



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 1 2013. godina

GLAVNI UREDNIK EDITOR-IN-CHIEF

Miodrag Ostojić

POMOĆNICI GLAVNOG UREDNIKA ASSOCIATE EDITORS

Rade Babić
Marina Deljanin Ilić
Lazar Davidović
Ana Đorđević Dikić
Petar Đukić
Miodrag Grujić
Ida Jovanović
Tomislav Jovanović
Vladimir Kanjuh
Goran Milašinović
Predrag Mitrović
Ivana Nedeljković
Velibor Obradović
Siniša Pavlović
Zoran Perišić
Milica Prostran
Đorđe Radak
Arsen Ristić
Dejan Sakač
Goran Stanković
Jelena Stepanović
Siniša Stojković
Bosiljka Vujisić Tešić

ZAMENICI UREDNIKA DEPUTY EDITORS

Branko Beleslin
Milan Nedeljković
Zorana Vasiljević Pokrajčić

GENERALNI SEKRETAR SECRETARY GENERAL

Vojislav Giga

SEKRETARI UREĐIVAČKOG ODBORA SECRETARIES OF EDITORIAL BOARD

Milan Dobrić
Biljana Parapid
Milorad Tešić

TEHNIČKI SEKRETAR TECHNICAL SECRETARY

Vesna Srbinović

KONSULTANTI ZA STATISTIKU STATISTICAL CONSULTANTS

Jelena Marinković
Nataša Milić

KONSULTANTI ZA ENGLJEŠKI JEZIK CONSULTANTS FOR ENGLISH LANGUAGE

Ana Andrić
Lidija Babović
Biljana Parapid

ADRESA UREDNIŠTVA EDITORIAL OFFICE

Udruženje kardiologa Srbije
Višegradska 26
11000 Beograd
Email: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com
www.uksrbs.org

UREĐIVAČKI ODBOR* EDITORIAL BOARD*

Lazar Angelkov
Nebojša Antonijević
Svetlana Apostolović
Aleksandra Arandelović
Milika Ašanin
Jovan Balinovac
Dušan Bastać
Miroslav Bikicki
Srđan Bošković
Danica Cvetković Matić
Nada Čemerlić Adžić
Mirko Čolić
Milica Dekleva
Dragan Dinčić
Siniša Dimković
Dragan Debeljački
Slobodan Dodić
Boško Đukanović
Branko Gligić
Ljiljana Gojković Bukarica
Siniša Gradinač
Robert Jung
Stevan Ilić
Branislava Ivanović
Nikola Jagić
Nina Japundžić Žigon
Ljiljana Jovović
Dimitra Kalimanovska Oštrić
Zvezdana Kojić
Goran Koraćević
Mirjana Krotin
Vesna Lačković
Branko Lović
Dragan Lović
Ljupčo Mangovski
Nataša Marković
Mihajlo Matić
Sanja Mazić
Zdravko Mijailović
Jelica Milosavljević

Bratislav Milovanović
Aleksandar Milošević
Igor Mrdović
Slobodan Obradović
Biljana Obrenović Kirčanski
Dejan Opić
Dejan Orlić
Petar Otašević
Gordana Panić
Tatjana Potpara
Katica Pavlović
Milan Pavlović
Jovan Peruničić
Milan Petrović
Nebojša Radovanović
Slavica Radovanović
Mina Radosavljević
Radovanović
Miljko Ristić
Dragan Sagić
Dejan Simeunović
Slavko Simeunović
Dragan Simić
Branislav Stefanović
Vesna Stojanov
Bojan Stojnić
Đurica Stojić
Jovica Šaponjski
Miroslav Štajnić
Ivan Tasić
Nebojša Tasić
Gordana Teofilovski Parapid
Branka Terzić
Zoran Todorović
Miloje Tomašević
Dragan Vasić
Vladan Vukčević
Marija Zdravković
Mihajlo Zdravković

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR INTERNATIONAL ASSOCIATE EDITORS

G. Ambrosio (Italy)
G. Athannasopoulos (Greece)
J. Antović (Sweden)
J. Bartunek (Belgium)
R. Bugiardi (Italy)
A. Colombo (Italy)
I. Durand-Zaleski (France)
F. Eberli (Switzerland)
R. Erbel (Germany)
L. Finci (Switzerland)
A. Galassi (Italy)
J. Ge (China)
R. Haldi Cabral (Brasil)
G. Karatasakis (Greece)
O. Katoh (Japan)
A. Lazarević (R. Srpska, BiH)
B. Maisch (Germany)
A. Manginas (Greece)
L. Michalis (Greece)
V. Mitrović (Germany)
E. Picano (Italy)
F. Ribichini (Italy)
F. Rigo (Italy)
S. Saito (Japan)
G. Sianos (Greece)
R. Sicari (Italy)
A. Terzić (USA)
I. Ungi (Hungary)
F. Van de Werf (Belgium)
P. Vardas (Greece)
R. Virmani (USA)
D. Vulić (R. Srpska, BiH)
W. Wijns (Belgium)

UPRAVNI ODBOR UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE EXECUTIVE BOARD OF CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

PRESEDNIK / PRESIDENT

Milan A. Nedeljković

BUDUĆI PRESEDNIK / PRESIDENT ELECT

Zoran Perišić

PRETHODNI PRESEDNIK / PAST PRESIDENT

Miodrag Ostojić

POTPREDSEDNICI / VICE PRESIDENTS

Lazar Angelkov Jon Omoran Dragan Đorđević

SEKRETAR/BLAGAJNIK / SECRETARY/TREASURER

Dragan Lović

NADZORNI ODBOR / SUPERVISORY COMMITTEE

Branko Lović Marija Mirković Ivan Tasić

PRESEDNIK I POTPRESEDNIK SKUPŠTINE PRESIDENT AND VICE PRESIDENT OF THE ASSEMBLY

Jovan Balinovac Predrag Mitrović

* Data pismena saglasnost za članstvo u odborima. Uredništvo ostaje otvoreno za sve promene i dopune uređivačkih odbora.

UPUTSTVO AUTORIMA

„Srce i krvni sudovi” je časopis Udruženja kardiologa Srbije koji objavljuje originalne radove, prikaze bolesnika, kardiovaskularne slike (”cardiovascular images”), pregledne i specijalne članke. Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži:

- izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu,
- izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori.

Rukopis rada i sve priloge uz rad dostaviti elektronskom putem na adresu: srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com i branko.beleslin@kcs.ac.rs, naslovljeno na: prof. dr Miodrag Ostojić, glavni urednik časopisa „Srce i krvni sudovi”. Prispjele rukopise uređivački odbor šalje recenzentima radi stručne procene. Ukoliko recenzenti predlože izmene i dopune, tada se recenzirani rukopis dostavlja autorima s molbom da tražene izmene unesu u tekst ili pak u protivnom da argumentovano izraze svoje neslaganje sa datim primedbama recenzenta. Konačnu odluku o prihvatanju rada za štampu donosi glavni i odgovorni urednik zajedno sa uređivačkim odborom.

Za objavljene radove se ne isplaćuje honorar, a autorska prava se prenose na izdavača.

Časopis se štampa na srpskom jeziku, sa kratkim sadržajem prevedenim na engleski jezik. Inostrani autori mogu svoje članke, u celini, poslati na engleskom jeziku.

Molimo saradnike da svoje radove za časopis „Srce i krvni sudovi” pišu jasno, koncizno, racionalno, gramatički ispravno i u skladu sa sledećim uputstvima.

UPUTSTVA ZA PISANJE RADA

Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu strane na format A4, sa levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm. Ukoliko se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Stranice numerisati redom u okviru donje margine desno, počev od naslovne strane. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u običnim zaokruženim zagradama, i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Rukopis rada dostaviti urađen po sledećem redosledu:

- naslovna strana,
- sažetak na srpskom jeziku,
- sažetak na engleskom jeziku, sa naslovom i institucijom odakle dolazi rad takođe na engleskom jeziku,
- tekst rada,
- tabele,
- opisi slika,
- posebno slike (grafikoni) ili fotografije.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici treba navesti sledeće:

- naslov rada bez skraćenica
- puna imena i prezimena autora (bez titula)
- kratak naslov rada
- zvaničan naziv i mesto ustanova u kojima autori rade. Ukoliko su u radu autori iz različitih institucija, indeksirati autore iz različitih institucija arapskim brojevima
- na dnu stranice navesti kontakt osobu, odnosno ime i prezime, adresu, broj telefona, faksa i e-mail adresu radi korespondencije

Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku. Na sledećoj strani priložiti kratak sažetak rada obima do 250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj rada treba da sadrži: uvod, metod, rezultati i zaključak.

Prikazi bolesnika, pregledni i specijalni članci treba da imaju nestrukturisan sažetak obima do 150 reči.

Na kraju sažetka dostaviti i 2-4 ključne reči.

Svaki sažetak, sa naslovom i institucijom, mora biti preveden na engleski jezik.

Tekst rada. Tekst treba da sadrži sledeća poglavlja: uvod, metodi, rezultati, diskusija, zaključak, literatura. Svi podnaslovi se pišu malim slovima i boldovano. U radu koristiti kratke i jasne rečenice. Za nazive lekova koristiti isključivo njihova internacionalna nezaštićena imena. U radu se mogu koristiti određene skraćenice, ali samo kada je to neophodno. Za svaku skraćenicu koja se prvi put javlja u tekstu treba navesti i pun naziv. Sve rezultate navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI). Originalni rad ne treba da prelazi 4000 reči.

Prikaz bolesnika čine: uvod, prikaz bolesnika, diskusija, literatura. Prikaz bolesnika ne treba da prelazi 1500 reči.

Kardiovaskularne slike (cardiovascular images) ne treba da bude strukturirane i ne treba da prelaze 500 reči.

Pregledni i specijalni članci ne moraju da budu strukturirani po prethodnom modelu. Pregledni i specijalni članci ne treba da prelazi 5000 reči.

Literatura. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, a broj citiranih originalnih radova mora da bude najmanje 80%. Izbegavati korišćenje abstrakta kao reference. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu označiti kao „u štampi” (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada. Reference se citiraju prema Vankuverskim pravilima, koja su zasnovana na formatima koja koriste National Library of Medicine i Index Medicus. Naslove časopisa takođe treba skraćivati prema načinu koji koristi Index Medicus (ne stavljati tačke posle skraćenice).

Ukoliko rad koji se navodi ima više od 6 autora, onda navoditi tako što se posle trećeg autora staviti: et al. Stranice se citiraju tako što se navode početna i krajnja stranica (npr. 134-138).

Primer za navođenje reference iz časopisa: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006;27:1610-1619.

Primer za navođenje reference iz knjige: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. U knjizi: Hypertension. Urednici: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi u programu Word, koristiti font Times New Roman, veličinu slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja. Tabela mora da ima naslov i ukoliko se u tabeli koriste skraćenice, iste treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu dati na posebnom listu papira.

Slike (grafikoni) se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Na posebnom listu dati naslov sa opisom slike (grafikona) i ukoliko se koriste skraćenice, iste treba objasniti u nastavku. Svaki grafikon treba dati na posebnom listu papira. Slike (grafikone) dati u formatu ppt, ai ili eps.

Fotografije se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji) na sjajnom, glatkom (a ne mat) papiru. Na poleđini svake fotografije treba napisati redni broj. Fotografiju moraju da budu u tif, eps ili ai formati, najmanje rezolucije 300dpi.

Napomena. Rad koji ne ispunjava sve gore navedene tehničke uslove neće biti poslat na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave.

Glavni urednik i uređivački odbor zadržavaju pravo da radove, za koje smatraju da ne zadovoljavaju osnovne kvalitete i interesovanja publikovanja u časopisu, ne pošalje recenzentima i vrati autorima.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Heart and Blood Vessels is the official journal of the Serbian Cardiology Society and publishes Original articles, Case reports, Cardiovascular images, Review articles and Special articles. It is mandatory to enclose, along with the manuscript, a letter to the Editor-in-chief stating that the manuscript:

- has not been previously published or is currently submitted for review to another journal
- was read and approved by all authors

The manuscript with all appendices should be addressed to:

Prof. Miodrag Ostojic, MD, PhD

Editor-in-Chief, Heart and Blood Vessels

and mailed to srceikrvnisudovi.urednistvo@gmail.com, branko.beleslin@kcs.ac.rs and mostojic2003@yahoo.com.

The Editorial Board will send it to reviewers for evaluation. Reviewers' comments will be forwarded to the author to either correct the original manuscript in accord with the suggestions or to express their opinion with adequate arguments in a letter to the Editor-in-chief explaining why they refrained from doing as reviewers deemed appropriate. The final decision will be made by the Editor-in-Chief together with the Editorial Board whether to accept the manuscript for publishing or not. For published manuscripts authors don't get fees, while copyright is transferred to the publisher. The journal is published in Serbian with summaries in English. Foreign authors can submit their manuscripts entirely in English.

We kindly request authors to keep their manuscripts for Heart and Blood Vessels clear, concise, rational, grammatically correct and in accord with the following instructions.

GENERAL INSTRUCTIONS

Manuscript text should be prepared using a Word processing package, in Times New Roman font size 12. All margins set at 25mm of an A4 page, with no alignment and 10mm tab at the beginning of each paragraph. In case special signs are used, please use Symbol font. Keep page numbering in the footer, starting from the Title page. References should be marked by order of appearance in the text in Arabic numerals in round brackets. The manuscript should be submitted in the following order:

- Title Page,
- Abstract,
- Body of the text,
- Tables, Figures' descriptions,
- Figures or photographs.

Title page. A separate, first page should encompass the following:

- the title
- the name(s) of authors,
- the institution(s) and location of all authors (Please, index in Arabic numerals the different Institutions by order of appearance),
- short title,
- at the bottom of the page cite the corresponding author with his contact address, phone, fax number and email address.

Abstract. Next page should contain a 250 words abstract. Original papers should encompass: Introduction, Methods, Results and Conclusion. Structured form of abstracts is not mandatory for case reports, review and special articles, but should not exceed 150 words.

The text should encompass: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, and References. Subtitles should be typed in regular font and bold. Short and simple sentences are advised. For medication, it is recommended not to use trade names, but their generic names. Abbreviations can be used in the text, but only when necessary and properly introduced. All results should be cited in standard SI units.

An original paper should be up to 4000 words.

A Case Report consists of an Introduction, Case presentation, Discussion and References. A Case Report should be up to 1500 words. Cardiovascular Images shouldn't be structured and should be up to 500 words.

Review and Special Articles don't have to be structured and shouldn't exceed 5000 words.

References. References should be marked in order of appearance in Arabic numerals. The number of quoted references shouldn't exceed 50 out of which 80% should be original articles. It is advised to avoid abstracts as references. When quoting papers that are accepted for publishing, however, not yet published, mark them as in press and enclose a printed proof of the manuscripts' acceptance. References are quoted according to Vancouver style based on the formats used by National Library of Medicine and Index Medicus. Journals' titles should be shortened in accord with Index Medicus (no full stops after the abbreviation). If the paper quoted has over 6 authors, after the third one, et al. should be used. Pages are quoted as first and last (i.e. 134-136).

Article citation example: Leal J, Ramon Luengo-Fernandes R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-1619.

Book citation example: Nichols A, Rourke MH. Aging and hypertension. In: Hypertension. Editors: Nichols A, Rourke MH. Lea and Febiger; London/Melbourne, 1990:257-299.

Tables are marked in order of appearance in Arabic numerals. Tables should be prepared using a Word processing package, Times New Roman font size 12, single spaced with no indent. Each Table should have a title. If abbreviations are used in the Table, they should be defined in the explanatory footnote below. Each table should be presented on a separate page.

Figures are marked in order of appearance in Arabic numerals. Please, provide on separate page Figure legends. Each Figure should be prepared on a separate page using following format: ppt, ai or eps.

Photographs are marked in order of appearance in Arabic numerals. Only original photographs are accepted (black and white or color) on glossy paper. The back of each photograph should have the number and an arrow marking the top. The photographs should be prepared in following format: tip, eps, or ai, with minimal resolution of 300dpi.

Note. A paper not fully compliant with all aforementioned rules and regulations, will not be forwarded to reviewers, but returned to authors for correction. The Editor-in-Chief and the Editorial Board can reject any manuscript they deem not in the scope of the journal or not acceptable in terms of baseline quality of publishing material, even prior seeking reviewers' opinion.



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

SRCE I KRVNI SUDOVI

Volumen 32 Broj 1 2013. godina

Sadržaj

What's new for ESC Congress 2013? <i>Keith Fox</i>	1
Spontaneous dissection of coronary arteries as a cause of acute coronary syndrome Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma <i>Svetlana Apostolović, Milan Pavlović, Sonja Šalinger Martinović, Miloje Tomašević, Nebojša Krstić, Miodrag Damjanović, Milan Živković, Tomica Kostić, Nenad Božinović, Lazar Todorović, Nemanja Stepanović</i>	
Aktuelizacija kompleksnog problema profilakse venskog tromboembolizma u gojaznih osoba Actualizing complex issue of venous thromboembolism prophylaxis in obese population <i>Nebojša Antonijević, Ljubica Jovanović, Ivana Živković, Milan Apostolović, Miodrag Vukčević, Vladimir Kanjuh</i>	14
Analiza segmentne mehanike miokarda kod bolesnika sa hipertenzijom Analysis of segmental myocardial mechanics in patients with hypertension <i>Brane Lončarević, Milan Lončarević</i>	23
Konsenzus dokument: Treća univerzalna definicija infarkta miokarda Consensus document: Third universal definition of myocardial infarction <i>Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Berbarad R. Chaitman and Harvey D. White: the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction</i>	29
Evropske preporuke za dijagnostiku i lečenje infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation <i>The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)</i>	47

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

Srce i krvni sudovi: Časopis Udruženja kardiologa Srbije
Heart and blood vessels: Journal of Cardiology society of Serbia
Editor in-chief Miodrag Ostojić, Godina 3,
Volumen 32, Broj 1
Beograd, Koste Todorović 8: Udruženje kardiologa Srbije
2012-Beograd: Newassist doo
Tromesečno-Broj 1 izašao 2011. god.

ISSN 182-4835=Srce i krvni sudovi
COBISS.SR-ID 174253580

What's new for ESC Congress 2013?

(Amsterdam 30th August – 4th September 2013)

Keith AA Fox, MD

Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh

The innovative Spotlight of the Congress is *"The heart interacting with systemic organs"*. For our patients, the interaction of cardiac conditions with other organs is fundamentally important to outcome, to safety and to clinical management. Related specialty areas have much to learn from each other and the ESC Congress 2013 will attract specialists from other organ systems to help understand disease mechanisms and improve the management of our patients.

A personalised and interactive congress

At ESC Congress 2013 we can each develop a personalised curriculum, depending on specialty interests and training needs. This is a truly international meeting - the largest number of abstract submissions were from Japan! We have joint sessions with many societies around the world and 16 linked sessions and direct opportunities to interact with experts and thought leaders. For the first time this year we have "rapid fire" posters followed by interactive discussion around an electronic display featuring the key findings from each of the presented studies (**Figure 1**). Also for the first time, poster presentations will be stimulated by discussants who are experts in that field of investigation. Another innovation is "Meet the Legends in Cardiology", where participants will be able to post questions in advance or during the session to individuals who have changed our understanding and helped determine the shape of cardiology in 2013.

"Villages" of linked topics

There is huge and international enthusiasm for participation in the congress with a record number of submissions for scientific planned sessions (more than 400 were selected) and the second highest ever number of abstracts were submitted (10,490). To make the congress more manageable we have again arranged the congress into "villages" of related topics. Thus, a village may include presentations in one room on



Figure 1. (ESC 2351) Discussions around a poster at ESC Congress

heart failure and in an adjacent room on heart rhythm disturbances. Through the village concept the congress becomes more manageable and interactive. Important new guidelines will be presented at the ESC Congress 2013 on arterial hypertension, cardiac pacing, diabetes, and stable coronary artery disease. Linked to these will be dedicated scientific sessions, case based Focus Sessions.

Why should someone come and participate in the congress?

Summaries of the Hotlines will appear online but to really understand the significance of the new research we need to discuss the findings with our colleagues. As National Society members we are all also members of the ESC! The ESC Congress provides the opportunity to decide what may influence understanding of innovations and practice at a national level. Editors of National Society Cardiovascular journals are provided with the Hotline presentations and the Hotline extracts can be translated and printed in local cardiovascular journals.

The ESC Congress 2013 is the largest cardiovascular international congress and its true international nature provides exciting and innovative opportunities to discuss and interact with colleagues from all around the world. You have the choice: be part of the frontiers in cardiology and practice, or be an observer!

Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma

Svetlana Apostolović¹, Milan Pavlović¹, Sonja Šalinger Martinović², Miloje Tomašević³,
Nebojša Krstić², Miodrag Damjanović², Milan Živković², Tomica Kostić², Nenad Božinović²,
Lazar Todorović¹, Nemanja Stepanović⁴

¹Klinika za kardiovaskularne bolesti, Medicinski fakultet u Nišu, Klinički centar Niš, ²Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, ³Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet u Kragujevcu, Univerzitet u Kragujevcu,

⁴Doktorske akademske studije, Medicinski Fakultet u Nišu

Sažetak

Uvod: Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem koji, ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan (od 0.07 do 1.1 % u opštoj populaciji bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom). Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma (AKS) koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

Najčešće objavljivani slučajevi SDKA su udruženi sa trudnoćom i postojećom aterosklerozom, dok se malo zna o svim ostalim predisponirajućim faktorima za nastanak ovog kliničkog entiteta. Mnogo je više rezultata na polju prepoznavanja faktora rizika udruženih sa nastankom SDKA nego postizanja nekog dogovora oko terapijskog pristupa ovom entitetu u AKS.

Metodi: Cilja rada je da se istraži učestalost nalaza SDKA kao uzroka nastanka akutnog koronarnog sindroma (AKS) tokom četiri godine praćenja u sali za kateterizaciju Klinike za KVB, KC Niš, kao i da se skrene pažnja na ovaj redak uzrok AKS koji se uglavnom javlja kod mlade populacije. Zahteva individualni i specifičan terapijski pristup i sekundarnu prevenciju. Ujedno su predstavljeni i dosadašnji objavljeni literaturni podaci na ovu temu.

Rezultati: Rezultati su pokazali da je u periodu od 01.02.2009 do 30.12.2012 godine u odeljenju interventne kardiologije analizirano 3 530 uzastopnih koronarografija kod bolesnika sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (AKS). Od toga 1080 bolesnika je imalo dijagnozu AKS sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI) dok je 2450 bolesnika imalo dijagnozu AKS bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI). Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma je otkrivena je u 6 slučajeva što iznosi 0.16%.

Zaključak: Način lečenja je u literaturi određivan težinom prezentacije bolesti i podržana je konzervativna strategija u inače stabilnih pacijenata sa očuvanim protokom u zahvaćenoj arteriji. Izazov bi bio ako se nastavi bol u grudima u odsustvu ishemije, verovatno zbog promena (aktivnog procesa) u zidu krvnog suda ili uticaja na vaskularni tonus. Potrebno je razmotriti ovu mogućnost pre pristupanja revaskularizaciji kod pacijenata koji samo imaju simptome, a ne i znake ishemije.

Ključne reči

spontana disekcija koronarnih arterija; akutni koronarni sindrom; trudnoća; fibromuskularna displazija; terapija spontanih disekcija koronarnih arterija

Koronarna disekcija je rezultat razdvajanja slojeva arterijskog zida. Lažni lumen se može stvoriti između intime i medije koronarnog krvnog suda ili medije i adventicije.^{1,2} Kompresija lumena krvnog suda nastaje zbog hemoragije i hematoma između spoljnog dela medije i eksterne lamine elastike. Pretpostavlja se da je osnovni mehanizam primarna disrupcija vasa vasorum sa krvarenjem u mediji.³

Pod dejstvom pritiska nastaje ekspanzija lažnog lumena koja vodi u axialnu propagaciju disekcije i kompresiju pravog lumena i kompromitovanje koronarnog protoka, posledičnu miokardnu ishemiju odnosno ne-

krozu. Uvođenjem angiografije u strategiju ranog lečenja akutnog koronarnog sindroma (AKS) postoji porast u prepoznavanju spontane disekcije koronarnih arterija (SDKA) kao uzroka nastanka AKS.

Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) se generalno smatra retkim događajem koji, ako se ne prepozna i ne leči na vreme, može biti fatalan. Predstavlja neuobičajen uzrok akutnog koronarnog sindroma koji nije udružen sa klasičnim faktorima rizika.

SDKA je prvi put opisana postmortem kod žene koja je umrla pod slikom iznenadne srčane smrti.⁴ Od tada je počelo veće interesovanje za ovaj entitet posebno kao

uzrok AKS. Prava incidenca nije poznata. Do sada je u literaturi opisano oko 500 slučajeva SDKA. Većina pacijenata (71.9%) su bile žene a 28.1% muškarci. U tri opservacione studije, od kojih je jedna prospektivna, u grupi pacijenata kod kojih je urađena koronarna angiografija SDKA je otkrivena između 0.07 do 1.1%, sa skorašnjim podacima čija analiza ukazuje incidencu SDKA kod žena sa AKS mlađih od 50 godina u 10% slučajeva.^{5, 6, 7}

Najnovija istraživanja pokazuju da SDKA nije tako redak događaj. U populaciji žena koje su podvrgnute koronarnoj angiografiji, 29.3% je imalo SDKA.⁸

U nedavno objavljenoj studiji prezentovane su karakteristike, lečenje i ishod kod velike grupe pacijenata sa SDKA koje su viđene na Mayo klinici tokom poslednjih 30 godina. Ove serije pacijenata predstavljaju daleko najveće prikazane sa ovom retkom bolesti. Iako je ova studija po dizajnu retrospektivna, metodološki zahtevi su bili veći u odnosu na prethodne studije. Pacijenti sa pridruženom aterosklerozom su bili isključeni. Većina ranijih registara je „neprihvatljivo” obuhvatala zajedno i pacijente sa „izolovanom” SDKA udruženom sa aterosklerotičnim lezijama. Uključeno je osamdesetsedam uzastopnih pacijenata sa SDKA. U svim slučajevima je „disekciono polje” viđeno angiografski, ali je pridružena ateroskleroza bila odsutna. Prosečna starost pacijenata je bila 43 godine i 82% su bile žene.⁹

Skoro istovremeno objavljeni su rezultati skrininga urađenog na materijalu zabeleženom u periodu 1979–2011 preko ključnih reči kada je nađeno 508 potencijalnih pacijenata sa SDKA. Individualna analiza istorija bolesti koronarnih angiografija isključila je pacijente sa drugim dijagnozama, jatrogenim koronarnim traumama i disekcije aterosklerotičnih plakova. Izdvojeno je 87 subjekata sa kompatibilnom istorijom i angiografskim nalazom SDKA. Inicijalno je lečeno 63 pacijenta u referentnoj instituciji. Kriterijum za angiografsku definiciju predstavljali su: disekciju bez elemenata koronarne ateroskleroze, potvrđeno od najmanje dva kardiologa. Kod dva bolesnika od 87, angiografski nalaz je bio dvosmislen i SDKA je potvrđena IVUSom (disekcioni flap, intramuralni hematoma, uz odsustvo ateroskleroze u oba slučaja). Od 87 pacijenata sa SDKA, 71 (82%) su bile žene. Srednja starost je bila 42.6 ± 10 godina.¹⁰

Oboleli od SDKA su na osnovu koronarografskih nalaza, patoloških nalaza i pridruženih stanja i bolesti podeljeni u tri grupe:¹¹

- a) pacijenti sa koronarnom aterosklerozom,
- b) žene u peripartalnom periodu (poslednji trimestar trudnoće), tokom i do 3 meseca nakon porođaja
- c) idiopatska grupa.

Malo se zna o SDKA koje nisu udružene sa trudnoćom i aterosklerozom.

Maedera sa saradnicima je analizirao 5054 uzastopnih koronarnih angiografija u cilju nalaza pacijenata sa SDKA, a da pri tome nalaz nije vezan za trudnoću i nije aterosklerotskog porekla.¹²

SDKA je nađena kod 5 pacijenata (prosečna starost 44±8.7 godina). Interesantno je da su sve bile žene u premenopauzi. Kod tri nisu nađeni faktori kardiovaskularnog rizika, dve žene su ranije pušile i kod jedne je nađeno diskretno povećanje vrednosti holesterola. U 4

slučaja klinička prezentacija je bio akutni infarkt miokarda, dok u jednom nestabilna angina pectoris.

