

*Medicinska edukacija/  
Medical education*

AKUTNI KORONARNI SINDROM –  
DIJAGNOZA, PROCENA RIZIKA I LEČENJE  
(OSNOVNI PRINCIPI)

Correspondence to:

Professor **Milorad D. Borzanovic**,  
MD, PhD, AMN-SLD  
Cardiovascular Institute DEDINJE  
Milana Tepica 1. Belgrade  
Telefon: 011/3601-713  
e-mail: mborzanovic@ikvbd.com

ACUTE CORONARY SYNDROME –  
DIAGNOSIS, RISK EVALUATION AND  
TREATMENT (BASIC PRINCIPLES)

Milorad D. Borzanović<sup>1</sup> i Svetomir P. Stožinić<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd

<sup>2</sup> Cardio Praxis, Beograd, Jurića Gagarina 151/G, L-3

*Ključne reči*

akutni koronarni sindrom, STEMI,  
NSTEMI, nestabilna angina, dijagnoza,  
procena rizika, lečenje

*Key words*

acute coronary syndrome, STEMI,  
NSTEMI, unstable angina, diagnosis,  
risk evaluation, treatment

*Sažetak*

Danas je koronarna bolest srca vodeći pojedinačni uzrok smrti širom sveta. Razlikovanje pacijenata sa akutnim koronarnim sindromima (AKS) u velikoj populaciji sa suspektim kardijalnim bolom predstavlja dijagnostički izazov, posebno kod osoba bez jasnih simptoma ili EKG nalaza. Vodeći simptom koji započinje dijagnostičku i terapijsku kaskadu je bol u grudima, ali klasifikacija pacijenata zasnovana je na EKG-u. Mogu se razlikovati dve kategorije pacijenata sa AKS:

1. Pacijenti sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom (>20 min) elevacijom ST-segmenta. Oni se označavaju terminom ACS sa ST-elevacijom (STE-AKS) i generalno reflektuju akutnu totalnu koronarnu okluziju. Najveći broj ovih pacijenata konačno će razviti infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI). Terapijski cilj je postići brzu, kompletnu i održivu reperfuziju primenom primarne angioplastike ili fibrinolitičke terapije;

2. Pacijenti sa akutnim bolom u hruđima ali bez perzistentne elevacije ST-segmenta. Ovi pacijenti imaju često perzistentnu ili tranzitornu depresiju ST-segmenta ili inverziju T-talasa, aplatirane T talase, pseudonormalizaciju T talasi ili su bez EKG promena pri prezentaciji. Inicijalna strategija kod ovih pacijenata je ukloniti ishemijske simptome, monitorirati pacijenta putem serijskih EKG-a i ponavljanih određivanja markera miokardne nekroze. Pri prezentaciji, radna dijagnoza je AKS bez ST-elevacije (NSTEMI-AKS), nakon određivanja troponina nadalje se kvalifikuju kao infarkt miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI) ili nestabilna angina.

Ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka, sa različitim stepenima nadovezane tromboze i distalnih embolizacija, rezultuje nedovoljnom perfuzijom miokarda i čini osnovni patofiziološki supstrat i mehanizam u najvećem broju AKS. Za pacijente koji se prezentuju kao STEMI tokom 12 h od početka simptoma rana mehanika (PCI) ili farmakološka reperfuzija treba da se izvedu što pre je moguće. Za svakog pacijenta sa NSTEMI-AKS lekar mora da donese individualnu odluku, uzevši u obzir anamnezu/istoriju (komorbiditete, starost, itd), kliničko stanje, nalaze tokom inicijalne procene pri prvom kontaktu, procenu rizika i dostupne farmakološke i nefarmakološke terapijske opcije (invazivna strategija za kategorije visokog rizika i revaskularizacioni modaliteti). Mortalitet kod AKS je i dalje značajan (ali viši u kategorijama višeg rizika) uprkos modernoj terapiji, što opravdava kontinuirane napore na poboljšanju kvaliteta lečenja, pridržavanja Vodiča i daljih istraživanja.

*DEFINICIJA*

Akutni koronarni sindrom (AKS) je skup simptoma i znakova koji su posledica akutne miokardne ishemije i predstavlja, najčešće, životno-ugrožavajuću manifestaciju ateroskleroze koronarnih arterija. Obuhvata grupu poremećaja koji dele slične patogenetske mehanizme (anatomski supstrat, patofiziološke mehanizme i kliničke manifestacije) i predstavljaju različite tačke (spektar bolesti) u zajedničkom kontinuumu: nestabilnu anginu pectoris, akutni infarkt mio-

karda i naprasnu srčanu smrt. Obično je precipitiran akutnom trombozom koja je indukovana rupturom ili erozijom aterosklerotskog koronarnog plaka, sa ili bez prateće vazokonstrikcije i koja dovodi do nagle i kritične redukcije protoka krvi.

U retkim slučajevima, AKS može imati i neaterosklerotsku etiologiju, kao što je arteritis, trauma, disekcija, tromboembolizam ili kongenitalne anomalije koronarnih arterija odnosno zloupotreba kokaina ili komplikacije kateterizacije srca!

Vodeći simptom koji započinje dijagnostičku i terapijsku kaskadu je *bol u grudima*, ali se *klinička klasifikacija* pacijenata zasniva na osnovu EKG-a:

1. pacijenti sa akutnim bolom u grudima i perzistentnom (>20 min) elevacijom ST-segmenta. Ovo je *akutni koronarni sindrom sa ST-elevacijom (STE-AKS)* i generalno reflektuje akutnu totalnu okluziju koronarne arterije. Najveći broj ovih pacijenata konačno razvije *infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI)*. Terapijski cilj je postići brzu, kompletnu i održivu reperfuziju primenom primarne perkutane koronarne angioplastike ili fibrinolitike terapije;

2. pacijenti sa akutnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST-segmenta. Ovi pacijenti imaju perzistentnu ili tranzitornu depresiju ST-segmenta ili inverziju T talasa, aplatirane T talase, pseudonormalizaciju T talasa ili nemaju promena na EKG-u. Inicijalna strategija kod ovih pacijenata je ublažiti ili ukloniti ishemiju i simptome, monitorirati pacijenta snimanjem serijskih EKG-a i ponavljanim određivanjem markera miokardne nekroze. Pri prezentaciji, radna dijagnoza je *akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (NSTEMI-AKS)*; nadalje, najveći deo ovih bolesnika nema biohemijske markere nekroze srčanog mišića i predstavlja grupu bolesnika sa *nestabilnom anginom pectoris*, ukoliko su prisutni biohemijski markeri nekroze miokarda to je grupa bolesnika sa *akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI)*.

Neposredno lečenje pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom određeno je karakteristikama prezentujućeg elektrokardiograma i, posebno, prisustva ili odsustva elevacije ST-segmenta. U kombinaciji sa kliničkom prezentacijom i elektrokardiografskom elevacijom ST-segmenta, akutni koronarni sindrom definisan je prisustvom ST-elevacije  $\geq 1$  mm u najmanje dva susedna ekstremitetna odvoda, ST-elevacijom  $\geq 2$  mm i najmanje dva susedna prekordijalna odvoda ili u prisustvu novonastalog bloka grane Hisovog snopa. Glavne dijagnostičke kategorije akutnog koronarnog sindroma, nestabilna angina i infarkt miokarda, definisane su serumskim koncentracijama kardijalnih enzima i biomarkera<sup>2</sup>.

European Society of Cardiology (ESC) i American College of Cardiology (ACC) smatraju da bilo koja elevacija troponina ili izoenzima kreatin kinaze-MB, bez obzira kako bila mala, predstavlja evidenciju miokardne nekroze i takav pacijent se klasifikuje da ima infarkt miokarda, bez obzira kako mali<sup>3,4</sup>. Čak i blagi porast troponina udružen je sa značajnim porastom rizika od smrti i pacijenti sa malim porastom troponina imaju sličan jednomesečni i šestomesečni mortalitet sa onima koji su doživeli veliki infarkt miokarda<sup>5</sup>.

British Cardiac Society (BCS) usvojilo je tri kategorije akutnih koronarnih sindroma, sa pragovnim vrednostima serumskog troponina iznad kojih se postavlja dijagnoza infarkta miokarda<sup>6</sup>. Ovo je aproksimacija prethodne definicije infarkta miokarda date od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO)<sup>7</sup>.

Pacijenti sa vrednostima troponina ispod pragovnih vrednosti ali iznad referentnog nivoa svrstavaju se da imaju akutni koronarni sindrom sa miocitnom nekrozom (tabela 1).

**Tabela 1.** Savremena definicija i prognoza akutnog koronarnog sindroma zavisno od vrednosti troponina<sup>8</sup>

12h-serumski troponin (µg/l)			
	<0,01	$\geq 0,01$ i <0,1	$\geq 1,0$
BCS definicija	AKS sa nestabilnom anginom	AKS sa miocitnom nekrozom	AKS sa kliničkim infarktom mioakrda
ESC/ACC definicija	nestabilna angina	infarkt miokarda	infarkt miokarda
WHO definicija	nestabilna angina	nestabilna angina	infarkt miokarda
30-dnevni mortalitet <sup>8</sup>	4,5%	10,4%	12,9%
6-mesečni mortalitet <sup>8</sup>	8,6%	18,7%	19,2%

BCS=British Cardiac Society; ESC/ACC=European Society of Cardiology/American College of Cardiology; WHO=World Health Organization; AKS=akutni koronarni sindrom.

## EPIDEMIOLOGIJA

Kardiovaskularne bolesti danas su vodeći uzrok smrti u industrijalizovanim zemljama a među njima koronarna bolest srca (akutni infarkt miokarda i angina pectoris) je najčešći pojedinačni uzrok smrti<sup>9</sup>. Preko 7 miliona osoba umre svake godine od koronarne bolesti, što čini oko 12,8% od svih smrtnih slučajeva<sup>10</sup>.

Prema izveštaju Svetske Zdravstvene Organizacije o prevalenciji faktora rizika i obolevanja od ateroskleroze, Srbija se danas po mortalitetu od kardiovaskularnih bolesti nalazi u samom svetskom vrhu<sup>11,12</sup>. Prema podacima Nacionalnog Registra za akutni koronarni sindrom, kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok umiranja u Srbiji, pri čemu je u strukturi umiranja od ishemijske bolesti srca AKS odgovoran za 54,2% mortaliteta<sup>13</sup>.

Podaci iz GRACE studije na 11 543 pacijenta sa AKS iz 14 zemalja sveta u periodu 1999-2000. godine pokazali su zastupljenost STE-AKS od 30% a NSTEMI-AKS od 63%. Podaci iz Euro Heart Survey studije na 10 484 pacijenta iz 25 evropskih zemalja u periodu 2000-2001. godine pokazali su zastupljenost STE-AKS od 42,3% i NSTEMI-AKS od 51,2%. Incidencija STEMI je u opadanju ali zato postoji prateći porast incidencije NSTEMI<sup>14</sup>.

Savremena epidemiološka istraživanja pokazuju da je učestalost akutnog infarkta miokarda u opadanju u mnogim evropskim zemljama. Intrahospitalni mortalitet neselektovanih pacijenata sa STEMI u nacionalnim registrima u evropskim zemljama varira između 6 i 14%. Skorašnje studije ukazuju na pad u akutnom i dugoročnom mortalitetu nakon STEMI, paralelno sa većom primenom reperfuzione terapije, perkutanim koronarnim intervencijama (posebno primarna PCI), savremenom antitrombotskom terapijom i sekundarnim preventivnim lečenjem<sup>15,16</sup>. I mortalitet tokom narednih 6 meseci nakon prezentacije AKS je još uvek značajan, umire približno 12% pacijenata<sup>17</sup>, pri čemu su više stope mortaliteta kod pacijenata koji su u kategorijama višeg rizika, što opravdava kontinuirane napore da se poboljšaju kvalitet lečenja, pridržavanje preporuka iz Vodiča kao i dalja istraživanja.

## PATOFIZIOLOGIJA

Uobičajena patološka podloga akutnog koronarnog sindroma je erozija, fisura ili ruptura aterosklerotskog koronarnog plaka, udružena sa agregacijom trombocita, koja vodi subtotalnoj ili totalnoj trombotskoj koronarnoj okluziji. Aktivirani trombociti oslobađaju brojne vazokonstriktore, koji dalje mogu remetiti koronarni protok preko stimulacije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija, lokalno i distalno. Hemodinamska težina aterosklerotskog plaka pre destabilizacije često je blaga i plakovi su pretežno lipidni, ispunjeni penastim ćelijama. Studije sa intravaskularnim ultrazvukom pokazale su da takozvani *vulnerabilni plakovi* (tj. na riziku od rupture kape), koji su <50% u dijametru, prethode i predviđaju buduće akutne koronarne sindrome koji se javljaju u njihovom susedstvu<sup>18</sup>.

