerosis



Slika 1. Ateroskleroza. Preuzeto sa: <https://www.verywellhealth.com/what-is-atherosclerosis-1745908>, 25.08.2021

Ateroskleroza je uvijek popraćena autoimunološkim odgovorom na LDL i ostale antigene koji mogu pospješiti razvoj bolesti. Uspješna kontrola LDL kolesterola direktno se povezuje sa smanjenom stopom kardiovaskularnih incidenata (do 50%)(4).

1.3. Čimbenici rizika

Nastanak i razvoj koronarne bolesti srca može se povezati sa čimbenicima rizika. Četiri najvažnija faktora rizika jesu pušenje, šećerna bolest, hiperlipidemija i hipertenzija. Američke studije koje su uključivale preko 20 milijuna ljudi jasno su pokazale da postoji

veća incidencija smrti u osoba pušača nego u nepušača. Skupina pušača se procjenjuje da ima 70% veći rizik od smrti uzrokovane KBS nego u nepušača. Rizik je tim veći što osoba duže vremena puši, više cigareta na dan i što je dulje izložena duhanskom dimu. Pušenje pospješuje okluziju koronarnih arterija tako što povećava infiltraciju masti u slojeve intime i proliferaciju glatko-mišićnih stanica(1).

Diabetes mellitus tip 2 (T2DM) predstavlja veliki rizik za razvoj KBS. Klinički ishod KSB sa T2DM je nezadovoljavajući s obzirom na terapijska i intervencijska poboljšanja. Čak 75% pacijenata sa T2DM umire kao posljedica od kardiovaskularne bolesti, uključujući i KBS. U osoba sa T2DM, KBS je vjerojatnija da će se prezentirati difuzno u kompleksnijem obliku i da će iziskivati veći terapijski napor da se suzbiju simptomi. Diabetes se često povezuje sa hiperlipidemijom, koja je karakterizirana povišenim razinama triglicerida i sniženim razinama HDL (eng. High density lipoprotein) kolesterola. Takvi nalazi visokog kolesterola se smatraju faktorima rizika za osobe sa T2DM koje boluju od KBS. Praćenje i kontrola serumskog LDL kolesterola značajno smanjuje morbiditet i mortalitet kako od kardiovaskularnih bolesti tako i od KBS(3).

Postoji snažna povezanost između visokog krvnog tlaka i prevalencije KBS. U osoba koje nemaju prijašnjih KVB, najniži sistolički krvni tlak (90-114 mmHg) se povezuje sa najmanjim rizikom od KBS. Isto tako, kod mladih i kod osoba srednje dobi pokazalo se da najniži dijastolički krvni tlak (60-74 mmHg) predstavlja najmanju šansu od oboljenja KBS. Patofiziološki mehanizam krvnog tlaka kao čimbenika rizika za KBS je kompleksan i uključuje utjecaj krvnog tlaka kao fizikalne sile na razvoj aterosklerotskog plaka i vezu između pulsatilne hemodinamike i perfuzije koronarnih arterija(5). Kao posljedica depozita lipida i formacije aterosklerotskih plakova u arterijama povišuje se transmuralni tlak. Takav povišen tlak rezultira povećanim mehaničkim stresom i propusnosti endotela, što pogoduje daljnjem razvoju ishemije(1).

Pretilost je još jedan čimbenik rizika koji postaje sve veći zdravstveni problem u zemljama zapada. Prema navodu World Health Organisation (WHO), 39% svjetske populacije inad 18 godina je prekomjerne tjelesne težine, a 13% od njih je pretilo. BMI (prema eng. Body Mass Indeks) je glavni alat za mjerenje stupnja pretilosti, međutim, taj broj ne prikazuje raspored masti u pojedinca, za što je dokazano da ima značaj kod evaluacije rizika od KVB. Studija koja je provedena na mladim pacijentima pokazala je da ateroskleroza počinje nekoliko desetljeća prije kliničke manifestacije KBS. Povećanje tjelesne mase za 10kg povećava rizik od KBS za 12% te posljedično povisuje sistolički krvni tlak za 3 mmHg te dijastolički za 2.3 mmHg. Također, pretilost se smatra da kod osoba sa NSTEMI predstavlja najznačajniji faktor rizika, veći i od pušenja(6).

Među čimbenike koje vrijedi spomenuti a nisu toliko zastupljeni kod evaluacije pacijenta sa KBS spadaju homocistinurija, hiperuricemija i psihosocijalni stres.

Svi ovi čimbenici imaju dokazani utjecaj na razvoj kardiovaskularnih poremećaja, međutim u današnjoj praksi nisu još dovoljno zastupljeni(1).

1.4. Koronarna bolest srca

Koronarna ili ishemijska bolest srca javlja se zbog smanjenog dotoka oksigenizirane krvi do srčanog mišića uslijed opstrukcije koronarnih arterija. To je ujedno i najčešća kardiovaskularna bolest. Klinički se može manifestirati kao angina pektoris, akutni koronarni sindrom (nestabilna angina, infarkt miokarda) i iznenadna srčana smrt.

1.4.1. Angina pektoris

Stabilna angina, ili angina pektoris, je klinički sindrom koji je definiran kao substernalna bol u prsima, pritisak ili nelagoda koja se uobičajeno javlja u naporu. Isto tako

može biti precipitirana anksioznošću ili drugim emocionalnim ili mentalnim stresom. Takva angina traje najmanje 30 do 60 sekundi i popušta prilikom odmora i/ili na nitroglicerina. Bol ili nelagoda mogu se širiti u ruku, u vrat, u donju vilicu, epigastrij i nekad u leđa. Najčešće traje između 5 i 15 minuta i nekad se opisuje kao osjećaj žarenja. U nekim slučajevima, uglavnom u žena i starijih, može se prezentirati atipično u vidu dispneje, umora, slabosti, palpitacija ili vrtoglavice. Primarni uzrok angine je nerazmjer između opskrbe i potražnje krvi i kisika u srcu. Od drugih uzročnika angine (osim u sklopu KBS) spominju se hipertrofična kardiomiopatija, bolesti zalistaka s naglaskom na aortalnu stenozu(7).