Objavljen je slučaj 30-godišnje žene koja je doživela anterolateralni IM uzrokovan spontanom disekcijom glavnog stabla LKA i prednje descendente arterije. Lečena je postavljanjem venskog grafta na LAD jer je na levoj internoj mamarnoj arteriji (LIMA) zapažena spontana disekcija. Histopatološki nalaz na LIMA je pokazao mediocističnu nekrozu. Pacijentkinja je doživela još dve epizode spontane disekcije nativnih koronarnih arterija.¹³

U retkim slučajevima nije otkriven faktor udružen sa SDKA. Hipertenzija se može sresti i u slučajevima SDKA u trudnoći i bez nje. Zabeležena su druga stanja udružena sa SDKA: bolesti vezivnog tkiva, vaskulitis u sistemskom lupusu, abusus kokaina, ekstremni napor i prolongirana kijavica/respiratorna infekcija.¹⁴

Donedavno se SDKA skoro uvek vezivala za trudnoću i to poslednje tromesečje trudnoće ili kratko nakon porođaja (kako su Koul i saradnici objavili). Većina se manifestovala nakon porođaja (78%) dok je ostatak bio u trudnoći. SDKA se obično javlja 2 nedelje nakon porođaja, međutim, kod nekih žena se manifestovala znatno kasnije (10–12 nedelja).¹⁵ Međutim, SDKA je samo u peripartalnom periodu češće prepoznata i dobro opisana, ali nije nikako najčešća.

Jedna od poslednjih studija koja je objavljena 2013 godine bavila se analizom udruženosti SDKA neaterosklerotskog uzroka sa postojanjem slabosti zida koronarnih arterija u okviru fibromuskularne displazije (FMD). U periodu od aprila 2006 do marta 2012 godine identifikovano je 50 pacijenata sa neaterosklerotskom SDKA. Prosečna starost je bila 51 godina i većina su bile žene (98 %). Klinička prezentacija je uvek bio akutni infarkt miokarda (AIM), 30 % sa elevacijom ST segmenta i 70 % bez elevacije ST segmenta. Samo jedna žena je bila u postpartalnom periodu, dok su dve žene bile izložene intenzivnom izometrijskom naporu. U 26 % slučajeva je emocionalni stres prethodio AIM. Interesantan je nalaz da većina pacijenata sa SDKA ima FMD bar jednog vaskularnog regiona van koronarne teritorije (86 %): 25 od 43 (58.1 %) renalne arterije, 21 od 43 (48.8 %) iliačne i 20 od 43 (46.5 %) cerebrovaskularne (6 od 43, 14 % je imalo intracerebralno krvarenje). Kod 5 pacijenata nije urađen kompletan skrining za FMD.¹⁶

Incidenca ponovljenih SDKA nije poznata. U saopštenjima retrospektivnih analiza udruženih sa trudnoćom, kod 20% onih koji su preživeli inicijalni događaj postoji evidencija nove epizode tokom praćenja.¹⁷

Analiza serija slučajeva SDKA je pokazala da ponovljene epizode disekcije koronarnih arterija nastaju u 50% slučajeva unutar jednog meseca od inicijalne prezentacije.^{18, 19} Mnogo je više rezultata na polju prepoznavanja faktora rizika udruženih sa nastankom SDKA nego postizanja nekog dogovora oko terapijskog pristupa ovom entitetu u AKS. Zato smatramo svaki prikaz, terapijski pristup i tok bolesti kod bolesnika sa AKS izazavanim SDKA korisnim u doprinosu postizanja određenog konsenzusa za lečenje i prevenciju ovog kliničkog entiteta.

Cilj rada je bio da se istraži učestalost nalaza SDKA kao uzroka nastanka akutnog koronarnog sindroma

(AKS) tokom četiri godine praćenja u sali za kateterizaciju Klinike za KVB, KC Niš. Cilj rada je da skrene pažnju na ovaj redak uzrok AKS koji se uglavnom javlja kod mlade populacije. Zahteva individualni i specifičan terapijski pristup i sekundarnu prevenciju.

Sekundarni ciljevi su bili da se odrede:

1. faktori rizika za nastanak spontanih disekcija koronarnih arterija kod bolesnika koji su ih doživeli,
2. pridružene bolesti i stanja kod bolesnika sa SDKA,
3. karakteristike angiografskog nalaza kod osoba sa SDKA,
4. kratkoročna prognoza (mesec dana) u zavisnosti od terapijskog pristupa, kao i da se uporede literaturni podaci sa slučajevima SDKA u našem ispitivanju.

Metode

Na Klinici za kardiovaskularne bolesti u Nišu, u odeljenju interventne kardiologije, u periodu od 01.02.2009 do 30.12.2012 godine retrospektivno su analizirani angiografski nalazi kod bolesnika koji su primljeni pod dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (dijagnoza AKS je potvrđivana prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa za univerzalnu definiciju infarkta miokarda).²⁰

Izdvojena je grupa bolesnika koja je doživela SDKA kao uzrok AKS. Kriterijumi za angiografsku dijagnozu i klasifikaciju SDKA su korišćeni prema National Heart, Lung and Blood Institute klasifikacionom sistemu nastalom na osnovu Registra koronarne angioplastike.²¹

Tip disekcije se gradirao od A do F:

Tip A i B disekcije: kontrastni defekt u punjenju koronarne arterije, ali bez (ili sa minimalno) zadržavanja kontrasta nakon nestanka bojenja arterije,

Tip C disekcije: izgleda kao stagniranje kontrasta u ekstraluminalni prostor,

Tip D disekcije: spiralni defekt lumena,

Tip E: perzistentni defekt lumena,

Tip F: okluzija lumena.

Distribucija disekcije u odnosu na koronarne arterije (glavno stablo leve koronarne arterije (LM), prednja silazna arterija (LAD), cirkumfleksna arterija (ACX) i desna koronarna arterija).

Parametri koji su se analizirali u grupi bolesnika sa SDKA

1. tip prezentacije AKS na osnovu EKG promena
2. demografske karakteristike bolesnika (pol, godine starosti)
3. faktori rizika za nastanak ateroskleroze (BMI, hipertenzija, ukupni holesterol, LDL holesterol, pušenje, oralni kontraceptivi)
4. postojanje pridruženih stanja ili bolesti (trudnoća, postpartalni period, sistemske bolesti, reumatske bolesti, vaskulitis, terapija vezana za fertilitet, ekstreman fizički napor)
5. ehokardiografska analiza funkcije leve komore

Terapijski pristup je bio diskreciono pravo operatera.

U statističkoj analizi su korišćene metode deskriptivne statistike. Vrednost $p < 0.05$ je smatrana statistički značajnom.

Rezultati

U periodu od 01. 2. 2009. do 30. 12. 2012. godine u odeljenju interventne kardiologije je analizirano 3 530 uzastopnih koronarografija kod bolesnika sa dijagnozom akutnog koronarnog sindroma (AKS). Od toga 1080 bolesnika je imalo dijagnozu AKS sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI), dok je 2450 bolesnika imalo dijagnozu AKS bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI).

Spontana disekcija koronarnih arterija kao uzrok akutnog koronarnog sindroma otkrivena je u 6 slučajeva što iznosi 0.16%.

Prosečna starost pacijenata sa SDKA kao uzrokom AKS bila je 51 ± 10.1 godina. Od 6 pacijenata, 5 su bile žene, od toga 2 u premenopauzi.

Što se tiče klasičnih faktora rizika za nastanak ateroskleroze, dijabetes nije bio prisutan, pušenje kod dve pacijentkinje i hipertenzija kod dva pacijenta. Hiperlipidemija kod jedne pacijentkinje udružena sa hipertenzijom (Tabela 1). Pacijentkinje sa najnižom telesnom masom, ujedno najmlađe i u premenopauzi, imale su najteži oblik disekcije (slučaj 1 i 6).

Klinička prezentacija SDKA je kod 5 pacijenata bila u formi infarkta miokarda sa perzistentnom elevacijom ST segmenta (STEMI), dok je samo kod 1 pacijentkinje bila kao infarkt miokarda bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTEMI) (Tabela 2).

Tabela 1. Faktori rizika prisutni kod pacijenata sa SDKA

Inicijali	Starost	BMI kg/m ²	Hiperetensio arterialis	Diabetes Mellitus	Hyperlipidemia	Pušenje
MM/Ž	36	19	-	-	-	+
GM/Ž	57	24	+	-	+	-
ĐN/M	56	25	+	-	-	+
CR/Ž	59	28	-	-	-	-
ŽR/Ž	59	29	-	-	-	-
RLJ/Ž	40	17	-	-	-	-

Tabela 2. Prezentacija AKS

	STEMI	NSTEMI	NSAP
MM/Ž	+		
GM/Ž	+		
ĐN/M	+		
CR/Ž	+		
ŽR/Ž		+	
RLJ/Ž	+		

Četiri pacijenta je imalo spontanu disekciju više od 1 krvnog suda, dok je kod 2 pacijenta zabeležena na 1 krvnom sudu. Interesantno je da je kod pacijenata koji su imali samo klasične faktore rizika za aterosklerozu zabeležena izolovana spontana disekcija jednog krvnog suda (Tabela 3).

Tabela 3. Distribucija disekcije u koronarnom stablu

	LM	LAD	ACDX	ACX	VIŠESUDOVNA
MM/Ž	+	+	+	+	+
GM/Ž			+		
ĐN/M				+	
CR/Ž	+	+			+
ŽR/Ž		+	+		+
RLJ/Ž	+	+			+

(Glavno stablo leve koronarne arterije (LM), Prednja silazna arterija (LAD), Cirkumfleksna arterija (ACX) i Desna koronarna arterija (ACDX).

Od pridruženih stanja i/ili bolesti (Tabela 4) jedna pacijentkinja je bila u postpartalnom periodu (10 dana nakon vaginalnog porođaja), ujedno je jedina i uzimala hormonsku terapiju za fertilitet, a radi se o drugorotki. Kod ove pacijentkinje je patohistološki pronađena jedna od formi fibromuskularne displazije (FMD). Skrining za

FMD nije rađen kod ostalih pacijenata.

Ekstremni fizički napor je neposredno prethodio kod nastanka disekcija kod dva pacijenta koja su imala samo faktore rizika za nastanak aterosklerozu.

Dve pacijentkinje su imale anamnezu dugogodišnje sistemske bolesti i terapije kortikosteroidima i citostaticima.

Zapaža se poštovanje nepisanog pravila implantacije stenta koji je skoro duplo duži od disekcione lezije kako bi pokrio ivice disekcije (Tabela 5).

Terapijski pristup pacijentu je bilo diskreciono pravo operatera (Tabela 6).

Kod 2 pacijenta je odmah sa prvom koronarografi-jom pristupljeno interventnoj proceduri (perkutana koronarna intervencija – PKI). Pacijentkinja u postpartalnom periodu je egzitala zbog proksimalne propagacije disekcije u glavno stablo i aortu (pacijentkinja je bila na hormonskoj terapiji za fertilitet, imala vaginalni porođaj kao napor, drugorotka i nađena je patohistološki jedna od formi FMD). Odluka za PKI je donešena zbog spiralnog zahvatanja sve tri koronarne arterije disekcijom **tipa D** (slučaj 1).

Kod pacijentkinje koja je imala samo faktore rizika za aterosklerozu (slučaj 2) urađena je angiografija sa ide-jom primarne PKI jer je postojala klinička prezentacija STEMI inferiorne lokalizacije. Operater nije prepoznao disekciju u osnovi AKS (**tip A, naglo, oštro suženje lumen-a distalnog segmenta cirkumfleksne arterije do 40%**) i pacijentkinja je ostavljena da nastavi sa medikamentnom antitrombotskom i antiishemijskom terapijom. Međutim, zbog ponovljenih bolova i elevacije ST segmenta na EKG-u primila je fibrinolitičku terapiju tokom dežurstva. Ponovljena angiografija za 24 časa je pokazala disekciju **tipa D** u distalnom segmentu Acx gde je prethodno zabeležena stenoza. Plasirana su dva stenta od nerđajućeg čelika dužine 40 mm. Angiografski rezultat je bio dobar. Zbog perzistiranja elevacije ST segmenta nad inferiornim odvodima na EKG-u urađena je za 48 sati kontrolna

Tabela 4. Pridružena stanja i/ili bolesti (kod bolesnika sa SDKA)

	POSTPARTALNI PERIOD	SISTEMSKA BOLEST	HORMONSKA TERAPIJA	FIBROMUSC. DISPLAZIJA	EKSTREMNI FIZIČKI NAPOR
MM/Ž	+	-	+	+	-
GM/Ž	-	-	-	-	+
ĐN/M		-	-	-	+
CR/Ž	-	-	-	-	-
ŽR/Ž	-	+/SLE	-	-	-
RLJ/Ž	-	+/RA	-	-	-

Tabela 5. Implanitirani stentovi u prikazanim slučajevima

	LAD	LM	ACX	ACDX
MM	Integriti 28 x 3.0 Integriti 28 x 3.5	ML Zeta 25 x 4.0 ML Zeta 12 x 4.0		
GM			Tsunami 30 x 2.5 Tsunami 10 x 2.5	
ĐN				Tsunami 30 x 3.5
ŽR	Tsunami 28 x 2.75			

angiografija koja je pokazala propagaciju disekcije distalno. Zbog malog lumena arterije indikovano je nastavak medikamentne terapije. Tokom narednih mesec dana pacijentkinja nije imala bolove u grudima i došlo je do značajne rezolucije ST segmenta.

Pacijent kome je terapijski pristupljeno primarnom PKI je imao lokalizovanu disekciju desne koronarne arterije koja je ličila na disekciju aterosklerotičnog plaka. Međutim nije imao vidljive promene ni na jednom drugom segmentu koronarnog stabla. Urađena je primoinplantacija stenta koji je duži od lezije. Po brzini ekspanzije stenta i postizanja adekvatnog lumena zaključuje se da nije bilo kalcifikata u plaku i da dominantan faktor nije bila značajna stenozna arterije plakom već njegova destabilizacija disekcijom. Postignut je dobar angiografski rezultat. Nije bilo ponavljanih tegoba nakon mesec dana kontrole (slučaj 3).

Pacijentkinja koja je po redosledu predstavljena kao slučaj br 4, je u bolnici opšteg tipa primila je fibrinolitik i zbog perzistirajućih promena na EKG-u (bez bolova) poslata na spašavajuću PCI. Angiografija je otkrila disekciju glavnog stabla sa okluzijom lumena (**tip F**) leve koronarne arterije. Zbog nepostojanja kardiohirurškog back-upa, odlukom operatera pacijentkinja je poslata na hitnu hiruršku intervenciju.

Pacijentkinja (slučaj 5) je primljena pod kliničkom slikom NSTEMI i anamnezom za lečenje sistemskog lupusa unazad 10 godina. Koronarografija je pokazala spontanu disekciju distalnog segmenta velike OM 1 grane i distalnog segmenta LAD (oba tipa D). Operater se odlučio da nastavi medikamentnu terapiju kod pacijentkinje jer nije bila hemodinamski ugrožena i protok kroz arterije je postojao. Nakon mesec dana dvojne antitrombotične terapije i beta blokatorom urađena je angiografija. Disekcija na OM 1 je prešla u tip A sa očuvanim protokom i suženjem lumena 50%. Zbog kompromitovanja protoka disekcijom u distalni segment LAD je implantiran BMS. Nakon mesec dana praćenja pacijentkinja je bila bez tegoba.

Pacijentkinja (slučaj 6) je od pridruženih bolesti navela reumatoidni arteritis. Zbog STEMI anteriornog zida urađena je koronarografija koja je pokazala disekciju glavnog stabla LKA sa očuvanim protokom kroz LKA. Upućena je hitno u kardiohiruršku ustanovu. Nakon mesec dana boravka na kardiohirurgiji i medikamentne antitrombotičke terapije (niskomolekularni heparin, dvojna antitrombotična terapija i beta blokator) ponovna angiografija je pokazala da je došlo do otvaranja pravog lumena i zatvaranja lažnog, te je pacijentkinja otpuštena kući.

Diskusija

Koronarna angiografija je široko korišćena u dijagnozi SDKA, pri čemu je glavni dijagnostički znak ove bolesti postojanje klasičnog „intimalnog flapa-rascepa“, „Angiografski nalaz se može gradirati od A –F prema National Heart, Lung and Blood Institute klasifikacionom sistemu nastalom na osnovu Coronary Angioplasti Registra.²¹ Duga ekcentrična stenozna (nagli gubitak lumena, oštih ivica) se može protumačiti kao aterosklerotični plak dok, u stvari, predstavlja intramuralni hematoma odnosno tromb nastao zbog SDKA koji komprimuje lumen koronarne arterije i spada u tip A disekcije. O ovom entitetu treba razmišljati kada predstavlja izolovani nalaz u koronarnom sistemu, posebno u akutnom koronarnom sindromu. U našim prikazanim slučajevima ovaj tip disekcije nije prepoznat od strane operatera u slučaju 1 i 2 (Slika br. 1). Intravaskularni ultrazvuk može pomoći u razlikovanju aterosklerotičnog plaka i koronarne disekcije sa intramuralnim hematomom.^{22,23,24}

Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) omogućava kompletnu procenu externe lamine elastice i procenu zahvaćenosti krvnog suda.¹¹ Zbog plitke penetracije veoma često optička koherentna tomografija (OCT) ne može da pruži kompletnu sliku zida, ali zbog izvanredne rezolucije je idealna za identifikaciju intimalnog cepanja i za suptilno opisivanje morfologije delova bliskih lumenu.¹² OCT pruža neprevaziđenu vizuelizaciju „intimomedijalne“ membrane (intima i najdublji slojevi medije) olakšavajući tačna merenja. Tokom intervencije *pečaćenje ulaznih vrata* neophodno je da bi se obezbedili povoljni dugoročni rezultati. Samo OCT-om se može videti da li nakon plasiranja stenta i/ili praćenja postoji *restitution ad integrum* koronarnog zida nakon spontane disekcije.¹² Mada intrakoronarne tehnike pružaju jasnu sliku treba ih primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa SDKA kako bi izbegli dalje oštećenje krvnog suda.

Konačno, pokazana je i određena vrednost multislajsnog CTa u ovim uslovima. Ova neinvazivna tehnika izgleda idealno pogodna za praćenje slike ovog dinamičnog entiteta.²

Spontana disekcija koronarnih arterija udružena sa peripartalnim periodom (tokom trudnoće, porođaja i nakon njega)

Spontana disekcija koronarnih arterija (SDKA) u trudnoći, u toku ili nakon porođaja (do tri meseca) predstavlja klinički entitet visokog rizika zbog čestog nalaza istovremene disekcije više koronarnih krvnih sudova i samim tim velike površine miokarda zahvaćenog nekro-

Tabela 6. Terapijski pristup bolesniku

	medikamentni	PKI/stent	AKB	ISHOD
MM/Ž		+		smrtni
GM/Ž	+ (fibrinolitik)	+ (odloženi za 24 h)		propag. disekcije
DN/M		+		oporavljen
CR/Ž	+ (fibrinolitik)		+	oporavljen
ŽR/Ž	+	+(odložen za 30 d.)		oporavljen
RLJ/Ž	+			oporavljen



Slika 1 Angiografska prezentacija Tipa A disekcije (Slučaj 2)



Slika 2. Ponovljena angiografska prezentacija Tipa A disekcije (Slučaj 2)

zom što za posledicu može imati srčanu insuficijenciju i smrt kod prethodno zdravih žena.^{16, 25} Do 2005 godine je objavljeno oko 100 slučajeva SDKA u peripartalnom periodu.

U prikazanim slučajevima SDKA u peripartalnom periodu tipično je zahvatala starije višerotkinje (70% je starije od 30 godina), dok je u radu Maedera¹³ pacijentkinja imala 22 godine. Ovaj slučaj naglašava značaj postavljanja sumnje i kod veoma mladih žena koje imaju bol u grudima tokom trudnoće ili postpartalnog perioda. Odložena dijagnoza može pogoršati prognozu sa rizikom rekurentnih disekcija.^{26, 27} Oko 40% žena sa peripartalnom SDKA ima višesudovnu koronarnu disekciju što govori o generalizovanoj pre nego lokalizovanoj bolesti koronarne cirkulacije. Smatra se da slabljenje arterijskog zida zbog poremećene sinteze kolagena, proliferacija glatkih mišićnih ćelija kao i promena u sadržaju mukopolisaharida u mediji tokom trudnoće doprinose patogenezi disekcije koronarnih arterija.²⁹

Ima nekoliko hipoteza o endokrinim mehanizmima u osnovi peripartalnih SDKA:

1. Visok nivo estrogena sa posledničnim povećanim oslobađanjem metaloproteinaza iz glatkih mišićnih ćelija može biti ključni faktor ovih strukturalnih promena
2. Postoje sugestije da je visok nivo progesterona odgovoran za slabost zida koronarnog krvnog suda.³⁰

Dva objavljena slučaja SDKA nastala tokom menstrualnog ciklusa povećavaju verovatnoću da nagli pad nivoa polnih hormona u krvi može biti krucijalni događaj za nastanak SDKA kod žena koje nisu trudne što je sličan scenario onom, rano nastalom nakon porođaja.³¹ Ova teorija je podržana činjenicom da najveći broj peripartalnih SDKA nastaje u postpartalnom periodu.

3. Pored hormonalnih efekata, hipoteza da brza promena metabolizma holesterola sa formiranjem plaka i daljom destabilizacijom može biti uzrok SDKA. Ova teorija ranih aterosklerotskih promena je potvrđena IVUSom kod nekoliko pacijentkinja sa angiografski normalnim koronarnim arterijama.^{23, 28}

Interesantno je da porast vrednosti ukupnog i LDL holesterola koji je vezan za trudnoću je nezavisan od vrednosti pre trudnoće, ali zavisi od broja trudnoća žene. Slično tome, rizik nastanka peripartalne SDKA je veći kod multipara nego kod primipara.¹⁶

U većini publikacija vrednosti ukupnog i LDL holesterola nisu ni određivani kod bolesnica na prijemu, ali su autori navodili anamnestičke podatke i samim tim nivo holesterola pre trudnoće ili jednostavno saopštavali da li pacijentkinja ima faktore rizika ili ne.

Pošto je činjenica da se fiziološkim porastom ukupnog holesterola smatra porast za 50%, ne može se govoriti o jasnoj udruženosti hiperholesterolemije u trudnoći i peripartalne SDKA. Profilaktička primena statina u trudnoći je kontraindiovana zbog mogućeg teratogenog efekta. Pored morfoloških promena, porast udarnog volumena (za 50% u trećem trimestru) i posledični „shearing stress” mogući su faktori rizika.³³

U odnosu na visok procenat postpartalne disekcije Koul i sar. su sugerisali da dalji porast udarnog volumena tokom vaginalnog porođaja može inicirati proces postpartalne SDKA mehanizmom intimalne rupture, praćene hemoragijom u mediju odloženo, tokom kasnijeg perioda.¹⁶

Međutim, postpartalna SDKA nastaje i nakon vaginalnog porođaja i porođaja sekcijom. Jedno od objašnjenja je hemodinamsko, pada cardiac output nakon porođaja ali dalje raste udarni volumen tokom 48 časova, verovatno zbog povećanog preloada kao posledice oslobađanja

kavalne kompresije.³⁴ Tako da kombinacija strukturalnih promena arterijskog zida i hemodinamsko opterećenje mogu da iniciraju proces koronarne disekcije.

Interesantno je da postoji udruženost između idiopatske SDKA, SDKA koja nije udružena sa trudnoćom ili tradicionalnim KV faktorima rizika i ekstremnog fizičkog napora, koji su na mnogo načina slični hemodinamskim promenama tokom trudnoće. Ekstenzivne promene koagulacionog sistema vode u protrombotično stanje izazvano trudnoćom i time povećavanje rizika tromboze lažnog lumena i kompresije pravog lumena, što može doprineti većem morbiditetu i mortalitetu udruženom sa peripartalnom SDKA. Nekoliko slučajeva ukazuju na udruženost AIM u postpartalnom periodu i upotrebe bromokriptina u cilju supresije laktacije.

Koronarni spazam sa posledičnom koronarnom disekcijom se može se pretpostaviti kao osnovni mehanizam.

Najznačajnija poruka ovih objavljenih slučajeva jeste da, kod žena u peripartalnom periodu (tokom trudnoće i rano nakon porođaja) sa bolom u grudima, treba misliti o disekciji koronarnih arterija. EKG znaci ishemije ili porast nivoa kardijalnih troponina treba da vode u odluku za hitno izvođenje koronarne angiografije kako bi tačno znali koronarnu anatomiju i odabrali optimalnu terapiju.

Terapijski pristup peripartalnoj SDKA

Smatra se da pacijentkinje sa jednosudovnom SDKA i nekompromitovanim koronarnim protokom u odsustvu simptoma ili hemodinamske nestabilnosti mogu biti lečene medikamentnom terapijom. Medikamenta terapija je pogodna za otprilike 1/3 žena sa peripartalnom SDKA.

Kako je pokazano analizom literature, angiografski kompletno ozdravljenje disekcije nastaje u oko 50% peripartalnih SDKA koje su lečene medikamentno uključujući antitrombotičnu terapiju i beta blokatore, a ujedno je visok procenat i onih koji su bez ponovljenih simptoma.

Objavljena su dva slučaja kliničkog i EKG pogoršanja nakon započinjanja terapije trombolizom kod pacijenata sa SDKA, verovatno zbog dalje propagacije disekcije.³⁵

Mada je dokumentovano ozdravljenje mesta disekcije različitih lokalizacija uključujući i višesudovnu peripartalnu disekciju, lečenu medikamentnom terapijom, kod mlade žene sa izolovanom proksimalnom disekcijom koronarnih arterija koje snabdevaju veliku površinu viabilnog miokarda bez dovoljno kolateralnih krvnih sudova, perkutana koronarna intervencija (PKI) se može preferirati, ali bi sekundarna okluzija imala za posledicu veliki akutni infarkt miokarda i katastrofalnu kliničku situaciju. Koronarno stentiranje uspešno je izvedeno kod nekoliko pacijenata sa peripartalnom SDKA.³⁶

Veoma je teško dati generalnu preporuku za lečenje peripartalne SDKA. Svaki slučaj treba da podleže individualnoj proceni u svetlu kliničke i angiografske prezentacije.

Odluka o načinu lečenja je poseban izazov tokom trudnoće (lekovi, fluoroskopija, ekstrakorporalna cirkulacija...) i treba izmeriti rizik za majku i fetus.

Peripartalne SDKA su mnogo agresivnije prirode od idiopatske SDKA. Ova činjenica je podržana većom ten-

dencijom višesudovne disekcije kod peripartalne SDKA u odnosu na idiopatsku SDKA. Uprkos napretku dijagnozi i terapiji ne treba ohrabrivati žene koje su doživele disekciju koronarnih arterija da ponovo rađaju.

Nije poznat slučaj žene sa anamnezom peripartalne SDKA koja je doživela ponovnu disekciju u drugoj trudnoći verovatno zbog toga što se takvim ženama savetuje da ne rađaju ponovo.

Spontana disekcija koronarnih arterija udružena sa fibromuskularnom displazijom

Sugestija Tweeta i saradnika,³⁷ da je fibromuskularna displazija (FMD) potencijalni „uzročni“ faktor SDKA, bila je zaista provokativna jer se bazirala na nalazu kod samo 10 pacijenata. FMD je neaterosklerotska bolest arterija i može voditi u stenozu arterije, disekciju ili formiranje aneurizme. Fibromuskularna displazija medije je kategorisana na osnovu klasičnih znakova „niska perli“, koje najčešće zahvataju renalne i karotidne arterije.

FMD koronarnih arterija je retko opisana patohistološki u malim krvnim sudovima ili kao uzrok infarkta miokarda ili iznenadne srčane smrti.³⁷

Pate i saradnici³⁹ su opisali 7 mladih žena sa AKS i difuznom bolešću medijalnog koronarnog segmenta sa karakterističnim naglim prelaskom od normalnog proksimalnog segmenta. Pridružena renalna ili cerebrovaskularna FMD je detektovana kod svih ovih slučajeva ukazujući da je ovakav angiografski nalaz rezultat „koronarne“ FMD.