Aktivacija inflamatornih ćelija u aterosklerotskom plaku igra važnu ulogu u destabilizacionom procesu, vodeći eroziji, fisuri ili rupturi plaka. Nestabilna angina i NSTEMI generalno su udruženi sa belim, trombocitima bogatim tromбом i samo parcijalno okluzivnim tromбом. Mikrotrombi se modu odvojiti i embolizirati nishodno, uzrokujući miokardnu ishemiju i male infarkte („mikroinfarkte“). Nasuprot tome, STEMI (sa Q zupcima) ima crveni, fibrinom bogati i mnogo stabilniji, okluzivni tromb.

Najčešći patogenetski uzročni mehanizmi NSTEMI-AKS su:

- neokluzivni tromb na već postojećem plaku;
- dinamička opstrukcija (koronarni spazam ili vazokonstrikcija);
- progresivna mehanička opstrukcija;
- inflamacija i/ili infekcija;
- sekundarna nestabilna angina pectoris.

## KLINIČKA MANIFESTACIJA

Bolesnik sa AKS predstavlja veliki izazov za lekare koji se bave lečenjem urgentnih stanja. Pred kliničarem su mnoge zagonetke, uključujući atipične anamneze, zbunjujuće EKG snimke i ponekad dvosmislene rezultate serumskih biomarkera. Savremena kardijalna snimanja moguća su različitim tehnikama i dostupna su u raznim oblicima ali u ovim stanjima potrebno je hitno doneti odluku – koja je dijagnostička i terapijska metoda najsvrsishodnija za bolesnika u datom trenutku.

Savremeni ACC/AHA Vodiči preporučuju da 5 faktora treba razmotriti zajedno kada se procenjuje verovatnoća da je miokardna ishemija povezana sa AKS: priroda simptoma, anamneza/istorija ishemijske bolesti srca, pol, odmakla starost i broj prisutnih tradicionalnih kardiovaskularnih faktora rizika. Visokorizična klinička manifestacija uključuje anginu u pogoršanju, prolongirani bol (>20 minuta), plućni edem (Killip klasa ≥2), hipotenziju i aritmije<sup>19</sup>.

Tri glavne kliničke manifestacije nestabilne angine su:

- angina u mirovanju, takođe i produženog trajanja, obično <20 minuta;
- novonastalana teška angina, težine najmanje CCS III klase (CCS - funkcionalna klasifikacija angine pectoris Kanadskog Udruženja Kardiologa);

- krešendo angina, prethodno dijagnostikovana angina koja postaje učestalija, dužeg trajanja i nižeg praga za nastanak bola (promena u težini od CCS klase I do najmanje CCS klase III).

Za razliku od pacijenata sa infarktom miokarda sa ST-elevacijom, kod kojih se dijagnoza generalno postavlja prehospitalno ili pri prijemu na urgentno odeljenje (*i koji zahtevaju hitnu reperfuzionu terapiju BEZ ODLAGANJA*), dijagnoza nestabilne angine ili infarkta miokarda bez ST-elevacije ne mora da bude definitivna u toku kliničke manifestacije i razvija se (i menja) tokom narednih sati ili dana. Pri tome je lečenje pacijenata sa nestabilnom anginom ili infarktom miokarda bez ST-elevacije u progresiji, kroz brojne procese stratifikacija rizika zavisne od anamneze, kliničke slike i rezultata ispitivanja, koji zauzvrat određuju izbor i vremenski redosled brojnih medikamentnih i/ili invazivnih terapijskih strategija.

Tipične kliničke manifestacije akutnog infarkta miokarda su:

- češće su pogođeni muškarci srednjeg i starijeg životnog doba kao i starije postmenopauzalne žene;
- bol u grudima (ili diskomfor) je intenzivan, težak, traje najčešće >30 minuta, ima karakter pritiska, teskobe, tereta, gnječenja, stiskanja ili paljenja;
- lokalizacija bola je najčešće retrosternalna, iradijacija u prekordijum, vrat, donju vilicu, epigastrijum, interskapularno područje, ramena, ruke (uobičajeno u levu ruku);
- česti su pridruženi simptomi: muka, povraćanje, znojenje, kratkoća daha, slabost, anksioznost, strah od bliske smrti;
- bol ne prolazi na primenu kratkodelujućeg nitroglicerina (NTG) i zahteva davanje narkotičkih analgetika i/ili hitnu fibrinolizu ili PCI.

U izvesnim slučajevima akutni infarkt miokarda ispoljava se pod atipičnom kliničkom slikom:

- bol je lokalizovan u ekstratorakalnim područjima: u rukama, ramenima, leđima, donjoj vilici, zubima, epigastrijumu („artritis”, „burzitis”, „zubobolja”, „indigestija”);
- mogu biti prisutni samo gastrointestinalni simptomi: muka, povraćanje, žgaravica, gasovi;
- izraziti zamor, malaksalost, anksioznost, nervoza;
- palpitacije, vrtoglavica, sinkopa;
- nagli početak kongestivne srčane insuficijencije, plućnog edema ili šoka;
- cerebralni ili perifernih embolizam (npr. šlog, hladni ekstremiteti);
- akutno konfuzno stanje;
- samo nedostatak vazduha ili plitko disanje;
- „nema” ili atipična manifestacija posebno je češća kod starih; dijabetičara, žena i u postoperativnim stanjima i kod hipertoničara.

U slučaju atipične anamneze, 12-kanalni EKG i kardijalni biomarkeri (eventualno i drugi dijagnostički testovi) potrebni su pre nego što se isključi AKS ili akutni infarkt miokarda.

Fizikalni klinički pregled (indikovan kod svih pacijenata sa AKS) izvodi se u cilju dopune dijagnoze, isključivanja akutnog plućnog edema i radi procene hemodinamske stabil-

nosti, kao i procene eventualnih valvularnih poremećaja i komorbiditeta. Nestabilna angina i NSTEMI blisko su povezana stanja, sa kliničkim manifestacijama koje mogu biti bez razlika. Njihovo razlikovanje zavisi od toga da li je ishemijska dovoljno teška da izazove miokardno oštećenje i dovede do oslobađanja detektabilne količine markera miokardne nekroze. Fizikalnim pregledom moguće je isključiti i druge bolesti (važne u diferencijalnoj dijagnozi), kao što su, npr. disekcija aorte, perikarditis, plućna embolija, pneumotoraks, pleuritis.

Mnogi tretmani, posebno za STE-AKS, kritično zavise od vremena i neposredna (hitna) klinička procena svih pacijenata sa suspektim AKS je od esencijalne važnosti.

### ELEKTROKARDIOGRAM

12-kanalni elektrokardiogram (EKG) pruža informacije od ključne važnosti u proceni AKS. U slučaju STEMI, EKG može da ukaže na potrebu hitne reperfuzione terapije (npr. primarna PCI ili prehospitalna fibrinoliza). Snimanje EKG-a van bolnice olakšava prijem i skraćuje vreme donošenja odluke po dolasku u bolnicu.

Kada se kod pacijenta manifestuju simptomi i znaci potencijalnog AKS, kliničar koristi nalaze EKG-a da klasifikuje pacijenta u jednu od 3 grupe:

1. elevacija ST-segmenta ili pretpostavljeni novi blok leve grane Hisovog snopa karakteriše se elevacijom ST-segmenta u 2 ili više uzastopnih (susednih) odvoda i klasifikuje se kao infarkt miokarda sa ST- elevacijom (STEMI); Pragovne vrednosti za elevaciju ST-segmenta u STEMI su za muškarce preko 40 godina starosti: elevacija J-tačke od 0,2mV (2mm) u odvodima V2 i V3 i 0,1mV (1mm) u svim drugim odvodima i za žene: elevacija J-tačke 0,15mV (1,5mm) u odvodima V2 i V3 i 0,1mV (1mm) u svim ostalim odvodima<sup>20</sup>

2. ishemijska depresija ST-segmenta od 0,5mm (0,05mV) ili dinamička inverzija T-talasa sa bolom ili diskomforom klasifikuje se kao NSTEMI-AKS (u daljem toku: nestabilna angina/NSTEMI). Neperzistentna ili tranzitorna elevacija ST-segmenta od 0,5mm tokom 20 minuta takođe je uključena u ovu kategoriju. Pragovne vrednosti za depresiju ST-segmenta u skladu sa ishemijskom su depresija J-tačke 0,05mV (0,5mm) u odvodima V2 i V3 i 0,1mV (1mm) u svim ostalim odvodima (muškarci i žene)<sup>21</sup>

3. nedijagnostički EKG, bilo normalan ili minimalno abnormalan (tj. sa nespecifičnim promenama ST- segmenta ili T talasa). Ovaj EKG je nedijagnostički ili nekonkluzivan za ishemijsku i zahteva dalju stratifikaciju rizika. Ova klasifikacija uključuje pacijente sa normalnim EKG-om i one sa devijacijom ST- segmenta do 0,5mm (0,05mV) ili inverzijom T talasa do 0,2mV.

Interpretacija 12-kanalnog EKG-a je *ključni korak* i dozvoljava ne samo ovu klasifikaciju već i selekciju najprimerenijih dijagnostičkih i terapijskih strategija.

### BIOMARKERI OŠTEĆENJA/NEKROZE MIOKARDA

U prisustvu tipične anamneze i odsustva elevacije ST-segmenta na EKG-u, povišene koncentracije biomarkera (troponin T i troponin I, CK i CK-MB, mioglobin) govore u prilog infarkta miokarda bez ST-elevacije. *Povišene koncentracije troponina posebno su od koristi u otkrivanju pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka lošeg ishoda.* Ipak, odloženo oslobađanje biomarkera iz oštećenog miokarda otežava dijagnostikovanje miokardnog infarkta u prvih 4-6 h od početka bola u grudima.

Interpretacija kardijalnih biomarkera može biti otežana. Da bili uspešni, kliničari moraju poznavati kinetiku biomarkera koje koriste, mehanizme koji dovode do njihovog porasta, situacije u kojima njihove vrednosti mogu biti lažno povišene kao i preciznost urađenih analiza.

### TROPONIN

Kardijalni troponin je biomarker koji je visoko specifičan za miokardno oštećenje. Može biti od pomoći u potvrđivanju akutnog infarkta miokarda kao i u proceni veličine infarkta i prognoze ishoda.

Kardijalni troponin (cTn) kompleks sastavljen je od tri podedinice (troponin C vezuje kalcijum, troponin I inhibiše interakciju aktinomiozina i troponin T vezuje tropomicin), koje su povezane sa filamentima aktina i imaju ključnu ulogu u regulaciji kardijalne kontrakcije zavisne od kalcijuma. Verovatno je da integritet ćelijske membrane kardijalnih miocita mora da bude kompromitovan da bi troponin napustio ćeliju. Kako su oštećeni i delovi kontraktilnog aparata, otkriva se i deo kardijalnog troponina vezan za miofibrile i ukoliko se koriste osetljivi eseji, utvrđuje se deo porasta troponina 2-3 sata od početka akutnog infarkta miokarda i gotovo 100% posle 6 sati. Vrednosti troponina dostižu maksimum za 24 h i mogu ostati povišene tokom 1-2 sedmice.

Dok povišeni nivoi troponina ukazuju na oštećenje miokarda, oni ne definišu bezuslovno mehanizme povećanja. Bilo koji stimulus koji oštećuje kardiomiocite rezultovaće oslobađanjem kardijalnog troponina. Zbog svega toga, kliničari treba da poznaju različite uzroke povećanja troponina koji nisu povezani sa akutnom ishemijskom srčanom mišića. Na tabeli 2 prikazani su najčešći netrombotski uzroci povišenog troponina.