1.4.2. Akutni koronarni sindrom

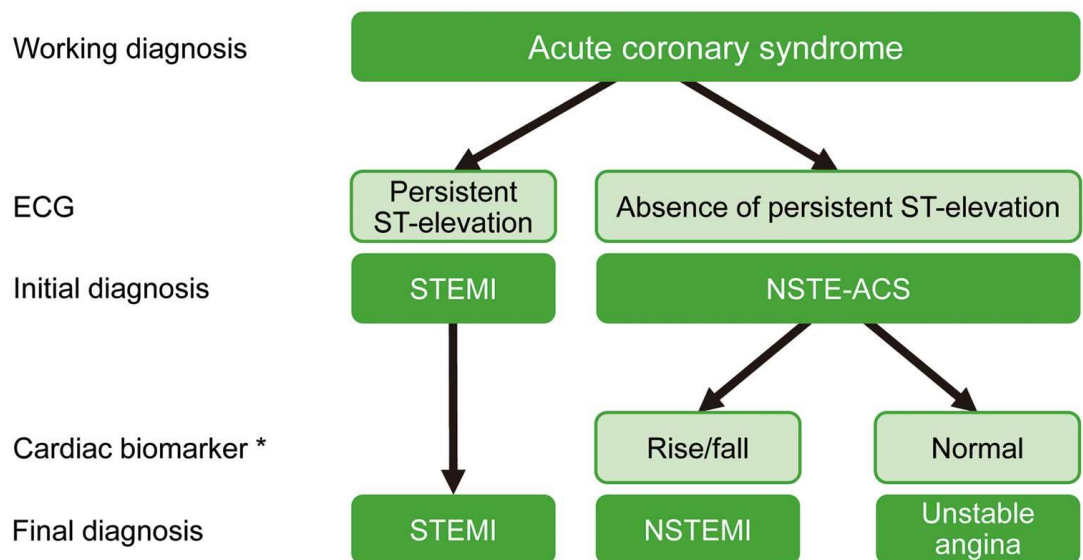
Akutni koronarni sindrom (AKS) opisuje spektar patoloških stanja u kojem zbog naglog suženja ili opstrukcije koronarne arterije dolazi do ishemije miokarda, a u taj spektar se ubrajaju nestabilna angina, infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta (STEMI). Dijagnostika AKS počinje kliničkom procjenom i pregledom pacijenta. Kako bi se razlučilo o kojoj vrsti ishemije se radi, vrši se 12-kanalni elektrokardiogram(EKG) i uzimaju se u obzir srčani biomarkeri troponini(8). Mjerenje razina troponina T (TnT) i troponina I (TnI) je neophodno za postavljanje dijagnoze i procjenu rizika. U zadnjem desetljeću, uporaba visoko osjetljivog troponina (eng. High-sensitivity essays) je značajno porasla u kliničkoj praksi i omogućila brže otkrivanje povišenih razina troponina (već nakon 1 sata od nastupa simptoma) sa većom osjetljivošću i specifičnošću(9).

Akutni infarkt miokarda (AIM) se definira kao nekroza kardiomiocita dosljedna akutnoj ishemiji miokarda. Kombinacija kriterija je potrebna da se sa sigurnošću može donijeti dijagnoza AIM. Ponajprije je to detekcija ili povećanje/sniženje srčanih biomarkera,

poželjno visoko osjetljivog troponina T ili I, sa najmanje jednom vrijednosti iznad 99 percentila gornje referentne granice i jednog od sljedećih čimbenika:

1. Simptomi ishemije miokarda
2. Promjene na EKG-u koje bi ukazivale na ishemiju
3. Nastanak patološkog Q vala na EKG-u
4. Slikovni dokaz nedavnog gubitka održivog miokarda ili nova abnormalnost u kretanju stijenke miokarda koja je u skladu sa ishemijskom etiologijom
5. Detekcija intrakoronarnog tromba na angiografiji ili autopsiji (10).

AKS može se podijeliti u STEMI i NSTEMI zbog razlike u inicijalnoj stratifikaciji dijagnoze i liječenja. Nestabilna angina i AIM se klinički razlikuju po elevaciji srčanih biomarkera. Po svojoj kliničkoj prezentaciji, nestabilna angina i NSTEMI su vrlo slični i stoga ih možemo svrstati u istu skupinu prilikom inicijalne evaluacije. STEMI predstavlja AKS sa konstantnom elevacijom ST segmenta ili blokom lijeve grane(8).



* Cardiac troponin is preferred

Tablica 1. Dijagnostički postupak akutnog koronarnog sindroma.

Preuzeto sa: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/5/83_CJ-19-0133/_html/-char/en
25.08.2021.

Nestabilna angina se definira kao ishemija miokarda u mirovanju ili minimalnom naporu pri čemu ne dolazi do akutne ozljede ili nekroze miokarda. Kod pacijenata koji se prezentiraju na hitni trakt sa suspektim NSTEMI, uvođenjem visoko senzitivnih troponina rezultiralo je u povećanja u detekciji IM i recipročnog pada dijagnoze nestabilne angine. U usporedbi sa NSTEMI pacijentima, osobe sa nestabilnom anginom ne doživljavaju ozljedu/nekrozu miokarda i samim time imaju značajno manji rizik od smrti(10).