Interesantno je takođe da je, u analizi većih serija SDKA novijeg datuma, kod 50% pacijenata sa femoralnim angiogramom nađena fibromuskularna displazija (FMD) i autori sugerišu da FMD može biti potencijalni uzrok SDKA.^{6,7}

U slučaju naše pacijentkinje (slučaj br. 1) mestimično je nedostajala unutrašnja elastična membrana. U literaturi nismo mogli da pronađemo sličan slučaj vezan za koronarne arterije; jedini slučaj koji smo našli bio je vezan za disekciju vertebralnih arterija.⁴⁴ Gubitak unutrašnje elastične membrane može da bude povezan sa fibromuskularnom displazijom. (Prema klasifikaciji po Harrisonu naš slučaj bi spadao u intimalnu FMD).⁴⁵

Pregled literature ukazao je na nekoliko najčešćih histoloških nalaza kod peripartalne SDKA: eozinofilna infiltracija, cistična medijalna nekroza, cepanje intime i neki slučajevi bez patološkog nalaza. Istraživanje iz 1996 pokazalo je 6 slučajeva SDKA kao uzroka miokardnog infarkta ili iznenadne srčane smrti. Svi pacijenti bili su ženskog pola. Histološki nalaz je bio eozinofilni infiltrat u 4 slučaja, cistična medijalna nekroza u jednom slučaju i jedan slučaj bez patološkog nalaza. Značajna razlika u broju eozinofila je pokazana kod pacijenata sa SDKA u odnosu na zdrave osobe. Neki autori tvrde da je povećano prisustvo eozinofila posledica hormonskih promena u trudnoći. Objašnjenje moguće povezanosti eosinofila i disekcije je dobro dokumentovano.⁴⁰⁻⁴²

Aktivna sistemska inflamacija je mogući etiološki faktor SDKA bez ranije ateroskleroze. Dokazano je prisustvo infiltracije inflamatornim ćelijama koronarnih arterija

Klasifikacija	Učestalost	Patologija	Angiografski izgled
Medijalna displazija			
Medijalna fibroplazija	75-80%	Mestimično zadebljala medija i zgusnuti fibromukulami lukovi koji sadrže kolagen. Unutrašnja elastična membrana može da nedostaje u nekim delovima	Izgled "Niza perli" gde je dijametar perli veći od dijametra arterije
Perimedijalna fibroplazija	10-15%	Obimni depoi kolagena u spoljašnjoj polovini medije	Izgled "Niza perli" gde je dijametar perli manji od dijametra arterije
Medijalna hiperplazija	1-2%	Prava hiperplazija glatko mišićnih ćelija bez fibroze	Koncentrična glatka stenoza
Intimalna fibroplazija	<10%	Cirkumferentno ili ekscentrično taloženje kolagena u intimi	Glatka fokalna stenoza ili dugačka stenoza
Adventicijalna fibroplazija	<1%	Lipidna ili inflamatorna komponenta. Interna elastična membrana fragmentirana ili udvojena. Gusti kolagen zamenjuje fibrozno tkivo adventicije i može biti prisutan i u okolnom tkivu.	

Modifikovano prema: Susan M, Begelman MD, Jeffery WO. Fibromuscular dysplasia. Curr Opin Rheumatol 2000;12:41-7.

kod osobe koja boluje od Crohnove bolesti. Oslobođanjem proinflammatoryh citokina može se isprovocirati intramedijalna hemoragija i tromboza zbog rupture vasa vasorum.⁴⁶

U našem radu su opisana dva slučaja SDKA kod žena sa reumatoidnim arteritisom i sistemskim lupusom.

Jasno se kao predisponirajući faktori izdvajaju peripartalni period, bolest vezivnog tkiva, FMD, vaskulitis i fizičko opterećenje, što ukazuje na postojanje u osnovi vaskularne predispozicije, mada jedinstvena strukturalna abnormalnost zida krvnog suda nije još uvek identifikovana.

Terapijski pristup SDKA

Ne postoji vodič za terapiju SDKA te se preporučuje individualni pristup svakom slučaju. Terapijska strategija uključuje medikamentni pristup, perkutanu koronarnu intervenciju (PKI) ili hirurško aorto-koronarno premošćenje (AKB). Angiografska rezolucija se često beleži nakon medikamentnog lečenja koje uključuje heparin, antitrombocitnu terapiju i antiishemijske lekove kao što su beta-blokatori i antagonisti kalcijuma. Fibrinolitičke treba izbegavati. PKI možemo razmotriti kada su zahvaćene najveće arterije i postoji ishemija miokarda. Potreban je poseban tehnički oprez da bi se izbeglo plasiranje koronarne žice u lažni lumen arterije ili propagacija disekcije distalno. Ukoliko je zahvaćen disekcijom veći broj krvnih sudova ili glavno stablo LKA terapijska opcija može biti AKB. Spazam koronarnih arterija se može lečiti blokatorima kalcijumskih kanala.³⁷

U jednoj od poslednjih objavljenih serija SDKA, između ostalih podataka, prezentovani su lečenje i ishod kod velike grupe pacijenata sa SDKA koje su viđene na Mayo klinici tokom poslednjih 30 godina.^{9,10} Uključeno je osamdeset sedam uzastopnih pacijenata sa SDKA. U svim slučajevima je „disekciono polje“ viđeno angiograf-

ski, ali je pridružena ateroskleroza bila odsutna. Prosečna starost pacijenata je bila 43 godine i 82% su bile žene. Predispozicioni uslovi su uključivali: ekstremni napor (44% muškaraca) i postpartalni period (18% žena). Polovina pacijenata je imala prezentaciju na EKG-u u vidu infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta i 14% sa životno ugrožavajućim aritmijama. Dve trećine pacijenata je podvrgnuto revaskularizaciji tokom hospitalizacije, ali akutni rezultati koronarnih intervencija i dugotrajni rezultati koronarne hirurgije su relativno nezadovoljavajući. Desetogodišnji mortalitet je bio 7.7 %, ali stopa glavnih neželjenih događaja je bila 47 %. Interesantno je da je mortalitet bio niži ali stopa događaja slična kao u velikim, kontrolisanim studijama sa aterosklerotskom koronarnom bolešću i akutnim koronarnim sindromom. Tokom 4 godine praćenja SDKA se ponovo javila kod 15 pacijenata (sve su bile žene).

Zbog nedostataka velikih serija pacijenata sa SDKA, ovo saopštenje predstavlja prekretnicu u našem razumevanju ovog entiteta i pruža novi uvid u donošenje kliničkih odluka. Ove serije pacijenata predstavljaju daleko najveće studije ikada izvedene na ovoj retkoj bolesti. Iako je ova studija po dizajnu retrospektivna, metodološki zahtevi su bili stroži u odnosu na prethodne studije. Pacijenti sa pridruženom aterosklerozom su bili isključeni. Većina ranijih registara je „neprihvatljivo“ obuhvatala zajedno i pacijente sa „izolovanom“ SDKA udruženom sa aterosklerotičnim lezijama. Pacijenti sa pridruženom aterosklerotskim lezijama su stariji, češće muškarci, i imaju veću prevalencu faktora rizika, ali izgleda da je njihova prognoza slična onoj koja je viđena kod izolovane SDKA. Verovatno je da kod većine tih pacijenata postoji disrupcija aterosklerotskog plaka u osnovi patološkog supstrata i samim tim različiti uslovi nastanka AKS.

Šezdeset tri pacijenta (72%) su primala inicijalnu terapiju u referentnoj instituciji. U odnosu na to od interesa je znati da li inicijalno lečenje takođe uključuje re-

vaskularizacije procedure i takođe vremenski interval od inicijalne prezentacije do evaluacije na Mayo klinici. Ostaje moguće da je preferirano upućivanje kompleksnih pacijenata i onih koji su imali komplikacije što bi ukazivalo na selekciju pacijenata u grupu povećanog rizika. To može da objasni relativno nepovoljan akutni i dugoročni klinički ishod prezentovane serije poređeno sa nekim ranijim studijama.

U ovoj studiji medikamentna terapija je opisana detaljno ali njen potencijalni uticaj na klinički ishod ostaje nerazjašnjen. Pre postavljanja dijagnoze, većina pacijenata sa SDKA su lečeni kao konvencionalni akutni koronarni sindrom sa agresivnom antikoagulantnom i antitrombotičnom terapijom i neki od njih (15% u ovoj studiji) su primili fibrinolitičku terapiju (klasično kontraindиковanu u scenariju).

Većini pacijenata se sugeriše nastavak antitrombotične terapije u cilju izbegavanja stvaranja progresivnog tromba i okluzije krvnog suda. Mada, ovi lekovi mogu delovati kao mač sa dve oštrice koji sprečava ozdravljenje krvnog suda i ubrzava ekstenziju bolesti. Alternativno, na teoretskoj osnovi, korišćenje BB se smatra potencijalno korisnim u akutnoj fazi, ali i kao prevencija ponovljenih događaja. Prava klinička vrednost ove terapije ostaje nerazjašnjena.

Rezultati revaskularizacije su suboptimalni. Revaskularizaciona strategija se izvodila tokom 3 dekade. Zbog kontinuiranog tehnološkog napretka i akumuliranog kliničkog iskustva ostaje verovatnoća da će vremenom rezultati biti sve bolji. Interesantno je da je definicija uspešnosti intervencije jedino zahtevala bilo koje popravljavanje protoka krvi (za okludiranu arteriju) ili „održavanje” TIMI 2/3 protoka. Ovako široki kriterijumi su opravdali razmatranje da su neki koronarni segmenti sa značajnom stenozom ostavljani netretirani. Bez obzira na sve, tehnički uspeh je dobijen u 28 od 43 procedure (65%), i one su uključivale intervencije komplikovane propagacijom hematoma što je zahtevalo neplaniranu implantaciju većeg broja stentova. Glavni razlog neuspeha je nemogućnost „nagovoriti” koronarnu žicu da uđe u distalni pravi lumen. Iznenadjujuće je da revaskularizacija ciljnog krvnog suda nije uključena u kombinovane kliničke endpointe. Ova informacija, zajedno sa podacima o kasnoj restenozu može biti od glavnog kliničkog interesa.

Preferirana terapija u većini serija slučajeva je bila revaskularizacija. Ova strategija je odabrana ne samo kod nestabilnih pacijenata već i kod stabilisanih pacijenata kada anatomija izgleda povoljno. Restriktivni tretman je indikovao kod većine disekcija proksimalnih koronarnih segmenata. Opisane su i uspešne procedure PKI kod pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću, i mogu biti opcija u pojedinim slučajevima.²⁶

Iznenadjujuće je da u mnogim studijama postoji jasna disocijacija između sistematičnih reči opreza u odnosu na te intervencije i dobrih rezultata saopštenih nakon stentiranja. Aksialna propagacija hematoma i gibitak bočnih grana, ostaju glavna briga.

U ovoj prezentovanoj seriji rani rezultati koronarne hirurgije izgledaju povoljni, ali 11 od 15 bypass graftova je bilo okludirano na kontrolnoj koronarografiji.

Nedostaju studije koje su se specijalno bavile rezultatima koronarne hirurgije kod pacijenata sa SDKA ali većina saopštenja naglašava potencijalne hazarde na mestima anastomoze. Tekuće studije pružaju robusne dokaze demonstrirajući da rezultati revaskularizacije u ovima izazovnim situacijama su siromašniji nego što se ranije mislilo i ukazuju da ova strategija treba da bude rezervisana za visokorizične pacijente.

U takođe većoj seriji pacijenata kao i u većini ranijih, veoma dobra prognoza je saopštena kod pacijenata konzervativno lečenih. Ta opcija ostaje kao mogućnost, ali jedino visoko selektovani pacijenti su primali samo medikamentnu terapiju i to može objasniti njihov povoljan ishod. Ova studija je prospektivno pratila 45 uzastopnih pacijenata sa SDKA koji su inicijalno lečeni „konzervativnom terapijskom strategijom”, pri čemu je revaskularizacija (35% tokom prijema) bila ograničena za pacijente sa rekurentnom ishemijskom. Tokom praćenja, samo jedan pacijent je umro od kongestivne srčane insuficijencije i dva su zahtevala revaskularizaciju, ali nijedan pacijent nije doživeo rekurentnu SDKA, AIM ili umro iznenada. Nakon otpusta, tokom tri godine praćenja preživeli nisu imali nijedan događaj u 92% slučajeva. Interesantno je da spontanost nestanka slike SDKA pokazan tokom praćenja kod polovine ovih pacijenata,⁵ što se slaže sa podacima ranijih saopštenja.

Evolucija konzervativno lečenih SDKA liči na većinu jatrogenih rezidualnih disekcija nakon koronarnih intervencija. Mada prirodni tok SDKA ostaje nedefinisan, verovatnoća spontanog ozdravljenja pruža još jedan snažan argument u favorizovanju konzervativne strategije kod ovih pacijenata.

Predložene su indikacije za ACB kod pacijenata sa SDKA:

1. disekcija glavnog stabla LKA,
2. višesudovna koronarna bolest,
3. neuspeh interventnih procedura.

Revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu može biti korisna opcija za lečenje SDKA, jer se izbegava manipulacija sa ascendentnom aortom koja može biti odgovorna za aortnu disekciju.⁴⁹

Rekurentna SDKA

Tokom praćenja od 47 meseci 15 pacijenata (21%) je doživelo ponovljenu SDKA.⁴⁷

Nakon primarnog događaja SDKA, 10to godišnja stopa SDKA je bila 29.4%. Od onih pacijenata sa rekurentnom SDKA, srednje vreme do sekundarne epizode je bilo 2.8 godina (u opsegu od 3 dana do 12 godina).

Kod 12 od 15 pacijenata ponovljeni događaj je nastao kod ranije nezahvaćenih-nepromenjenih koronarnih arterija. Dva pacijenta su doživela treću epizodu SDKA nakon 1 i 11 meseci od drugog događaja.

Svih 15 pacijenata sa ponovljenom SDKA su bile žene. Dok je relativno mali uzorak onemogućio statističku analizu za prediktore ponovljenih SDKA, notirana su tri aspekta.

Prvi: 4/10 žena sa non-koronarnom FMD je doživelo ponovljenu disekciju KA, od kojih su 2 takođe imale raniju disekciju koronarnih arterija.

Drugi: 9 od preostalih 11 pacijenata je imalo identifikovane precipitirajuće faktore za ponovljenu SDKA, mada dva od njih su bila moguća hormonska udruženost u vreme događaja. Da li je neka od ovih 11 žena imala FMD nije poznato jer vaskularni imaging nije urađen.

Treći: nije jasna udruženost početka uzimanja terapije tokom prijema sa posledičnim rizikom nastanka ponovljene SDKA.

Grupa pacijenata sa rekurentnom SDKA je uzimala u većem procentu statin. Median index događaja godišnje 2007 za one sa propisanim statinima vs., 2002. za one bez propisanih statina, datum događaja je zbunjujući faktor. Sigurno je moguće da pacijenti nisu imali propisan statin inicijalno.

Tokom median follow-up od 47 meseci 5 osoba je razvilo srčanu insuficijenciju, 16 je imalo AIM i 3 je umrlo za 10 god. Observirana 1-godišnja i 10-godišnja stopa mortaliteta je bila 1.1% i 7.7%, i 10-godišnja stopa velikih neželjenih događaja (smrtnost, ponovljene SDKA, miokardni infarkt i kongestivna srčana insuficijencija) bila je 47.4%. Tokom praćenja dva pacijenata su umrla.

U cilju određivanja dugoročne prognoze pacijenata sa SDKA u širem kontekstu pacijenata sa AKS-STEMI (iz Mayo klinike podataka sa PKI) upoređivano je 81/87 SDKA pacijenata. Značajno je bilo manje faktora rizika za aterosklerozu u grupi pacijenata sa SDKA.

Dugoročno praćenje je ukazalo na bolje preživljavanje pacijenata sa SDKA u odnosu na grupu pacijenata sa AKS. Preživljavanje bez infarkta miokarda i hronične srčane insuficijencije je bilo slično u obe grupe.

Glavni nalaz ove long-term studije velike serije pacijenata sa spontanom disekcijom k.a. je:

1. SDKA zahvata mlade ljude, predominantno žene, i predstavlja životno ugrožavajuće stanje u više od polovine slučajeva;
2. Hormonski, shear stress ili vaskularni strukturni faktor su identifikovani u većini slučajeva, sa prisustvom nekoronarne fibromuskularne displazije koja je izgleda upečatljivo i verovatno potcenjeno pridružena;
3. mada je rani mortalitet nizak zavisno od inicijalnog modela lečenja, PKI je udružena sa visokom stopom komplikacija i proceduralnih neuspeha;
4. jedna od pet žena ali nijedan muškarac, doživela je ponovljenu SDKA tokom dugoročnog praćenja;
5. dok dugoročno preživljavanje nakon prve epizode SDKA izgleda bolje u odnosu na tipičan AKS, stepen velikih neželjenih događaja je sličan.

Smatra se da je prava učestalost SDKA potcenjena iz tri razloga:

1. Prezentacija SDKA je bila kao STEMI ili nestabilna ventrikularna aritmija u više od polovine pacijenata u ovoj seriji što ukazuje da je SDKA kao uzrok ISS potcenjena u opštoj populaciji.
2. Dobro definisana starost i pol u evaluaciji bola u grudima ukazuje da mlađi pacijenti (uglavnom žene) mogu biti neprepoznate i nereferisane za

evaluaciju koronarne bolesti ili neadekvatno dijagnostikovana kao nekardijalni simptomi³⁶. To je delimično zbog toga što se smatra da koronarna bolest ne zahvata mlade i inače zdrave.

3. SDKA može angiografski biti neprepoznata.

Da li prisustvo FMD jeste „missing link” između promena polnih hormona i nastanka SDKA i predstavlja intrigantnu mogućnost i zahteva dalje studije. Ova opisana udruženost ukazuje da vaskularni skrining za FMD kod svih pacijenata sa SDKA se snažno preporučuje, i ujedno da se razmišlja o SDKA kod osoba sa SDKA za koje se zna da imaju FMD.

Optimalno lečenje SDKA ostaje neodređeno. Notirano je da svi pacijenti koji su lečeni inicijalno konzervativnom strategijom imaju benignan intrahospitalni tok, a brojni pokazuju angiografsku rezoluciju tokom praćenja. Način lečenja je određivan težinom prezentacije bolesti, ali ti podaci podržavaju konzervativnu strategiju u inače stabilnih pacijenata sa očuvanim protokom u zahvaćenoj arteriji. Izazov bi bio ako se nastavi bol u grudima u odsustvu ishemije, verovatno zbog promena (aktivnog procesa) u zidu krvnog suda ili uticaja na vaskularni tonus. Potrebno je razmotriti ovu mogućnost pre pristupanja revaskularizaciji kod pacijenata koji samo imaju simptome a ne i znake ishemije.

S obzirom na to, PKI je udružena sa povećanom stopom tehnički neuspele procedure u odnosu na nemogućnost prolaska koronarne žice u pravi lumen ili pak ulaska u lažni lumen ili gubitka koronarnog protoka zbog propagacije disekcije i pomeranja intramuralnog hematoma plasiranjem stenta.

Zašto je važno prepoznati potencijalno kritično izvođenje PKI u lečenju akutne SDKA:

1. PCI može biti opasna u situacijama ishemije koja traje ili infarkta koji imaju relativno dobar rani ishod ukoliko su lečeni inicijalno medikamentnom terapijom.
2. Može se tvrditi da je potrebno preduzeti minimum intervencije za uspostavljanje koronarnog protoka. Najčešća komplikacija intervencije kod SDKA je u odnosu na plasiranje stenta (što rezultuje propagacijom hematoma), rizik plasiranja stenta je veliki u odnosu na očekivanja kliničkog ishoda i rezolucije disekcije konzervativnim lečenjem kod pogodnih pacijenata.
3. Zbog ovih dilema moguće je izvesti IVUS i OCT koji bi odredili disrupciju krvnog suda (koja se ne vidi precizno na angiografiji) i obezbediti real-time vođenje interventne strategije. Pacijenti koji su podvrgnuti ACBu kao inicijalnoj strategiji imali su dobru kratkoročnu prognozu uprkos uključenosti LM u 50% slučajeva.

Ova studija je pokazala visoku stopu okluzije graftova tokom dugoročnog posmatranja i nemogućnost zaštite od ponovne disekcije.

Dugoročna prognoza preživljavanja nakon SDKA je ohrabrujuća, ali postoji visoka stopa glavnih neželjenih događaja. Zbog nepredviđenog vremena nastanka re-

kurentnih disekcija (u periodu od 3 dana do 12 godina u prikazanoj seriji) potrebno je dugoročno praćenje.

Zaključak

Treba misliti o SDKA kao uzroku akutnih koronarnih sindroma, posebno kod mladih žena. Skrining na postojanje FMD vaskulature bi bio preporučljiv. Medikamentna terapija i praćenje (ukoliko postoji distalni protok) su preporučeni su inicijalni pristup.

Literatura

- Adlam D, Cuculi F, Lim C, Banning A. Management of spontaneous coronary artery dissection in the primary percutaneous coronary intervention era. *J Invasive Cardiol* 2010;22:549-553.
- Fontanelli A, Olivari Z, La Vecchia L, et al. Spontaneous dissections of coronary arteries and acute coronary syndromes: Rationale and design of the discovery, a multicenter prospective registry with a case-control group. *J Cardiovasc Med* 2009;10:94-99.
- Lovitt WV and Corzine WJ. Dissecting intramural hemorrhage of anterior descending branch of left coronary artery. *AMA Arch Pathol* 1952;54:458-462.
- Pretty HC. Dissecting aneurysm of coronary artery in a woman aged 42: rupture. *BMJ* 1931;1:667.
- Mortensen KH, Thuesen L, Kristensen I. Spontaneous coronary artery dissection: a Western Denmark Heart Registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74: 710-717.
- Hering D, Piper C, Hohmann C. Prospective study of the incidence, pathogenesis and therapy of spontaneous, by coronary angiography diagnosed coronary artery dissection. *Z Kardiol* 1998; 87:961-970.
- Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:250-254.
- Saw J, Poulter R, Fung A. Spontaneous coronary artery dissection in patients with fibromuscular dysplasia. *Circulation Cardiovasc Interv* 2012;5:134-137.
- Alfonso F. Spontaneous Spontaneous Coronary artery dissection: New Insights from the Tip of the Iceberg? *Circulation* 2012;126(6):667-670.
- Marysia T, Sharonne H, Sridevi P, et al. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-588.
- De Maio SJ, Kinsella SH, Silvermann ME. Clinical course and longterm prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 1989;64:471-474.
- Maeder M, Ammann P, Angehrn W, Rickli H. Idiopathic spontaneous coronary artery dissection: incidence, diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2005; 363-369.
- Harris JL, Brereton J, Lim CS. Recurrent spontaneous coronary artery dissection: a case report and review of the literature. *Int J Angiol* 2007;16:109-112.
- Vrints CJM. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2010; 96:801-808.
- Koul AK, Hollander G, Moskovits N, Frankel R, Herrera L, Shani J. Coronary artery dissection during pregnancy and the postpartum period: Two case reports and review of literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:88-94.
- Saw J, Ricci D, Starovoytov A. Spontaneous coronary artery dissection. Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(1):44-52.
- Eddinger J and Dietz WA. Recurrent spontaneous coronary artery dissection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:566-569.
- Kansara P and Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol* 2011;23:76-80.
- James Alexander R, Ali D. Recurrent spontaneous coronary artery dissection: acute management and literature review. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* 2012;1(1) 53-56.
- Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, M Simoons, B Chaitman and H White: the Writing Group on behalf of the Joint Third universal definition of myocardial infarction: ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-2567.
- NHLBI PTCA Registry Coronary artery angiographic changes after PTCA: manual of operations. 1985;6: 9.
- Maehara A, Mintz GS, Castagna MT. Intravascular ultrasound assessment of spontaneous coronary artery dissection. *Am J Cardiol* 2002; 89:466-468.
- Arnold JR, West NE, van Gaal WJ. The role of intravascular ultrasound in the management of spontaneous coronary artery dissection. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 6:24.
- Kamineni R, Sadhu A, Alpert J. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature. *Cardiol Rev* 2002;10:279-284.
- Togni M, Amann FW, Follath F. Spontaneous multivessel coronary artery dissection in a pregnant woman treated successfully with stent implantation. *Am J Med* 1999;107:407-408.
- Verkaik AP, Visser W, Deckers JW, Lotgering FK. Multiple coronary artery dissection in a woman at term. *Br J Anaesth* 1993;71:301-302.
- Potter JA, Nestel P. The hyperlipidaemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:165-170.
- Wingrove CS, Garr E, Godslad IF, Stevenson JC. 17-Oestradiol enhances release of matrix metalloproteinase-2 from human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 1998;1406:169-174.
- Shah P, Dzavik RJ, Sermer M, Okun N, Ross J. Spontaneous dissection of the left main coronary artery. *Can J Cardiol* 2004; 20:815-818.
- Slight R, Behranwala AA, Nzewi O, Sivaprakasam R, Brackenbury E, Mankad P. Spontaneous coronary artery dissection: a report of two cases occurring during menstruation. *N Z Med J* 2003;116:U585.
- Maeder M, Ammann P, Drack G, Rickli H. Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection: impact of medical treatment. Case report and systematic review. *Z Kardiol* 2005;94(12):829-835.
- Moll W. Physiological cardiovascular adaptations in pregnancy – its significance for cardiac diseases. *Z Kardiol* 2001;90 (Suppl 4):2-9.
- Hunter S, Robson SC Adaptions of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68:540-543.
- Zupan I, Noc M, Trinkaus D, Popovic M. Double vessel extension of spontaneous left main coronary artery dissection in young women treated with thrombolysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:226-230.
- Klutstein MW, Tzivoni D, Bitran D, Mendzeiveski B, Ilan M, Almagor Y. Treatment of spontaneous coronary artery dissection: report of three cases. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1997;40:372-376.
- Kamran M, Guptan A and Bogal M. Spontaneous coronary artery dissection: case series and review. *J Invasive Cardiol* 2008; 20:553-559.
- Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, Lennon RJ, Gersh BJ, Khambatta S, Best PJM, Rihal CS, Gulati R. Clinical features, management and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012;126:579-588.
- Lie JT, Berg KK. Isolated fibromuscular dysplasia of the coronary arteries with spontaneous dissection and myocardial infarction. *Hum Pathol* 1987;18:654-656.
- Pate GE, Lowe R, Buller E. Fibromuscular dysplasia of the coronary and renal arteries? *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:138-145.
- Borcuk AC, van Hoeven KH, Factor SM. Review and hypothesis: the eosinophils and peripartum heart disease (myocarditis and coronary artery dissection)—coincidence or pathogenetic significance? *Cardiovasc Res* 1997;33:527-532.
- Robinowitz M, Virmani R, McAllister H Spontaneous artery dissection and eosinophilic inflammation: a cause and effect relationship. *Am J Med* 1982; 72:923-928.
- Burkey D, Love J, Fanning J, Lamrew C. Multiple spontaneous coronary artery dissections in a middle aged women: support for an underlying eosinophilic arteritis predisposing to intimal disruption. *Catheter Cardiovasc Diagn* 1993; 30:303-305.
- Virmani R, Forman MB, Robinowitz M, McAllister HA Coronary artery dissections. *Cardiol Clin* 1984; 4:633-646.

44. Min-Yu Lan, Yung-Yee Chang, Chao-Cheng Huang, Jia-Shou Liu. Segmental disruption of internal elastic lamina in spontaneous vertebral artery dissection combined with redundancy of multiple cervical arteries. Case reports . J Clin Neuroscience 2006;13:367-370.
45. Harrison EG, McCormack LJ: Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension.. A landmark article outlining the current classification system for FMD based on histology. Mayo Clin Proc 1971;46:161-167.
46. Srinivas M, Basumani P, Muthusamy R, Wheeldon N. Active inflammatory bowel disease and coronary artery dissection. Postgrad Med J 2005;81:68-70.
47. Gulumser Heper, Ertan Yetkin. Multivessel spontaneous coronary artery dissection after heavy lifting in an elderly diabetic man. British Journal of Diabetes & Vascular Disease 2010;10:309.
48. Carmia D, Touatia G, Barrya M, Dadezb E. Spontaneous coronary artery dissection: value of beating heart myocardial revascularization. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery 2003;2:694-696.
49. Susan M, Begelman MD, Jeffrey WO. Fibromuscular dysplasia. Current Opinion in Rheumatology 2000;12:41-47.

Skraćenice

AKS	Akutni koronarni sindrom
SDKA	Spontana disekcija koronarnih arterija
LIMA	Leva unutrašnja mamarna arterija
LAD	Leva prednja descendentna arterija
LKA	Leva koronarna arterija
AIM	Akutni infarkt miokarda
FMD	Fibromuskularna displazija
ACX	Cirkumfleksna arterija
STEMI	Akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom
NSTEMI	Akutni koronarni sindrom bez ST elevacije
ACDX	Desna koronarna arterija
PKI	Perkutana koronarna intervencija
IVUS	Intravaskularni ultrazvuk
OCT	Optička koherentna tomografija

Abstract

Spontaneous dissection of coronary arteries as a cause of acute coronary syndrome

Svetlana Apostolović¹, Milan Pavlović¹, Sonja Šalinger Martinović², Miloje Tomašević³, Nebojša Krstić², Miodrag Damjanović², Milan Živković², Tomica Kostić², Nenad Božinović², Lazar Todorović¹, Nemanja Stepanović⁴

¹ Clinic for cardiovascular diseases, Medical school of Niš, Clinical center of Niš, ² Clinic for cardiovascular diseases, Clinical center of Niš, ³ Clinical center of Serbia; Medical school of Kragujevac, University of Kragujevac, ⁴ PhD studies, Medical school of Niš, University of Niš

Background: Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is generally considered a rare event, which can be fatal if not detected and treated in time (0.07 to 1.1% in the general population of patients with acute coronary syndrome). It represents an unusual cause of acute coronary syndrome (ACS), which is not associated with traditional risk factors. Most published cases of SCAD are associated with pregnancy and the existing atherosclerosis, while little is known about any other predisposing factors for the occurrence of this disease. There are many more results in the field of recognition of risk factors associated with the development SCAD than reaching an agreement on the therapeutic approach to this entity in the ACS.