**Tabela 2.** Netrombotski uzroci povišenog troponina

<p>Ishemijska miokarda usled povećanih zahteva za kisenikom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● sepsa/sistemska inflamatorni odgovor (mehanizam: poremećaj odnosa miokardna depresija/snabdevanje-zahtevi)</li> <li>● hipotenzija (mehanizam: sniženje perfuzionog pritiska)</li> <li>● hipovolemija (mehanizam: sniženje pritiska punjenja/udarnog volumena)</li> <li>● supraventrikularna tahikardija/atrijalna fibrilacija (mehanizam: poremećaj odnosa snabdevanje/zahtevi)</li> <li>● hipertrofija levog ventrikula (mehanizam: subendokardna ishemijska)</li> </ul> <p>Miokardna ishemijska:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● koronarni vazospazam (mehanizam: prolongirana ishemijska sa mionekrozom)</li> <li>● intrakranijalna hemoragija ili šlog (mehanizam: disbalans autonomnog nervnog sistema)</li> </ul>
--

- peroralni unos simpatiomimetskog sredstva (mehanizam: direktni adrenergijski efekti)

## Direktno oštećenje miokarda:

- kardijalna kontuzija (mehanizam: traumatski)
- DC kardioverzija (mehanizam: traumatski)
- kardijalna infiltrativna oboljenja (mehanizam: kompresija miocita)
- hemoterapija (mehanizam: kardijalna toksičnost)
- miokarditis (mehanizam: inflamatorni)
- perikarditis (mehanizam: inflamatorni)
- kardijalna transplantacija (mehanizam: inflamatorni/-imunološki psoredovan)

## Miokardno opterećenje:

- kongestivna srčana insuficijencija (mehanizam: istežanje miokardnog zida)
  - plućni embolizam (mehanizam: istežanje desnog ventrikula)
  - plućna hipertenzija ili emfizem (mehanizam: istežanje desnog ventrikula)
  - veliki fizički napori (mehanizam: istežanje ventrikula)
- Hronična renalna insuficijencija (mehanizam: nepoznat)

**PROCENA I STRATIFIKACIJA RIZIKA**

Pri proceni rizika kod pacijenata sa NSTEMI-ACS mora se voditi računa da je u pitanju heterogena grupa pacijenata, sa različitim kliničkim manifestacijama i da postoje razlike u obimu i težini postojeće koronarne ateroskleroze, kao i različit stepen aktunog trombotičkog rizika<sup>22</sup>.

Iako je dijagnoza NSTEMI-ACS važna i od pomoći je za vođenje neposredne terapije, procena rizika od velikih neželjenih kardijalnih događaja u neposrednom, kratkoročnom i dugoročnom periodu pomaže lekarima da odrede urgentnost u kompletiranju dijagnostičke obrade, ne samo za NSTEMI-ACS već i za koronarnu bolest. Neki pacijenti mogu se lečiti i u vanbolničkim uslovima, onda kada se odredi da su na veoma niskom riziku od kratkoročnih (30 dana) velikih neželjenih kardijalnih događaja.

Stratifikacija rizika kod pacijenata sa NSTEMI-ACS odvija se na tri nivoa:

- pri početnoj kliničkoj manifestaciji
- tokom hospitalizacije (koronarna jedinica, urgentno odeljenje, postkoronarna nega)
- u vreme otpusta iz bolnice i sastoji se od:
  - osnovnih demografskih informacija
  - kliničke prezentacije
  - serijskih EKG-a i određivanja serumskih kardijalnih markera
  - podataka hemodinamskog monitoringa
  - neinvazivnih testova
  - i (ukoliko je urađena) nalaza kardijalne kateterizacije.

Kardijalni troponin je koristan u dijagnozi, stratifikaciji rizika i određivanju prognoze. Povišeni nivo troponina koreliše sa povišenim rizikom od smrti i veće elevacije predviđaju veći rizik od neželjenog ishoda. Ukoliko su biomarkeri inicijalno negativni tokom 6 sati od početka simp-

toma, preporučuje se ponovo određivanje biomarkera između 6 i 12 sati nakon početka simptoma.

Podaci iz TACTICS TIMI-18 i FRISC II studija<sup>23,24</sup> kod pacijenata sa NSTEMI-ACS ukazuje da su kratkoročne (6-12 meseci) povoljnosti od invazivnog ispitivanja predominantno registrovane kod osoba na umerenom do visokom riziku. Analiza dugoročnog (5 godina) ishoda u RITA-3 studiji takođe je pokazala da pacijenti sa umerenim do visokim rizikom imaju najveće povoljnosti od koronarne angiografije i revaskularizacije<sup>25</sup>. Invazivno ispitivanje primenom koronarne angiografije, sa ciljem revaskularizacije, odgovarajuće je za pacijente sa NSTEMI-ACS i sa rizikom za jednogodišnju i petogodišnju učestalost događaja (smrt ili infarkt miokarda) od >10% i >20%. Pacijenti na nižem riziku nemaju povoljnosti.

**SKOROV I RIZIKA**

Stratifikacija rizika primenom kliničkih skorova treba da vodi identifikaciji onih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom za koje je najverovatnije da će imati povoljnosti od ranih terapijskih intervencija.

Postoji nekoliko kliničkih skorova za stratifikaciju rizika koji mogu da predvide smrt ili infarkt miokarda kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i najčešće primenjeni su GRACE, TIMI, PURSUIT i FRISC.

Svi su izvedeni iz populacija randomizovanih kliničkih studija osim GRACE registra, koji je dobijen iz internacionalnog opservacionog registra („iz realnog života”). On obezbeđuje jedinstveni scoring sistem i za STE-ACS i za NSTEMI-ACS. U pogledu prospektivne evaluacije, GRACE registar ima najveću vrednost u pogledu predviđanja ishoda i potvrđen je primenom nezavisnih spoljnih baza podataka<sup>26</sup>. Veća mogućnost generalizacije i preciznost favorizuju primenu GRACE skora za stratifikaciju rizika u akutnim koronarnim sindromima.

**GRACE SKOR RIZIKA**

Među nekoliko skorova rizika koji predviđaju kratkoročni ili srednjoročni rizik od nastanka ishemijskih događaja, GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>45</sup> skor rizika se najšire koristi. Na osnovu direktnih poređenja<sup>27,28</sup> GRACE skor rizika omogućuje najprecizniju stratifikaciju rizika kako na prijemu, tako i na otpustu, usled njegove dobre diskriminativne moći. Dodavanje biomarkera (npr. NT-proBNP) može dalje povećati diskriminativnu snagu GRACE skora i poboljšati dugoročno predviđanje.

GRACE skor rizika moguće je izračunati sabiranjem numeričkih vrednosti ispitivanih varijabli: starosti (0-91), srčane frekvencije (0-46), sistolnog krvnog pritiska (0-63), kreatinina (2-31), Killip klase (0-64), srčanog zastoja pri prijemu (43), povišenih kardijalnih markera (15) i promena ST-segmenta (30). Ipak, kompleksnost procene zahteva primenu kompjutera ili softvera personalnog digitalnog asistenta za izračunavanje rizika, što se može izračunati onlajn (<http://www.outcomes.org/grace>).

Primenom GRACE skora može se odrediti rizik za nastanak mortaliteta intrahospitalno i od otpusta tokom narednih 6 meseci kod pacijenata koji su u kategorijama niskog, intermedijernog i visokog rizika (tabela 3).

**Tabela 3.** Intrahospitalni i 6-mesečni mortalitet kod pacijenata

na niskom, srednjem i visokom riziku na osnovu GRACE skora rizika<sup>29</sup>

### TIMI SKOR RIZIKA

Kategorija rizika	GRACE skor rizika	Intrahospitalni mortalitet (%)
Nizak	≤ 108	<1
Srednji	109-140	1-3
Visok	>140	>3
Kategorija rizika	GRACE skor rizika	Mortalitet od otpusta do 6 meseci (%)
Nizak	≤ 88	<3
Srednji	89-118	3-8
Visok	>118	>8

U kliničkoj praksi prosti skorovi rizika čine se mnogo podesniji i praktični za primenu. Istraživači koji su ispitivali rizik od velikih neželjenih kardijalnih događaja razvili su TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Ischemia*) skor rizika, koristeći podatke iz TIMI-11B i ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events*) studija za nestabilnu anginu/NSTEMI<sup>30,31</sup> i iz In-TIME studije za STEMI<sup>32</sup>.

TIMI skor rizika obuhvata 7 nezavisnih prognostičkih varijabli (tabela 4).

**Tabela 4.** TIMI skor rizika za pacijente sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI): prediktivne varijable<sup>33</sup>

KBS-koronarna bolest srca; primarni konačni događaj\*: smrt, novi ili rekurentni infarkt miokarda ili potreba za urgentnom revaskularizacijom

Prediktivna varijabla	Vrednost varijable u poenima	Definicija
Starost ≥65 godina	1	
≥3 faktora rizika za KBS	1	Faktori rizika: • porodična istorija KBS • hipertenzija • hiperholesterolemija • dijabetes • sadašnji pušač
Korišćenje aspirina u poslednjih 7 dana	1	
Skorašnji teški simptomi angine	1	≥2 anginozna događaja u poslednja 24 sata
Elevacija kardijalnih markera	1	CK-MB ili troponin
ST-devijacija ≥0,5mm	1	ST depresija >0,5mm je značajna; tranzitorna ST-elevacija ≥0,5mm trajanja <20 minuta tretira se kao ST-depresija i nosi visoki rizik; ST-elevacija ≥1mm u trajanju dužem od 20 minuta smešta pacijenta u STEMI-terapijsku kategoriju
Prethodna stenoza koronarne arterije ≥50%	1	Prediktor rizika je validan čak i ako ova informacija nije poznata

Izračunati TIMI skor rizika	Rizik od primarnog konačnog događaja* tokom ≤14 dana	Status rizika
0 ili 1	5%	Nizak
2	8%	Nizak
3	13%	Intermedijeran
4	20%	Intermedijeran
≥5	26%	Visok

Ovih 7 varijabli značajno je udruženo sa pojavom, tokom 14 dana, najmanje jednog od primarnih konačnih događaja: smrti, novog ili rekurentnog IM ili potrebe za urgentnom revaskularizacijom. Skor je izveden iz kompleksne multivarijantne logističke regresije.

### SKOROVİ RIZIKA ZA KRVARENJE

Krvarenje je udruženo sa lošom prognozom u NSTEMI- i potrebno je uložiti sve snage da se redukuje krvarenje, kad god je to moguće. Nekoliko varijabli može pomoći klasifikaciji pacijenata sa različitim nivoima rizika za velika krvarenja tokom hospitalizacije. Skorovi rizika za krvarenje razvijeni su iz registarskih ili kohortnih studija u uslovima AKS i PCI.

CRUSADE (*Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines*) skor rizika razvijen je iz kohorte od 71 277 pacijenata iz CRUSADE registra<sup>34</sup>. CRUSADE skor rizika za velika intrahospitalna krvarenja može se izračunati sabiranjem numeričkih vrednosti ispitivanih varijabli: bazalnog hematokrita (0-9), klirensa kreatinina (0-39), srčane frekvencije (0-11), pola (0-8), znakova srčane insuficijencije pri prijemu (0-7), prethodne vaskularne bolesti (0-6) i sistolnog krvnog pritiska (5-10). Navedeni skor se lakše izračunava *onlajn* pristupom ([www.crusadebleedingscore.org/](http://www.crusadebleedingscore.org/)).

Učestalost velikih krvarenja stepenasto raste sa porastom skora za krvarenje. Ovaj skor ima relativno visoku preciznost za procenu rizika za krvarenje uključivanjem prijernih i terapijskih varijabli.

Još jedan skor rizika za krvarenje izveden je iz kohorte od 17 421 pacijenta sa AKS regrutovanih u ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy*) i HORIZONS (*Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction*) studija<sup>35</sup>. Identifikovano je 6 nezavisnih bazičnih prediktora (ženski pol, odmakla starost, povišeni serumski kreatinin, leukociti, anemija, NSTEMI ili STEMI) i jedna varijabla povezana sa lečenjem (primena heparina ili inhibitora glikoproteinskih GP IIb/IIIa receptora pre nego bivalirudina).

Važno je znati da nijedan skor rizika ne predviđa precizno događaje kod individualnog pacijenta. Osim toga, ograničenja postoje kod svih baza podataka korišćenih u izgradnji modela rizika i razlike u definicijama i različiti sadržaji

mogu uticati na performanse skorova rizika kada se primene na različitim populacijama. Stratifikacija rizika treba da se koristi kao vodič dok kliničko rasuđivanje i multidisciplinarno razmatranje („*Tim za srce*”) imaju esencijalni značaj.

### PROCENA KARDIJALNE FUNKCIJE

Sistematski pregled opservacionih studija kod pacijenata sa kliničkim infarktom miokarda ukazuje da markeri disfunkcije levog ventrikula i srčane insuficijencije obezbeđuju bolju prognostičku informaciju u poređenju sa stres testom<sup>36</sup>. Ovo je saglasno sa studijama koje ukazuju da koncentracije moždanog natriuretskog peptida (BNP) u plazmi i merenja ejakcione frakcije obezbeđuju komplemetarnu prognostičku informaciju<sup>37,38</sup>.

Kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, procena kardijalne funkcije treba da se sprovodi u cilju identifikacije pacijenata na visokom riziku i radi pomoći u odabiru odgovarajućih terapijskih intervencija.