1.4.3. Iznenadna srčana smrt

Iznenadna srčana smrt (ISS) se definira kao iznenadna i neočekivana smrt unutar sat vremena od pojave simptoma, ili kad se smrt pojavi u prethodno asimptomatskih pacijenata koja je vjerojatno precipitirana srčanom aritmijom ili hemodinamskom nestabilnosti(11). To je tragičan događaj u bilo kojoj životnoj dobi i situaciji, a možda najveća tragedija je kad se dogodi u mladih sportaša(12). ISS je vodeći uzrok smrti u SAD-u i smatra se da samo u toj državi godišnje odnosi od 170,000 pa do 450,000 života. Mortalitet ISS-a procjenjuje se da je viši od mortaliteta svih najčešćih malignoma zajedno (pluća, dojka, kolorektalni i prostata).

U općoj populaciji, efektivna prevencija ISS zastupa se na agresivnoj kontroli faktora rizika KBS. Međutim, nekoliko visokorizičnih skupina se jasno pokazalo da imaju terapijsku korist u svrhu smanjenja incidencije iznenadne smrti. Najveća takva visokorizična grupa uključuje osobe čija ejekcijaska frakcija lijevog ventrikula je jednaka ili manja od 35%, bez obzira na vrstu kardiomiopatije. Takvi pacijenti bi trebali biti preporučeni za daljnje kardiološke pretrage i konzultacije imajući u obziru implantabilni kardioverter-defibrilator, koji u konačnici može regulirati ritam ukoliko dođe do srčanih aritmija(11).

2. Svrha rada

Svrha ovog diplomskog rada jest razlučivanje koronarne bolesti srca zajedno sa svim elementima koji spadaju pod sam termin KBS te analiza različitih opcija terapije i prevencije u sklopu obiteljske medicine. Terapija KBS je jedan od zadataka sa kojom se suočava svaki liječnik obiteljske medicine te čitanje ovog diplomskog rada dati će uvid u različite terapijske mogućnosti koje mogu pridonijeti uspješnoj kontroli ove bolesti.

3. Liječenje koronarne bolesti srca

Pružanje sveobuhvatnog, koordiniranog i visoko kvalitetnog liječenja koronarne bolesti srca predstavlja veliki izazov za zdravstveni sustav. Unatoč novim smjericama i modernizaciji liječenja, visoki mortalitet i morbiditet koji vežemo uz KBS i dalje ostavljaju velik teret na zdravstvo i ekonomiju. Sukladno tome, prevencija kardiovaskularnih bolesti i KBS je trenutno prioritet većine država u razvoju pa i razvijenih zemalja. Na razini primarne zdravstvene skrbi, pacijent bi trebao imati široki spektar usluga, ne samo kako bi se tretirali postojeće akutne ili kronične tegobe, već kako bi se promoviralo zdravlje i zdrav način života i prehrane. Obiteljska medicina je dio primarne zdravstvene zaštite gdje se pruža glavni dio preventivne i kronične terapije KBS. Liječenje KBS je esencijalno i usmjereno ka sprječavanju povratnih koronarnih događaja i pogoršanja bolesti na način da se modificiraju faktori rizika (pr. hipertenzija, visoke razine kolesterola i pušenje)(13).

3.1. Upravljanje čimbenicima rizika

Smanjenje rizika u svrhu prevencije kardiovaskularnih događaja uključuje kontrolu krvnog tlaka, kolesterola i razine glukoze u krvi. Promjene životnog stila kao što su prestanak pušenja, povećana tjelesna aktivnost, kontrola tjelesne težine i zdrava prehrana mogu sniziti mortalitet koji vezujemo uz KBS(14).

3.1.1. Promjena životnog stila

Prihvaćena je teza kako promjena životnog stila i adaptacija nekih životnih navika kao što su pušenje, konzumacija alkohola i modifikacija dijete mogu sniziti rizik od kardiovaskularnih oboljenja. Nove smjernice potiču pacijente na 30-60 minuta aerobne aktivnosti umjerenog intenziteta, najmanje 5, a preporučeno 7 dana u tjednu. Svakodnevna tjelovježba igra važnu ulogu u rehabilitaciji osoba sa stabilnom KBS. Smatra se da vježbanje ima nekoliko učinaka: pospješuje funkciju endotela, smanjuje progresiju ateroskleroze, snižava rizik od tromboze arterija, potiče angiogenezu i aktivaciju kolateralnih anastomoza. Uz to, ima pozitivan efekt i na druge faktore rizika, uključujući hipertenziju, dislipidemiju, pretilost, dijabetes i dr. Prestanak pušenja je preporučeno za sve osobe koji imaju povećan rizik od kardiovaskularnog oboljenja(14).

3.1.2. Kontrola kolesterola

Meta-analiza 14 nasumičnih, kontroliranih proba pokazalo je kako statinska terapija smanjuje rizik od većih kardiovaskularnih događaja, revaskularizacije i moždanog udara do 20%(14). Sami statini imaju kapacitet za smanjenje LDL kolesterola i do 50%. Smanjenje koncentracije LDL-K za 1mmol/L statinskom terapijom smanjuje rizik od koronarnih