Methods: The aim of this study was to investigate the frequency of SDKA as the cause of acute coronary syndrome (ACS) during the four-year follow-up in the room for catheterization Clinic for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre Nis, as well as to draw attention to this rare cause of ACS which chiefly occurs in youth population, requires an individual and specific therapeutic approach and secondary prevention. Current published literature data on this subject is also presented.

Results: Our results showed that during the period from 01.02.2009 to 30.12.2012 in the department of interventional cardiology, 3530 consecutive coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS) were analyzed. Out of these, 1080 patients had a diagnosis of ACS with persistent ST-segment elevation (STEMI) and the 2450 patients had a diagnosis of ACS without persistent ST-segment elevation (NSTEMI). Spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome was detected in 6 cases (0,16%).

Conclusion: Method of treatment is determined by the weight and presentation of disease and is supported by the conservative strategy in otherwise stable patients with preserved flow in the affected artery. The challenge will be if chest pain is continued in the absence of ischemia, probably due to the change (active processes) in the blood vessel wall or influence on vascular tone. It is necessary to consider this possibility before joining revascularization in patients who only have symptoms but not signs of ischemia.

Keywords: spontaneous coronary artery dissection, acute coronary syndrome, pregnancy fibromuscular dysplasia; treatment of spontaneous coronary artery dissection

Aktuelizacija kompleksnog problema profilakse venskog tromboembolizma u gojaznih osoba

Nebojša Antonijević^{1,2}, Ljubica Jovanović², Ivana Živković², Milan Apostolović^{1,3}, Miodrag Vukčević^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, ² Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije, ³ Institut za ortopedsko-hirurške bolesti "Banjica", ⁴ Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", ⁵ Srpska akademija nauka i umetnosti, Odbor za kardiovaskularnu patologiju

Sažetak

Bez obzira što se gojaznost prepoznaje kao izražen faktor rizika za venski tromboembolizam (VTE), ni najnovije preporuke iz 2012. godine, kao ni one prethodne, mada specifikuju, ne osvetljavaju u dovoljnoj meri problematiku trombopofilakse gojaznih osoba. Ipak, jedan broj studija ističe da su preporučene fiksne doze antikoagulanasa za opštu populaciju suboptimalne u gojaznih osoba prevažno zbog kompleksnosti farmakokinetike u ovoj populaciji. Samo segment tog problema predstavlja, između ostalog, kako poremećena apsorpcija supkutano primenjenog leka iz slabije prokrvljenog masnog tkiva, tako i niži procenat dobro vaskularizovanog mišićnog tkiva u odnosu na ukupnu telesnu masu i posledični rizik od predoziranja antikoagulatnih lekova usled simplifikovanog izračunavanja doze prema kilogramu ukupne telesne mase. Problem dalje usložnjava uticaj ubrzanog renalnog klirensa leka i stepena glomerularne filtracije u gojaznih, poremećaj određenih hepatičkih metaboličkih procesa i od leka i stepena gojaznosti zavisani volumen distribucije.

Na kontroverznost profilakse VTE u gojaznih ukazuje postojanje većeg broja supkutanih doznih režima niskomolekularnih, nefrakcionisanih heparina i selektivnih antagonista FXa, kao i problematična validnost monitoringa ovih lekova standardnim testovima. Alternativno rešenje bi predstavljalo primenu niskodoznog intravenskog režima nefrakcionisanog heparina, uvođenje peroralnih antikoagulanasa tipa antagonista vitamina K uz relativno jednostavan monitoring pomoću INR i neizostavnu mehaničku profilaksu VTE adaptiranu prema potrebama ove populacije.

Ključne reči venski tromboembolizam, gojaznost, antikoagulantna terapija i profilaksa

Gojaznost i venski tromboembolizam

Gojaznost je stanje koje se karakteriše povećanim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu definisano indeksom telesne mase (*Body Mass Index – BMI*) većim od 30 kg/m². Termin morbidna gojaznost se odnosi na osobe sa BMI većim od 40 kg/m².¹ Kod gojaznih osoba relativni rizik od venskog tromboembolizma (VTE) je 2 do 3 puta veći.² U osoba povećane telesne mase sa BMI preko 25kg/m² posle elektivne operacije zamene kuka (*total hip replacement – THR*) rizik od rehospitalizacije zbog simptomatskog VTE u odnosu na one sa normalnim BMI je 2,5 puta veći.³ Procenjuje se da je rizik od plućne embolije skoro šest puta veći u osoba sa BMI preko 35kg/m².^{4,5} Plućni embolizam se prepoznaje kao najčešći uzrok mortaliteta posle hirurških intervencija morbidno gojaznih osoba, naročito posle barijatrijske hirurgije. Zabrinjava podatak da je 80% obduciranih osoba posle barijatrijske hirurgije imalo mikroskopske

znake embolije pluća, kao i činjenica da je samo kod njih 20% u celokupnom kliničkom toku posumnjano na plućnu emboliju. Kod 30% ovih bolesnika plućna embolija je obdukcijom dokazana kao uzrok mortaliteta.⁶ Studija Livingstona i saradnika ukazuje da ovaj broj može biti i znatno veći, preciznije, navodi se da je posle barijatrijske hirurgije (*gastric bypass surgery*) 43% bolesnika umrlo zbog plućne embolije.⁷

Patogeneza venskog tromboembolizma u gojaznih osoba

Faktori rizika za arterijski tromboembolizam u poslednje vreme se prepoznaju kao faktori rizika za venski tromboembolizam. Među njima gojaznost se identifikuje kao bitan zajednički faktor rizika, a masno tkivo kao važan prožimajući kompleksni i integrativni patogenetski uzročnik tromboembolizma.⁸ Dokazano je da je masno tkivo važno mesto produkcije proangiogenih, proinfla-

maternih citokina, hemokina, prokoagulantnih medijatora (tkivni faktor, *plasminogen activator inhibitor-1*, odnosno PAI-1) i vazoaktivnih supstanci (angiotenzinogen, endotelin-1) koje mogu doprinositi nastanku hiperkoagulabilnog stanja.^{4,8} Proangiogeni faktori koje proizvode endotelne ćelije adipoznog tkiva su: VEGF (*vascular endothelial growth factor*), *fibroblast growth factor-2*, PDGF (*platelet derived growth factor*), angiopodin 1 i 2, *placental growth factor*, plazminogenijski aktivatori. Mnogi od njih poznati su takođe i kao potencijalni induktori protrombotskog stanja.^{4,5,8} Akumulacija visceralnog masnog tkiva dovodi do disregulacije adipocita, disproporcionalne produkcije proinflamatornih citokina i reaktanata akutne faze (IL-1 β , IL-6, TNF-1, MCP-1, MIF, IL-6, fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, prokoagulantne mikropartikule), F VII, angiotenzina II i protrombina, indukcije sistemske inflamacije i posledične aktivacije koagulacione kaskade.^{4,8,9} K tome, adipozno tkivo vodi aktivaciji hemoatraktanata kao što je makrofagni hemoatraktantni protein-1 koji privlači inflamatorne ćelije amplifikujući dalje proinflamatorno stanje.

Povećanje abdominalnog masnog tkiva kompleksnim mehanizmima disreguliše sekreciju adipokina i adipocitokina. Adipociti su primarno mesto produkcije **leptina** koji se prekomerno proizvodi u gojaznih i poseduje kapacitet da indukuje proangiogena, proinflamatorna i protrombotska stanja. Mada je leptin sam po sebi proinflamatorni molekul (stimuliše efekte monocita, endotelne ćelije, trombocita i glatke muskulature), te stoga dovodi do protrombotskog stanja, on takođe uzrokuje ushodnu ekspresiju VEGF i defektnu fibrinolizu povećavajući nivo PAI-1 i tkivnog faktora.^{4,5,8,10}

Rezistin indukuje nastanak insulinske rezistencije i deluje proinflamatorno. Nasuprot leptinu, **adiponektin** ima antitrombotski i antiinflamatorni efekat, dok **ghrelin** deluje antiinflamatorno u krvnim sudovima, inhibira angiotenzinom II indukovanu proliferaciju i kontrakciju, ali nema uticaja na trombocite.^{8,9}

Pored hiperkoagulabilnosti, u patogenezi nastanka VTE u gojaznih osoba, između ostalog, dodatnu ulogu mogu imati: smanjena mobilnost, perioperativna staza krvi, opstruktivna *sleep apnea* i hipoventilacioni sindrom.¹¹

Farmakokinetika u gojaznih osoba

U masnom tkivu protok krvi i perfuzija su smanjeni u odnosu na dobro vaskularizovano mišićno tkivo (*lean body mass*), te se javljaju promene u volumenu distribucije leka, a prisutan je i poremećaj vezivanja za proteine plazme. U gojaznih se povećava renalni klirens leka (lineralno sa *lean* mišićnom masom, nelinearno sa ukupnom telesnom masom) i stepen glomerularne filtracije, dolazi do promena u određenim metaboličkim procesima u jetri, te nema linearne distribucije leka u odnosu na telesnu masu, usled čega je doziranje lekova u gojaznih osoba nedovoljno prediktibilno.¹²

Međutim, s obzirom na slabiju prokrvljenost masnog tkiva, postoji opasnost da se simplifikovanim računanjem doze prema kilogramu ukupne telesne mase odredi preterano visoka doza antikoagulantnih lekova. Volumen distribucije niskomolekularnih heparina (LMWH)

neznačajno je povećan kod gojaznih osoba.^{13,14} Visok procenat masnog tkiva i niži procenat mišićne mase (*lean body mass*) može uticati na distribuciju leka u tkivima. Novija saznanja ukazuju da je volumen distribucije specifičan u odnosu na svaki lek pojedinačno i zavisao od njegovih farmakoloških karakteristika.⁴

Gojazni bolesnici eliminišu LMWH renalnim putem brže nego negojazni.^{13,14} Takođe, gojaznost može uticati na pojačan metabolizam leka u jetri utičući na procese glukuronidacije i sulfacije.⁴

Bioraspoloživost antikoagulantnih lekova kod gojaznih osoba

Treba voditi računa o činjenici da gojazni često u plazmi imaju više prokoagulantnih činilaca, reaktanata akutne faze (fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, prokoagulantne mikropartikule) koji **smanjuju bioraspoloživost nefrakcionisanog heparina (UFH)**, pa je po tom osnovu dozu leka potrebno dodatno modifikovati.^{4,15,16}

I kod gojaznih osoba, kao i kod osoba sa normalnom telesnom masom, bioraspoloživost supkutano primenjenog UFH je niža od intravenski primenjenog UFH. Problem slabije bioraspoloživosti UFH moguće je prevazići primenom većih supkutanih doza UFH ili intravenskom primenom UFH u odgovarajućim dozama, ili, pak, prelaskom na primenu LMWH ili peroralnih antikoagulanasa.^{17,18}

Pri odluci o izboru antikoagulanasa potrebno je uzeti u obzir i to da *LMWH imaju značajno bolju bioraspoloživost u odnosu na UFH*.^{15,16} Kod osoba koje nisu gojazne bioraspoloživost UFH datog supkutano je niska i kreće se u opsegu od 30% za niske doze (što je od posebnog značaja kod režima malim profilaktičkim dozama) do 70% kada se UFH primenjuje u višim dozama, dok je bioraspoloživost LMWH veća od 90%.^{14,18-20}

Problem primene niskomolekularnih heparina u profilaksi venskog tromboembolizma u gojaznih bolesnika

Do sada nije postignut konsenzus po pitanju odgovarajuće doze, vremena inicijacije i trajanja tromboprofilakse kod veoma gojaznih bolesnika, naročito onih sa dodatnim faktorima rizika za VTE, prevashodno zbog nedostatka većeg broja konzistentnih randomizovanih studija koje se bave ovom problematikom.¹⁸ Određeni autori takođe smatraju da doza LMWH treba da bude prilagođena telesnoj masi ne samo kod gojaznih, već i kod osoba sa normalnom telesnom masom.

Imajući u vidu podatak da ne postoji linearna korelacija između intravaskularnog volumena i težine kod gojaznih, jasno je da doziranje zasnovano na aktuelnoj masi može doprineti povećanju plazmatskih koncentracija LMWH.¹⁶

Veći broj autora pokreće pitanje sigurnosti profilaktičkih i terapijskih doza LMWH primenjenim prema važećim sažecima karakteristika leka u maksimalnim preporučenim dozama kod ekstremno gojaznih hirurških bolesnika.²¹

Osmo izdanje ACCP preporuka iz 2008. godine savetuje da se prednost da doziranju prilagođenom težini

(aktuelnoj telesnoj masi) u odnosu na primenu u fiksnim dozama i kod profilaktičkog i kod terapijskog anti-koagulantnog režima, no ne preciziraju zasebno dozni režim u specijalnoj populaciji gojaznih.^{17,22}

Limitiranje definisanih terapijskih doza LMWH u važećim karakteristikama leka, (na primer dalteparina na 18000 ij sc, 17100 ij kod nadroparina i 2 x 10000 ij kod enoksaparina) u gojaznih može posledično dovesti do recidiva VTE.³

Poznato je da primena LMWH u gojaznih osoba sa BMI većim od 30 kg/m² u standardnim preporučenim dozama za profilaksu VTE rezultira povećanjem incidence tromboembolijskih događaja i nižim nivoima anti-Xa.³

Pri primeni LMWH kod osoba jako niske (manje od 45 kg) ili visoke telesne mase (više od 100 kg) veći broj autora savetuje analizu anti-Xa radi određivanja adekvatne doze leka, mada je pitanje apsolutne pouzdanosti ovog eseja za monitoring LMWH u gojaznih i dalje otvoreno. ACCP preporuke iz 2008. godine nalažu da se anti-Xa aktivnost u monitoringu dejstva LMWH određuje i kod gojaznih i kod bolesnika sa renalnom insuficijencijom, a pojedini eksperti ga preporučuju i kod osoba sa niskom telesnom masom, pri dužoj upotrebi LMWH i pri koronarnim intervencijama.¹⁴ Alternativno, bolesnik se može sa terapije LMWH prevesti na terapiju nefrakcionisanim heparinom (UFH), ali se mora voditi računa o manjoj bioraspodivnosti UFH, dozi, načinu primene i monitoringu UFH.

Ima, pak, autora koji su mišljenja da doze LMWH nije potrebno prilagođavati laboratorijski određenoj vrednosti anti-Xa u gojaznih osoba. Oni smatraju da BMI ne utiče značajno na anti-Xa nivo budući da oko 50 % bolesnika sa normalnom telesnom masom i renalnom funkcijom ne dostiže terapijske anti-Xa nivoe. Ne vide povezanost sa smanjenom efikasnošću enoksaparina, ali pokreću pitanje validnosti anti-Xa testa u populaciji gojaznih. No, ovi autori smatraju anti-Xa esej neophodnim u monitoringu bolesnika sa renalnom insuficijencijom, naročito kada se enoksaparin daje u dve doze.²³

Takođe, potrebno je znati da se i anti-Xa aktivnost ne povećava proporcionalno dozi primenjenoj u odnosu na ukupnu telesnu masu kod gojaznih osoba.¹⁶

Različiti režimi profilaktičkog doziranja niskomolekularnih heparina kod gojaznih osoba

S obzirom da u zvaničnim vodičima ne postoje jasne preporuke o doziranju LMWH u tromboprolaksi VTE kod gojaznih osoba, literatura beleži različite režime profilaktičkog doziranja LMWH (Tabela 1):

1. Nutescu i kolege predlažu da se u gojaznih osoba težine preko 190 kg primene doze **LMWH** više **za 30 %** od standardnih profilaktičkih doza.^{4,24}
2. a) Rondina i saradnici smatraju da se u morbidno gojaznih nehirurških bolesnika, doziranjem **enoksaparina** na osnovu telesne mase u dozama **0,5 mg/kg jednom dnevno**, postiže anti-Xa nivo u opsegu ili blizu opsega predviđenog za tromboprolaksu bez evidentiranih ekscesivnih vrednosti anti-Xa aktivnosti.²⁵
b) Freeman takođe potvrđuje efikasnost profilaktičke primene **enoksaparina** u dozi prilagođenoj telesnoj

masi od **0.5 mg/kg jednom dnevno** kod osoba sa ekstremnom gojaznošću, kao i njenu superiornost u odnosu na fiksnu dozu od 1 x 40mg i adaptiranu dozu od 0.4mg/kg jednom dnevno.²⁶

3. Literatura preporučuje doze enoksaparina u gojaznih **od 0.5 mg/kg na 12h** ili **povećanje doze za 25 %** u odnosu na standardnu profilaktičku dozu.²²
4. a) Studija Hamada i saradnika je pokazala da je **enoksaparin**, korišćen u tromboprolaksi VTE u barijatrijskoj hirurgiji u povećanom doznom režimu definisanim sa **2 x 40 mg dnevno**, superioran u odnosu na dozu od 2 x 30 mg dnevno.²⁷ Hamad i saradnici su utvrdili da bolesnici posle barijatrijske hirurgije, koji su dobijali profilaktičke doze od 2 x 30mg enoksaparina, imaju supertapijske nivoe anti-Xa aktivnosti.²⁸
b) Scholten i saradnici su zapazili signifikantnu redukciju incidencije nefatalne VTE (0.6 % vs. 5.4 %) u grupi barijatrijskih bolesnika lečenih višim dozama **enoksaparina 40 mg na 12h** u odnosu na grupu lečenih nižim dozama enoksaparina 30mg na 12h, uz napomenu da su u obe grupe primenjivani multimodalitetni režimi profilakse VTE koji su pored farmakoprolakse obuhvatali i ranu mobilizaciju, primenu graduisanih kompresivnih čarapa i intermitentne pneumatske kompresije.^{4,29,30}
5. U barijatrijskoj hirurgiji za osobe sa **BMI ≤ 50 kg/m²** savetuje se primena doze od **40 mg enoksaparina na 12h**, a za osobe sa **BMI > 50 kg/m²** doze od **60 mg na 12h**.^{4,22} Primenom ovih režima doziranja enoksaparina ciljni profilaktički anti-Xa nivo postignut je posle treće doze u 74% u obe grupe gojaznih bolesnika uz nizak nivo krvarenja. Ukupno 7,8% bolesnika (svi u višoj doznoj grupi od 60mg enoksaparina dva puta dnevno) imalo je anti-faktor Xa nivo iznad predviđenog ciljnog profilaktičkog opsega, no krvarenja nisu bila udružena sa supertapijskim anti-Xa nivoima. Samo jedan bolesnik (0,45%) je razvio nefatalni venski tromboembolizam i pripadao je nižoj doznoj grupi.^{4,30}
6. Singh i saradnici su predložili doziranje **enoksaparina** u profilaktičkim dozama u barijatrijskoj hirurgiji prema opsegu vrednosti BMI u kojem bolesnici sa **BMI < 40 kg/m²** dobijaju **30 mg jednom dnevno**, oni sa **BMI između 41-49 kg/m²** **40 mg jednom dnevno**, oni sa **BMI 50-59 kg/m²** **50mg dnevno**, a bolesnici sa **BMI > 59 kg/m²** **60mg dnevno**. Navedeni autori su zaključili da se režim doziranja LMWH zasnovan na BMI pokazao sigurnim i efektivnim u barijatrijskoj hirurgiji.^{4,31}
7. U gojaznih bolesnika sa **BMI > 27 kg/m²** savetuje se da se **enoksaparin** daje **dva puta** umesto jednom dnevno, da se **dalteparin** daje jednom ili dva puta dnevno prema aktuelnoj telesnoj masi,^{14,32} dok se za one preko 150 kg, usled nedovoljno kliničkih studija, savetuje terapija UFH.¹⁴
8. Nezvanična preporuka da se **dalteparin** u gojaznih osoba daje u većim dozama od 7500 ij na 24h bazirana je na kliničkom istraživanju podstaknutom činjenicom da postojeće doziranje dalteparina za profilaksu VTE odobreno od strane FDA (*Food and Drug Administration*) ne predviđa specijalne doze za gojazne bolesnike.^{33,34} Studija PREVENT sa dalteparinom je pokazala je jednaku efikasnost ovog leka u dozi od 5000 ij dnevno supkutano u negojaznih i gojaznih bolesnika

Tabela 1. Različiti predloženi režimi doziranja LMWH u trombotičkoj profilaksi VTE kod gojaznih osoba^{4,14,24-27,29-35}

AUTORI i godina publikacije	POPULACIJA	VRSTA LMWH	DOZIRANJE
Nutescu i sar. (2009)	Osobe sa > 190 kg	Svi LMWH	Doze više za 30 %
Rondina i sar. (2010)	Morbidno gojazni nehirurški bolesnici	Enoksaparin	1 x 0,5 mg/kg
Freeman i sar. (2012)	Ekstremno gojazni	Enoksaparin	1 x 0,5 mg/kg
Geerts i sar. ACCP 2008.	Gojazne osobe	Enoksaparin	2 x 0,5 mg/kg ili povećati standardnu profilaktičku dozu za 25 %
Hamad i sar. (2005)	Barijatr. hirurgija	Enoksaparin	2 x 40mg
Scholten i sar. (2002)	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	2 x 40 mg na 12h + rana mobilizacija, primena GCS i IPC*
Borkgren-Okonek i sar. 2008. g.	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	BMI ≤ 50 kg/m ² – 2 x 40 mg, BMI > 50 kg/m ² – 2 x 60mg
Sinhg i sar. (2012)	Barijatrijska hirurgija	Enoksaparin	BMI < 40 kg/m ² – 1 x 30 mg, BMI 41-49 kg/m ² – 1x40 mg, BMI 50–59 kg/m ² – 1x50 mg, BMI > 59 kg/m ² – 1x60 mg
Wilson i sar. (2001) Rose (2010)	Gojazni bolesnici sa BMI > 27 kg/m ² preko 150kg	Enoksaparin Dalteparin	2 x dnevno (umesto 1 x) 1-2 x dnevno na osnovu aktuelne telesne mase Terapija UFH
Smith i sar. (2003) SPC Dalteparin	Gojazne osobe	Dalteparin	Doze > 7500 ij na 24h (FDA ne predviđa specij. doze za gojazne bolesnike)
Studija PREVENT (2005)	BMI ≤ 30 kg/m ² (m.) BMI ≤ 28 kg/m ² (ž.)	Dalteparin	1 x 5000 ij sc (nije efikasan kada je BMI > 40 kg/m ²)
Simoneau i sar. 2010. g.	Morbidno gojazni sa srednjim BMI 57,3 kg/m ²	Dalteparin	Više doze od 1 x 7500ij

* GCS – graduisane kompresivne čarape (*graduated compression stockings*), IPC – intermitentna pneumatska kompresija (*intermittent pneumatic compression*)

sa BMI do 30kg/m² kod muškaraca, odnosno 28 kg/m² kod žena, mada autori navode da fiksni način doziranja nije efikasan kod gojaznih osoba sa BMI > 40 kg/m².^{24,35} Simoneau i saradnici su primetili da je i pored korišćenja više doze dalteparina od 7500 ij jednom dnevno kod morbidno gojaznih bolesnika sa srednjim BMI 57,3 kg/m² ciljni nivo anti-faktor Xa aktivnosti postignut samo u 60 %.^{4,36}

9. Studije sa **nadroparinom** su pokazale da linearno povećanje doze nadroparina prema telesnoj masi u profilatičkom režimu ne dovodi do linearnog povećanja anti-Xa aktivnosti.³⁷

Pored problema u određivanju adekvatne profilaktičke doze kod gojaznih osoba, postavlja se pitanje i trajanja profilakse, jer su neke studije pokazale da tromboembolijski događaji nastaju isključivo nakon prekida trombotičke profilakse.²⁷

Primena i monitoring nefrakcionisanog heparina u profilaksi venskog tromboembolizma

Nefrakcionisani heparini se primenjuju za profilaksu VTE u **više različitih supkutanih režima** (Tabela 2):

Tabela 2. Doziranje i monitoring UFH kod gojaznih osoba^{4,16-18,38-46}

DOZIRANJE I MONITORING	NEFRAKACIONISANI HEPARIN (UFH)
Profilaktičko doziranje – supkutani režim	
1. Niskodozni režim – 2 x 5000 ij 2. Umerenidozni režim – 3 x 5000 ij 3. Doziranje prema aPTT ili anti-Xa aktivnosti	
Monitoring	I) aPTT 31.5–36s
	II) aPTT za 5 s viši od gornje vrednosti normalnog opsega
	III) aPTT 1,5 x veći od kontrolnog
	IV) Prema anti-Xa aktivnosti
Profilaktičko doziranje – intravenski režim	
Fiksno doziranje: 400 ij/h (9600 ij dnevno) iv infuzija, bez inicijalnog bolusa Doziranje modifikovano prema navedenim ciljnim vrednostima aPTT ili anti-Xa aktivnosti	
Terapijsko doziranje	
Supkutani režim: 333 ij/kg u početnoj dozi, potom 2 x 250 ij/kg UFH Intravenski režim: Inicijalno bolus iv 80 ij/kg (najčešće 5000-10000 ij), zatim 18 ij/kg/h iv infuzija	
Monitoring	aPTT 1,5-2,5 x veći od kontrolnog
	Prema anti-Xa aktivnosti

therapy, clinical presentation, aortic dissection, stroke, algorithm

1. **Za umereni i nešto viši rizik od VTE**, profilaktički supkutani režim **2–3 x 5000 ij** dnevno (napominjemo da niske subkutane doze UFH od 2–3 x 5000 ij (takozvani niskodozni režim (2 x 5000 ij sc) i takozvani višidozni režim (3 x 5000 ij sc), generalno ne produžavaju aPTT, tako da se u ovom slučaju ne savetuje monitoring aPTT.^{18,38–40}
2. **Za još viši stepen rizika** od VTE primenjuje se prilagođeni UFH režim u kojem se UFH daje supkutano u višim dozama („adjusted” UFH) **na 8h tako da se aPTT održava malo iznad referentne vrednosti**, odnosno oko gornje granice referentnih vrednosti, tj. između 31.5 i 36s.^{40,41} Utvrđeno je da su rezultati profilakse posle artroplastike kuka bolji ukoliko se primenjuju doze UFH **prilagođene vrednosti aPTT na 31.5–36s** u odnosu na fiksne doze UFH (3500 ij na 8h s.c.), odnosno u grupi tretiranoj prilagođenim aPTT režimom venografski je registrovano značajno manje tromboza dubokih vena bez povećanja stepena krvarenja.⁴¹
3. Veći broj autora ističe da su doze supkutano primenjenog heparina („adjusted” UFH) prilagođene prema vrednosti aPTT, tako da **aPTT bude za 5 sekundi viši od gornje vrednosti normalnog opsega, isto tako** efikasne i sigurne u prevenciji VTE.⁴²
4. Određeni autori smatraju da su za redukciju VTE u gojaznih efikasne subkutane doze UFH modifikovane tako da **PTT bude 1,5 puta veći** od kontrolnog.¹⁶
5. *Međutim, sugerise se da problemi u titriranju ciljnih doza UFH u odnosu na ciljnu PTT mogu eventualno da se reše primenom anti-Xa testa.* Mora se imati u vidu da, prema većini podataka iz savremene literature, aPTT nije dovoljno pouzdan test za monitoring dejstva UFH i da ulogu standardnog testa umesto aPTT treba da preuzme određivanje anti-Xa aktivnosti.¹⁸ Studija Levina i saradnika je pokazala da su se, u grupi bolesnika kod kojih je bila neophodna primena veće doze UFH da bi se postigao terapijski aPTT, efikasnim pokazale značajno niže doze UFH uz monitoring pomoću anti-Xa aktivnosti za razliku od doza određenih na osnovu aPTT.^{18,43} Neke druge studije pokazuju da samo 48% bolesnika monitorisanih aPTT postiže terapijski rang nakon 24h primene u poređenju sa 90% bolesnika koji se monitorisanih anti-Xa heparinskim testom.¹⁸
6. Preporuke ACCP iz 2008. godine na sledeći način definišu supkutani režim profilaktičke primene UFH: **niske doze heparina 2 x 5000ij, umerene doze 2 x 12500 ij i veće doze 2 x 15000ij.**¹⁷ ACCP preporuke koje se odnose na VTE, trombofiliju i tromboprofilaksu u trudnoći razlikuju **profilaktički režim** UFH u dozi 2 x 5000 ij supkutano, **intermedijerni režim** UFH primenjen supkutano na 12h u dozi prilagođenoj ciljnom profilaktičkom anti-Xa nivou od 0.1–0.3 ij/ml i supkutani UFH režim na 12h prilagođen **ciljnim terapijskim vrednostima** aPTT, uzet 6h nakon primenjene doze.⁴⁴ Supkutano primenjen UFH na 12h prilagođen aPTT-u iz uzorka krvi koji je uzet u sredini vremenskog intervala između dve doze za utvrđivanje sigurnog terapijskog opsega treba da bude najmanje 2 puta veći od kontrolnog ili prilagođen anti-Xa nivou od 0.35–0.7 ij/ml.⁴⁴

Intravenska primena nefrakcionisanog heparina u profilaksi venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Intravensku primenu UFH treba razmotriti u slučaju kada smatramo da je u profilaksi ili terapiji neophodna doza LMWH veća od maksimalno preporučene doze prema važećem sažetku o karakteristikama leka, kada je izražen problem smanjene bioraspoloživosti supkutano primenjenog UFH, kada je potreban brz antikoagulantni efekat ili kada postoji potreba za brzom reverzijom dejstva antikoagulanasa.