### STRES TESTOVI

Sistematski pregled 54 opservacione studije, koje su obuhvatile 19 874 pacijenata sa kliničkim infarktom miokarda, ukazuje da stres test pre otpusta obezbeđuje ograničenu dodatnu prognostičku informaciju koja se može upotrebiti u lečenju pacijenata<sup>39</sup>.

Sve vrste neinvazivnih stres testova pokazuju sličnu senzitivnost i specifičnost za predviđanje budućih kardijalnih događaja. Stres testovi identifikuju manje od polovine osoba kod kojih će doći do neželjenih kardijalnih događaja. Klinički markeri rizika su mnogo podesniji za selekciju pacijenata za rano ispitivanje i intervenciju. Stres test pre otpusta treba razmotriti kod niskorizičnih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom.

### PROGNOZA

Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom i dalje imaju lošu prognozu uprkos naprecima u savremenim terapijama. 30-dnevni i 6-mesečni mortalitet kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom posebno je visok kod onih sa povišenim troponinom. Prisustvo devijacije ST-segmenta čvršći je prediktor neželjenih ishoda u poređenju sa povišenim vrednostima troponina<sup>40</sup>. Na mortalitet od STEMI utiču mnogi faktori: starost, Killip klasa, kašnjenje do tretmana, način lečenja, prethodni infarkt miokarda, dijabetes melitus, broj obolelih koronarnih arterija, ejakciona frakcija i lečenje.

U nastavku na rane faktore rizika, brojni drugi faktori udruženi su sa *dugoročnim rizikom* tokom višegodišnjeg praćenja: komplikovan klinički tok, sistolna funkcija levog ventrikula, težina koronarne bolesti, revaskularizacioni status i evidencija rezidualne ishemije na neinvazivnom testiranju.

### LEČENJE AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

Primarni ciljevi lečenja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) su:

- redukovati količinu miokardne nekroze koja se javlja kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i time sačuvati funkciju levog ventrikula, sprečiti nastanak srčane insuficijencije i ograničiti ostale kardiovaskularne komplikacije;

- prevenirati velike neželjene kardijalne događaje: smrt, nefatalni infarkt miokarda i potrebu za urgentnom revaskularizacijom;

- tretirati akutne, životno-ugrožavajuće komplikacije AKS, kao što je ventrikularna fibrilacija (VF), ventrikularna tahikardija (VT) bez pulsa, nestabilne tahikardije, simptomatske bradikardije, plućni edem, kardiogeni šok i mehaničke komplikacije akutnog infarkt miokarda.

Promptna dijagnoza i lečenje nudi najveću potencijalnu korist za spasavanje miokarda u prvim satima STEMI; i rano i fokusirano lečenje nestabilne angine i NSTEMI redukuje neželjene događaje i poboljšava ishod.

### PREHOSPITALNO LEČENJE

Imperativ je da lekar (ili osoba koja pruža pomoć i negu) prepozna pacijenta sa potencijalnim AKS, u cilju započinjanja procene, odgovarajuće trijaže i lečenja što hitnije je moguće. U slučaju STEMI, ovo prepoznavanje takođe dozvoljava brzo obaveštavanje prijemne bolnice i pripremu za neodložnu reperfuzionu terapiju. Potencijalno kašnjenje u započinjanju terapije javlja se tokom 3 intervala: od početka simptoma do prepoznavanja AKS, tokom prehospitalnog transporta pacijenta i tokom evaluacije na urgentnom odeljenju.

Polovina pacijenata umire pre nego što stigne do bolnice. VF ili VT bez pulsa je precipitirajući ritam kardijak aresta kod većine ovih smrti i najveća verovatnoća da se razviju je u ranoj fazi evolucije AKS.

Zbog toga što se aspirin može primeniti odmah ili što pre po javljanju simptoma kod pacijenata sa suspektnim AKS, opravdano je da dispečeri SHP instruišu pacijenta, koji ne daje anamnestičke podatke o alergiji na aspirin i koji nema znake aktivnog gastrointestinalnog krvarenja, da sažvaće jednu tabletu aspirina od 160 do 325mg (da ubrza apsorpciju leka) dok čeka dolazak SHP<sup>41</sup>.

Prehospitalni 12-kanalni EKG ubrzava postavljanje dijagnoze, skraćuje vreme do reperfuzije fibrinolitikima ili do primarne PCI<sup>42</sup>.

### PREHOSPITALNA TRIJAŽA I HOSPITALNA DESTINACIJA

U približno 40% pacijenata sa infarktom miokarda, osoba iz Službe hitne pomoći (SHP) uspostavlja prvi medicinski kontakt (PMK)<sup>43</sup>. Kod ovih pacijenata, mogućnost identifikacije STEMI u prehospitalnim uslovima dozvoljava razmatranje specifične hospitalne destinacije. Ukoliko je PCI izabrani metod reperfuzije za prehospitalne pacijente sa STEMI, opravdano je transportovati pacijente direktno do najbliže bolnice sa PCI, pri čemu su vremenski intervali od prvog medicinskog kontakta do balona ispod 90 minuta i vreme transporta relativno kratko (tj. ispod 30 minuta).

Kod pacijenata koji se jave tokom 2 sata od početka simptoma ili kada je očekivano kašnjenje za PCI,

preporučuje se fibrinolitička terapija<sup>44</sup>.

### POČETNO OPŠTE LEČENJE

Nekoliko početnih terapijskih mera odgovarajuće su za sve pacijente sa suspektnim AKS u uslovima urgentnog odeljenja. One uključuju kontinuirani kardijalni monitoring, uspostavljanje intravenskog (i.v.) pristupa i razmatranje primene nekoliko medikamenata.

#### Kiseonik

Kiseonik treba primeniti pacijentima koji imaju otežano disanje, znake srčane insuficijencije, šoka ili arterijsku saturaciju oksihemoglobinom <94%. Neinvazivni monitoring saturacije krvi kiseonikom može biti koristan u donošenju odluke za primenu kiseonika.

#### Aspirin i klopidoogrel

Rana primena aspirina (acetilsalicilna kiselina) udružena je sa sniženjem mortaliteta. Ukoliko pacijent nema alergiju na aspirin ili aktivno gastrointestinalno krvarenje, neenterički aspirin treba dati čim je pre moguće svim pacijentima sa suspektnim AKS. Preporučena doza je 160 do 325mg. U sažvakanoj formi ili tečni, aspirin se apsorbuje mnogo brže nego progutana tableta, nastavlja se sa 75 – 150 mg na dan. Po postavljanju dijagnoze STEMI svim bolesnicima treba dati uz aspirin i klopidoogrel (doza opterećenja 300 mg, nastavlja se sa 75 mg na dan).

Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) kontraindikovani su i treba ih prekinuti kod pacijenata koji ih već uzimaju, zbog toga što povećavaju rizik od mortaliteta, reinfarkta, hipertenzije, srčane insuficijencije i ruptur miokarda<sup>45</sup>.

#### Nitrogliceril (gliceril trinitrat)

Nitrogliceril (NTG) pokazuje povoljne hemodinamske efekte, uključujući dilataciju koronarnih arterija (posebno u regionu disrupcije plaka), perifernog arterijskog korita i venskih kapacitivnih sudova.

Pacijenti sa ishemijskim bolom u grudima treba da prime do 3 doze sublingvalnog (ili aerosola) nitroglicerina u intervalima od 3 do 5 minuta, do popuštanja bola ili do pojave niskog krvnog pritiska, koji ograničava njihovu dalju primenu. Topični nitrati su prihvatljiva alternativa kod pacijenata koji zahtevaju anti-anginoznu terapiju ali koji su hemodinamski stabilni i nemaju tekuće refrakterne ishemijske simptome. Parenteralne (i.v.) formulacije, pre nego dugodelujući oralni preparati, mogu se akutno primeniti da bi se omogućila titracija kod pacijenata sa jasnim AKS i tekućim bolom u grudima.

Kod pacijenata sa rekurentnom ishemijom, nitrati su indikovani u prvih 24 do 48 sati. Primena nitrata kod pacijenata sa hipotenzijom (sistolni KP <90mmHg ili  $\geq$ 30mmHg ispod bazičnog krvnog pritiska), ekstremne bradikardije (<50 otkucaja u minutu) ili tahikardije u odsustvu srčane insuficijencije (>100 otkucaja u minutu) i kao i kod pacijenata sa infarktom desne komore – kontraindikovana je.

Savetuje se oprez kod pacijenata sa poznatim STEMI inferiornog zida i tada treba snimiti desne odvođe EKG-a radi procene infarkta desne komore.

#### Analgezija

Lekari treba što pre da primene analgetike, kao što je intravenski morfin, kod bola/diskomfora u grudima koji ne reaguje na nitate. Morfin je prioritetni analgetik za paci-

jente sa STEMI. Ipak, analiza retrospektivnih registarskih podataka postavila je pitanje u vezi sa potencijalnim neželjenim efektima morfina kod pacijenata sa nestabilnom anginom/NSTEMI<sup>46</sup>. Kao rezultat toga, ACC/AHA radna grupa za nestabilnu anginu/NSTEMI redukovala je primenu morfina sa Klase I na Klasu IIa preporuka za navedenu populaciju pacijenata<sup>47</sup>.

#### Antikoagulantna terapija

Odmah po postavljanju dijagnoze STEMI treba primeniti nefrakcionisan ili frakcionisani (niskomolekularni) heparin ili nove selektivne inhibitore Xa (fondaprinuks) ili direktne inhibitore trombina i nastaviti ih najmanje 48 h do 8 dana. Za izbor leka, doze i način primene važno je poznavanje reperfuzione i druge terapije koja će biti primenjena, starosti i stanja bubrežne funkcije bolesnika.

### LEČENJE STEMI – OPŠTI PRINCIPI

Pacijenti sa STEMI obično imaju kompletnu okluziju epikardne koronarne arterije. Primarni cilj inicijalnog tretmana je rana reperfuziona terapija putem primene fibrinolitika (*farmakološka reperfuzija*) ili primarne perkutane koronarne intervencije (primarna PCI) (*mehanička reperfuzija*). Lekari treba da brzo identifikuju pacijente sa STEMI i da naprave brzi skrining u pogledu indikacija i kontraindikacija za fibrinolitiku terapiju i PCI. U sistemu nege za STEMI, prvi lekar koji pregleda pacijenta sa STEMI određuje dalje potrebe i strategiju u pogledu reperfuzione terapije (fibrinolitici ili primarna PCI).

#### FIBRINOLITIČKA TERAPIJA

Rana fibrinolitika terapija je dobro ustanovljen terapijski modalitet za pacijente sa STEMI koji se prezentuju tokom 12 sati od početka simptoma i u odsustvu kontraindikacija za njihovu primenu. Rana reperfuzija rezultuje kraćim vremenom do reperfuzije, redukovanim mortalitetom i većom povoljnošću. Redukcija mortaliteta za 47% zapažena je kada je fibrinolitika terapija data tokom *prvog sata* nakon početka simptoma<sup>48</sup>.

Glavne determinante spasavanja miokarda i dugoročne prognoze su kratko vreme do reperfuzije, kompletna i održavajuća prolaznost infarkt-odgovorne arterije sa normalnim (TIMI 3) protokom i normalna mikrovaskularna perfuzija.

U odsustvu kontraindikacija, fibrinolitika terapija se preporučuje za STEMI ukoliko od početka simptoma do kliničke prezentacije nije prošlo više od 12 sati a PCI nije dostupna tokom 90 minuta od prvog medicinskog kontakta. Pacijenti se procenjuju u pogledu rizika i povoljnosti kao i u pogledu apsolutnih i relativnih kontraindikacija za terapiju.

#### PREHOSPITALNA FIBRINOLIZA

Fibrinoliza predstavlja važnu reperfuzionu terapiju, posebno u uslovima kada primarna PCI ne može da se ponudi pacijentima sa STEMI u preporučenim vremenskim okvirima. Kliničke studije su pokazale povoljnost od započinjanja fibrinolize što je pre moguće nakon početka bola (diskomfora) u grudima ishemijskog tipa kod pacijenata sa potvrđenim STEMI ili novim ili pretpostavljeno novim blokom leve grane Hisovog snopa.

Nekoliko prospektivnih studija<sup>49,50</sup> dokumentovalo je



redukovano vreme do primene fibrinolitika i sniženi mortalitet kada su vanbolnički fibrinolitici primenjivani kod pacijenata sa STEMI.

Kada je fibrinoliza odabrana reperfuziona strategija, fibrinolitičko sredstvo treba započeti što je pre moguće, poželjno tokom 30 minuta od prvog medicinskog kontakta.