incidenata za 23% te velikih kardiovaskularnih događaja za 22% kao i petogodišnji ukupni mortalitet za 10%. Učinkoviti su i u osoba starijih od 75 godina. Nisu se pokazali korisnima u bolesnika sa zatajenjem srca ili kod osoba koji su na dijalizi. Statine razlikujemo po njihovom intenzitetu djelovanja te tako postoje statini visokog intenziteta (atorvastatin 40-80mg/dan, rosuvastatin 20-40g/dan) koji postižu smanjenje koncentracije LDL-K do oko 50% i statini umjerenog intenziteta (atorvastatin 10-20mg/dan, simvastatin 20-40mg/dan, pravastatin 40-80mg/dan) koji reduciraju koncentraciju kolesterola do oko 30%. Najčešća nuspojava ove skupine lijekova jest rabdomioliza. Preporučljivo je mjerenje kreatin kinaze (CK) prije uvođenja ove terapije. U toku terapije nije potrebno pratiti CK osim u slučajevima pojave mialgija. Kod porasta CK manjeg od 4 puta, ne prekida se terapija, čak i ako pacijent perzistira sa simptomima. U tom slučaju preporuča se redovito praćenje simptoma i kontrola CK. Ukoliko imamo slučaj povećanja CK >10 puta, terapija se prekida i prate se simptomi i razine kreatinina svaka dva tjedna. Uz kreatin kinazu, preporuča se rutinski izmjeriti razinu ALT-a (alanin aminotransferaza). To mjerenje se ponavlja 8-12 tjedana nakon uvođenja lijeka ili povećanja doze i ukoliko se ALT povisi za >3 puta, potrebno je ili smanjiti dozu statina ili prekinuti terapiju uz naknadnu reevaluaciju. Cilj terapije statinima jest dovesti LDL-K na razinu <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) ili dostići >50% redukciju razine kolesterola kod kojih se ciljana razina ne može dostići(15)(18).

TABLE 1

Recommendations for Statin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease

Medication	Indication
High-intensity atorvastatin (Lipitor, 40 to 80 mg per day) or rosuvastatin (Crestor, 20 to 40 mg per day)	Patients younger than 75 years
Moderate-intensity atorvastatin (10 to 20 mg per day), rosuvastatin (5 to 10 mg per day), simvastatin (Zocor, 20 to 40 mg per day), pravastatin (Pravachol, 40 to 80 mg per day), or lovastatin (40 mg per day)	Patients 75 years and older, or in whom high-intensity statins are not tolerated

Information from reference 10.

Tablica 2. Preporuke za terapiju statinima u pacijenata sa koronarnom bolesti srca

preuzeto sa: <https://www.aafp.org/afp/2018/0315/p376.html#afp20180315p376-b9>

;25.08.2021.

PCSK9 inhibitori (evolokumab, alirokumab) su monoklonalna protutijela koja značajno snižavaju razine LDL kolesterola. Studija 2017. godine ispitala je učinkovitost evolokumaba na 27,564 pacijenata sa KBS i medijanom levela LDL kolesterola od 92 mg/dL (2.38mmol/L). Jedna skupina bila je na terapiji evolokumabom, dok je druga (kontrolna) skupina bila na statinskoj terapiji. Nakon 2.2 godine praćenja, nije bilo razlike u učinkovitosti terapije evolokumabom i kontrolne grupe koji su tretirani statinima(15). Terapija PCSK9 inhibitora primjenjuje se injekcijom, supkutano, jednom ili dvaput mjesečno i dosadašnja istraživanja nisu ukazala na nikakve značajnije nuspojave. Iako je dokazano da smanjena razina LDL-a dovodi do manjeg rizika od kardiovaskularnog oboljenja, još ostaje nepoznanica hoće li trajno spuštanje LDL kolesterola ispod 70mg/dl imati kakve popratne efekte(16).

3.1.3. Kontrola krvnog tlaka

Hipertenzija ili visoki krvni tlak predstavlja najznačajniji globalni faktor rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, zauzimajući najvišu prevalenciju diljem svijeta unatoč velikoj raznolikosti antihipertenzivne terapije. Prijašnje smjernice za kontrolu hipertenzije preporučuju ciljani krvni tlak <140/90 mmHg za većinu pacijenata. Nedavna revizija definicije hipertenzije američkog kardiološkog društva dovela je do dodatnog spuštanja praga za osobe sa visokim rizikom (<130/80 mmHg), u koje spadaju osobe sa KBS, što je iduće godine (2018.) također predloženo i od strane europskog društva kardiologa. Podaci iz različitih istraživanja pokazali su da je relativan rizik od mortaliteta kod osoba sa KBS 2.3 do 6.9 puta veći kod pojedinaca sa blago do visoko povišenim krvnim tlakom. Kao inicijalna terapija, u obzir dolaze inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori kalcijevih kanala, tiazidni diuretici ili blokatori angiotenzinskih receptora. Specifičnost izbora ovisi o mnogim čimbenicima, a neki od njih su rasa, prisutnost diabetesa, bubrežnih bolesti, trudnoća i druge okolnosti(17)(18).