Zbog činjenice da je UFH heterogena mešavina glikozaminoglikana, koja se pored antitrombina vezuje takođe za ćelijske i plazmatske proteine, endotelne ćelije i makrofage, i na taj način uzrokuje neprediktibilno farmakokinetско i farmakodinamsko delovanje i **smanjuje bioraspoloživost**, mora se naglasiti da je dejstvo ovog leka u gojaznih nedovoljno pouzdano. Apsorpcija supkutano primenjenog UFH je zavisna od količine supkutano masnog tkiva, pa je u cilju izbegavanja varijabilnosti dejstva supkutano primenjenog leka i kada je neophodan brz antikoagulantni efekat, *pokazalo se da je intravenski primenjeni heparin optimalnija opcija u određenim kliničkim stanjima.*¹⁶ Veću efikasnost intravenski primenjenog heparina potvrđuju i podaci da se posle 24h primene ciljnu aPTT postiže u 71% slučajeva, za razliku od supkutane primene gde se ciljnu aPTT postiže u 37% slučajeva.¹⁶ Takođe je pokazano da su bolesnici koji su bili na intravenskom režimu UFH imali značajno manje rekurentnih trombotskih epizoda.¹⁶

Quebbemann i saradnici su predložili da se UFH u **tromboprofilaksi** kod barijatrijskih bolesnika (*gastric by pass surgery*, srednji BMI 45,2 +/- 7,1 kg/m²) primenjuje **u vidu intravenskih infuzija u manjim dozama.** Preko 800 bolesnika uključenih u ovu studiju dobijalo je infuziju UFH 400 ij/h, **odnosno 9600 ij dnevno** sa početkom 1h pre hirurģije i prekinutom na dan otpusta.^{4,45} Ispitivanja navedeni režim zabeležio je ekstremno nisku incidencu tromboembolijskih događaja i nisku incidencu krvarenja uz napomenu da je postojala mogućnost brze i potpune reverzije dejstva primenom protamin sulfata.⁴⁵ Sličan, pouzdan i siguran režim primene kontinuiranih **infuzija UFH** u bolesnika sa gastičkom bajpas hirurģijom primenio je Shepherd, ali **uz monitoring anti-Xa aktivnosti** sa ciljnom vrednosti za profilaksu 0.15–0.2 ij/ml.⁴⁶

Fondaparinuks i novi antikoagulantni lekovi u profilaksi venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Ispitivanjem nivoa anti-Xa aktivnosti u morbidno gojaznih bolesnika (BMI > 40 kg/m²) koji su dobijali standardnu profilaktičku dnevnu dozu **fondaparinuksa** od 2,5 mg s.c., utvrđeno je da samo 53 % bolesnika ima preporučeni ili suprateapijski nivo aktivnosti anti-Xa, dok je 47 % bolesnika imalo suprateapijski nivo.³ Studija Martinez i saradnika sugerise primenu fondaparinuksa u profilaktičkoj dnevnoj dozi od 5 mg s.c. radi postizanja ciljnog anti-Xa nivoa (definisano minimumom od 0.3mg/l) kod morbidno gojaznih bolesnika sa BMI >

40kg/m², ali upozorava da su za pouzdanije zaključke u vezi kliničke primene potrebne dodatne studije.³

Analizom podgrupe gojaznih bolesnika u metaanalizi četiri duplo-slepe randomizovane studije koje su uključivale ortopedске bolesnike, pokazana je redukcija rizika od VTE događaja od 54% u bolesnika sa standardnim dozama fondaparinuksa u odnosu na bolesnike koji su dobijali standardne doze enoksaparina.^{4,47}

Aktuelni sažeci o karakteristikama **novih antikoagulantnih lekova** ne daju instrukcije o korekciji doze kod gojaznih. Ne postoje jasne preporuke o primeni većih doza fondaparinuksa, rivaroksabana, dabigatrana i apiksabana kod gojaznih osoba.

Drugi modaliteti profilakse venskog tromboembolizma kod gojaznih osoba

Zbog činjenice da je monitoring navedenih antikoagulantnih lekova (UFH i LMWH) u jako gojaznih bolesnika problematičan, **antagonisti vitamina K se mogu dobro dozirati pomoću standardno prihvaćenih vrednosti INR.**

Imajući u vidu viši rizik od tromboembolizma kod gojaznih osoba, neophodna je, zajedno sa odgovarajućim merama farmakoprofilakse, adekvatna primena **mera mehaničke profilakse VTE** (specijalno adaptirane kompresivne čarape, intermitentna pneumatska kompresija, kompresivne sandale) uz ranu mobilizaciju i druge opšte mere prevencije VTE zajedno sa odgovarajućim merama farmakoprofilakse. Korišćenje navlaka za intermitentnu pneumatsku kompresiju specijalno prilagođenih gojaznima pokazalo se efikasnim u sprečavanju epizoda venskog tromboembolizma u bolesnika posle barijatrijske hirurgije.⁴⁸

Terapijsko doziranje i monitoring nefrakcionisanog i niskomolekularnih heparina sa posebnim osvrtom na gojazne osobe

U kliničkoj praksi često je neophodno da bolesnici sa profilaktičkih predu na **terapijske doze antikoagulantnih lekova.**⁴⁹

1. Standardna primena (*koja ne izdvaja posebno gojazne osobe*) **supkutanog UFH u terapijskim dozama** 333 ij/kg u početnoj dozi i potom 2 x 250 ij/kg predstavlja dobru opciju u bolesnika sa značajnom renalnom insuficijencijom kod kojih je primena LMWH ili fondaparinuksa problematična.⁴⁹ U zvaničnom sažetku o karakteristikama leka za nefrakcionisani heparin nema podataka o maksimalnoj dozi leka.⁵⁰
2. Rezultati više randomizovanih studija (koje ne izdvajaju populaciju gojaznih) pokazuju da su nemonitorisani, težini prilagođeni režimi supkutane primene nefrakcionisanog heparina u visokim dozama sigurni i efikasni kao i težini prilagođene doze LMWH (koji se ne monitorišu aPTT, već anti-Xa testom).¹³ Određeni autori limitiraju incijalni bolus heparina u terapijskom **intravenskom režimu** na 10000 ij, a incijalnu brzinu infuzije na 2100 ij/h.⁵²

3. Pojedini autori savetuju da se ustanovi dozni protokol za doziranje UFH za sve bolesnike koji su teži za 10 kg od idealne telesne mase i da se doziranje bazira na dozirajućoj težini – (dosing weight - DW).^{53,54}

U literaturi je opisano više formula za incijalno doziranje UFH u gojaznih osoba, računajući dozirajuću težinu (dosing weight–DW):

Formula 1: $DW = IBW + 0.3 (ABW - IBW)$

Formula 2: $DW = IBW + 0.4 (ABW - IBW)$

Formula 3: $DW = (ABW + IBW)/2$

ABW – aktuelna telesna masa (*actual body weight*);

IBW – idealna telesna masa (*ideal body weight*)

Korišćenje formule 2 za izračunavanje dozirajuće težine omogućuje efektivnije i brže postizanje antikoagulantnog efekta uz odgovarajuću brzinu infuzije. Na primer, za osobu aktuelne telesne mase od 180 kg i visine 180cm i procenjene idealne telesne mase od 74.5 kg, prema formuli 2, dozirajuća težina iznosi $74.5 \text{ kg} + 0.4 \times (180 \text{ kg} - 74.5 \text{ kg}) = 74.5 \text{ kg} + 0.4 \times 105.5 \text{ kg} = 74.5 \text{ kg} + 42.2 \text{ kg} = 116.7 \text{ kg}$; za bolus dozu od 80 ij/kg, što je $116.7 \text{ kg} \times 80 \text{ ij/kg} = 9336 \text{ ij}$, a za brzinu infuzije 18 ij/kg/h bi iznosilo $116.7 \text{ kg} \times 18 \text{ ij/kg/h} = 2100.6 \text{ ij/h}$.

Prema formuli 3, dozirajuća težina iznosi $(180 \text{ kg} + 74.5 \text{ kg})/2 = 127.25 \text{ kg}$, tako da dolus doza iznosi $127.25 \text{ kg} \times 80 \text{ ij/kg} = 10180 \text{ ij}$, a brzina infuzije 18 ij/kg/h iznosi $127.25 \text{ kg} \times 18 \text{ ij/kg} = 2290.5 \text{ ij}$. Međutim, određen broj autora ipak preporučuje korišćenje aktuelne telesne mase u kalkulanju doze UFH, ali uz ograničavanje bolus doze i brzine infuzije kako bi se sprečilo prekomerno doziranje.⁵³ Primedba autora je da se tada nije koristio anti-Xa esej u monitoringu UFH.

Potencijalni deskriptori koji se koriste u formulama za doziranje antikoagulanasa, a odnose se na farmakokinetiku gojaznih su:⁵⁵

BMI (*body mass index*) = (telesna masa u kg) / (telesna visina u m)²

IBW (*ideal body weight*) = $45.4 + 0.89 \times [\text{visina (cm)} - 152.4] + 4.5$ (za muškarce)

LBW (*lean body weight*) za muškarce = $1.1 \times \text{tel.masa} - 120$ (tel.masa/visina)²

LBW (*lean body weight*) za žene = $1.07 \times \text{tel.masa} - 148$ (tel.masa/visina)²

Određeni autori sugerišu korišćenje LBW (*lean body weight* – mišićne telesne mase) pri doziranju enoksaparina, posebno u osoba prekomerne telesne mase, gojaznih, a naročito u starijih.⁵³ Yee i saradnici smatraju da proračunavanje doze LMWH u gojaznih osoba na osnovu LBW nije adekvatno, a neke studije se zalažu da se doziranje određuje na osnovu totalne telesne mase.^{13,14}

Monitoring terapijskih doza nefrakcionisanog i niskomolekularnih heparina

Monitoring UFH se vrši pomoću aPTT testa (koji je u terapijskom opsegu kada je vrednost 1,5–2,5 puta veća od kontrolne), ili na osnovu anti-Xa aktivnosti koja je za terapijske doze UFH determinisana vrednostima anti-Xa 0,35–0,70 ij/mL ili kao nivo heparina 0,2–0,4 dobijen metodom titracije protamina.^{49,56,57}

Supkutana primena heparina u terapijskim dozama može uzrokovati produženi antikoagulantni efekat, pa se produžene vrednosti aPTT mogu registrovati do 28h nakon poslednje injekcije.⁵¹ Ciljne vrednosti anti-Xa testa u profilaktičkom i terapijskom doziranju UFH i LMWH su navedene u tabeli 3.^{14,17,49,56,57}

Tabela 3. Monitoring UFH i LMWH kod gojaznih osoba prema anti-Xa aktivnosti^{14,17,49,56,57}

	Nefrakcionisani heparin (UFH)	Niskomolekularni heparin (LMWH)
DOZIRANJE	Anti-Xa aktivnost	
Profilaktičko	0.1–0.3 ij/ml	0,2–0,5 ij/ml
Terapijsko	(0.3) 0,35–0,70 ij/mL	0,5–1,2 ij/ml

Rezistencija na heparin

Heparinska rezistencija, arbitarno definisana dozom heparina preko 40000 ij (ili 35000 ij po nekim autorima) na dan neophodnom za postizanje terapijske vrednosti aPTT^{50,57}, prevashodno se odnosi na osobe sa normalnom telesnom masom, ali se u gojaznih mora razmotriti mogući nastanak ovog kompleksnog problema.

Uzroci heparinske rezistencije mogu biti: kongenitalni i stečeni deficit antitrombina, povišeni nivoi reaktanata akutne faze i drugih heparin-vezujućih proteina (fibrinogen, von Willebrandov faktor, F VIII, *histidine rich glycoprotein*, trombocitni faktor 4, vitronektin, fibronektin) koji vezuju i neutrališu heparin, povećan klirens heparina, moguće i istovremena primena određenih lekova (tabela 4).^{50,58} Kod ovih bolesnika savetuje se analiza anti-faktor Xa nivoa.^{18,52,59} Moguće je da bolesnici sa supterapijskim aPTT imaju terapijske anti-Xa nivoe. Disocijacija, odnosno diskordinantne vrednosti u ovim testovima, koji pokazuju efekat heparina kod istog bolesnika, može biti uzrokovana povećanim nivoima navedenih heparin vezujućih proteina i reaktanata akutne faze, koji skraćuju aPTT, a nemaju efekta na anti-Xa nivo koji realnije pokazuje efekat heparina.⁵⁰ U slučajevima inflamacije ili oštećenja tkiva, kao i mnogim trombotičkim procesima, javlja se porast fibrinogena i drugih reaktanata akutne faze, što može dovesti do tranzitorne rezistencije na heparin.⁵⁹ Primena nitroglicerina i aprotinina može uzrokovati heparinsku rezistenciju, mada su podaci u literaturi kontroverzni.¹⁷

Tabela 4. Uzroci rezistencije na heparin^{50,58}

Deficit antitrombina
Povećan klirens heparina
Povećana koncentracija heparin-vezujućih proteina
Povišen nivo fibrinogena, F VIII, vWF i drugih reaktanata akutne faze
Lekovima izazvana rezistencija (kontroverzni podaci o infuziji nitroglicerina)

Prevazilaženje problema rezistencije na heparin moguće je postići: primenom koncentrata antitrombina ako postoji deficit ovog faktora, lečenjem stanja koja dovode do porasta reaktanata akutne faze, eventualnom modifikacijom terapije ako postoje lekovi koji mo-

gu uzrokovati ovaj problem, promenom antikoagulantne terapije, imajući u vidu da je problem rezistencije na heparin zbog smanjene bioraspoloživosti izraženiji kod supkutane primene UFH, nego kod intravenske primene UFH i supkutane primene LMWH.^{17,57}

Zaključak

Populacija gojaznih je nedovoljno zastupljena ili potpuno isključena iz većine studija o venskom tromboembolizmu, pa je nemoguće dati adekvatan odgovor o standardnom doziranju antikoagulantne terapije u ovoj visokorizičnoj populaciji.⁴ Doziranje nefrakcionisanih i niskomolekularnih heparina u gojaznih osoba je prema savremenim literaturnim shvatanjima kontroveržno. Dužnost je autora da upozori kliničare na povećan rizik od tromboembolizma kod gojaznih, ali i da savetuje da se profilaktički ili po potrebi terapijski antikoagulantni režim prilagodi individualnim karakteristikama svakog bolesnika ponaosob.

Praćenje efekta antikoagulantnih lekova pomoću anti-Xa nivoa pokazalo je diskrepantnu validnost u populaciji gojaznih osoba u različitim studijama⁴

Režim primene antikoagulatnih lekova zavisno od telesne mase treba prilagoditi ne samo važećim uputstvima za primenu leka, već i drugim karakteristikama bolesnika, stepenu renalne funkcije, drugim komorbiditetima, procenjenom riziku od venskog tromboembolizma i riziku od krvarenja za svakog bolesnika ponaosob.

Bez obzira na jaku pozitivnu korelaciju između rekurentnih tromboza i telesne mase, ni najnovije ACCP iz 2012, kao ni prethodne, ne navode specifične preporuke za tromboprofilaksu kod gojaznih osoba. Međutim, veći broj studija sugerise da su fiksne doze antikoagulanasa preporučene za opštu populaciju, suboptimalne u grupi gojaznih osoba.⁴

S obzirom na veliki broj raznih subkutanih doznih režima niskomolekularnih i nefrakcionisanih heparina kao ključnog dela profilakse VTE, od kojih bi se pojedini mogli primeniti zavisno od sveukupnih individualnih karakteristika gojazne osobe, treba razmotriti mogućnost intravenske primene nefrakcionisanog heparina u niskim dozama, kao i primene peroralnih antikoagulanasa tipa antagonist vitamina K sa relativno jednostavnim monitoringom pomoću INR. Pored adekvatnog doziranja antikoagulanasa u gojaznih bolesnika, važno je i odrediti adekvatno trajanje antikoagulantne tromboprofilakse i terapije imajući na umu pretnju od nastanka tromboze u kasnijem periodu posle delovanja provocirajuće nokse.

Napomena: Ovaj rad je integralni deo projekta akademika Vladimira Kanjuha „Patološka morfologija i morfološko-kliničke korelacije u kardiovaskularnim bolestima“ (uključujući i istorijske aspekte), Odeljenja medicinskih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti (u ovom projektu rukovodilac istraživanja o venskom tromboembolizmu je Ass. dr sci Nebojša Antonijević) i projekta 173008 od 2011. godine „Kompleksne bolesti kao model sistem za proučavanje modulacije fenotip-strukturna analiza molekularnih biomarkera“ pod okriljem Ministarstva nauke Republike Srbije.

Literatura

- Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56(1):47-57.
- Torbicki A, Perrier A, Kostantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for Diagnosis and Management of Acute, Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315.
- Martinez L, Burnett A, Borrego M, et al. Effect of fondaparinux prophylaxis on anti-factor Xa concentrations in patients with morbid obesity. *Am J Health-Syst Pharm* 2011;68:1716-22.
- Bakirhan K, Strakhan M. Pharmacologic prevention of venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Thrombolysis* 2012 [Epub ahead of print]
- Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity* 2009;17(11):2040-2046.
- Melinek J, Livingston E, Cortina G, Fishbein MC. Autopsy findings following gastric bypass surgery for morbid obesity. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(9):1091-1095.
- Livingston EH, Huerta S, Arthur D, Lee S, De Shields S, Heber D. Male gender is a predictor of morbidity and age a predictor of mortality for patients undergoing gastric bypass surgery. *Ann Surg* 2002;236(5):576-82.
- Antonijević N, Kanjuh V. Ateroskleroza i tromboza. U knjizi: *Kardiologija* 2011, Beograd: 300-320.
- Tasić N, Radak Đ, Cvetković Z, Petrović B, Ilijevski N, Đorđević Denić G. Uloga i značaj oligoelemenata u patogenezi ateroskleroze. *Vojnosanit Pregl* 2004;61(6):667-73.
- Antonijević N. Arterijski tromboembolizam. U knjizi: *Marisavljević D. Klinička hematologija*, Zavod za udžbenike, Beograd 2012: 804-824.
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(2_suppl): e227S-e277S.
- Patel JP, Roberts LN, Arya R. Anticoagulating obese patients in the modern era. *Br J Haematol* 2011;155(2):137-149.
- Yee JY, Duffull SB. The effect of body weight on dalteparin pharmacokinetics. A preliminary study. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56(4):293-297.
- Rose ML. Dose capping of Low molecular weight heparins in obese patients with venous thromboembolism. 2010. Available at: <http://www.utexas.edu/pharmacy/divisions/pharmaco/rounds/03-17-10.pdf>
- Al-Yaseen E, Wells PS, Anderson J, Martin J, Kovacs MJ. The safety of dosing dalteparin based on actual body weight for the treatment of acute venous thromboembolism in obese patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:100-102.
- Michota F, Merli G. Anticoagulation in special patients populations: are special dosing considerations required. *Cliveland Clinic Journal of Medicine* 2005; 72(1): S37-S42.
- Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI; American College of Chest Physicians. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):141S-159S.
- Tahir R. A review of unfractionated heparin and its monitoring. *US Pharmacist*. 2007;32(7):HS-26-HS-36.
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):188S-230S.
- Bara L, Billaud E, Garamond G, et al. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985;39:631-636.
- Walden A, Levison R, Singh S, Keeling D. A case of fatal pulmonary embolism raising questions about the dosing regimen for dalteparin in the very obese. 2008; 142(3):487-489.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381S-453S.
- Bazinet A, Almanric K, Brunet C, et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients. *Thrombosis Research* 2005;116:41-50.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009;43(6):1064-1083.
- Rondina MT, Wheeler M, Rodgers G, et al. Weight-based dosing of enoxaparin for VTE prophylaxis in morbidly obese, medically-ill patients. *Thromb Res* 2010;125(3):220-223.
- Freeman A, Horner T, Pendleton RC, Rondina MT. Prospective comparison of three enoxaparin dosing regimens to achieve target anti-factor Xa levels in hospitalized, medically ill patients with extreme obesity. *Am J Hematol* 2012;87:740-743.
- Hamad GG, Chohan PS. Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Morbidly Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery: Findings of the Prophylaxis Against VTE Outcomes in Bariatric Surgery Patients Receiving Enoxaparin (PROBE) Study. *Obes Surg* 2005;15:1368-1374.
- Hamad GG, Ikramuddin S, Posner M, et al. Recommended dosing of enoxaparin for thromboprophylaxis is sub-therapeutic in the morbidly obese. *Obes Surg* 2002;12:478.
- Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten SE. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12(1):19-24.
- Borkgren-Okonek MJ, Hart RW, Pantano JE, et al. Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and antifactor Xa activity. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4(5):625-631.
- Singh K, Podolsky ER, Um S, et al. Evaluating the safety and efficacy of BMI based preoperative administration of low-molecular-weight heparin in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2012;22(1):47-51.
- Wilson SJ, Wilbur K, Burton E, Anderson D. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31:42-48.
- Smith J, Canton EM. Weight-based administration of dalteparin in obese patients. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(7):683-637.
- Summary of Product Characteristics Fragmin. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/009>.
- Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients: a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005;165(3):341-345.
- Simoneau MD, Vachon A, Picard F. Effect of prophylactic dalteparin on anti-factor Xa levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2010;20(4): 487-491.
- Heizmann M, Baerlocher GM, Steinmann F, et al. Anti-Xa activity in obese patients after double standard dose of nadroparin for prophylaxis. *Thromb Res* 2002;106:179-181.
- Summary of Product Characteristics Heparin, Canada. 2008. Available at: http://ppcdrugs.com/en/files/2012/09/EN_Web_Insert_Heparin_NL.pdf
- Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, thrombosis, fibrinolysis and cardiovascular disease. U knjizi: *Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E*. 2012:2067-2092.
- Kearon C, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. U knjizi: *Colman* 2001:1393-1404.
- Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309(16):954-958.
- Owings JT, Blaisdell FW. Low-Dose Heparin Thromboembolism Prophylaxis. *Arch Surg*. 1996;131(10):1069-1073.
- Levine MN, Hirsh J, Kent M, et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arch Intern Med* 1994;154(1):49-56.
- Bates MS. ACCP 2008. trudnoća Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombo-

- tic Therapy, and Pregnancy* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008;133:844S–886S.
45. Quebbemann B, Akhondzadeh M, Dallal R. Continuous intravenous heparin infusion prevents peri-operative thromboembolic events in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2005;15(9):1221-1224.
 46. F Shepherd M, Rosborough TK, Schwartz ML. Unfractionated heparin infusion for thromboprophylaxis in highest risk gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2004;14(5):601-605.
 47. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162(16):1833-1840.
 48. Gonzalez QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ. et al. Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc* 2004;18(7):1082-1084.
 49. Myzienski AE, Lutz MF, Smythe MA. Unfractionated Heparin Dosing for Venous Thromboembolism in Morbidly Obese Patients: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy* 2010;30(3):105e-112e.
 50. Weitz JI. Antithrombotic drugs. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop HE, Anastasi J. *Hematology basic principles and practice*; Fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2009; 2067-2082.
 51. Summary of Product Characteristics Heparin. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/8080>
 52. Spinler SA, Rayuaguru M, Atay JK, Fanikos J. Parenteral anticoagulants: special consideration in patients with chronic kidney disease and obesity. In: Fang CM. *Inpatient anticoagulation*. Wiley-Blackwell, New Jersey 2011:241-290.
 53. Pangilinan JM. Current issues in heparin dosing. *Medscape Pharmacist* 2007.
 54. Yee WP, Norton LL. Optimal weight base for a weight-based heparin dosing protocol. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(2):159-62.
 55. Green B, Duffull SB. Development of a dosing strategy for enoxaparin in obese patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(1):96-103.
 56. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Prevention and management of venous thromboembolism. 2011. Available at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/122/index.html>
 57. Tran HAM, Ginsberg JS. Anticoagulant therapy for major arterial and venous thromboembolism. *U knjzi: Colman* 2006:1673-1688.
 58. Becker RC, Corrao JM, Bovill EG, et al. Intravenous nitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality. *Am Heart J* 1990;119(6):1254-1261.
 59. Bithell TC. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee RG, Bithell TC, Foerster J. et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea and Febiger. Malvern. Pelsilvania 1993:1515-1551.

Abstract

Actualizing complex issue of venous thromboembolism prophylaxis in obese population

Nebojsa Antonijevic^{1,2}, Ljubica Jovanovic², Ivana Živkovic², Milan Apostolovic^{1,3}, Miodrag Vukcevic^{1,4}, Vladimir Kanjuh^{1,5}

¹ School of Medicine University of Belgrade, ² Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, ³ Institute for orthopedic-surgery „Banjica”,

⁴ Medical center “Bezanijska kosa”, ⁵ Serbian Academy of Science and Arts, Committee on Cardiovascular pathology

Regardless of the fact that obesity has been recognized as a prominent risk factor for venous thromboembolism (VTE), neither the latest 2012 guidelines nor those earlier ones, though specifying it, do not elucidate sufficiently the intricate issue of thromboprophylaxis in the obese. Yet, a number of studies point out that the fixed dose anticoagulant therapy recommended for the general population is suboptimal in obese patients, primarily due to pharmacokinetics complexity in this patient group. Both disturbed subcutaneously administered drug absorption from poorly vascularised subcutaneous fat mass tissue and a lower proportion of highly-vascular lean body mass as a part of total body weight, inter alia, consequently increasing the risk for overdose of anticoagulants because of simplified dose calculation based on total body weight represent only a segment of the problem. The problem is further aggravated by the fact that the absolute drug clearances and glomerular filtration rate in the obese are higher as well as possible influence on certain hepatic metabolic processes and drug-specific volume distribution. The existing range of subcutaneous low-molecular weight and unfractionated heparin and FXa selective antagonist dosing regimens in obese patients well indicate the controversy of VTE prophylaxis as well as the problematic validity of these drugs monitoring by the use of standard assays. An alternative solution would involve the low -dose intravenous unfractionated heparin infusion administration, introduction of vitamin K antagonist type of oral anticoagulant simply monitored by INR and indispensable VTE mechanical prophylaxis tailored to the needs of this population.

Key words: venous thromboembolism, obesity, anticoagulant treatment and prophylaxis

Analiza segmentne mehanike miokarda kod bolesnika sa hipertenzijom

Brane Lončarević¹, Milan Lončarević²

¹Poliklinika „Corona“ Užice, ²Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Sažetak

Uvod: Segmentna dijasolna i sistolna disfunkcija leve komore, uzrokovane hipertenzijom i mogu se pravovremeno dijagnostikovati *strain rate imaging* ehokardiografijom.

Cilj rada je bio da se ispituju mogućnosti *strain imaging* ehokardiografije u analizi segmentne sistolne i dijasolne funkcije kod pacijenata sa hipertenzijom.

Metode: Ispitivana su 64 pacijenta, 32 novootkrivena hipertoničara sa očuvanom globalnom sistolnom i dijasolnom funkcijom, bez drugih kardioloških oboljenja i 32 zdrave osobe kontrolne grupe. Svim pacijentima rađena je dvodimenzionalna ehokardiografija i *strain imaging* metoda. U obe grupe nađena je normalna ejekciona frakcija >55%. Za procenu segmentne sistolne funkcije rađen je sistolni *strain*, sistolni *strain rate* (SR) u 12 uzdužnih i 12 poprečnih segmenata (bazalni, srednji i apikalni nivo za sva četiri zida). Regionalna dijasolna funkcija ispitivana je određivanjem ranog i kasnog *strain rate* SR(E), SR(A) i SR(E)/SR(A) indeksa.