Preporuke za primenu fibrinolitičke terapije u STEMI<sup>51</sup>:

1. fibrinolitička terapija se preporučuje tokom 12 h od početka simptoma kod pacijenata bez kontraindikacija ukoliko se primarna PCI ne može izvesti od strane iskusnog tima tokom 120 min od PMK (Klasa I, Nivo dokaza A);

2. kod pacijenata koji se prezentuju rano (<2 h nakon početka simptoma) i sa velikim infarktom i malim rizikom za krvarenje, fibrinolizu treba razmotriti ukoliko je vreme od PMK do inflacije balona >90 min (Klasa IIb, Nivo dokaza B);

3. ukoliko je moguće, fibrinolizu treba započeti u prehospitalnim uslovima (Klasa IIb, Nivo dokaza A);

4. preporučuje se fibrin-specifično sredstvo (tenekteplaza, alteplaza, reteplaza) (prednost nad fibrin-nespecifičnim sredstvom) (Klasa I, Nivo dokaza B).

Fibrinolizu ne treba primenjivati ukoliko je EKG normalan ili ako postoji izolovana ST-depresija (mora se isključiti pravi posteriorni infarkt) ili kada postoji ST-elevacija bez prethodne anamneze o bolovima. Imperativ je skratiti sva moguća kašnjenja na utvrđenim tačkama do započinjanja reperfuzione terapije.

#### Doze i primena fibrinolitičkih sredstava<sup>52</sup>

**Streptokinaza:** 1,5 milion jedinica tokom 30-60 min i.v. (specifična kontraindikacija: prethodna streptokinaza ili anistreplaza). Ne postoji indikacija za rutinsku heparinizaciju posle primenjene streptokinaze, s obzirom da ne postoji jasna korist u pogledu smanjenja smrtnosti a postoji laki porast rizika od krvarenja;

**Alteplaza (tPA):** 15 mg i.v. bolus i posle toga dati 0.75 mg/kg tokom 30 min (do 50 mg) a zatim 0.5 mg/kg tokom 60 min i.v. (do 35 mg). Ukupna doza ne treba da pređe 100 mg, što treba da bude praćeno intravenskom primenom heparina tokom 24-48 h;

**Reteplaza (r-PA):** 10 jedinica + 10 jedinica i.v. bolus, datih odvojeno, u razmaku od 30 minuta

**Tenekteplaza (TNK-tPA):** dati jednokratni i.v. bolus tokom 10 sekundi, u dozi od 30 do 50 mg prema telesnoj težini (TT): 30 mg ukoliko je TT <60 kg; 35 mg ukoliko je TT 60 do <70 kg; 40 mg ukoliko je TT 70 do <80 kg; 45 mg ukoliko je TT 80 do <90 kg; 50 mg ukoliko je TT ≥90 kg. Maksimalna doza iznosi 50 mg; davanje TNK-tPA treba da bude praćeno intravenskom primenom heparina tokom 24-48 h.

Pacijenti sa STEMI koji se prezentuju kasnije u toku evolucije infarkta miokarda imaju najmanje šansi za povoljnosti od fibrinolitičke terapije. Zapravo, fibrinolitička terapija se generalno ne preporučuje pacijentima koji se prezentuju između 12 i 24 sata nakon početka simptoma, zasnovano na rezultatima studija LATE i EMERAS<sup>53,54</sup> osim ukoliko ne postoji kontinuirani ishemijski bol sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta. Fibrinolitička terapija ne

treba da se primenjuje pacijentima koji se prezentuju nakon 24 sata od početka simptoma.

#### Kontraindikacije za fibrinolizu

Lekari koji primenjuju fibrinolitičku terapiju moraju da budu svesni indikacija, kontraindikacija, povoljnosti i rizika primene (najznačajnije su hemoragijske komplikacije – intrakranijalne, gastrointestinalne, perikardne i retroperitonealne), tako da su u stanju da odmere krajnju kliničku povoljnost za svakog pacijenta (tabela 5).

Tabela 5. Kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju<sup>55</sup>

#### Apsolutne kontraindikacije:

- prethodna intrakranijalna hemoragija ili šlog nepoznatog porekla u bilo koje vreme
- ishemijski šlog u prethodnih 6 meseci
- oštećenje centralnog nervnog sistema ili neoplazma ili atrioventrikularna malformacija
- skorašnja velika trauma/hirurgija/povreda glave (tokom prethodne 3 sedmice)
- gastrointestinalno krvarenje tokom proteklog meseca
- poznati poremećaj krvarenja (isključujući menstrualni ciklus)
- disekcija aorte
- nekompresibilna pukciona mesta u protekla 24 h (npr. biopsija jetre, lumbalna punkcija)

#### Relativne kontraindikacije:

- tranzitorni ishemijski atak u prethodnih 6 meseci
- oralna antikoagulantna terapija
- trudnoća ili tokom 1 sedmice od porođaja
- refrakturna hipertenzija (sistolni krvni pritisak >180 mmHg i/ili dijastolni krvni pritisak >110 mmHg)
- uznapredovala bolest jetre
- infektivni endokarditis
- aktivni peptički ulkus
- prolongirana ili traumatska resuscitacija

#### PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

Koronarna angioplastika sa ili bez plasiranja stenta je *tretman izbora* u lečenju STEMI kada se može efikasno izvesti sa vremenom *od vrata do balona* <90 minuta i od strane iskusnog izvođača (koji izvodi >200 PCI godišnje, od kojih je najmanje 36 primarnih PCI za STEMI)<sup>56</sup>.

Primarna PCI takođe se može ponuditi pacijentima koji se prezentuju u centrima bez PCI, kada se promptni transfer može organizovati i dovesti do efikasnog vremena *od prvog medicinskog kontakta do balona* <90 minuta, što je i sistemski cilj.

Približno 50% pacijenata sa STEMI ima značajnu višesudovnu bolest. *Tokom inicijalne intervencije treba tretirati samo arteriju (leziju) odgovornu za infarkt.* Ne postoji savremena evidencija koja podržava urgentnu (neodložno hitnu) intervenciju na lezijama koje nisu odgovorne za infarkt.

#### Indikacije za primarnu PCI<sup>57</sup>

Primarna PCI je indicovana kod svih pacijenata sa bolom u grudima i ST-elevacijom ili novonastalim blokom leve grane, koji ispunjavaju primarne kriterijume za perkutanu koronarnu intervenciju (uporediti sa indikacijama za fibrinolizu):

- primarna PCI je preporučena reperfuziona terapija umesto fibrinolize ukoliko je uzvodi iskusan tim tokom 120 minuta od PMK (Klasa I, Nivo dokaza A);
- primarna PCI je indicovana kod pacijenata sa teškom akutnom srčanom insuficijencijom ili kardiogenim šokom, osim ukoliko je očekivano kašnjenje za PCI ekscesivno i pacijent se prezentuje rano nakon početka simptoma (Klasa I, Nivo dokaza B).

Generalno, pacijenti kod kojih je fibrinoliza kontraindikovana treba da budu tretirani primarnom PCI. Slučajevi u kojih postoji veliki rizik od krvarenja moraju se tretirati individualno. Svi navedeni uslovi važe kada je služba za izvođenje perkutanih koronarnih intervencija dostupna.

Ishodi intervencija zavise od iskustva operatera i centra ali podaci iz velikih randomizovanih studija pokazuju *superiorne* ishode kod pacijenata sa STEMI koji su tretirani primarnom PCI u poređenju sa fibrinolizom. Postoji i znatno kratkoročno, kao i dugoročno smanjenje smrtnosti i velikih kardijalnih događaja (smrti, nefatalnih reinfarkta i nefatalnog šloga) kod pacijenata sa STEMI tretiranih primarnom PCI. Pacijenti sa primarnom PCI imaju i ukupno bolju funkciju levog ventrikula, veću učestalost prolaznosti krvnog suda i manje rekurentne miokardne ishemije.

#### Spasilačka (rescue) PCI

Kao dodatak fibrinolitičkoj terapiji, PCI (*spasilačka PCI*) treba primeniti kod pacijenata sa perzistentnim simptomima posle primenjene fibrinolize i neuspele reperfuzije ili kod pacijenata kod kojih se razvio kardiogeni šok. Preporučuje se da se kod svih bolesnika kod kojih nije došlo do smirivanja kliničke slike posle primenjene fibrinolize (tekući simptomi i tekuća ST-elevacija sa simptomima ili bez simptoma) razmotri hitna koronarografija i revaskularizacija miokarda.

Spasilačka PCI se preduzima tokom 12 h od fibrinolize, kada postoji očigledni neuspeh reperfuzije u području infarkt-odgovorne arterije. Pretpostavka za uspešnu reperfuziju je da je došlo do pada >50% u elevaciji ST-segmenta ili do novonastalog idioventrikularnog ritma.

#### PCI nakon reanimacije kardijak aresta

Svake godine u SAD, 236 000 do 325 000 pacijenata doživi vanbolnički kardijak arest i prognoza je generalno loša, sa srednjim preživljavanjem do otpusta od samo 8,4%<sup>58</sup>.

Za pacijente sa vanbolničkim kardijak arestom usled VF u uslovima STEMI preporučuje se hitna koronarna angiografija sa promptnom rekanalizacijom infarkt-odgovorne arterije. Primarna PCI je primenljiva i kod osoba sa NSTEMI, kod kojih hitna revaskularizacija može rezultovati hemodinamskom i električnom stabilnošću. Primarna PCI nakon reanimacije kod osoba sa kardijak arestom, pretpostavljeno ishemijske kardijalne etiologije, može biti opravdana, čak i u odsustvu jasno definisanog STEMI. Za razliku od PCI, randomizovane kontrolisane studije akutne

reperfuzione terapije primenom fibrinolitičke terapije izvođene su kod osoba sa vanbolničkim kardijak arestom bez povoljnog ishoda<sup>59</sup>.

#### PREPORUKE ZA CABG KOD PACIJENATA SA STEMI

Broj pacijenata koji zahtevaju CABG u akutnoj fazi STEMI je mali, ali CABG može biti indicovan kod pacijenata sa anatomijom koronarnih arterija koja je nepodesna za izvođenje PCI a koji imaju otvorenu infarkt-odgovornu arteriju, pošto otvorenost ove arterije omogućuje vreme za transfer do hirurškog tima.

#### Preporuke za CABG u STEMI<sup>60</sup>:

##### Klasa I

1. Urgentni CABG indicovan je kod pacijenata sa STEMI i sa koronarnom anatomijom koja nije podesna za izvođenje PCI i kod kojih postoji tekuća ili rekurentna ishemija, kardiogeni šok, teška srčana insuficijencija ili druge visokorizične kliničke manifestacije (Nivo dokaza B)
2. CABG se preporučuje pacijentima sa STEMI u vreme operativne popravke mehaničkih defekata (Nivo dokaza B)

##### Klasa IIa

3. primena mehaničke cirkulatorne podrške opravdana je kod pacijenata sa STEMI koji su hemodinamski nestabilni i zahtevaju urgentni CABG (Nivo dokaza C)

##### Klasa IIb

4. urgentan (neodložno hitan) CABG tokom 6 sati od početka simptoma može se razmotriti kod pacijenata sa STEMI koji nisu u kardiogenom šoku i koji nisu kandidati za PCI ili fibrinolitičku terapiju (Nivo dokaza C).

#### LEČENJE NSTEME-AKS (NESTABILNE ANGINE I NSTEMI) - OPŠTI PRINCIPI

NSTEME-AKS obuhvata heterogeni spektar pacijenata sa različitim nivoima rizika u pogledu nastanka smrti, infarkta miokarda ili rekurentnog infarkta miokarda. Za svakog pacijenta lekar mora da donese individualnu odluku, uzimajući u obzir istoriju pacijenta (komorbiditete, starost i sl.), kliničko stanje, nalaze tokom inicijalne procene pri prvom kontaktu i dostupne farmakološke i nefarmakološke terapijske opcije.

Terapijske strategije za nestabilnu anginu/NSTEMI uključuju antianginoznu (antiishemijsku), antiagregacionu (antitrombocitnu) i antikoagulantnu (primenu antitrombina) terapiju i (eventualno) revaskularizacionu terapiju i zasnovane su na kliničkom stanju i stratifikaciji rizika.

*Fibrinoliza je kontraindikovana u ovoj heterogenoj grupi pacijenata i može biti i štetna; invazivna strategija je indikovana kod pacijenata sa pozitivnim biomarkerima ili nestabilnom kliničkom slikom.*

Savremene evropske preporuke predlažu 5 osnovnih koraka u lečenju pacijenata sa NSTEME-AKS<sup>61</sup>:

#### Prvi korak: Inicijalna evaluacija

Inicijalni korak kod pacijenta sa suspektim NSTEME-

AKS je postavljanje radne dijagnoze koja će omogućiti izbor adekvatne terapijske strategije. Na osnovu karakteristika bola u grudima, procene verovatnoće prisustva koronarne bolesti (npr. faktori rizika, prethodni infarkt miokarda, CABG, PCI) i EKG-a (devijacija ST-segmenta, promene T talasa) tokom 10 minuta od prvog medicinskog kontakta postavlja se radna dijagnoza: STEMI, NSTEMI ili malo verovatan AKS.