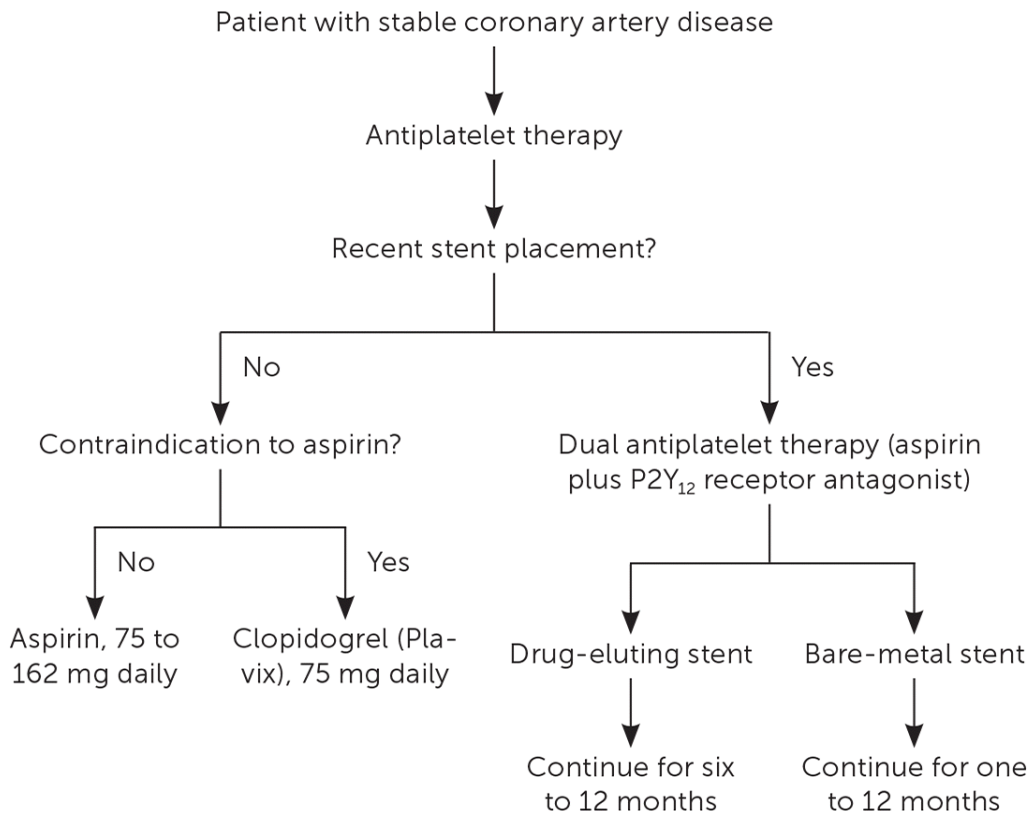
3.1.4. Kontrola dijabetesa

Postoji jasna poveznica između aterosklerotske KVB i inzulinske rezistencije, hiperinzulinemije i povišenih razina glukoze u krvi. Osim što je diabetes faktor rizika, u odnosu na zdravu populaciju, dijabetičari imaju veći rizik i teže posljedice od hipertenzije, pretilosti, povišenih razina HDL kolesterola, hipertrigliceridemije(18). Smatra se da optimalna razina glikoliziranog hemoglobina (A1C) za osobe starije od 65 godina treba biti između 7 i 8%. Intenzivna spuštanja A1C ispod 6% pokazali su se neuspješnima i rezultirali su jednakom ili povećanom incidencijom kardiovaskularne smrtnosti. Izbor liječenja za

osobe sa T2DM je metformin, koji se dokazao uspješnim u redukciji sveukupne smrtnosti kod dijabetičara(14).

3.1.5. Antiagregacijska terapija

Za više od tri desetljeća, antiagregacijska terapija pomoću inhibitora ciklooksigenaze ili aspirina je temelj u terapiji i prevenciji KVB. Antiagregacijska terapija igra važnu ulogu u sekundarnoj profilaksi pacijenata sa koronarnom bolesti. AHA/ACC i ESC smjernice predlažu uzimanje niskih doza aspirina u svih pacijenata sa stabilnim oblikom KBS ili klopidogrel kao alternativu kada imamo kontraindikaciju za aspirin(19). U istraživanju SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), gdje su inicijalno pratili pacijente sa stabilnom anginom pektoris koji su uzimali niske doze aspirina, dokazano je da, u kontrastu sa placeboom, aspirin je imao značajno poboljšanje kod primarnog ishoda AIM i iznenadne srčane smrti te kod sekundarnih posljedica (koronarni incident, smrt povezana sa KVB, moždanog udara i mortaliteta općenito) u rasponu od 22 do 32%(18).



Tablica 3: Algoritam za antiagregacijsku terapiju u pacijenata sa stabilnom KBS

preuzeto sa:<https://www.aafp.org/afp/2018/0315/p376.html>, 26.08.2021.

S druge strane imamo skupinu inhibitora P2Y₁₂ receptora od kojih su najznačajniji klopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Klopidogrel se pokazao kao dobra alternativa kao monoterapija kod osoba koje ne mogu uzimati ASK. U nekim se slučajevima pokazao isto ili više djelotvornim od aspirina, kao kod osoba sa KBS visokog rizika koji uzimaju antitrombotsku terapiju dugo vremena (sa preboljenim IM, moždanim udarom, sa aterosklerotskim perifernim lezijama, kod dijabetičara). Istraživanje koje je objavljeno 2019. godine uključivalo je 5497 pacijenata koji su tretirani sa ASK i 2544 osoba koje su za terapiju uzimali klopidogrel monoterapiju. Sistematični osvrt i meta-analiza podataka pokazali su da nema značajnog odstupanja u sveukupnoj smrtnosti, srčanoj smrti, IM-a ili moždanog udara kod pacijenata koji su uzimali bilo ASK ili klopidogrel(20).

Važno je i spomenuti dualnu terapiju antiagregacijskih lijekova (eng. DAPT – dual antiplatelet therapy) gdje imamo kombinaciju ASK i jednog od lijekova skupine P2Y12 inhibitora. Klopido­grel je postavio temelj za dvo­jnu terapiju i pokazao se dobrim u sekundarnoj prevenciji AKS i tako otvorio put drugim antagonistima P2Y12 receptora kako bi pronašli svoje mjesto u liječenju i prevenciji KBS. Noviji antagonisti P2Y12 receptora prasugrel i tikagrelor pokazali su se dosljednima i potentnima i tako pokazali bolji učinak kod smanjenja rizika od smrti uzrokovane KVB, moždanim udarom i IM u osoba koje terapiju uzimaju 12 mjeseci(21).