Rezultati: Longitudinalni sistolni *strain* i *strain rate* značajno su niži kod hipertoničara u bazalnom delu septuma ($p < 0,01$), u bazalnom delu inferiornog zida ($p < 0,05$), kao i medijalnom delu septuma ($p < 0,05$). Cirkumferencijalni *strain* i SR značajno su niži u istoj grupi u mitralnom septalnom delu ($p < 0,01$), a *strain* i u mitralnom anteriornom segmentu ($p < 0,05$). Niže vrednosti SR(E) i SR(E)/SR(A) indeksa hipertoničara registruju se u bazalnom septalnom i inferiornom segmentu ($p < 0,01$), dok je u srednjem septalnom značajnost za SR(E) $p > 0,01$, a za SR(E)/SR(A) $p < 0,05$.

Zaključak: *Strain rate imaging* omogućuje otkrivanje segmentnih poremećaja sistolne i dijasolne funkcije leve komore pre kliničkih simptoma.

Ključne reči *Strain* ehokardiografija, dijasolna disfunkcija, arterijska hipertenzija

Ehokardiografija je posle EKG-a najčešće korišćena dijagnostička metoda u kardiologiji. Ona igra glavnu ulogu u proceni funkcije leve komore, evaluaciji valvularnih bolesti, kongenitalnih bolesti srca, tromboembolija i ispitivanju prirode bola u grudima.¹

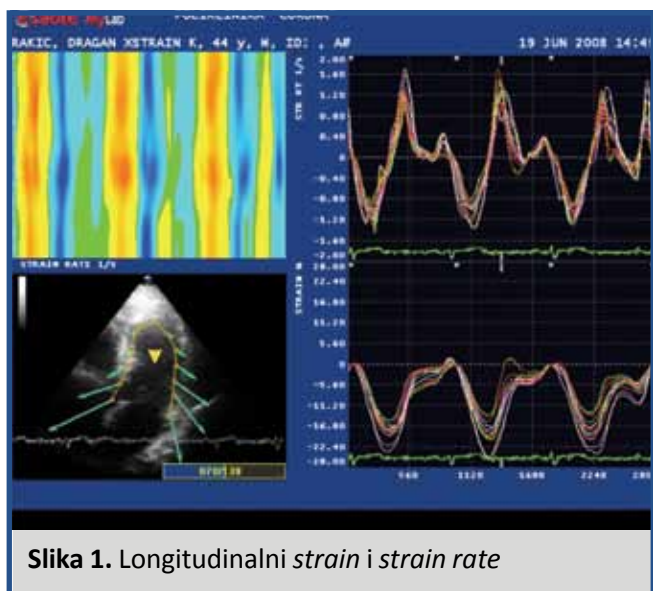
Dijasolna disfunkcija (DD) označava smanjenu elastičnost leve komore. Prisustvo DD identifikuje pacijente sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Dijagnoza DD postavlja se invazivnim putem ako se nađe plućni kapilarni pritisak >12 mm Hg i enddiasolni pritisak leve komore > 16 mm Hg.^{2,3} Prema profilu transmitralnog protoka DD se stepenuje kao: I (blaga), II umerena (pseudonormalizacija), III teška (restriktivno punjenje).⁴

Hipertenzija predstavlja jedan od najčešćih uzroka DD i glavni činioc u patogenezi nastanka srčane slabosti.⁵ Poremećena segmentna relaksacija javlja se kao prvi znak strukturnih promena, koje prethode remodelovanju i hipertrofiji leve komore.^{6,7} Pacijenti sa hipertenzijom imaju u početnom stadijumu izrazitiju segmentnu DD u bazalnim delovima septuma i inferiornog zida dok je lateralni zid nešto otporniji. Diasolna disfunkcija vremenom progredira na ostale segmente a globalna disfunkcija postaje merljiva kad bude zahvaćeno više od 50 % segmenata leve komore.^{8,9}

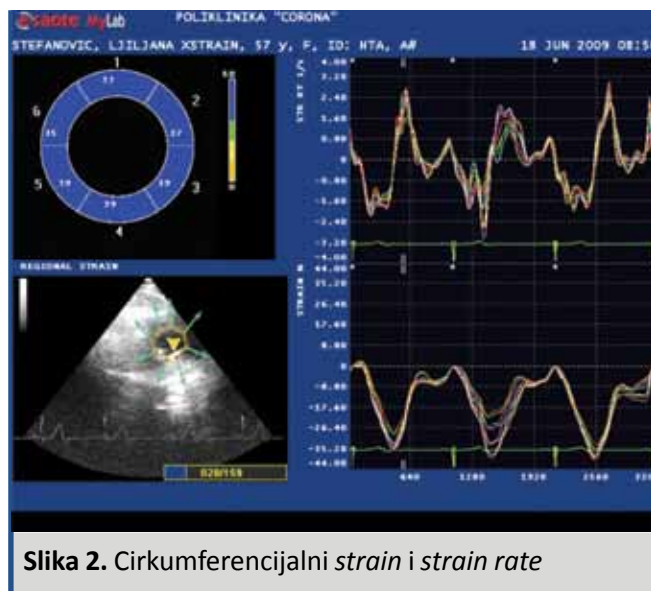
Strain rate imaging je nova ultrazvučna tehnika koja omogućuje procenu regionalne funkcije leve komore u realnom vremenu.¹⁰ *Strain* u svakodnevnom govoru na engleskom jeziku označava „istezanje“, dok u naučnom smislu podrazumeva „deformaciju“. Miokardni *strain* (ϵ) je mera aktuelne deformacije u specifičnoj regiji tkiva, dok je *strain rate* (SR), jednostavno stepen te deformacije u jedinici vremena. *Strain* se može izračunati kao stepen promene dužine ($L - L_0$) podeljen sa originalnom dužinom (L_0): $strain = (L - L_0)/L_0$.^{11,12}

Početna *strain* merenja zasnivala su se na tkivnom dopleru (TDI), bila su zavisna od ugla posmatranja i ograničena na merenja longitudinalne i radijalne deformacije. Nova *speckle tracking* tehnika (praćenja markiranih tačkica) je dvodimenzionalna i omogućuje merenja u cirkumferencijalnoj, radijalnoj i longitudinalnoj ravni.^{13,14}

Primena *strain* ehokardiografije u evaluaciji hipertenzivnih pacijenata omogućuje napredak u ranoj identifikaciji funkcionalnih abnormalnosti koje se ne mogu detektovati konvencionalnim metodama.^{15,16} Redukovani maksimalni *strain* u pojedinim segmentima miokarda sugerise da je redukovana deformacija leve komore kao posledica strukturnih promena i ima uticaj na globalnu



Slika 1. Longitudinalni strain i strain rate



Slika 2. Cirkumferencijalni strain i strain rate

kontraktilnost. Redukcija ranog dijastolnog SR takođe ide sa globalnim promenama dijastolnog punjenja i ukazuje na oštećenu relaksaciju miokarda leve komore.^{17,18,19}

Cilj istraživanja je bio da se ispituju mogućnosti *strain imaging* ehokardiografije u analizi segmentne sistolne i dijastolne funkcije kod pacijenata sa novootkrivenom hipertenzijom, i da se utvrdi primenljivost nove metode u rutinskoj kliničkoj praksi.

Metode

U ispitivanje je uključeno 64 ispitanika, od toga 32 sa verifikovanom novootkrivenom arterijsku hipertenzijom koja do tada nije bila aktivno lečena (krvni pritisak u 2 ili više merenja $>140/90$ mm Hg) i 32 osobe kontrolne grupe randomizovanih po polu i dobi i poznatim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, koji nisu imali hipertenziju niti neko drugo kardiološko oboljenje. U studiju nisu uključivani pacijenti koji su imali verifikovanu koronarnu bolest, urođenu ili stečenu srčanu manu, hipertrofičnu ili dilatativnu miokardiopatiju, blok leve grane Hisovog snopa, atrijsku fibrilaciju ili tešku formu komorske aritmije (Lown IV i V).

Svim pacijentima rađena je transtorakalna ehokardiografija (TTE), po važećim preporukama na aparatu Esaote My Lab 30 CV sa Phased Array sondom 2,5–3,5 MHz, u standardnim presecima (uzdužni i poprečni parasternalni, apikalni). Ejekciona frakcija procenjena je biplanarnom Simpsonovom metodom, a masa leve komore (gram/m² telesne površine) određivana je po formuli Devereauxa. Globalna dijastolna funkcija analizirana je merenjem: transmitalnog E(early), A(atrial) talasa, E/A indeksa, vremena decelracije E talasa (EDT), vremena izovolumetrijske relaksacije (IVRT), rane dijastolne tkivne brzine mitralnog anulusa (Em) (prosečna vrednost Em septuma i lateralnog zida), indeksa E/Em i volumena leve pretkomore po m² (LA).

Strain imaging analiza rađena je uz pomoć softverskog paketa X Strain (Slika 1). Snimana su po najmanje tri srčana ciklusa u fazi ekspiratorne apneje, u levom

bočnom položaju, uz kontinuirani EKG monitoring. Za analizu segmentne sistolne funkcije određivan je pik sistolni strain i strain rate u 12 segmenata u longitudinalnim presecima: 6 u preseku 4 srčane šupljine (bazalni, srednji i apikalni septalni, bazalni, srednji i apikalni lateralni) i 6 u dvošupljinom preseku (bazalni, srednji i apikalni anteriori, bazalni, srednji i apikalni inferiori), kao i po četiri segmenta (anteriori, septalni, inferiori lateralni) u tri poprečna preseka: na anularnom, papilarnom i apikalnom nivou (ukupno 12). Segmentna dijastolna funkcija analizirana merenjem ranog dijastolnog strain rate SR(E) i kasnog SR(A) i određivanjem indeksa SR(E)/SR(A) u 12 uzdužnih segmenata (bazalni, srednji i apikalni septalni, bazalni, srednji i apikalni lateralni – A4 presek, bazalni, srednji i apikalni anteriori, bazalni, srednji i apikalni inferiori – A2 presek). Kriterijum za segmentnu dijastolnu disfunkciju bio je SR(E)/SR(A) $<1,1$.

Svi rezultati arhivirani su na DVD u AVI i BMP formatu i naknadno analizirani uz pomoć softvera My Lab Desc. Merenja su proveravana od strane drugog istraživača koji nije imao uvid u dijagnoze i lične podatke pacijenata

Statistička analiza

Svi prikupljeni podaci su grupisani, tabelirani i obrađeni deskriptivnim i analitičkim statističkim metodama (mere centralne tendencije i mere varijabiliteta; Studentov *t*-test). Studentovim *t*-testom ocenjivana je značajnost razlika svih posmatranih parametara dobijenih klasičnom i strain ehokardiografijom između ispitanika i kontrolne grupe. Vrednost *p* manja od 0,05 je bila statistički značajna.

Rezultati

U ehokardiografskom kabinetu poliklinike „Corona“ kod 64 pacijenta (32 ispitanika sa hipertenzijom i 32 kontrole) urađen je klasičan transtorakalni ehokardiografski pregled i strain imaging analiza, i dobijeni su sledeći rezultati:

Prosečna starost iznosila je ($50,5 \pm 13,1$ prema $48,6 \pm 9,2$) godine i nije bilo statistički značajne razlike ($t=0,80$ $p>0,05$). Zastupljenost muškog pola kod ispitanika iznosila je 50% (16), a u kontrolnoj grupi 53,1%.¹⁷ Globalna sistolna funkcija (Simpson) bila je u obe grupe u granicama normale (EF $58,4 \pm 5,6$ prema $EF60,2 \pm 5,2$) ($t=1,80$ $p>0,05$), dok je masa leve komore bila nesigifikantno veća kod hipertoničara, ali ispod praga za hipertrofiju ($114,6 \pm 27,1$ prema $105,9 \pm 24,5$ g/m²), jer je prema literaturi granica za hipertrofiju leve komore kod muškaraca >115 g/m² i kod žena >95 g/m².¹⁵

Globalna dijasolna funkcija bila je očuvana kod obe grupe, bez statistički značajnih razlika iako je EDT i IVRT ispitanika bilo produženo, volumen leve pretkomore i E/Em nešto viši a E/A i Em niži u odnosu na kontrole sve sa tendencijom kretanja prema patološkim vrednostima (Tabela 1).

Analizom sistolnog straina po uzdužnim segmentima nađena je niža vrednosti kod pacijenata sa hipertenzijom u bazalnom delu septuma ($16,5 \pm 3,9$ prema $18,6 \pm 4,1$) na nivou visoke značajnosti ($p<0,01$), dok je u inferiornom delu septuma ($19,5 \pm 4,1$ prema $21,3 \pm 3,3$) i srednjem septalnom segmentu ($18,5 \pm 3,4$ prema $19,9$

$\pm 3,3$) ta razlika na nivou značajnosti od $p<0,05$. Strain rate (SR) je takođe izrazito niži kod hipertoničara ($p<0,01$) u bazalnom septalnom segmentu ($0,95 \pm 0,24$ prema $1,10 \pm 0,11$), a bazalni inferiorni ($1,16 \pm 0,22$ prema $1,26 \pm 0,25$) i srednji septalni segment ($1,09 \pm 0,23$ prema $1,18 \pm 0,14$) imaju kod pacijenata sa hipertenzijom niže vrednosti SR na nivou značajnosti od $p<0,05$. U svim ostalim segmentima nalaze se niže vrednosti za strain i SR kod hipertoničara, uključujući i prosečne vrednosti svih uzdužnih segmenta ali su te razlike nesigifikantne ($p>0,05$) (Tabela 2).

Sistolni strain u poprečnim preseccima niži je kod hipertoničara u mitralnom septalnom segmentu ($15,9 \pm 4,2$ prema $19,9 \pm 2,8$) na nivou značajnosti $p<0,01$, kao i u mitralnom anteriornom delu ($18,6 \pm 4,6$ prema $20,6 \pm 3,5$) sa nešto manjom značajnosti $p<0,05$. U svim ostalim poprečnim segmentima, uključujući i prosek nalaze se nesigifikantno niže vrednosti kod ispitanika u odnosu na kontrole. Vrednosti SR značajno su niže u mitralnom septalnom segmentu ($1,0 \pm 0,2$ prema $1,4 \pm 0,3$) sa značajnošću od $p<0,01$, dok u ostalim poprečnim segmentima, uključujući i prosečnu vrednost, postoji nesigifikantan trend nižih vrednosti ispitanika u odnosu na kontrole (Tabela 3).

Tabela 1. Opšti i ehokardiografski kriterijumi po ispitivanim grupama

	Kontrole / Control (n=32)	Hipertoničari / Hypertensive (n=32)
Godine života /Age (years)	$48,6 \pm 9,2$ (28–70)	$50,5 \pm 13,1$ (31–70)
Muškarci (broj,%) / Male (number,%)	17(53,1%)	16(50%)
Ejekciona frakcija / Ejection fraction (%)	$60,2 \pm 5,2$	$58,4 \pm 5,6$
Masa leve komore / Left ventricular mass (g/m ²)	$105,9 \pm 24,5$	$114,6 \pm 27,1$
E/A	$1,2 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,3$
Em (cm/sec)	$8,2 \pm 1,4$	$7,9 \pm 1,1$
E/Em	$7,9 \pm 1,0$	$8,6 \pm 2,1$
EDT (msec)	190 ± 21	202 ± 35
IVRT (msec)	88 ± 15	94 ± 18
LA volumen / Left atrial volume (ml/m ²)	$28,6 \pm 2,6$	$29,8 \pm 3,5$

Tabela 2. Regionalni sistolni parametri po ispitivanim grupama - uzdužni presecc

	Kontrole Control (n=32)		Hipertoničari Hypertensive (n=32)	
	Strain (%)	SR (1/s)	Strain (%)	SR (1/s)
Basal septal	$18,6 \pm 4,1$	$1,1 \pm 0,1$	$16,5 \pm 3,9^{**}$	$0,9 \pm 0,2^{**}$
Basal lateral	$18,8 \pm 3,5$	$1,1 \pm 0,1$	$17,3 \pm 4,4$	$1,1 \pm 0,2$
Basal anterior	$19,8 \pm 3,5$	$1,2 \pm 0,2$	$18,6 \pm 4,7$	$1,1 \pm 0,3$
Basal inferior	$21,3 \pm 3,3$	$1,3 \pm 0,2$	$19,5 \pm 4,1^*$	$1,1 \pm 0,2^*$
Mid septal	$19,9 \pm 3,3$	$1,2 \pm 0,1$	$18,5 \pm 3,4^*$	$1,0 \pm 0,2^*$
Mid lateral	$20,3 \pm 2,9$	$1,2 \pm 0,1$	$19,1 \pm 4,0$	$1,1 \pm 0,2$
Mid anterior	$21,0 \pm 3,0$	$1,3 \pm 0,3$	$19,3 \pm 4,8$	$1,2 \pm 0,3$
Mid inferior	$22,2 \pm 3,1$	$1,3 \pm 0,3$	$20,8 \pm 4,1$	$1,3 \pm 0,2$
Apic septal	$21,5 \pm 3,1$	$1,2 \pm 0,2$	$20,0 \pm 4,6$	$1,2 \pm 0,2$
Apic lateral	$21,6 \pm 3,0$	$1,3 \pm 0,2$	$20,3 \pm 3,7$	$1,2 \pm 0,3$
Apic anterior	$21,5 \pm 4,8$	$1,3 \pm 0,3$	$20,3 \pm 4,7$	$1,2 \pm 0,3$
Apic inferior	$23,0 \pm 4,9$	$1,5 \pm 0,3$	$21,9 \pm 4,0$	$1,4 \pm 0,4$
Prosek	$20,8 \pm 3,5$	$1,2 \pm 0,2$	$19,3 \pm 4,2$	$1,2 \pm 0,3$

* $p<0,01$, ** $p<0,01$

Tabela 3. Regionalni sistolni parametri po ispitivanim grupama - poprečni preseči

	Kontrole Control (n=32)		Hipertoničari Hypertensive (n=32)	
	Circum.Strain (%)	Circum. SR (1/s)	Circum.Strain (%)	Circum. SR (1/s)
Mitral septal	19,9±2,8	1,4±0,3	15,9±4,2**	1,0±0,2**
Mitral lateral	19,0±3,2	1,3±0,2	17,9±3,4	1,2±0,3
Mitral anterior	20,6 ±3,5	1,2±0,3	18,6 ±4,6 *	1,1±0,3
Mitral inferior	21,3 ±3,3	1,3±0,3	20,9±4,0	1,2±0,3
Papilar septal	21,4±2,9	1,5±0,5	20,0±4,1	1,4±0,3
Papilar lateral	20,5±2,9	1,3±0,2	19,2±3,8	1,2±0,3
Papilar anterior	22,0 ±2,9	1,4±0,3	20,3±4,9	1,3±0,3
Papilar inferior	22,2 ±3,1	1,4±0,3	20,8±4,1	1,3±0,4
Apical septal	24,4±3,1	1,9±0,4	23,1±4,0	1,8±0,4
Apical lateral	24,4±3,5	2,0±0,5	23,6±4,4	1,9±0,4
Apic anterior	25,2 ±4,8	1,6±0,4	23,7 ±4,6	1,5±0,4
Apic inferior	26,9 ±4,9	1,9±0,5	25,3±4,9	1,8±0,4
Prosek	22,3±3,4	1,5±0,3	20,8±4,2	1,4±0,3

* p<0,01, **p<0,01

Analizom parametara segmentne dijastolne funkcije dobijene su izrazito niže vrednosti za rani dijastolni SR(E) kod ispitanika u bazalnom septalnom (0,8±0,3 prema 1,3±0,2), bazalnom inferiornom (1,1±0,4 prema 1,3±0,3) i srednjem septalnom segmentu (1,1±0,3 prema 1,3±0,2) na nivou značajnosti p<0,01. Merenjima kasnog dijastolnog SR(A) ne nalaze se razlike između ispitanika i kontrole.

Indeks SR(E)/SR(A) niži je kod hipertoničara u bazalnom septalnom (1,1±0,5 prema 1,6±0,3) i bazalnom inferiornom segmentu (1,1±0,4 prema 1,4±0,3) na nivou značajnosti od p<0,01, a u srednjem septalnom delu (1,2±0,5 prema 1,4±0,6) vrednosti kod ispitanika su niže sa značajnošću od p<0,05. Vrednost SR(E)/SR(A)=1,1 u bazalnom septalnom delu ukazuje na segmentnu dijastolnu disfunkciju. Ostali segmenti takođe daju niže vrednosti kod bolesnika sa hipertenzijom, doduše nesignifikantne što se odnosi i na prosek svih 12 uzdužnih delova (Tabela 4).

Diskusija

Segmentnom analizom parametara sistolne funkcije kod naših ispitanika dobijaju se značajno niže vrednosti za strain i SR u bazalnom i srednje septalnom kao i bazalnom inferiornom segmentu u uzdužnim presecima u odnosu na kontrolnu grupu. U poprečnim presecima niže vrednosti straina i SR nalaze se u bazalnom mitralnom segmentu, a u mitralnom anteriornom niži je strain ali ne i SR, što sugerise na mogućnost da su ovi segmenti osetljiviji na delovanje hipertenzije i da su prvi podložni strukturnim i funkcionalnim poremećajima. Ovakav nalaz u skladu je sa podacima iz literature.^{20,21,22}

Bijnsens et al.²⁰ ističe mogućnosti neinvazivnih merenja u proceni regionalne funkcije miokarda kod hipertenzije, navodeći da su glavni faktori odgovorni za miokardnu deformaciju intrinzička kontraktilnost uslovljena perfuzijom i električnom aktivacijom, intrakavitarni pritisak kao funkcija pritiska punjenja i perifernog otpora

Tabela 4. Regionalni dijastolni parametri po ispitivanim grupama

	Kontrole Control (n=32)			Hipertoničari Hypertensive (n=32)		
	SR(E)	SR(A)	SR(E)/SR(A)	SR(E)	SR(A)	SR(E)/SR(A)
Basal septal	1,3±0,2	0,8±0,1	1,6±0,3	0,8±0,3**	0,7±0,3	1,1±0,5**
Basal lateral	1,3±0,2	0,8±0,2	1,6±0,5	1,2±0,3	0,8±0,2	1,5±0,4
Basal anterior	1,2±0,2	0,9±0,2	1,3±0,4	1,1±0,3	0,9±0,2	1,2±0,4
Basal inferior	1,3±0,3	0,9±0,2	1,4±0,3	1,1±0,4**	1,0±0,4	1,1±0,4**
Mid septal	1,3±0,2	0,9±0,2	1,4±0,6	1,1±0,3**	0,9±0,3	1,2±0,5*
Mid lateral	1,5±0,2	0,9±0,2	1,7±0,5	1,5±0,3	0,9±0,2	1,7±0,4
Mid anterior	1,5±0,2	1,0±0,2	1,5±0,4	1,4±0,3	1,0±0,3	1,4±0,5
Mid inferior	1,6±0,3	1,0±0,2	1,6±0,3	1,6±0,4	1,1±0,4	1,5±0,4
Apic septal	1,9±0,3	1,1±0,2	1,7±0,6	1,9±0,3	1,2±0,3	1,6±0,5
Apic lateral	1,8±0,2	1,0±0,2	1,8±0,3	1,8±0,5	1,0±0,2	1,8±0,4
Apic anterior	2,1±0,4	1,2±0,2	1,7±0,5	2,1±0,3	1,2±0,3	1,7±0,4
Apic inferior	2,2±0,3	1,1±0,2	2,0±0,4	2,2±0,3	1,1±0,4	2,0±0,5
Prosek	1,6±0,2	1,0±0,2	1,6±0,4	1,5±0,3	1,0±0,3	1,5±0,4

* p<0,01, **p<0,01

i tkivna elastičnost zavisna od prisustva lokalne fibroze. Drugim rečima pik sistolni SR i endsistolni *strain* redukovani su linearno sa smanjenjem regionalne perfuzije i prisustvom subendokardijalne fibroze.²⁰ Pavlopoulos je ispitivao 45 pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom i utvrdio značajnu korelaciju sistolne i dijastolne disfunkcije po segmentima merenjem *strain* i SR vrednosti (9). Slične rezultate o povezanosti sistolne i dijastolne disfunkcije po segmentima kod hipertoničara dobili su Takamura et al. kod 50²³ i Kim et al.²⁴ kod 51 pacijenta.

Niže vrednosti ranog SR(E) kao i SR(E)/SR(A) indeksa u bazalnom septalnom, bazalnom inferiornim i srednje septalnom segmentu kod pacijenata sa hipertenzijom ukazuju na dijastolnu disfunkciju u tim regionima, što se u dobroj meri poklapa sa elementima sistolne disfunkcije u istim regionima miokarda. Smatra se da je smanjena elastičnost leve komore u početnom stadijumu hipertenzije uslovljena intersticijalnom i perivaskularnom fibrozom upravo u bazalnim segmentima septuma i inferiornog zida i da se manifestacije na globalnom planu javljaju kad bude zahvaćeno više od 50% segmenata.⁸

Pavlopoulos et al.⁷ ističe dijagnostički i terapijski značaj ranog otkrivanja dijastolne disfunkcije. Ispitujući 50 pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom i očuvanom ejskcionom frakcijom od toga polovinu sa simptomima došao je do zaključka da oštećena segmentna relaksacija kroz (SR(E)/SR(A) < 1.1) napreduje sa strukturnim promenama i remodelovanjem i značajnije je prisutna kod pacijenata sa simptomima.⁶ Imajući na umu da DD identifikuje pacijente sa povećanim kardiovaskularnim rizikom isti autor kod 35 hipertoničara sa očuvanom globalnom dijastolnom funkcijom nalazi oštećenu relaksaciju u bazalnim, srednjim i apikalnim delovima septuma i bazalnim delovima inferiornog zida.⁸ Dandel et al. preporučuje da se novi metod koristi za rutinsku dijagnostiku.^{18,22}

Zaključak

Dijastolna disfunkcija je značajan patofiziološki fenomen, odgovoran za nastanak srčane insuficijencije na koji se mora obratiti pažnja u rutinskoj kliničkoj praksi.

Bazalni i srednji delovi septuma, kao i bazalni delovi prednjeg i zadnjeg zida leve komore prvi trpe strukturne promene i pokazuju znake sistolne i dijastolne disfunkcije, dok je lateralni zid otporniji na njih.

Hipertenzija je jedan od najvažnijih uzroka dijastolne disfunkcije, a novije ehokardiografske metode, posebno *strain rate imaging* obećavaju značajan napredak u ranom otkrivanju segmentnih poremećaja kako sistolne, tako i dijastolne funkcije pre kliničkih simptoma što ima dijagnostičke, terapijske, pa i prognostičke implikacije.

Literatura

- Marwick HT. The future of echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009;10(5):594-601.
- Chopra HK. Diastolic heart failure: a clinical challenge early recognition & timely intervention is the need of the hour. Indian Heart J 2009; 61(2):138-145.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28(20):2539-2550.
- Nagueh FS, Appleton PC, Gillebert CT, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009;10(2):165-193.
- Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Cardiovasc Ultrasound 2005;4:3:9.
- Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Abnormal segmental relaxation patterns in hypertensive disease and symptomatic diastolic dysfunction detected by strain echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2008;21(8):899-906.
- Pavlopoulos H, Grapsa J, Stefanadis E, et al. The evolution of diastolic dysfunction in the hypertensive disease. Eur J Echocardiogr 2008;9(6):772-778.
- Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Regional left ventricular distribution of abnormal segmental relaxation evaluated by strain echocardiography and the incremental value over annular diastolic velocities in hypertensive patients with normal global diastolic function. Eur J Echocardiogr 2009;10(5):654-662.
- Pavlopoulos H, Grapsa J, Stefanadis E, et al. Is it only diastolic dysfunction? Segmental relaxation patterns and longitudinal systolic deformation in systemic hypertension. Eur J Echocardiogr 2008;9(6):741-747.
- Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. J Am Soc Echocardiogr 1998;11(11):1013-1019.
- Støylen A. Strain rate imaging. Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography. Tissue Doppler and Speckle tracking. Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/>
- Smiseth AO, Ihlen H. Strain rate imaging: why do we need it? J Am Coll Cardiol 2003; 42:1584-1586.
- Oxborough D, Batterham MA, Shave R, et al. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (ε) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? Eur J Echocardiogr 2009;10(5):677-682.
- Popović BZ, Thomas DJ. Echocardiography and a quest of the promised land of the accurate assessment of cardiac mechanics. Eur J Echocardiogr 2009;10(5):583-584.
- Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Pulse pressure/stroke volume: a surrogate index of arterial stiffness and the relation to segmental relaxation and longitudinal systolic deformation in hypertensive disease. Eur J Echocardiogr 2009;10(4):519-526.
- Argyle AR, Ray GS. Stress and strain: double trouble or useful tool? Eur J Echocardiogr 2009;10(6):716-722.
- George K, Shave R, Oxborough D, et al. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. Eur J Echocardiogr 2009;10(2):238-243.
- Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev 2009;5(2):133-148.
- Mu Y, Qin C, Wang C, Huojiaabudula G. Two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging in evaluation of early changes in left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. Echocardiography 2010;27(2):146-154.
- Bijnens BH, Cikes M, Claus P, Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. Eur J Echocardiogr 2009;10(2):216-226.
- Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. Am J Cardiol 2008;102(1):87-91.
- Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging-clinical applications. Int J Cardiol 2009;6:132(1):11-24.
- Takamura T, Dohi K, Onishi K, et al. Left ventricular contraction-relaxation coupling in normal, hypertrophic, and failing myocardium quantified by speckle-tracking global strain and strain rate imaging. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:467-473.
- Kim H, Cho HO, Cho YK, et al. Relationship between early diastolic strain rate imaging and left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. Heart Vessels 2008;23(4):271-278.