### Drugi korak: potvrda dijagnoze i procena rizika

Nakon što se pacijent svrsta u grupu NSTEMI, treba započeti i.v. ili oralnu antitrombotsku terapiju:

- aspirin - inicijalna doza 150-300 mg praćena sa 75-100 mg na dan; i.v. aplikacija – ukoliko je dostupna;
- inhibitor P2Y12 - doza opterećenja tikagrelora 180 mg praćena sa 90 mg dva puta na dan ili klopidogrela 300 mg praćena sa 75 mg na dan (prasugrel se ne pominje zato što nije odobren kao medikamentna terapija pre invazivne strategije ali se može dati nakon angiografije kada je koronarna anatomija poznata);
- antikoagulantna terapija (izbor različite terapijske opcije zavisi od strategije: fondaparinuks 2,5mg na dan supkutano; enoksaparin 1 mg/kg dva puta na dan supkutano; nefrakcionisani heparin i.v. bolus 60-70 jedinica/kg – maksimalno do 5000 jedinica, praćen infuzijom 12-15 jedinica/kg/h (maksimalno 1000 jedinica/h) i titriran prema aPTT- da bude 1,5-2 puta duže u odnosu na kontrolu; bivalairudin je indikovano kod pacijenata sa planiranom invazivnom strategijom)
- oralni beta-blokator (ukoliko je pacijent tahikardan ili hipertenzivan i bez znakova srčane insuficijencije).

Kod ovih pacijenata prati se odgovor na antianginozni tretman, rutinski se određuju biohemijske analize, posebno troponini (pri prezentaciji i nakon 6-9 h) kao i drugi markeri zavisno od radne dijagnoze (npr. D-dimeri, BNP, NT-proBNP), ponavljani ili kontinuirani monitoring ST-segmenta; vrši se procena skora rizika (GRACE skor), ehokardiografija i procena rizika od krvarenja (CRUSADE skor) kao i opciona slikanja, npr. rtg snimak grudnog koša, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca ili nuklearna snimanja u slučaju potrebe diferencijalne dijagnoze (npr. disekcija aorte, plućna embolija i sl.).

### Treći korak: invazivna strategija

Pokazalo se da kateterizacija srca praćena revaskularizacijom prevenira rekurentnu ishemiju i/ili poboljšava kratkoročne i dugoročne ishode. Identifikovano je nekoliko faktora rizika (elevacija troponina, dijabetes, depresija ST-segmenta, renalna insuficijencija itd.) koji mogu predvideti dugoročnu povoljnost od invazivne strategije. Zavisno od akutnosti rizika, može se odrediti vremenski period za sprovođenje angiografije, u 4 kategorije:

- *urgentno invazivna strategija* (<120 min) – za pacijente na veoma visokom riziku; GP IIb/IIIa inhibitori (eptifibatid ili tirofiban) se mogu razmotriti kod ovih pacijenata da se premosti vreme do kateterizacije;
- *rano invazivna strategija* (<24 h od PMK) – visokorizični pacijenti, identifikovani na osnovu GRACE skora rizika >140, treba da se upute na invazivnu procenu tokom 24 h

- *invazivna strategija* (<72 h od PMK) – kod pacijenata sa manje akutnim rizikom i bez rekurentnih simptoma angiografija se može izvesti unutar 72 h;
- *primarno konzervativna strategija* – pacijenti na niskom riziku (bez rekurentnog bola u grudima, bez znakova srčane insuficijencije, bez poremećaja na inicijalnom ili naknadnom EKG-u i bez indusibilne ishemije) ne šalju se rutinski na ranu invazivnu evaluaciju

### Četvrti korak – modaliteti revaskularizacije

Preporuke za izbor modaliteta revaskularizacije (PCI ili CABG) kod pacijenata sa NSTEMI slične su onim za elektivne revaskularizacione procedure.

Antikoagulantnu terapiju ne treba menjati tokom PCI. Kod pacijenata koji su imali pretretman fondaparinuksom, nefrakcionisani heparin mora se dodati pre PCI. GP IIb/IIIa inhibitore treba razmotriti ukoliko su troponini povišeni ili ukoliko na angiografiji postoji tromb. Ukoliko se planira CABG, treba obsustaviti P2Y12 inhibitore i odložiti hiruriju samo ukoliko to dozvoljavaju kliničko stanje i angiografski nalaz.

### Peti korak – otpust iz bolnice i lečenje nakon otpusta

Iako se najveći broj neželjenih događaja u NSTEMI javlja u ranoj fazi, rizik od infarkta miokarda i smrti ostaje povišen tokom narednih nekoliko meseci. Pacijenti sa NSTEMI treba da budu hospitalizovani najmanje 24 h nakon uspešnog stentiranja *culprit* lezije. Potrebna je intenzivna modifikacija faktora rizika i promena životnog stila kod svih pacijenata nakon dijagnoze NSTEMI.

Sprovođenje programa kardijalne rehabilitacije nakon otpusta može poboljšati pridržavanje medikamentnog režima od strane pacijenata.

### PREPORUKE ZA CABG KOD PACIJENATA SA NSTEMI

Proporcija pacijenata sa NSTEMI koji se upućuju na koronarnu bajpas hiruriju je oko 10%<sup>62</sup>. Povoljnost od PCI kod pacijenata sa NSTEMI povezana je sa njenom ranom primenom, slično, povoljnost od CABG najveća je kada se pacijent operiše nakon nekoliko dana, uz prethodnu medikamentnu stabilizaciju, zavisno od postojećeg individualnog rizika. Kako ne postoje randomizovane studije koje su poredile ranu sa odloženom strategijom primene CABG, postoji generalni konsenzus da se čeka 48-72 h kod pacijenata kod kojih je urađena PCI *culprit* lezije i koji imaju dodatnu tešku koronarnu bolest. U analizi velike baze podataka neselektovanih pacijenata primljenih zbog AKS, izvođenje ranog CABG, čak i kod visokorizičnih pacijenata, bilo je udruženo sa veoma niskim intrahospitalnim mortalitetom<sup>63</sup>.

U CRUSADE i ACTION (*Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network*) registrima pacijenata sa NSTEMI, analize su pokazale da nije bilo razlika u ishodima kod pacijenata koji su bili podvrgnuti ranoj (<=48 h) ili intrahospitalnoj kasnoj (>48 h) hiruriji, iako je CABG češće bio odložen kod pacijenata višeg rizika, ukazujući da vremenski period do operacije može biti određen na odgovarajući način, uz multidisciplinarnu kliničku procenu<sup>64</sup>.

Imajući u vidu navedeno, kod pacijenata koji su selektovani za CABG, vreme do operacije treba odrediti individualnim pristupom, zavisno od simptoma, hemodinamskog statusa, koronarne anatomije i indusibilne ishemije ili merenja rezerve protoka. *Kada postoji tekuća ili rekurentna ishemija, ventrikularne aritmije ili hemodinamska nestabilnost, CABG treba izvesti neodložno hitno.* Hirurgija treba da se izvede tokom iste hospitalizacije kod pacijenata sa *left-main* ili trosudovnom koronarnom bolešću koja zahvata proksimalnu prednju silaznu granu leve arterije. Pri donošenju odluke o operaciji važno je razmotriti i rizik od krvarećih komplikacija, kada je pacijent prethodno bio tretiran agresivnom antitrombocitnom terapijom. Ukoliko pacijent zahteva neodložno hitnu hirurgiju pre perioda oporavka funkcije trombocita od prethodne dvostruke ili trostruke antitrombocitne terapije, može se razmotriti primena off-pump CABG ili tehnika za spasavanje krvi kao i transfuzije trombocita, radi minimiziranja rizika od krvarećih komplikacija.

### DOPUNSKA TERAPIJA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU

#### Aspirin

Nakon AKS svi pacijenti treba da budu na dugoročnoj terapiji aspirinom. Doza od 75-150 mg aspirina na dan preporučuje se kod pacijenata sa AKS.

#### Klopidogrel

Klopidogrel je oralni tienopiridinski prolek koji ireverzibilno inhibiše adenzin-difosfatne (P2Y12) receptore na trombocitima, dovodeći do redukcije trombocitne agregacije različitim mehanizmima u odnosu na aspirin. Još od publikovanja *AHA Vodiča 2005*, objavljeno je nekoliko važnih studija sa klopidogrelom, koje su dokumentovale njegovu efikasnost kod pacijenata sa NSTEMI i STEMI (STEMI indikovano za primarnu PCI, STEMI indikovano za fibrinolitičku terapiju, kao i bolesnici sa STEMI koji će dobiti klasičnu terapiju bez reperfuzije)<sup>65</sup>.

Klopidogrel se daje svim bolesnicima sa STEMI što pre je moguće, istovremeno uz primenu aspirina. U pripremi sa primarnu PCI daje se prva doza (doza opterećenja) klopidogrela od 600 mg; u pripremi za fibrinolitičku terapiju kod pacijenata <75 godina preporučena udarna doza klopidogrela je 300 mg praćena sa 75mg na dan a kod pacijenata >75 godina primenjuje se prva doza od 75 mg; bolesnici sa STEMI koji nisu kandidati za reperfuzionu terapiju dobijaju prvu dozu klopidogrela od 75 mg. Klopidogrel se može dati, umesto aspirina, u udarnoj dozi od 300 mg pacijentima sa suspektim AKS a koji imaju dokazanu alergiju ili gastrointestinalnu intoleranciju na aspirin.

Optimalno trajanje terapije klopidogrelom nije u potpunosti definisano i potrebno je prilagoditi ga individualnom bolesniku. Kod pacijenata sa NSTEMI-AKS preporučuje se nastavak terapije klopidogrelom najmanje 3 meseca. Kod pacijenata sa STEMI terapija klopidogrelom 75 mg na dan (u nastavku na dugoročnu primenu aspirina) treba da bude najmanje godinu dana kao i kod pacijenata kod kojih je urađena PCI.

#### Prasugrel

Prasugrel je oralni tienopiridinski prolek koji se ireverzibilno vezuje za ADP (P2Y12) receptore i inhibiše agregaciju trombocita. Primenjen u AKS može da redukuje kombinovane događaje (kardiovaskularni mortalitet, nefatalni infarkt i nefatalni šlog); bez povoljnosti je u pogledu mortaliteta u poređenju sa klopidogrelom i dovodi do porasta velikih krvarenja (u poređenju sa klopidogrelom) kada se primenjuje nakon angiografije kod pacijenata sa NSTEMI koji idu na PCI.

Doza opterećenja prasugrela u AKS je 60 mg na dan i nastavlja se sa dozom od 10 mg na dan. Ne postoje direktni dokazi za primenu prasugrela na urgentnim odeljenjima ili u prehospitarnim uslovima. Prasugrel se ne preporučuje kod pacijenata sa STEMI lečenih primenom fibrinolitike ili kod pacijenata sa NSTEMI pre angiografije.

#### Tikagrelor

Tikagrelor je antagonist trombocitnih ADP receptora i pokazuje reverzibilni antitrombocitni efekat. Doza opterećenja je 180 mg, praćeno sa 90 mg dva puta na dan.

#### Glikoproteinski IIb/IIIa inhibitori

Trombocitni glikoproteinski IIb/IIIa receptori finalni su deo zajedničkog puta trombocitne agregacije. Monoklonsko receptorno antitelo abciximab blokira ireverzibilno ove receptore dok sintetske supstance eptifibatid i tirofiban reverzibilno menjaju aktivnost ovih receptora.

NSTEMI-AKS. - Učestalost smrti i rekurentne ishemije redukovana je kada se glikoproteinski IIb/IIIa inhibitori dodaju standardnoj terapiji, uključujući aspirin i heparin, kod visokorizičnih pacijenata sa nestabilnom anginom i NSTEMI tretiranih primenom PCI. Visokorizične manifestacije kod ovih bolesnika uključuju perzistentni bol, hemodinamsku nestabilnost, aritmije, dijabetes, akutne ili dinamske EKG promene i bilo koji porast kardijalnih troponina. Ukoliko se ne planira revaskularizaciona terapija, tirofiban i eptifibatid mogu se dati visokorizičnim pacijentima sa nestabilnom anginom ili NSTEMI, zajedno sa aspirinom i niskomolekulranim heparinom. Ne treba davati abciximab ukoliko se ne planira PCI.