3.1.6. Terapija anginalne boli

U osoba sa KBS nerjetko se javlja bol u prsima, odnosno angina. Ustaljena terapija KBS-a nije prvenstveno usmjerena na ublažavanje boli, već na sprječavanje novih vaskularnih incidenata i kontrolu rizikofaktora. Ova skupina lijekova usmjerena je ka poboljšanju balansa između potražnje i dostave kisika srčanom mišiću i konačno, popuštanju boli. Učinak se vrši kroz manipuliranje srčane frekvencije i krvnog tlaka, smanjenjem srčanog afterloada i povećanjem koronarnog protoka relaksacijom vaskularnog mišićja. Smjernice europskog kardiološkog društva za prvi izbor predlažu sljedeće lijekove: sublingvalni ili kratkodjelujući nitroglicer­in, beta-blokatore i blokatore kalcij­skih kanala. Za drugu liniju navode se noviji lijekovi kao što su ivabradin, nicorandil, ranolazin i trimetazidin i trenutno su u uporabi ukoliko postoje kontraindikacije za prvu liniju ili ako postoji intolerancija na sastav nekog lijeka. Sublingvalni nitroglicer­in se preporuča za trenutno popuštanje simptoma, dok beta-blokatori predstavljaju početnu terapiju za korištenje na duži period vremena(14)(22).

4. Rasprava

Koronarna bolest srca obuhvaća široki spektar stanja i bolesti i iz ovog rada možemo vidjeti kako je pravi terapijski odabir težak zadatak za svakog obiteljskog liječnika. Svakom pacijentu mora se pristupiti individualno, sveobuhvatno i jedino uz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled te kontinuirano praćenje i poznavanje povijesti bolesti pacijenta može se razmatrati o odabiru prave i ciljane terapije. Liječenje KBS uključuje na prvom mjestu prevenciju i težnju da se spriječi prvi koronarni incident. Edukacija pacijenta je bitan alat u prevenciji i liječenju KBS. Svakog pacijenta koji ima povećani rizik ili već boluje od nekog oblika KBS treba informirati o načinima na koje se može spriječiti daljnja progresija bolesti. Promjena životnog stila i promocija zdravlja je prvi korak u uspješnoj prevenciji svake kardiovaskularne bolesti. 2012. godine provedena je kohortna studija u Japanu koja je uključivala 13,812 pacijenata sa KBS. Kroz 3 godine, bilo je 474 smrti, a praćene su dvije skupine pacijenata: jedna (njih 4,237) je bila skupina koja je aktivno fizički trenirala, a druga (8,642 pacijenata) je podvrgnuta zdravoj prehrani. Tjelovježba i modificirana prehrana bili su provedeni po nacionalnim japanskim smjernicama. Rezultat ovog istraživanja pokazao je da osobe koje su podvrgnute tjelovježbi i zdravoj prehrani su imali statistički značajno sveukupnu smrtnost od osoba koje nisu bile uključene u program promjene životnog stila(23).

Kao sveobuhvatni pristup pacijentu obiteljskog liječnika potrebno je naglasiti pristup u sklopu Engelova biopsihosocijalnog modela. To je način na koji liječnik upoznaje pacijenta i njegovu bolest na više razina: na onoj biološkoj, psihološkoj i socijalnoj. Shvaćanje kompleksnosti ishodišta bolesti je težak zadatak i ono uključuje interakciju genetskih, bihevioralnih, okolišnih i društvenih faktora. Liječnikov zadatak je da prvenstveno zaradi pacijentovo povjerenje. Dobre komunikacijske vještine i pokazivanje empatije se mogu pokazati ključnima u procesu liječenja. Mogućnost procjene

emocionalnog stanja, pacijentove prošlosti i sposobnost razlučivanja između onoga što pacijent treba i što govori/želi je ključno kako bi liječnik u potpunosti mogao shvatiti pacijenta i u konačnici mu pomogao(24). Jedan od pristupa u sklopu ovog modela koji se pokazao učinkovitim kod liječenja kroničnih bolesti i funkcionalnih poremećaja jest kognitivna bihevioralna terapija. Ona uključuje progresivan i aktivacijski program tjelovježbe, racionalan odabir farmakoterapije u svrhu povratka na posao, redukcije simptoma te poticanje aktivnosti. Pacijente se uči kako se nositi sa boli, upoznaje ih se sa različitim mogućnostima rehabilitacije te podučava kako se emocionalni stres povezan sa boli/poremećajem može olakšati kroz različite samoregulacijske, bihevioralne i kognitivne tehnike. Ovaj oblik terapije uključuje i savjetovanje nutricionista i pomoć pri gubitku tjelesne težine (ukoliko je potrebno) te socijalnu pomoć(25).

Farmakološka terapija KBS pokazala se da ima značajan učinak kod primarne i sekundarne prevencije bolesti, a ona uključuje snižavanje krvnog tlaka, kolesterola u plazmi, kontrolu dijabetesa, antiagregacijsku terapiju, i beta-blokatorima. Kontrola krvnog tlaka pokazala se uspješnom ACE-inhibitorima, blokatorima kalcijevih kanala te tiazidnim diureticima. Snižavanje LDL- kolesterola uspješno se provodi statinima.

Daljni napredak u ovom segmentu vidljiv je u skupini lijekova PCSK9 inhibitora koji daju obećavajuće rezultate u intenzivnom snižavanju razina kolesterola i posljedično niži rizik od koronarnih oboljenja(16). Antiagregacijska terapija aspirinom i klopidogrelom, kao i nova dualna terapija pokazala je značajna postignuća kod prevencije koronarnih događaja. Beta-blokatori su se pokazali uspješnima u suzbijanju simptoma angine i kod osoba sa zatajenjem srca. Farmakoterapija predstavlja veliki napredak u liječenju KBS i stoga svaki liječnik treba pažljivo odabrati indicirane lijekove koji će najuspješnije sniziti kardiovaskularni mortalitet i morbiditet, te poboljšati kvalitetu života pacijenta(14)(18).