Abstract

Analysis of segmental myocardial mechanics in patients with hypertension

Brane Lončarević¹, Milan Lončarević²,

¹Policlinic „Corona“ Uzice, ²School of medicine, University of Belgrade

Introduction: Segmental diastolic and systolic left ventricular dysfunction, caused by hypertension can be diagnosed early with strain rate imaging by echocardiography.

Objective was to examine the possibilities of strain imaging echocardiography in the segmental analysis of systolic and diastolic function in patients with hypertension.

Methods: 64 patients were examined, 32 newly discovered hypertensives with preserved global systolic and diastolic function, without other cardiac diseases and 32 healthy subjects of the control group. All patients underwent two-dimensional echocardiography and strain imaging methods. In both groups a normal ejection fraction $> 55\%$ was found. To assess segmental systolic function was made systolic strain, systolic strain rate (SR) in 12 longitudinal and 12 transverse segments (basal, middle and apical levels for all four walls). Regional diastolic function was studied by determining early and late SR strain rate (E), SR (A) and SR (E) / SR (A) index.

Results: Longitudinal systolic strain and strain rate were significantly lower in hypertensive patients in the basal part of the septum ($p < 0.01$), in the basal part of the inferior wall ($p < 0.05$) and the medial part of the septum ($p < 0.05$). Circumferential strain and SR were significantly lower in the group of mitral septal part ($p < 0.01$), and the strain in the mitral anterior segment ($p < 0.05$). Lower values of SR (E) and SR (E) / SR (A) index of hypertensive patients registered in the basal septal and inferior segment ($p < 0.01$), while in the middle septal significance for SR (E) $p > 0.01$ and the SR (E) / SR (A) $p < 0.05$.

Conclusion: Strain rate imaging allows detection of segmental systolic and diastolic left ventricular function before clinical symptoms.

Keywords: Strain echocardiography, diastolic dysfunction, hypertension



Treća univerzalna definicija infarkta miokarda

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Berbard R. Chaitman and Harvey D. White: Grupa za pisanje vodiča ispred zajedničke ESC/ACCF/AHA/WHF radne grupe za univerzalnu definiciju infarkta miokarda



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567
doi:10.1093/eurheartj/ehs184

Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Berbard R. Chaitman and Harvey D. White: The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Authors/Task Force Members Chairpersons: Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert, (USA)⁴, Harvey D. White, (New Zealand)*, Biomarker Subcommittee: Allan S. Jaffe (USA), Hugo A. Katus (German/), Fred S. Apple (USA), Bertil Lindahl (Sweden), David A. Morrow (USA), ECG Subcommittee: Bernard R. Chaitman (USA), Peter M. Clemmensen (Denmark), Per Johanson (Sweden), Hanoch Hod (Israel), Imaging Subcommittee: Richard Underwood (UK), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Robert O. Bonow (USA), Fausto Pinto (Portugal), Raymond J. Gibbons (USA), Classification Subcommittee: Keith A. Fox (UK), Dan Atar (Norway), L. Kristin Newby (USA), Marcello Galvani (Italy), Christian W. Hamm (Germany), Intervention Subcommittee: Barry F. Uretsky (USA), Ph, Gabriel Steg (France), William Wijns (Belgium), Jean-Pierre Bassand (France), Phidippe Menasche (France), Jan Ravkilde (Denmark), Trilals & Registries Subcommittee: E. Magnus Ohman (USA), Elliott M. Antman (USA), Lars C. Wallentin (Sweden), Paul W. Armstrong (Canada), Maarten L. Simoons (The Netherlands), Heart Failure Subcommittee: James L. Januzzi (USA), Markku S. Nieminen (Finland), Mihai Gheorghide (USA), Gerasimos Filippatos (Greece), Epidemiology Subcommittee: Russell V. Luepker (USA), Stephen P. Fortmann (USA), Wayne D. Rosamond (USA), Dan Levy (USA), David Wood (UK), Global Perspective Subcommittee: Sidney C. Smith (USA), Dayi Hu (China), Jose-Luis Lopez-Sendon (Spain), Rose Manle Robertson (USA), Douglas Weaver (USA), Michai Tendra (Poland), Alfred A. Bove (USA), Alexander N. Parkhomenko (Ukraine), Elena J. Vasilieva (Russia), Shanti Mendis (Switzerland).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax, (CPG Chairperson) (Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michai Tendra (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: Joao Morais, (CPG Review Co-ordinator) (Portugal), Carlos Aguiar (Portugal), Wael Almahmeed (United Arab Emirates), David O. Amar (Iceland), Fabio Barili (Italy), Kenneth D. Bloch (USA), Ann F. Bolger (USA), Hans Erik Botker (Denmark), Biykem Borku rt (USA), Raffaele Bugiardini (Italy), Christopher Cannon (USA), James de Lemos (USA), Franz R. Eberli (Switzerland), Edgardo Escobar (Chile), Mark Hlatky (USA), Stefan James (Sweden), Karl B. Kern (USA), David J. Moliterno (USA), Christian Mueller (Switzerland), Aleksandar N. Neskovic (Serbia), Burkert Mathias Pieske (Austria), Steven P. Schulman (USA), Robert F. Storey (UK), Kathryn A. Taubert (Switzerland), Pascal Vranckx (Belgium), Daniel R. Wagner (Luxembourg)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

Online publish-ahead-of-print 24 August 2012

Corresponding authors/co-chairpersons; Professor Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Aarhus C, Denmark. Tel: +45 7846-7614; fax: +45 7846-7619; E-mail: kristhyg@rm.dk. Profesor Joseph S. Alpert, Department of Medicine, Univ. of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724, USA, Tel: +1 520 626 2763, Fax: +1 520 626 0967, Erra.il: jalpert@email-arizona.edu. Professor Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 9 630 9992, Fax: +64 9 630 9915, Email: harveyw@adhh.govt.nz.

© The European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Inc., and the World Heart Federation 2012. For permissions please email: journalspermissions@oup.com

Sadržaj

Skraćenice i akronimi

Definicija infarkta miokarda
 Kriterijumi za akutni infarkt miokarda
 Kriterijumi za prethodni infarkt miokarda
 Uvod
 Patološke karakteristike ishemije i infarkta miokarda
 Određivanje biomarkera oštećenja miokarda sa nekrozom
 Klinički oblici ishemije i infarkta miokarda
 Klinička klasifikacija infarkta miokarda
 Spontani infarkt miokarda (IM tip 1)
 Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže (IM tip 2)
 Srčana smrt zbog infarkta miokarda (IM tip 3)
 Infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije (IM tip 4 i 5)
 Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda
 Prethodni infarkt miokarda
 Nemi infarkt miokarda (asimptomatski infarkt miokarda)
 Stanja koja otažavaju EKG dijagnozu infarkta miokarda
 Vizualizacione tehnike
 Ehokardiografija

Radionuklidna snimanja
 Nuklearna magnetna rezonanca
 Kompjuterizovana tomografija
 Primenjivanje vizualizacionih tehnika kod infarkta miokarda
 Primenjivanje vizualizacionih tehnika kod kasne prezentacije infarkta miokarda
 Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa PCI (IM Tip 4)
 Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa CABG (IM Tip 5)
 Procena IM kod pacijenata nakon drugih operacija na srcu
 Infarkt miokarda udružen sa nekardiološkim procedurama
 Ponavljani infarkt miokarda
 Reinfarkt
 Infarkt miokarda u jedinicama intenzivne nege
 Oštećenje miokarda ili infarkt udruženi sa srčanom insuficijencijom
 Korišćenje IM u kliničkim studijama i programima za potvrdu kvaliteta
 Posledice prilagođavanja definicije IM na javnu politiku
 Globalne perspektive definicije infarkta miokarda
 Sukob interesa
 Zahvalnosti
 Literatura

Skraćenice i akronimi

ACCF	Fondacija američkog koledža kardiologa
AKS	Akutni koronarni sindrom
AHA	Američko udruženje za srce
CAD	Koronarna arterijska bolest
CABG	Koronarni arterijski bypass graft
CKMB	MB izoforma kreatin kinaze
cTn	Srčani troponin
CT	Kompjuterizovana tomografija
CV	Koeficijent varijacije
EKG	Elektrokardiogram
ESC	Evropsko udruženje kardiologa
FDG	Fluorodeoksiglukoza
h	sat(i)
SI	Srčana insuficijencija
BLG	Blok leve grane
LK	Leva komora
HLK	Hipertrofija leve komore
IM	Infarkt miokarda
mlBG	meta-jodo-benzilguanidin
min	minut(i)

MONICA	Multinacionalno praćenje trendova i determinante u kardiovaskularnim bolestima
MPS	Miokardna perfusiona scintigrafija
NMR	Nuklearna magnetna rezonanca
mV	milivolt(i)
ng/L	nanogram(i) po litru
Non-Q IM	Infarkt miokarda bez Q zupca
NSTEMI	Infarkt miokarda bez ST elevacije
PCI	Perkutana koronarna intervencija
PET	Pozitronska emisiona tomografija
Pg/ml	pikogram(i) po mililitru
Q IM	Infarkt miokarda sa Q zupcem
BDG	Blok desne grane
Sec	sekund(i)
SPECT	Single photon emisiona kompjuterizovana tomografija
STEMI	Infarkt miokarda sa St elevacijom
ST-T	ST segmenmt – T talas
URL	Gornja referentna granica
WHF	Svetska federacija za srce
SZO	Svetska zdravstvena organizacija

Definicija infarkta miokarda	
Kriterijumi za akutni infarkt miokarda	
Termin akutni infarkt miokarda (IM) koristi se kada postoje dokazi za nekrozu miokarda kod bolesnika koji se prezentuje sa znacima akutne ishemije miokarda. Pod ovim uslovima bilo koji od sledećih kriterijuma je dovoljan za dijagnozu IM: • Registrovanje porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera [poželjno je srčanog troponina (cTn)] sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje jednim od navedenog: ❖ simptomi ishemije; ❖ novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promena ST-segmenta-T-talasa (ST-T) ili novonastali blok leve grane (BLG); ❖ razvoj patološkog Q zupca u EKG-u; ❖ imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti; ❖ identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na autopsiji. • Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera. ❖ IM u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) po dogovoru se definise porastom vrednosti cTn (>5 puta iznad 99. percentila URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima (≤99.og percentila URL) ili povećanje vrednosti cTn više od 20 % ukoliko su početne vrednosti bile povišene, ili su stabilne ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni (i) simptomi koji upućuju na ishemiju miokarda ili (ii) novonastale promene u EKGu ili (iii) angiografski nalaz koji govori u prilog proceduralnih komplikacija ili (iv) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti. • Tromboza stenta u vezi sa IM otkrivena koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL). • IM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom (CABG) se po dogovoru definise kao povišenje vrednosti srčanih biomarkera (> 10 puta iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL)) kod pacijenata sa normalnim pocetnim vrednostima cTn (≤99. percentila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni (i) novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane (BLG) ili (ii) angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta ili nativne koronarne arterije ili (iii) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti zida srčane komore.	
Kriterijumi za prethodni infarkt miokarda	
Bilo koji od sledećih kriterijuma je dovoljan za postavljanje dijagnoze prethodnog IM: • patoloski Q zubci sa simptoma ili bez njih u odsustvu neishemijskih uzroka; • imidžing dokazi za regionalni gubitak vijabilnog miokarda koji je istanjen i ne kontrahuje se, u odsustvu neishemijskih uzroka; • Registrovanje znakova prethodnog IM patološkim analizama.	

Uvod

Infarkt miokarda (IM) se može prepoznati po kliničkim karakteristikama, uključujući EKG promene, povišene vrednosti biohemijskih markera (biomarkera), nekrozu miokarda i imidžing tehnikama, ili se može definisati terminimima iz patologije. Predstavlja glavni uzrok smrti i invaliditeta širom sveta. Infarkt miokarda može biti prva manifestacija koronarne arterijske bolesti (CAD) ili se može ponavljati kod bolesnika sa ustanovljenom bolešću. Podaci o stopi infarkta miokarda pružaju korisne informacije o opterećenosti koronarnom bolešću u populaciji, posebno ako se sakupljaju standardizovani podaci na način kojim se pravi razlika između pojedinačnih ili ponovljenih događaja. Sa epidemioloske tačke gledišta, incidenca IM u populaciji može se uzeti kao pokazatelj prevalencije CAD u populaciji. Termin infarkt miokarda može imati velike psihološke i pravne implikacije po individuu i društvo. Indikator je jednog od vodećih zdravstvenih problema u svetu i mera ishoda u kliničkim studijama, opservacionim studijama i programima za procenu kvaliteta. Ove studije i programi zahtevaju preciznu i konzistentnu definiciju IM.

U prošlosti je postojao generalni konsenzus za klinički sindrom formulisan kao IM. U studijama prevalencije oboljenja Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definisala je IM pomoću simptoma, EKG nepravilnosti i srčanih enzima. Ipak, razvoj još senzitivnijih i miokard specifičnih srčanih biomarkera i senzitivnijih kliničkih tehnika sada omogućava detekciju veoma malog oštećenja i nekroze miokarda. Dodatno, zbrinjavanje pacijenata sa infarktom miokarda se značajno popravilo što rezultuje manjim oštećenjem i nekrozom miokarda i pored sličnog načina javljanja tj kliničke prezentacije. Štaviše, čini se da je neophodno da se razlikuju različita stanja koja mogu da dovedu do IM, kao što su „spontani“ i u „vezi sa procedurom“. Shodno tome lekarima i ostalim zdravstvenim radnicima, kao i pacijentima potrebna je savremena definicija IM.

Godine 2000. Prva globalna radna grupa za IM predstavila je novu definiciju IM koja je implicirala da se bilo koja nekroza u kontekstu ishemije miokarda može označiti kao IM.¹ Ovi principi su kasnije revidirani od strane druge globalne radne grupe, što je dovelo do formulisanja Konsenzusa univerzalna definicija infarkta miokarda

2007. godine, koji je naglasio različita stanja koja mogu dovesti do IM.² Ovaj dokument, predstavljen od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), Fondacije američkog koledža kardiologa (ACCF), Američke asocijacija za srce (AHA) i Svetske federacije za srce (WHF), odlično je prihvatila medicinska javnost i usvojila SZO.³ Ipak, razvoj senzitivnijih esaja za markere nekroze miokarda zahteva dalje revizije, posebno kada se nekroza dešava kod terminalno bolesnih, nakon perkutane koronarne intervencije ili nakon operacije srca. Treća globalna radna grupa za IM nastavila je zajedničke napore ESC/ACCF/AHA/WHF integrisanjem ovih saznanja i novih podataka u sadašnji dokument koji prepoznaje da se sada veoma male povrede miokarda ili nekroze mogu detektovati biohemijskim markerima i/ili vizualizacionim tehnikama.

Patološke karakteristike miokardne ishemije i infarkta

IM se u patologiji definiše kao smrt ćelija miokarda do koje dolazi usled produžene ishemije. Nakon početka ishemije miokarda histološka smrt ćelije ne nastaje odmah, već je potrebno da prođe određeno vreme, veoma kratko, oko 20 minuta ili i manje kod nekih životinjskih modela.⁴ Potrebno je nekoliko sati pre nego što je moguće identifikovati nekrozu miokarda makroskopski ili mikroskopskim pregledom post-mortem. Za nastanak kompletne nekroze ćelija miokarda pod rizikom, potrebno je najmanje 2–4 sata ili duže, zavisno od prisustva kolateralne koronarne cirkulacije do zone ishemije, perzistentne ili intermitentne okluzije koronarne arterije, osetljivosti miocita na ishemiju, prekondicioniranja i individualnih zahteva za kiseonikom i hranljivim materijama.² Ceo proces koji vodi ka zalečenju miokarda obično traje 5–6 nedelja. Reperfuzija može da promeni makroskopski ili mikroskopski izgled.

Određivanje biomarkera oštećenja miokarda sa nekrozom

Oštećenje miokarda se može detektovati kada su u krvi povećani nivoi senzitivnih i specifičnih biomarkera kao što su cTn ili MB frakcija kreatin kinaze (CKMB).² Srčani troponini I i T su komponente kontraktilnog aparata miokardnih ćelija i ispoljavaju se skoro ekskluzivno u srcu. Iako povišene vrednosti ovih biomarkera u krvi odražavaju oštećenje miokarda koje vodi nekrozi ćelija miokarda, oni ne ukazuju na mehanizam koji stoji iza tog oštećenja.⁵ Predlagane su različite mogućnosti za oslobađanje strukturnih proteina iz miokarda uključujući normalni ciklus miocita, apoptozu, oslobađanje tropolina iz produkata razgradnje ćelijskog zida, povećanje propustljivosti ćelijskog zida, formiranje i oslobađanje membranskih mehurića i nekrozu miocita.⁶ Bez obzira na patobiologiju, nekroza miokarda usled miokardne ishemije određuje IM.

Takođe, istorijski dokazi o oštećenju miokarda praćenog nekrozom mogu se naći u kliničkim stanjima udruženim sa predominantno neishemijskim oštećenjem miokarda. Moguće je detektovati male količine oštećenja

miokarda sa nekrozom udružene sa srčanom insuficijencijom (SI), bubrežnom insuficijencijom, miokarditisom, aritmijama, plućnom embolijom ili inače uobičajenim perkutanim ili hirurškim koronarnim procedurama. Ova oštećenja ne bi trebala da se označavaju kao IM ili kao komplikacija procedura, već kao oštećenje miokarda, kao što je ilustrovano na slici 1. Prepoznato je da kompleksnost kliničkih okolnosti može učiniti teškim određivanje u kojim slučajevima se neki pojedinačni slučajevi mogu naći unutar ovalnih figura na Slici 1. U ovim okolnostima, značajno je razlikovati akutne uzroke povišenih vrednosti cTn, što zahteva porast i/ili pad vrednosti cTn, od hroničnih povećanja koja nemaju tendenciju akutnih promena. Lista takvih kliničkih okolnosti koje su udružene sa povećanim vrednostima cTn prikazana je na Tabeli 1. U istoriji bolesti svakog pacijenta potrebno je opisati multifaktorijalni doprinos oštećenju miokarda.

Tabela 1. Povišene vrednosti srčanih troponina usled oštećenja miokarda

Oštećenje usled primarne miokardne ishemije
Ruptura plaka Formiranje intraluminalnog tromba u koronarnoj arteriji
Oštećenje usled neravnoteže snabdevanje/potreba kao uzroka miokardne ishemije
Tachy-/brady aritmije Disekcija aorte ili ozbiljna oboljenja aortne valvule Hipertrofična kardiomiopatija Kardiogeni, hipovolemijski i septični sok Teška respiratorna insuficijencija Teška anemija Hipertenzija sa ili bez HLK Koronarni spazam Koronarni embolizam ili vaskulitis Koronarna endotelijalna disfunkcija bez značajne CAD
Oštećenje miokarda u odsustvu ishemije miokarda
Kontuzija srca, operacija, ablacija, ugradnja pejsmejkeera ili šokovi defibrilatora Rabdomioliza koja uključuje srčani mišić Miokarditis Kardiotoksični agensi npr. antraciklini, herceptin
Multifaktorijalno ili neodređeno oštećenje miokarda
Srčana insuficijencija Stresom indukovana (Takotsubo) kardiomiopatija Teška plućna embolija ili plućna hipertenzija Sepsa i terminalno bolesni pacijenti Bubrežna insuficijencija Teško akutno neurološko oboljenje npr. Moždani udar, subarahnoidalno krvarenje Infiltrativne bolesti npr. Amiloidoza, sarkoidoza Naporno vežbanje

Najpoželjniji biomarker generalno i za svaku specifičnu kategoriju IM je cTn (I ili T) koji ima visoku tkivnu specifičnost za miokard, kao i visoku kliničku senzitivnost. Detektovanje porasta i/ili pada je od najvećeg značaja za dijagnozu akutnog IM.⁷ Povećana koncentracija cTn definiše se kao vrednost koja prevazilazi 99. percentil URL normalne referentne populacije. Ovaj diskriminativni 99. percentil je dizajniran kao nivo odlučivanja za

dijagnozu IM i mora biti određen za svaki specifični esej sa odgovarajućom kontrolom kvaliteta u svakoj laboratoriji.^{8,9} Vrednosti 99. percentila URL definisane su od strane proizvođača, uključujući veliki broj visokosenzitivnih eseja u razvoju i može se naći u dodacima pakovanja za eseje ili u skorašnjim publikacijama.^{10, 11, 12}

Vrednosti je potrebno izraziti u nanogramima po litru (ng/L) ili pikogramima po mililitru (pg/ml) u vidu celih brojeva. Kriterijumi za porast cTn zavise od eseja, ali mogu biti definisani preko profila preciznosti za svaki individualni esej, uključujući i visoko-senzitivne.^{10, 11} Optimalna preciznost, opisana kao koeficijent varijacije (CV) na 99. percentilu URL za svaki esej, trebalo bi da bude definisana kao $\leq 10\%$. Bolja preciznost (CV $\leq 10\%$) omogućava senzitivnije eseje i olakšava detektovanje promjenljivih vrednosti.¹³ Upotreba eseja koji nemaju optimalnu preciznost (CV $> 10\%$ na 99. percentilu URL) otežava određivanje značajne promene ali ne dovodi do pojave lažno pozitivnih rezultata. Eseji sa CV $> 20\%$ na 99. percentilu URL ne bi trebali da se upotrebljavaju. Priznato je da pre-analitički i analitički problemi mogu da dovedu do povišenih i sniženih vrednosti cTn.^{10, 11}

Uzorci krvi za merenje cTn bi trebalo da se izvade pri prvom kontaktu i potom da budu ponovljeni za 3–6 časova. Uzorci koji se uzimaju kasnije mogu biti potrebni u slučaju pojave novih ishemijskih epizoda ili ako je nejasno vreme početka inicijalnih simptoma.¹⁴ Za postavljanje dijagnoze IM, potreban je porast i/ili pad najmanje jedne vrednosti iznad nivoa odlučivanja kada postoji visoka pre-test verovatnoća. Dokaz porasta i/ili pada je potreban za razlikovanje akutnog od hroničnog povećanja koncentracije cTn koje je povezano sa strukturnim oboljenjima srca^{10, 11, 15-19}. Na primer, pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom ili SI mogu imati značajno hronično povišene vrednosti cTn. Ove vrednosti mogu biti značajno povišene, u nivou onih koje se viđaju kod pacijenata sa IM, ali se ne menjaju akutno.⁷ Ipak, trend porasta ili pada nije apsolutno neophodan za postavljanje dijagnoze IM ukoliko kod pacijent koji se javi lekaru kasnije od početka simptoma postoji visoka pre-test verovatnoća; npr. blizu najviših vrednosti cTn na krivoj vreme-koncentracija ili na sporo opadajućem delu iste krive, ukoliko je teško detektovanje trenda promene. Vrednosti mogu ostati povišene tokom dve nedelje ili više od početka nekroze miokarda.¹⁰

Određivanje vrednosti zavisno od pola se preporučuje za visoko senzitivne eseje troponina.^{20,21} Povišene vrednosti cTn ($> 99.$ percentila URL), sa trendom promene vrednosti ili bez njega ili u odsustvu kliničkih dokaza ishemije, zahtevaju brzo utvrđivanje drugih dijagnoza koje mogu biti povezane sa oštećenjem miokarda, kao što su miokarditis, disekcija aorte, plućna embolija i sl. Bubrežna insuficijencija i ostala hronična neishemijska stanja u kojima mogu biti povišene vrednosti cTn prikazani su u tabeli 1.^{10,11}

Ukoliko eseji za određivanje cTn nisu dostupni, najbolja alternativa je CKMB (određen masom esejom). Kao i u slučaju troponina, povišene vrednosti CKMB se definišu iznad 99. percentila URL koji je određen kao nivo odlučivanja za dijagnozu IM.² Trebalo bi uvrstiti polni-specifične vrednosti.²

Kliničke forme miokardne ishemije i infarkta

Nastanak ishemije miokarda je početni korak u razvoju IM i dešava se usled neravnoteže između snabdevanja kiseonikom i potrebama za istim. Ishemija miokarda u kliničkim uslovima se obično može utvrditi iz anamneze bolesnika i EKG-a. Mogući simptomi ishemije uključuju različite kombinacije nelagodnosti u grudima, gornjim ekstremitetima, donjoj vilici i epigastrijumu (u naporu ili tokom mirovanja) ili se mogu naći ekvivalenti ishemije kao što su dispnea ili malaksalost. Osećaj nelagodnosti kod akutnog infarkta miokarda obično traje > 20 minuta. Često je osećaj nelagodnosti kod IM difuznog karaktera – nije precizno lokalizovan niti je pozicioni, ne menja se sa pokretima u datoj regiji tela i može biti praćen prenožavanjem, mučninom i gubitkom svesti. Ipak, ovi simptomi nisu specifični za ishemiju miokarda. Zbog toga, kod ovih bolesnika može se propustiti dijagnoza i simptomi ovih bolesnika mogu biti pripisani gastrointestinalnim, neurološkim, pulmološkim ili mišićno-skeletnim poremećajima. IM se može manifestovati atipičnim simptomima kao što su palpitacije ili srčani zastoj, ili bez tegoba; npr. kod žena, starijih osoba, dijabetičara ili operisanih i terminalno bolesnih.² Savetuje se pažljiva evaluacija ovih pacijenata, posebno kada postoji trend porasta ili pada srčanih biomarkera.

Klinička klasifikacija infarkta miokarda

Radi preduzimanja što hitnijeg tretmana, kao što je reperfuziona terapija, uobičajeno je da se IM kod pacijenata sa bolom u grudima ili drugim simptomima ishemije uz prisustvo ST elevacije u dva uzastopna odvoda (videti deo o EKG-u) označava kao IM sa ST elevacijom (STEMI). Kod velikog broja pacijenata sa IM dolazi do razvoja Q zupca (Q Infarkt miokarda), ali kod nekih se Q zubac ne razvija (non Q IM). Kod bolesnika koji imaju povišene vrednosti biomarkera može se dijagnostikovati nestabilna angina pectoris. Kao dodatak ovim kategorijama, IM je klasifikovan u različite tipove, prema patološkim, kliničkim i prognostičkim razlikama i različitim terapijskim strategijama (Tabela 2).