STEMI. –glikoproteinski IIb/IIIa inhibitori u kombinaciji sa smanjenom dozom fibrinolitika ne smanjuju smrtnost pacijenata sa STEMI a povećavaju rizik od krvarenja kod pacijenata >75 godina, zbog čega se ova kombinacija ne preporučuje. Abciximab smanjuje mortalitet kada se daje pacijentima sa STEMI kod kojih se planira PCI ali nije od koristi kod pacijenata kod kojih se ne primeni PCI. Prehospitarna primena abciximaba može da poboljša otvorenost infarkt-odgovorne arterije kada se u nastavku uradi PCI.

Abciximab se primenjuje pre početka PCI u dozi od 0,25 mg/kg i.v. bolus a zatim se nastavlja kao i.v. infuzija 0,125 µg/kg/min (max 10 µg/min za 12 h). Tirofiban se primenjuje i.v. u dozi od 0,4 µg/kg/min u toku 30 minuta a zatim i.v. infuzija u dozi od 0,1 µg/kg/min u toku narednih 12-24 h.

#### HEPARIN

Heparin je indirektni inhibitor trombina koji je široko korišćen u AKS. U kombinaciji sa aspirinom primenjuje se kao dodatak fibrinolitičkoj terapiji ili PCI u STEMI ili kao važan deo tretmana NSTEMI-AKS ili STEMI. Nefrakcionisani heparin ima nekoliko nedostataka, uključujući: (1) potrebu

za intravenskom primenom; (2) potrebu za čestim monitoringom aktivisanog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT); (3) nepredvidiv antikoagulantni odgovor individualnog pacijenta i (4) heparin takođe može stimulisati i aktivaciju trombocita, uzrokujući trombocitopeniju. Zbog navedenih ograničenja heparina, razvijeni su noviji preparati niskomolekularnih heparina.

Niskomolekularni heparin ima mnogo predvidiviji antikoagulantni efekat, sa nižom učestalošću trombocitopenije. Može da se primenjuje supkutano, u dozama prilagođenim telesnoj težini i ne zahteva laboratorijski monitoring. Niskomolekularni heparin se može akumulirati kod pacijenata sa poremećenom renalnom funkcijom.

#### **Nefrakcionisani heparin nasuprot niskomolekularnom heparinu u nestabilnoj angini/NSTEMI**

U poređenju sa nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularni heparin (enoxaparin) redukuje kombinovane kardijalne događaje – smrtni ishod, infarkt miokarda i potrebu za urgentnom revaskularizacijom, ukoliko se primeni tokom prvih 24-36 h od početka simptoma nestabilne angine ili NSTEMI. Iako niskomolekularni heparin povećava učestalost minornih krvarenja, u poređenju sa nefrakcionisanim heparinom učestalost izbiljnih krvarenja nije povećana. Rani tretman niskomolekularnim heparinom uobičajen je terapijski izbor za pacijente sa nestabilnom anginom ili NSTEMI u nastavku terapije aspirinom, kada se planira neinterventna strategija. Potrebno je razmotriti nefrakcionisani heparin ukoliko se reperfuizija planira u prvih 24-36 h od pojave simptoma. Optimalne ciljne vrednosti aPTT du 50-70 sec. Potrebno je izbegavati naizmeničnu primenu nefrakcionisanog i niskomolekularnog heparina zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja.

#### **Nefrakcionisani heparin nasuprot niskomolekularnom heparinu u STEMI**

Randomizovane kliničke studije<sup>66,67,68</sup> kao i meta-analize<sup>69,70</sup> dokumentovale su slične ili poboljšane kombinovane ishode (smrt, infarkt miokarda i/ili rekurentna angina ili rekurentna ishemijska ili revaskularizacija) kada je enoksaparin primenjivan umesto nefrakcionisanog heparina pacijentima sa STEMI koji su išli na fibrinolizu. Ovo se mora uravnotežiti naspram porasta intrakranijalne hemoragije kod pacijenata >75 godina, koji su primili enoksaparin, što je dokumentovano u jednoj od ovih randomizovanih kontrolisanih studija<sup>71</sup>.

Jedna randomizovana klinička studija<sup>72</sup> pokazala je superiornost u kliničkim ishodima kada je fondaparinux upoređivan sa nefrakcionisanim heparinom kod pacijenata sa fibrinolizom. Postoji nepotpuna evidencija koja bi obezbedila preporuke za primenu bivalirudina, nadroparina, reviparina ili parnaparina kod pacijenata sa STEMI koji idu na fibrinolizu.

Kod pacijenata sa STEMI kod kojih je primenjivana savremena PCI (tj. dodatna široka primena glikoproteinskih IIb/IIIa inhibitora i tienopiridina) enoksaparin se može razmotriti kao sigurna i efikasna alternativa nefrakcionisanom heparinu. Fondaparinux se može razmotriti kao alternativa nefrakcionisanom heparinu, ipak, postoji povišen rizik od

kateterskih tromba pri primeni samo fondaparinuksa. Dodatni nefrakcionisani heparin (50 do 100 jedinica/kg bolus) može pomoći da se izbegne ova komplikacija, ali primena ova dva sredstva se ne preporučuje nad primenom samo nefrakcionisanog heparina. Za fondaparinux i enoksaparin potrebno je prilagoditi dozu kod pacijenata sa renalnim oštećenjem. Bivalirudin se može razmotriti kao alternativna nefrakcionisanom heparinu i GP IIb/IIIa inhibitorima.

#### **Enoxaparin (niskomolekularni heparin)**

U STEMI, kod pacijenata <75 godina, inicijalna doza enoksaparina je 0,3mg/kg i.v. bolus praćena sa 1 mg/kg s.c. svakih 12 sati (prva s.c. doza kratko nakon i.v. bolusa). Pacijenti ≥75 godina mogu se tretirati sa 0,75 mg/kg s.c. enoksaparina svakih 12 sati bez inicijalnog i.v. bolusa. Pacijentima sa oštećenom renalnom funkcijom (klirens kreatinina <30 ml/min) može se dati 1 mg/kg enoksaparina s.c. jednom dnevno. Pacijenti sa već poznatim oštećenjem renalne funkcije mogu alternativno da se leče primenom nefrakcionisanog heparina.

U prevenciji ishemijskih komplikacija u nestabilnoj angini/NSTEMI enoksaparin se primenjuje u dozi od 1 mg/kg s.c. na 12 h.

#### **Fondaparinux**

Fondaparinux je sintetski pentasaharid, koji selektivno inhibiše faktor Xa posredstvom antitrombina. Primena kod pacijenata sa primarnom PCI udružena je sa nesignifikantnim povećanjem reinfarkta i smrti tokom 30 dana kao i sa trombozom katetera. Ovo su razlozi da se fondaparinux ne preporučuje u lečenju pacijenata sa STEMI i primarnom PCI. Preporučuje se kod bolesnika sa STEMI sa primenom fibrinolize kao i kod bolesnika kod kojih nije primenjena reperfuziona terapija, u dozi od 2,5mg i.v. bolus praćen sa 2,5 mg s.c. na dan, do 8 dana ili do otpusta iz bolnice.

#### **Bivalirudin**

Bivalirudin je direktni inhibitor trombina, sintetski je polipeptid i analog hirudina. Ima pouzdan antikoagulantni efekata i posebno je efikasan u lečenju heparinom indukovane trombocitopenije (HIT tip II). Kod bolesnika kod kojih se planira primarna PCI daje se u dozi 0,75 mg/kg i.v. bolus i nastavlja i.v. infuzijom od 1,75 mg/kg/h – do 4 h nakon procedure. Nakon isteka infuzije, redukovana i.v. infuziona doza od 0,25 mg/kg/h može se nastaviti u narednih 4-12 h ukoliko je klinički nepoškodno.

#### **Blokatori -adrenergičkih receptora (beta blokatori)**

Postoje kontroverze u vezi sa primenom blokatora β-adrenergičkih receptora u uslovima AKS. Nekoliko studija pokazalo je redukovani mortalitet<sup>73</sup> i smanjenje veličine infarkta<sup>74,75,76</sup> sa ranom i.v. primenom beta blokatora. Rana primena beta blokatora može pomoći u prevenciji opasnih aritmija<sup>77,78</sup> i redukciji reinfarkta ali postoji povećana incidencija kardiogenog šoka.

Skorašnji dokazi pokazuju da nema posebnih povoljnosti od i.v. primene beta blokatora u AKS, bilo u pogledu mortaliteta, veličine infarkta, prevencije aritmija ili reinfarkt<sup>77</sup>.

Važno je i da nijedan od objavljenih radova nije pokazao da su beta blokatori prouzrokovali ireverzibilnu štetu kada

su primenjivani rano u razvoju suspektog AKS. Savremeni ACC/AHA Vodiči preporučuju da se beta blokatori započnu oralno tokom prva 24 sata nakon hospitalizacije pacijenta sa AKS<sup>79,80</sup>.

Kontraindikacije za beta blokatore su umerena do teška insuficijencija leve komore i plućni edem, bradikardija (<60/min), hipotenzija (sistolni KP <100 mmHg), znaci loše periferne perfuzije, drugostepeni ili trećestepeni AV blok ili reaktivna (opstruktivna) bolest disajnih puteva. Beta blokatori se daju nezavisno od potrebe za ranom revaskularizacijom terapijom.

### **Blokatori kalcijumskih kanala**

Postoji malo dokaza da se blokatori kalcijumskih kanala mogu bezbedno primeniti kao alternativna ili dodatna terapija beta blokatorima, kada su ovi poslednji kontraindikovani ili kada je postignuta njihova maksimalna doza.

Nije se pokazalo da blokatori kalcijumskih kanala redukuju mortalitet nakon akutnog IM a kod izvesnog broja pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima postoje podaci koji ukazuju da mogu biti i štetni. Beta blokatori su primenjivani mnogo šire, imaju sigurniji profil i adekvatniji su izbor za pacijente sa akutnim infarktom u poređenju sa blokatorima kalcijumskih kanala.

### **ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)**

Oralni ACE inhibitori smanjuju smrtnost kada se daju pacijentima sa akutnim infarktom miokarda, sa ranom reperfuzijom terapijom ili bez nje<sup>81</sup>.

Povoljni efekti najizraženiji su kod pacijenata sa anteriornim infarktom, plućnom kongestijom ili ejekcionom frakcijom <40%.

Primena oralnih ACE inhibitora preporučuje se tokom prva 24 sata nakon početka simptoma kod pacijenata sa STEMI i sa plućnom kongestijom ili ejekcionom frakcijom leve komore <40%, u odsustvu hipotenzije (sistolni KP <100 mm Hg ili  $\geq 30$  mm Hg ispod bazične vrednosti). Terapija oralnim ACE inhibitorima takođe može da bude korisna i kod svih drugih pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i sa ili bez rane reperfuzije terapije. Kod pacijenata sa intolerancijom na ACE inhibitore, ARB su utvrđena alternativa.

Intravenska primena ACE inhibitora kontraindikovana je u prva 24 sata zbog rizika od hipotenzije i dokazanog trenda prema povećanoj smrtnosti.

### **Antagonisti aldosterona**

Kod pacijenata sa akutnom infarktom miokarda komplikovanim disfunkcijom levog ventrikula (ejekciona frakcija <40%) i prisutnim kliničkim znacima srčane insuficijencije ili dijabetes melitusom, potrebno je započeti dugoročnu terapiju eplerenonom peroralno, u dozi od 25-50 mg (voditi računa da je klirens kreatinina >30 ml/min a serumski kalijum <5 mmol/L).

### **Inhibitori HMG koenzim A reduktaze (Statini)**

Mnoštvo studija dokumentovalo je postojanu redukciju indikatora inflamacije i kardijalnih događaja kao što su reinfarkt, rekurentna angina i aritmije, kada su statini primenjivani tokom nekoliko dana nakon početka AKS<sup>82,83,84</sup>.

Correia LC, Sposito AC, Lima JC, Magalhaes LP, Passos LC, Rocha MS, D'Oliveira A, Esteves JP. Anti-inflammatory effect of atorvastatin

(80 mg) in unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardia infarction. Am J Cardiol. 2003;92:298-301

Pokazalo se da je pretretman atorvastatinom 80mg 12 sati pre i dodatnih 40mg neposredno pre PCI u NSTEMI ili dokumentovanoj ishemiji, značajno snizio 30-dnevne kombinovane događaje (smrt, infarkt miokarda i neplanirana revaskularizacija) u poređenju sa placebom u prospektivnoj randomizovanoj studiji<sup>85</sup>.