5. Zaključak

Postoji kontinuirani trend pada incidencije i smrtnosti KBS u industrijaliziranim državama. Taj napredak smatra se da je prvenstveno odraz sve bolje prevencije, a onda i sve uspješnijeg kurativnog liječenja IM-a. Prevencija koja se pokazuje sve uspješnijom uključuje modifikaciju životnog stila u vidu prestanka pušenja, zdrave prehrane, redovitog vježbanja i održavanja tjelesne težine te farmakološku kontrolu. Nadalje, regulacija krvnog tlaka, snižavanje razina kolesterola u plazmi te kontrola dijabetesa je povezana sa smanjenom incidencijom koronarnih događaja. Kako znamo da KBS može ostati asimptomatska dugi niz godina važno ju je pravovremeno prepoznati i prevenirati.

Kod osoba kod kojih imamo dokaz bolesti (bilo prethodni akutni koronarni sindrom, koronarna revaskularizacija ili slikovni prikaz opstrukcije) predlaže se intenzivnija terapija. Antiagregacijska terapija, u prvom redu nisko-dozirajući aspirin, statini i beta-blokatorima su indicirani. Prva linija statinske terapije bio bi atorvastatin. Beta-blokatori bi se trebali koristiti u simptomatskih pacijenata, odnosno pacijenata sa anginom ili u osoba sa zatajenjem srca(16).

6. Sažetak

Visoka incidencija KBS predstavlja veliki teret za zdravstveni sustav i ekonomiju. Ateroskleroza je glavni uzročnik KBS, iako patofiziološki mehanizam nije do kraja razjašnjen. Koronarna bolest srca javlja se zbog smanjenog dotoka krvi do srčanog mišića kao posljedica opstrukcije koronarnih arterija. Klinički se manifestira u obliku angine pektoris, akutnog koronarnog sindroma i iznenadne srčane smrti. Liječenje KBS se zasniva na prevenciji i farmakološkoj terapiji. Čimbenici rizika koje povezujemo sa KBS jesu povišeni krvni tlak, pušenje, šećerna bolest i hiperkolesterolemija. Promjena životnog stila kao prestanak pušenja može povoljno utjecati na ishod bolesti kod pacijenata sa KBS. Svakodnevna, umjerena tjelovježba i kontrolirana dijeta mogu ubrzati pospješiti rehabilitaciju i smanjiti sveukupnu smrtnost. Sukladno novim smjernicama, kontrola krvnog tlaka u razinama <130/80 mmHg, kao i redukcija LDL kolesterola <1.8 mmol/L mogu značajno sniziti rizik od koronarnog incidenta. Kod sekundarne prevencije KBS treba naglasiti kontinuiranu antiagregacijsku terapiju aspirinom ili inhibitorom P2Y12 receptora (klopidogrel, tikagrelor) te beta-blokatore u pacijenata sa simptomatskom anginom.

7. Summary

High incidence of CHD presents a great burden for health system and economy. Atherosclerosis is the main cause of CHD, although the pathophysiological mechanism is not yet fully understood. Coronary heart disease is caused by reduced perfusion of myocardium due to obstruction of coronary arteries. CHD is clinically presented in angina pectoris, acute coronary syndrome and sudden cardiac death. CHD therapy is based on prevention and pharmacotherapy. Risk factors that are associated with CHD are: hypertension, smoking, diabetes and hypercholesterolemia. Lifestyle changes like smoking cessation can lead to better outcome for patients with CHD. Moderate exercise and controlled diet can speed up rehabilitation process and reduce overall mortality. According to new guidelines, blood pressure control in levels $<130/80$ mmHg and reduction of LDL cholesterol <1.8 mmol/L can significantly lower the risk of a coronary incident. Secondary prevention of CHD is based on continuous antiplatelet therapy with aspirin or P2Y₁₂ inhibitors and beta-blockers in patients that present with angina.

8. Reference

1. Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). *A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Journal of Cellular Physiology*. doi:10.1002/jcp.28350 , citirano 24.08.2021., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790284/>
2. Stable coronary artery disease – medical treatment. Dabrowski, Dobrowolski, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland. *Pol Med J*, 2017; XLIII (257); 228–231 , citirano 26.08.2021. , dostupno na <http://medpress.com.pl/pubmed.php?article=257228>
3. Naito, R., & Miyauchi, K. (2017). *Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. International Heart Journal*, 58(4), 475–480. doi:10.1536/ihj.17-191 ; citirano 24.08.2021.; dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28717115/>
4. Kouji Kobiyama., Klaus Ley. Atherosclerosis. *Circulation Research*, October 2018 ; doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816> PMID: 30359201 ; citirano 24.08.2021. ; dostupno na https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
5. Weber, T., Lang, I., Zweiker, R., Horn, S., Wenzel, R. R., Watschinger, B., ... Metzler, B. (2016). *Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations. Wiener Klinische Wochenschrift*, 128(13-14), 467–479. doi:10.1007/s00508-016-0998-5 ; citirano 24.08.2021.; dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27278135/>
6. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, Somodi S. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 4;2018:3407306. doi: 10.1155/2018/3407306. PMID: 30525052; PMCID: PMC6247580., citirano 25.08.2021., dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247580/>
7. Kloner, R. A., & Chaitman, B. (2016). *Angina and Its Management. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(3), 199–209. doi:10.1177/1074248416679733 ; citirano 25.08.2021. ; dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196437/>
8. Kimura K, Kimura T, Ishihara; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2019 Apr 25;83(5):1085-1196. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0133. Epub 2019 Mar 29. PMID: 30930428. citirano 25.08.2021. , dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930428/>
9. Guedeney P, Collet JP. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: What is New and Why? Insight From the 2020 European Society of Cardiology Guidelines. *J Clin Med*. 2020 Oct 28;9(11):3474. doi: 10.3390/jcm9113474. PMID: 33126578; PMCID: PMC7692678. ; citirano 25.08.2021., dostupno na; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126578/>
10. Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato, Olivier Barthélémy, Johann Bauersachs, Deepak L Bhatt, Paul Dendale, Maria Dorobantu, Thor Edvardsen, Thierry Folliguet, Chris P Gale, Martine Gilard, Alexander Jobs, Peter Jüni, Ekaterini Lambrinou, Basil S Lewis, Julinda Mehilli, Emanuele Meliga, Béla Merkely, Christian Mueller, Marco Roffi, Frans H Rutten, Dirk Sibbing, George C M Siontis, ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of

acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575> ; citirano 25.08.2021. , dostupno na <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/14/1289/5898842#247153255>

11. Jazayeri, M.-A., & Emert, M. P. (2019). Sudden Cardiac Death. *Medical Clinics of North America*, 103(5), 913–930. doi:10.1016/j.mcna.2019.04.006 ; citirano 25.08.2021. ; dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31378334/>

12. Emery MS, Kovacs RJ. Sudden Cardiac Death in Athletes. *JACC Heart Fail.* 2018 Jan;6(1):30-40. doi: 10.1016/j.jchf.2017.07.014. PMID: 29284578. ; citirano 25.08.2021. ; dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284578/>

13. Ksenija Tušek-Bunc, Davorina Petek, Management of patients with coronary heart disease in family medicine: correlates of quality of care, *International Journal for Quality in Health Care*, Volume 30, Issue 7, August 2018, Pages 551–557, <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzy071> ; citirano 25.08.2021.; dostupno na <https://academic.oup.com/intqhc/article/30/7/551/4965803>

14. Braun MM, Stevens WA, Barstow CH. Stable Coronary Artery Disease: Treatment. *Am Fam Physician.* 2018 Mar 15;97(6):376-384. PMID: 29671538. citirano 24.08.2021. ; dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29671538/>

15. Skorić, B. (2021). Što je novo u posljednjim smjernicama o liječenju dislipidemija Europskoga kardiološkog društva i Europskoga društva za aterosklerozu?. *Cardiologia Croatica*, 16 (1-2), 87-95. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/250415>, citirano 26.08.2021.

16. Steg PG, Ducrocq G. Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Circ J.* 2016 Apr 25;80(5):1067-72. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0266. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27063295. ; citirano 25.08.2021. , dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063295/>

17. Michael Böhm, Felix Mahfoud, High blood pressure in coronary artery disease: when to start treating and what to target?, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 43, 14 November 2018, Pages 3864–3866, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy553> , citirano 26.08.2021., dostupno na <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/43/3864/5091840>

18. Wang, Miao. (2020). Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery. 10.1007/978-981-15-2517-9. , citirano 26.08.2021., dostupno na https://www.researchgate.net/publication/340427217_Coronary_Artery_Disease_Therapeutics_and_Drug_Discovery

19. Gibler WB. Advances in the Treatment of Stable Coronary Artery Disease and Peripheral Artery disease. *Crit pathw Cardiol.* 2018 Jun;17(2):53-68. Doi: 10.1097/HPC.000000000000149. PMID: 29768312; citirano 26.08.2021. dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768312/>

20. Yuan J, Xu GM, Ding J. Aspirin Versus Clopidogrel Monotherapy for the Treatment of Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2019;36(8):2062-2071. doi:10.1007/s12325-019-01004-6 ; citirano 26.08.2021. dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154631/>

21. Sharma, R., Kumar, P., Prashanth, S.P. *et al.* Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease. *Cardiol Ther* 9, 349–361 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40119-020-00197-0> citirano 26.08.2021. dostupno na :<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40119-020-00197-0#citeas>
22. Balla C, Pavasini R, Ferrari R: Treatment of Angina: Where Are We? *Cardiology* 2018;140:52-67. doi: 10.1159/000487936 citirano 27.08.2021. dostupno na <https://www.karger.com/Article/FullText/487936#>
23. Suzuki T, Kohro T, Hayashi D, Yamazaki T, Nagai R. Frequency and impact of lifestyle modification in patients with coronary artery disease: the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Am Heart J.* 2012;163(2):268-273. doi:10.1016/j.ahj.2011.10.014 citirano 26.08.2021. dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305846/>
24. Borrell-Carrió F, Suchman A, Epstein R. *The Annals of Family Medicine* November 2004, 2 (6) 576-582; DOI: <https://doi.org/10.1370/afm.245> citirano 31.08.2021., dostupno na <https://www.annfammed.org/content/2/6/576/tab-article-info>
25. Cheatle MD. Biopsychosocial Approach to Assessing and Managing Patients with Chronic Pain. *Med Clin North Am.* 2016;100(1):43-53. doi:10.1016/j.mcna.2015.08.007 citirano 31.08.2021., dostupno na <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614718/>

9. Životopis

Jakov Končurat rođen je 15.10.1995. u Zadru. Pohađa Osnovnu školu Šimuna Kožičića Benje u Zadru od 2002. do 2010. godine. 2010. godine pohađa gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru, koju završava 2014. godine. Te iste godine upisuje medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. 2016. godine se priključuje novoosnovanom zboru „Axis” koji se oformio na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Godine 2017. postaje član prvog benda medicinskog fakulteta „Dijagnoze”. 2020. godine odlazi na Erasmus razmjenu u Madrid, Španjolsku, gdje završava zadnju (6.) godinu medicinskog fakulteta.