Intenzivni (ciljne vrednosti LDL optimalno <70 mg/dL) tretman statinima treba započeti unutar prva 24 sata nakon početka AKS (tj. odmah nakon hospitalnog prijema) kod svih pacijenata koji se prezentuju pod bilo kojom kliničkom slikom AKS, osim u slučaju striktnih kontraindikacija (odnosno dokazane intolerancije). Ukoliko su pacijenti već na terapiji statinima, treba nastaviti tu terapiju.

### **Antiaritmici**

Nezavisno od primene beta blokatora, kao što je već preporučeno, ne postoje podaci koji podržavaju primenu antiaritmijske profilakse posle AKS.

### **Glukoza-Insulin-Kalijum**

Iako se u početku smatralo da terapija glikoza-insulin-kalijum (GIK) redukuje šansu za smrtni ishod tokom AIM putem nekoliko mehanizama, skorašnje kliničke studije nalaze da GIK nije pokazao nikakvu povoljnost u STEMI<sup>86,87</sup>.

## Abstract

Worldwide, coronary artery disease (CAD) is the single most frequent cause of death. Distinguishing patients with acute coronary syndromes (ACS) within the very large proportion with suspected cardiac pain are a diagnostic challenge, especially in individuals without clear symptoms or electrocardiographic features. The leading symptom that initiates the diagnostic and therapeutic cascade is chest pain, but the classification of patients is based on the electrocardiogram (ECG). Two categories of patients may be encountered: 1. Patients with acute chest pain and persistent (>20 min) ST-segment elevation. This is termed ST-elevation ACS (STE-ACS) and generally reflects an acute total coronary occlusion. Most of these patients will ultimately develop an ST-elevation MI (STEMI). The therapeutic objective is to achieve rapid, complete, and sustained reperfusion by primary angioplasty or fibrinolytic therapy.

2. Patients with acute chest pain but without persistent ST-segment elevation. These patients have rather persistent or transient ST-segment depression or T-wave inversion, flat T waves, pseudo-normalization of T waves, or no ECG changes at presentation. The initial strategy in these patients is to alleviate ischaemia and symptoms, to monitor the patient with serial ECGs, and to repeat measurements of markers of myocardial necrosis. At presentation, the working diagnosis of non-ST-elevation ACS (NSTEMI-ACS), based on the measurement of troponins, will be further qualified as non-ST-elevation MI (NSTEMI) or unstable angina .

Atherosclerotic plaque rupture or erosion, with differing degrees of superimposed thrombosis and distal embolization, resulting in myocardial underperfusion, form the basic pathophysiological substrate and mechanisms in most conditions of ACS. For patients with the clinical presentation of STEMI within 12 h of symptom onset early mechanical (PCI) or pharmacological reperfusion should be performed as early as possible. For every NSTEMI-ACS patient, the physician must make an individual decision, taking into account the patient's history (co-morbid illnesses, age, etc.), his/her clinical condition, findings during the initial assessment on first contact, risk assessment and the available pharmacological and non-pharmacological treatment options (invasive strategy in high risk categories, and revascularization modalities).

Still, mortality of ACS patients remains substantial (but with higher mortality rates in higher-risk patients) despite modern therapy, which justifies continuous efforts to improve quality of care, adherence to guidelines and research.

## LITERATURA:

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, p. 3003;

2. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Heart* 2004;90(6):603-9;

3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al.

Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):28-66;

4. Antman EM, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, et al.

ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2004;

5. Rationale and design of the GRACE

(Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141(2):190-9;

6. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British Cardiac Society Working Group on the definition of myocardial infarction. *Heart* 2004;90(6):603-9;

7. Findlay IN, Cunningham AD. Definition of acute coronary syndrome. *Heart* 2005;91(7):857-9;

8. Das R, Kilcullen N, Morrell C, Robinson MB, Barth JH, Hall AS. The British Cardiac Society Working Group definition of myocardial infarction: implications for practice. *Heart* 2006;92(1):21-6;

9. American Heart Association. 2002 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, Tex.: American Heart Association; 2002;

10. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>;

11. The Surf Report I. Surveillance of risk factors related to noncommunicable disease. Current status of global data: World Heart

Organization 2003;

12. Sans S, Casteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-48;

13. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Nacionalni Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji, Izveštaj br 4, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”, Beograd, 2010;

14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*

- 2012;125:188–197;
15. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klinecva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943–957;
  16. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40–47;
  17. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091;
  18. Mehta RH, Bufalino VJ, Pan W, Hernandez AF, Cannon CP, Fonarow GC, Peterson ED. Achieving rapid reperfusion with primary percutaneous coronary intervention remains a challenge: insights from Am Heart Association's Get With the Guidelines program. *Am Heart J*. 2008;155: 1059–1067;
  19. Antman EM, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2004;
  20. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, Pahlm O, Surawicz B, Kligfield P, Childers R, Gettes LS, Bailey JJ, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Kors JA, Mason JW, Okin P, Rautaharju PM, van Herpen G. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the Am Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the Am College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the Am College of Cardiology*. 2009;53:1003–1011;
  21. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, Pahlm O, Surawicz B, Kligfield P, Childers R, Gettes LS, Bailey JJ, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Kors JA, Mason JW, Okin P, Rautaharju PM, van Herpen G. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the Am Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the Am College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Journal of the Am College of Cardiology*. 2009;53:1003–1011;
  22. Borzanović MD: Akutni koronarni sindromi. U knjizi: Lalević P, Borzanović M, Stevanović V: Kardiopulmonalna cerebralna reanimacija. Zavod za udžbenike, Beograd, 2009, s. 207–208;
  23. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005;91(8): 1047–52;
  24. Januzzi JL, Jr., Buross J, Cannon CP. Peripheral arterial disease, acute coronary syndromes, and early invasive management: the TACTICS TIMI 18 trial. *Clin Cardiol* 2005;28(5):238–42;
  25. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9489):914–20;
  26. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of the risk of death and myocardial infarction in the six months following presentation with ACS: a prospective, multinational, observational study (GRACE). *BMJ*. In Press 2006.v;
  27. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872;
  28. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947;
  29. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091;
  30. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. *Heart*. 2001; 85:133–142;
  31. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting with suspected acute myocardial infarction or unstable angina. Am College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med*. 2000;35:521–525
  32. Doukky R, Calvin JE. Risk stratification in patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: evidence-based review. *J Invasive Cardiol*. 2002;14:215–220;
  33. O'Connor et al: Acute Coronary Syndromes. *Circulation* November 2, 2010, p795;
  34. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman ED, Roe MT, Pollack CV Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873–1882;
  35. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2556–2566;
  36. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996;78(12):1327–37;
  37. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107(22): 2786–92;
  38. Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, Buccolieri M, Prosciutti L, Corea L. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85(4):411–5;
  39. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion, and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996;78(12):1327–37;
  40. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163(19):2345–53;
  41. Eisenberg MJ, Topol EJ. Prehospital administration of aspirin in patients with unstable angina and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1996;156:1506–1510;
  42. Afolabi BA, Novaro GM, Pinski SL, Fromkin KR, Bush HS. Use of the prehospital ECG improves door-to-balloon times in ST segment elevation myocardial infarction irrespective of time of day or day of week. *Emerg Med J*. 2007;24:588–591;
  43. Le May MR, So DY, Dionne R, Glover CA, Froeschl MP, Wells GA, Davies RF, Sherrard HL, Maloney J, Marquis JF, O'Brien ER, Trickett J, Poirier P, Ryan SC, Ha A, Joseph PG, Labiaz M. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:231–240;
  44. Bonnefoy E, Steg PG, Boutitie F, Dubien PY, Lapostolle F, Roncalli J, Dissait F, Vanzetto G, Leizorowicz A, Kirkorian G, Mercier C, McFadden EP, Touboul P. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30:1598–1606;
  45. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Metaanalysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006; 332(7553):1302–1308.
  46. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, Peacock WF, Pollack CV Jr, Gibler WB, Peterson ED.



- Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Am Heart J*. 2005;149:1043–1049).
47. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the Am College of Cardiology/Am Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the Am College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the Am Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116: e148–e304; 48. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, Geraci E, Lotto A, Maggioni AP, Mauri F, Rovelli F, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation*. 1998;98:2659–2665;
49. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;283:2686–2692;
50. Dussoix P, Reuille O, Verin V, Gaspoz JM, Unger PF. Time savings with prehospital thrombolysis in an urban area. *Eur J Emerg Med*. 2003;10:2–5;
51. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33,p. 2588;
52. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33,p. 2588;
53. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet*. 1993;342(8874):767–772;
54. Simoons ML, Maggioni AP, Knatterud G, Leimberger JD, de Jaegere P, van Domburg R, Boersma E, Franzosi MG, Califf R, Schroder R, et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet*. 1993;342(8886–8887):1523–1528;
55. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33,p. 2587;
56. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert RS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction— executive summary: a report of the Am College of Cardiology/Am Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:588–636;
57. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2012) 33,p. 2582;
58. Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*. 2008;300:1423–1431;
59. Bottiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, Adgey JA, Bode C, Wenzel V. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 2008;359:2651–2662; 2013
60. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:540;
61. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32,3041–3044;
62. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104;
63. Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coronary syndrome patient population. *Circulation* 2006;114:1467–1472;
64. Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of in-hospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:419–427; Alexander D, Ou FS, Roe MT, Pollack CV Jr, Ohman EM, Cannon CP, Ghibler WB, Fintel DJ, Peterson ED, Brown DL. Use of and inpatient outcomes after early clopidogrel therapy in patients not undergoing an early invasive strategy for treatment of non-ST-segment elevation myocardial infarction: results from Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the Am College of Cardiology/Am Heart Association guidelines (CRUSADE). *Am Heart J*. 2008;156:606–612;
65. Zeymer U, Gitt AK, Zahn R, Junger C, Bauer T, Koth O, Heer T, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clopidogrel in addition to aspirin reduces one-year major adverse cardiac and cerebrovascular events in unselected patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008;10:43–48; Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD,
66. Fox KA, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1477–1488;
67. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, Turpie AG, Menown IB, Yusuf S. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005;112:3855–3867;
68. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of teneceplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135–142;
69. Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, Goldstein P, Granger CB, Bogaerts K, Danays T, Van de Werf F. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ*. 2006;174:1421–1426;
70. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91:860–86;
71. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, Bogaerts K, Danays T, Lindahl B, Makijarvi M, Verheugt F, Van de Werf F. Efficacy and safety of teneceplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135–142;
72. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519–1530; Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet*. 1986;2:57–66.
73. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and mor-

idity in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):I26–I32;

74. Reduction of infarct size by the early use of intravenous timolol in acute myocardial infarction. International Collaborative Study Group. *Am J Cardiol*. 1984;54:14E–15E;

75. Jurgensen HJ, Andersen MP, Bechsgaard P, Frederiksen J, Hansen DA, Nielsen PB, Pedersen F, Pedersen-Bjergaard O, Rasmussen SL. Effect of acute and long-term beta-adrenergic blockade with alprenolol in definite or suspected myocardial infarction. Study design, patient characteristics and conduct of the study. *Acta medica Scandinavica*. 1984; 680:8–17;

76. Galcera-Tomas J, Castillo-Soria FJ, Villegas-Garcia MM, Florenciano-Sanchez R, Sanchez-Villanueva JG, de La Rosa JA, Martinez-Caballero A, Valenti-Aldeguer JA, Jara-Perez P, Parraga-Ramirez M, Lopez-Martinez I, Inigo-Garcia L, Pico-Aracil F. Effects of early use of atenolol or captopril on infarct size and ventricular volume: A double-blind comparison in patients with anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001;103:813–819;

77. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Ryden L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenstrom A, Waldenstrom J, Wedel H, Wilhelmssen L, Wilhelmsson C. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction: Limitation of infarct size by beta blockers and its potential role for prognosis. *Circulation*. 1983;67(6 Pt 2):I26–I32;

78. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852

patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9497):1622–1632;

79. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, Fergusson D, Al-Shamsi M, Al-Thagafi M, Stiell I. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and metaanalysis. *CJEM*. 2008;10:215–223;

80. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the Am College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the Am College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the Am Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007;116: e148–e304; 81. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97:2202–2212.; 82. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early

use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol*. 2002;57:295–302;

83. Kayikcioglu M, Can L, Evrengul H, Payzin S, Kultursay H. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2003;90:63–72;

84. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, Szarek M, Libby P, Ganz P. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108:1560–1566;

85. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1272–1278;

86. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:437–446;

87. Timmer J. Glucose-insulin-potassium study in patients with ST-elevation myocardial infarction without signs of heart failure: The Gips-II Trial. paper presented at Late-Breaking Clinical Trials III. Paper presented at: Am College of Cardiology Scientific Sessions; March 9, 2005; Orlando, Fla.