Spontani infarkt miokarda (IM Tip 1)

Ovaj događaj je vezan za rupturu plaka, ulceraciju, fisuru, eroziju ili disekciju, što dovodi do intraluminalne tromboze jedne ili više koronarnih arterija, dovodeći do smanjenog protoka krvi u miokardu ili distalne tromboembolizacije sa pojavom nekroze miokarda. Bolesnik u osnovi može imati tešku CAD, ali povremeno (kod 5-20%), posebno kod žena, nailazi se na neopstruktivne lezije ili odsustvo CAD.²³⁻²⁵

Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže (IM Tip 2)

Termin IM tip 2 označava oštećenje miokarda sa nekrozom u slučajevima kada drugi činioci osim CAD dovode do neravnoteže između snabdevanja miokarda

Tabela 2. Univerzalna klasifikacija infarkta miokarda

Tip 1: Spontani infarkt miokarda
Spontani infarkt miokarda nastaje usled rupture aterosklerotskog plaka, njegove ulceracije, fisure, erozije ili disekcije i formiranja intraluminalnog tromba u jednoj ili više koronarnih arterija što dovodi do smanjenja protoka krvi u miokardu ili stvaranja distalnih tromboembolusa sa pratećom nekrozom miokarda. Pacijenti mogu imati tešku CAD, ali ponekad se sreću i neobstruktivne lezije na koronarnim arterijama ili odsustvo CAD.
Tip 2: Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže
Termin IM tip 2 označava oštećenje miokarda sa nekrozom u slučajevima kada drugi činioci osim CAD dovode do neravnoteže između snabdevanja miokarda kiseonikom i/ili njegovih potreba, npr. koronarna endotelna disfunkcija, koronarni arterijski spazam, koronarni embolizam, tachy-/brady aritmije, respiratorna insuficijencija, hipotenzija ili hipertenzija sa ili bez HLK.
Tip 3: Infarkt miokarda koji dovodi do smrtnog ishoda kada vrednosti biomarkera nisu dostupne
Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su uzeti uzorci krvi, pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera.
Tip 4a: Infarkt miokarda u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI)
IM u vezi sa PCI se arbitrarno definiše kao porast vrednosti cTn $>5 \times$ iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn ($\leq 99.$ percentila URL) ili porast vrednosti cTn $>20\%$ ako su početne vrednosti povišene, ili su stabilne, ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni ili (I) simptomi koji upućuju na ishemiju miokarda ili (II) nove ishemijske promene u EKG-u ili novi BLG, ili (III) angiografski gubitak otvorenosti glavne koronarne arterije ili bočne grane, ili dugotrajan usporen protok, ili no-reflow fenomen, ili embolizacija, ili (IV) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti.
Tip 4b: Infarkt miokarda u vezi sa trombozom stenta
IM u vezi sa trombozom stenta otkriva se koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL).
Tip 5: Infarkt miokarda u vezi sa koronarnim aortnim bypass graftom (CABG)
IM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom (CABG) se arbitrarno definiše kao povišenje vrednosti srčanih biomarkera (> 10 puta iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn ($\leq 99.$ percentila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni (I) novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane (BLG), ili (II) angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta, ili nativne koronarne arterije ili (III) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti zida srčane komore.

kiseonikom i/ili njegovih potreba (Slika 2). Kod terminalno bolesnih pacijenata ili pacijenata koji se podvrgavaju velikim (nekardiološkim) operacijama, mogu se naći povišene vrednosti srčanih biomarkera usled direktnih toksičnih efekata endogenih ili egzogenih visokih nivoa cirkulišućih kateholamina. Vazospazam takođe i/ili endotelna disfunkcija imaju potencijal da dovedu do IM.²⁶⁻²⁸

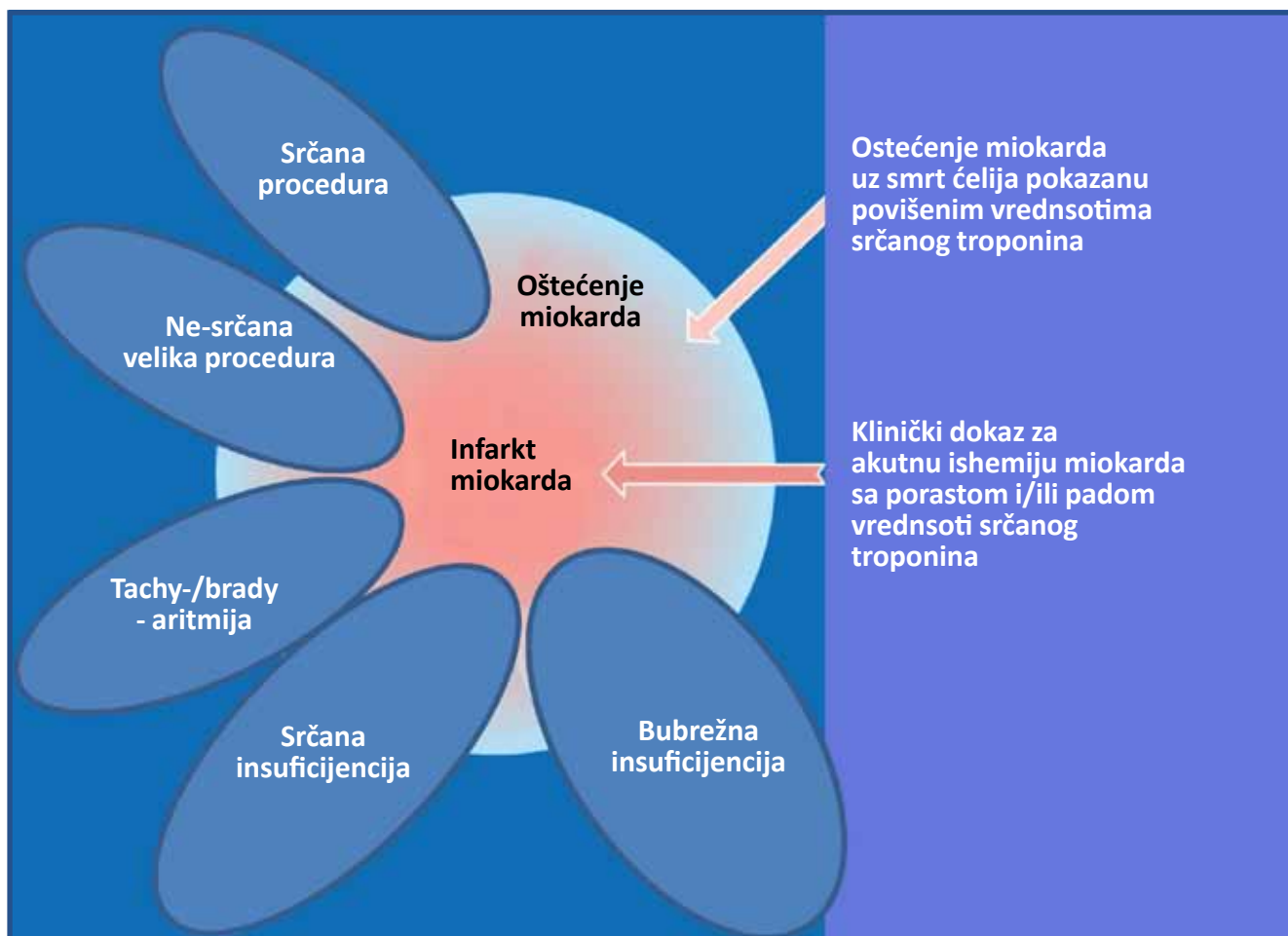
Srčana smrt zbog infarkta miokarda (IM Tip 3)

Pacijenti kod kojih dođe do srčane smrti, uz simptome koji ukazuju na ishemiju miokarda sa novonastalim ishemijskim promenama u EKG-u ili novonastalim BLG-ali bez dostupnih vrednosti biomarkera, predstavljaju izazovnu dijagnostičku grupu. Ove osobe mogu umreti pre nego što se uzmu uzorci krvi za određivanje biomarkera ili pre nego što se detektuju njihove povišene vrednosti. Ukoliko se pacijenti prezentuju sa tipičnom kliničkom slikom za miokardnu ishemiju, ili sa novonastalim ishemijskim promenama u EKG-u, trebalo bi ih svrstati u grupu onih sa fatalnim infarktom miokarda,

čak i u nedostatku srčanih markera koji bi ukazali na infarkt miokarda.

Infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije (IM tip 4 i 5)

Periproceduralno oštećenje miokarda ili infarkt mogu se desiti u određenim fazama instrumentacije srca koje zahvataju mehaničke procedure revaskularizacije kao što su perkutane koronarne intervencije (PCI) ili ugradnja aorto-koronarnog by passa (CABG). Povećanje vrednosti cTn može se detektovati nakon ovih procedura kao posledica različitih vrsta povreda srčanog mišića koje dovode do nekroze miokarda.²⁹⁻³² Međutim, čak i pored mogućih povreda srčanog mišića, ove procedure revaskularizacije su od velike koristi za pacijente: i najmanja mogućnost loše prognoze, povezane sa asimptomatskim povećanjem vrednosti srčanih biomarkera u odsustvu proceduralnih komplikacija, nije jasno definisana.³³⁻³⁵ Supkategorije infarkta miokarda su povezane sa trombozom stenta i restenozom stenta koje se mogu desiti nakon primarne procedure.



Slika 1 Ova ilustracija pokazuje brojne kliničke entitete: na primer, bubrežnu insuficijenciju, srčanu insuficijenciju, tachy- ili brady-aritmije, srčane ili nesrčane procedure koji mogu biti udruženi sa oštećenjem miokarda i smrću srčanih ćelija dokazanu povišenjem vrednosti srčanih troponina. Ipak, ovi entiteti takođe mogu biti udruženi sa infarktom miokarda u slučaju kliničkog dokaza za akutnu ishemiju miokarda praćenu porastom i/ili padom vrednosti srčanih troponina.

Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda

EKG je integralni deo dijagnostičkog protokola kod pacijenata sa suspektnim IM koji bi trebalo uraditi u što kraćem vremenu od početka simptoma i tačno interpretirati (ciljno vreme bi bilo u prvih 10 minuta).² Praćenje dinamičkih promena u EKG-u za vreme akutne ishemije miokarda često zahteva višestruko ponavljanje EKG-a, naročito ukoliko inicijalno urađeni nije dijagnostički vredan. Serijsko snimanje EKG-a u simptomatskih pacijenata sa inicijalno nedijagnostičkim EKG-om trebalo bi izvoditi u intervalu od 15 do 30 minuta, a ukoliko je moguće bilo bi korisno kontinuirano kompjutersko praćenje 12-kanalnog EKG-a. Ponovna pojava simptoma nakon asimptomatskog perioda je indikacija za ponovno snimanje EKG-a i kod pacijenta sa evolutivnim EKG promenama, trebalo bi ponoviti EKG pre otpusta iz bolnice da bi postojao snimak za dalje poređenja. Akutne ili evolutivne promene u ST-T segmentu i Q zupcu, kada se jave, mogu dati informaciju o vremenu nastanka događaja, mogu da identifikuju arteriju odgovornu za koronarni događaj, procene zahvaćenost miokarda, mogući rizik i prognozu, kao i da odrede način lečenja. Duboka depresija ST segmenta i negativni T talasi

koji se javljaju u više odvođa u EKG-u, udruženi su sa težim stepenom miokardne ishemije i lošijom prognozom. Drugi EKG znaci povezani sa akutnom ishemijom miokarda su srčane aritmije, intervenrikularni i/ili atrioventrikularni poremećaji provođenja, kao i smanjena amplituda R zupca. Veličina koronarne arterije, kao i segmentna distribucija iste, postojanje kolaterala, ekstenzivnost i stepen stenozе koronarne arterije i predhodna nekroza miokarda se mogu se proceniti na osnovu ishemijskih promena u EKG-u.³⁶ Zbog toga, kada god je to moguće, aktuelni EKG se uvek mora porediti sa prethodnim. Sam po sebi, EKG je nedovoljan za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda ili infarkta miokarda, zbog toga što devijacija ST segmenta može postojati i u drugim stanjima kao što su akutni perikarditis, hipertrofiji leve komore, blok leve grane, Brugada sindrom, „stress“ kardiomiopatiji, i sindomu rane repolarizacije.³⁷ Prolongirana i novonastala elevacija ST segmenta (> 20 min), naročito kada je udružena sa recipročnom depresijom ST segmenta, obično odražava akutnu okluziju koronarne arterije koja rezultuje miokardnom nekrozom. Kod kardiomiopatije Q zubac se može javiti kao odraz nekroze miokarda i u odsustvu CAD.

EKG abnormalnosti u miokardnoj ishemiji ili infarktu mogu se odraziti promenom PR segmenta, QRS

kompleksa, ST segmenta i T talasa. Najranije manifestacije miokardne ishemije su tipični T talasi i promene ST segmenta. Visoki simetrični hiperakutni T talasi, u najmanje dva susedna odvoda u EKG-u, najraniji su znak miokardne ishemije koji prethodi nastanku elevacije ST segmenta. Pralazni Q zubac može se opaziti za vreme epizode akutne ishemije ili ređe tokom akutnog infarkta miokarda sa uspešnom reperfuzijom. Tabela 3 prikazuje promene ST-T talasa za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda koje mogu i nemoraju voditi akutnom infarktu miokarda. J tačkom se određuje magnituda promene ST segmenta. Novonastala promena ili ona za koju se pretpostavlja da je novonastala, elevacija J tačke $>0,1$ mV se javlja u bilo kom odvodu sem u V2 i V3. Kod zdravih muškaraca, mlađih od 40 godina, elevacija J tačke u odvodima V2 i V3 može biti veća od $0,25$ mV, što se smanjuje sa porastom godina života. Polne razlike zahtevaju različite vrednosti za žene, tako da je elevacija J tačke kod zdravih žena manja nego kod muškaraca.³⁸ „Susedni odvodi“ odnose se na grupe odvoda kao što su prednji odvodi (V1-V6), inferiorni odvodi (II, III, aVF) ili lateralni/apikalni odvodi (I, aVL). Dodatni odvodi kao što su V3R i V4R odražavaju slobodan zid desne komore srca, a V7-V9 inferobazalni zid.

Tabela 3. EKG promene u akutnoj miokardnoj ishemiji (u odsustvu HLK i BLG)

ST elevacija
Novonastala ST elevacija sa J tačkom u dva susedna odvoda: $\geq 0,1$ mV u svim odvodima osim V2-V3 gde je potrebno da bude $\geq 0,2$ mV kod muškaraca ≥ 40 godina i $\geq 0,25$ mV u muškaraca < 40 godina, ili $\geq 0,15$ mV kod žena.
ST depresija i promene T talasa
Novonastala horizontalna ili nishodna ST depresija $\geq 0,05$ mV u dva susedna odvoda i/ili inverzan T talas $\geq 0,1$ mV u dva susedna odvoda sa prominentnim R zupcem ili R/S odnosom > 1 .

Kriterijumi prikazani u tabeli 3 pretpostavljaju da se date promene mogu videti u najmanje dva susedna odvoda. Na primer, elevacija ST segmenta $\geq 0,2$ mV u odvodu V2 i $\geq 0,1$ mV u V1 bi zadovoljavala kriterijume postojanja abnormalnih ST promena u dva susedna odvoda kod zdravih muškaraca starijih od 40 godina. Međutim, elevacija ST segmenta $\geq 0,1$ mV i $< 0,2$ mV, viđena samo u odvodima V2 i V3, u muškaraca (ili $> 0,15$ mV u žena) predstavlja normalan EKG nalaz. Trebalo bi imati na umu i to da obično, akutna miokardna ishemija može dati zadovoljavajuće kriterijume promena ST segmenta u jednom odvodu, ali neznatne promene u susednim odvodima. Manji stepen ST promena i inverzije T talasa ne isključuje akutnu miokardnu ishemiju niti evoluciju infarkta miokarda, te je potrebno serijsko praćenje EKG-a kako se ne bi jednokratnim snimanjem propustile dinamičke ishemijske promene. Elevacija ST segmenta ili dijagnostički Q zubac u susednoj grupi odvoda su mnogo specifičniji od depresije ST segmenta u određivanju

lokalizacije miokardne ishemije ili nekroze.^{39,40} Dodatne odvođe, takođe serijski snimane, trebalo bi uvek uzeti u obzir kod pacijenata koji se prezentuju sa ishemijskim bolovima u grudima i sa nedijagnostičkim inicijalnim EKG-om.^{41,42} Elektrokardiografsko beleženje miokardne ishemije u distribuciji a. cirkumfleksne često se previdi, te je najbolje beleženje posteriornih odvoda u petom interkostalnom prostoru (V7 na prednjoj aksilarnoj liniji, V8 na medioskapularnoj liniji, i V9 na levoj paraspinalnoj liniji). Snimanje ovih dodatnih odvoda se naročito preporučuje kod pacijenta klinički visoko suspektnih na okluziju cirkumfleksne koronarne arterije (npr. Inicijalni EKG je nedijagnostički ili sa depresijom ST segmenta u V1-V3).⁴¹ ST elevacija u ovim dovodima se smatra značajnom ako je veća od $0,05$ mV; specifičnost raste ako je ST elevacija $> 0,1$ mV i ovu vrednost ST elevacije bi trebalo kristiti kod muškaraca mlađih od 40 godina. Depresija ST segmenta u odvodima V1-V3 mogla bi sugerisati na ishemiju miokarda inferobazalnog zida (posteriorni infarkt), naročito kada je T talas u tim odvodima pozitivan (ekvivalent ST elevacije), što takođe nije specifično. Kod pacijenata sa inferiornim i suspektnim infarktom desne komore trebalo bi snimiti desne prekordijalne odvođe (V3R i V4R). Ukoliko je ST elevacija u tim odvodima $\geq 0,05$ mV ($\geq 0,1$ mV kod muškaraca mlađih od 30 godina), obezbeđuju se dodatni kriterijumi za postavljanje dijagnoze.⁴²

Za vreme epizode akutne nelagodnosti u grudima pseudonormalizacija ranije negativnih T talasa može ukazati na akutnu miokardnu ishemiju. Embolija pluća, intrakranijalni procesi, elektrolitne abnormalnosti, hipotermija, peri-/miokarditis takođe mogu rezultirati ST-T abnormalnostima, te bi ih diferencijalno dijagnostički trebalo razmotriti. Dijagnozu infarkta miokarda je još teže postaviti kada postoji BLG.⁴⁴⁻⁴⁵ Međutim, postojanje konkordantne elevacije ST segmenta ili upoređivanjem sa prethodnim EKG-om može biti od koristi za utvrđivanjem postojanja akutnog infarkta miokada u tim okolnostima. Kod pacijenata sa blokom desne grane ST-T abnormalnosti koje postoje u odvodima V1-V3 predstavljaju poteškoće u proceni ishemijskih promena u tim odvodima. Međutim, kada se ustanovi novonastala ST elevacija ili postojanje Q zupca trebalo bi razmotriti miokardnu ishemiju ili infarkt.

Tabela 4. EKG promene udružene sa prethodnim infarktom miokarda

Svaki Q zubac u odvodima V2-V3 $\geq 0,02$ sek ili QS kompleks u odvodima V2 i V3
Q zubac $\geq 0,03$ sek i $\geq 0,1$ mV dubok ili QS kompleks u odvodu I, II, aVL, aVF ili V4-V6 u barem dva odvoda susedne grupe odvoda (I, aVL; V1-V6; II, III, aVF). ^a
R zubac $\geq 0,04$ sek. u V1-V2 i R/S ≥ 1 sa konkordantno pozitivnim T talasom u odsustvu poremećaja provođenja

^a Isti kriterijumi se koriste i za dodatne odvođe V7-V9

Prethodni infarkt miokarda

Kao što je prikazano u tabeli 4, Q zupci ili QS kompleksi u odsustvu QRS confounders su patognomonični za postojanje ranijeg infarkta miokarda kod pacijenata sa ishemijskom bolesti srca bez obzira na postojanje simptoma.^{46,47} Specifičnost EKG dijagnoze infarkta miokarda je najveća kada postoji Q zubac u više odvoda ili grupi odvoda. Kada su Q zupci udruženi sa devijacijom ST segmenata ili promenama T talasa u istim odvodima verovatnoća postojanja infarkta miokarda je veća. Na primer, mali Q zupci $\geq 0,02$ sek i $< 0,03$ sek koji su $\geq$ od 0,1 mV dubine upućuje na raniji infarkt miokarda, naročito ako su udruženi sa inverznim T talasima u istoj grupi odvoda. Druge validacije infarkata miokarda kodirane algoritmima kao što je Minnesota Code i WHO MONICA mogu biti korišćeni u epidemiološkim studijama i kliničkim istraživanjima.³

Nemi infarkt miokarda (asimptomatski infarkt miokarda)

IM kod asimptomatičnih pacijenata, kod kojih dođe do razvoja novog patološkog Q zupca prema kriterijumima za IM zabeleženog tokom rutinskog EKG praćenja ili se snimanjem srca otkriju dokazi za IM koji ne mogu direktno biti pripisani koronarnim revaskularcionim procedurama, označavaju se kao „nemi IM“.⁴⁸⁻⁵¹ Prema studijama, nemi infarkt Q zubac se javlja od 9–37 % slučajeva od svih nefatalnih infarkta miokarda i urduženi su sa značajnim porastom za rizik od smrti.^{48,49} Neodgovarajuće postavljanje odvoda ili QRS promena mogu rezultirati pojavom novonastalih Q zubaca ili QS kompleksa, poređenjem sa ranijim EKG-ima, dijagnoza novog Q zupca trebalo bi biti potvrđena ponovljenim EKG-ima sa korektnim postavljanjem odvoda, ili tehnikama snimanja i otkrivanja potencijalnog vremena nastanka ishemijskih simptoma.

Stanja koja otažavaju EKG dijagnozu infarkta miokarda

Postojanje QS kompleksa u odvodu V1 je normalan. Q zubac $< 0,03$ sek i $< 25\%$ od amplitude R zupca u odvodu III je normalan kod frontalne QRS osovine između -30° i 0° stepeni. Q zubac može takođe biti normalan u AVL odvodu ako je frontalna Q res osovina između 60° i 90° stepeni. Septalni Q zubac je mali, nepatološki Q zupci su manji od 0,03 sek i manji d 25 % amplitude R zubca u odvodima I, aVL, i V4-V6. Sindrom preeksitacije komora, opstruktivna, dilatativna i „stress“ kardiomiopatija, miokardna amiloidoza, blok leve grane, prednje levi hemiblok (LVH), hipertrofija desne komore, miokarditis, akutno plućno srce i hiperkalemija mogu biti udruženi sa postojanjem patološkog Q zupca ili QS kompleksa u odsustvu infarkta miokarda. EKG abnormalnosti koje mogu imitirati miokardnu ishemiju ili infarkt miokarda su predstavljeni u Tabeli 5.

Tabela 5. Česte EKG zamke u dijagnozi infarkta miokarda

Lažno pozitivni
• Sindrom rane repolarizacije • Blok leve grane • Sindrom preeksitacije • Sindrom elevacije J tačke, npr. Brugada sindrom • Peri-/miokarditis • Embolija pluća • Subarahnoidalna hemoragija • Metabolički dizbalans, kao na primer hiperkalijemija • Kardiomiopatija • Transpozicija odvoda • Holecistitis • Persistent juvenile pattern • Malpozicija prekordijalnih EKG elektroda • Triciklični antidepresivi ili fenotiazidi
Lažno negativni
• Raniji infarkt miokarda sa Q zupcem i/ili persistentna ST elevacija • Pejsing desne komore • Blok leve grane

Vizualizacione tehnike

Neinvazivna snimanja imaju značajnu ulogu kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovao infarkt miokarda, ali u ovom delu opisana je samo njihova uloga u dijagnostikovanju i karakterizaciji IM. Osnovno obrazloženje je da regionalna hipoperfuzija i ishemija miokarda dovode do niza događaja, uključujući disfunkciju miokarda, odumiranje ćelija i izlečenje stvaranjem ožiljka. Stoga su važni parametri snimanja perfuzija, vijabilnost miocita, debljina tkiva miokarda, debljanje i pokretljivost i efekti stvaranja fibroznog ožiljka na kinetiku paramagnetne ili radioopacifikujućih kontrastnih agenasa.

Najčešće korišćene vizualizacione tehnike kod akutnog i hroničnog infarkta su ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, perfuziona scinigrafija miokarda (MPS), jednofotonska emisija kompjuterizovana tomografija (SPECT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR). Pozitronska emisija tomografija (PET) i rendgen se sve manje upotrebljavaju.⁵² Postoji značajno preklapanje u mogućnostima svake od primenjenih tehnika, svaka može, u većoj ili manjoj meri, da proceni vijabilnosti miokarda, perfuziju i funkciju. Samo radionuklidne tehnike pružaju direktnu procenu vijabilnosti miocita, zbog inherentnih svojstava korišćenih agenasa. Druge tehnike daju indirektne procene vijabilnosti miokarda kao što su kontraktilni odgovor procenjen ehokardiografski ili stvaranje ožiljka miokarda izazvane magnetnom rezonancom NMR-om.

Ehokardiografija

Snaga ehokardiografije je u proceni srčane strukture i funkcije, posebno debljine srčanog mišića, njegovog debljanja pri kontrakciji i pokretljivosti. Upotreba kontrastnih agenasa u ehokardiografiji može poboljšati vidljivost endokardijalne granice i može da se koristi za procenu perfuzije miokarda i mikrovaskularne opstrukcije.

Tkivni doppler i strain omogućavaju kvantifikaciju globalne i regionalne funkcije.⁵³ Razvijeni su i intravaskularni ehokardiografski kontrastni agensi koji pogađaju specifične molekularne procese, ali ova tehnika još uvek nije primenjena kod infarkta miokarda.⁵⁴

Snimanja uz upotrebu radionuklida

Nekoliko radionuklidnih agenasa dozvoljavaju da ćelije miocita budu direktno snimane, uključujući SPECT agense talijum-201, tehnecium-99m MIBI i tetrafosmin, PET agensi F-2-fluorodeoxyglucose (FDG) i rubidium-82.^{18,52} Snaga SPECT-a je to što predstavlja jedinu najčešće dostupnu direktnu metodu za procenu vijabilnosti, iako relativno loša rezolucija slike može predstavljati nedostatak pri otkrivanju malih oblasti infarkta miokarda. Obični SPECT radiofarmaci su takođe obeleživači perfuzije miokarda i stoga ove tehnike odlično detektuju područja infarkta miokarda i abnormalnosti koje nastaju kao posledica poremećaja perfuzije. snimanje EKG-om pruža pouzdanu procenu pokretljivosti miokarda, njegovog debljanja i funkcionisanje srčanog mišića u celini. Radionuklidne metode u razvoju koje su relevantne za procenu infarkta miokarda uključuju snimanje simpatičke inervacije koristeći jod 123 sa oznakom meta-jodobenzilguanidine (mIBG)⁵⁵, vizualizovanje aktivnosti matrix metaloproteinaze pri remodelovanju komore^{56,57} i izolovanu procenu metabolizma miokarda.⁵⁸

Nuklearna magnetna rezonanca

Visok tkivni kontrast NMR u proceni kardiovaskularnog sistema pruža preciznu procenu funkcije miokarda i ima slične mogućnosti kao ehokardiografija u slučaju kada se sumnja na akutni infarkt miokarda. Paramagnetički kontrastni agensi mogu da se koriste za procenu perfuzije miokarda i povećanje ekstracelularnog prostora koji je povezan sa ožiljkom od prethodnog infarkta miokarda. Ova tehnika se koristi u dijagnostici akutnog infarkta miokarda^{59,60} i vizualizaciji ožiljka odloženim povećanjem kontrasta čime se mogu detektovati i najmanje oblasti subendokardnog IM. Takođe je dragocena u otkrivanju bolesti miokarda koje mogu imitirati infarkt miokarda kao što je miokarditis.⁶¹

Kompjuterizovana tomografija

Infarkt miokarda je u početku vidljiv kao oblast uvećane leve komore, ali kasnija snimanja pokazuju hiperuveličanje kao u slučaju snimanja sa gadolinijumom sa NMR-om.⁶² Ovaj nalaz je klinički relevantan, jer kontrastom pojačan nalaz na CT-u urađen zbog sumnje na plućnu emboliju i disekciju aorte – klinička stanja koja se mogu preklapati sa akutnim infarktom miokarda – tehnika je koja se ne koristi rutinski. Slično tome, CT procena perfuzije miokarda je tehnički izvodljiva, ali još uvek nije u potpunosti proverena.

Primena vizualizacionih tehnika kod akutnog infarkta miokarda

Vizualizacione tehnike mogu biti korisne u dijagnostikovanju akutnog IM zbog njihove sposobnosti da otkriju

abnormalnosti regionalne pokretljivosti zidova ili gubitak vijabilnog miokarda u prisustvu povišenih vrednosti srčanih biomarkera. Ukoliko iz nekog razloga biomarkeri nisu mogli biti urađeni ili su se njihove vrednosti normalizovale, demonstracija novog gubitka vijabilnosti miokarda u odsustvu neishemijskog uzroka zadovoljava kriterijume za IM. Normalna funkcija i vijabilnost imaju veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost i praktično isključuju akutni IM.⁶³ Iz tog razloga, vizualizacione tehnike su korisne za ranu trijažu i otpuštanje pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda. Međutim, ako su biomarkeri određivani u odgovarajuće vreme i ako su vrednosti normalne, to isključuje akutni IM i preuzima primat u odnosu na vizualizacione tehnike.

Poremećaj regionale pokretljivost miokarda i njegovog debljanja mogu biti uzrokovani akutnim infarktom ili jednim ili sa više drugih stanja uključujući prethodni infarkt, akutnu ishemiju, ošamućeni ili hibernirani miokard. Neishemijska stanja kao što su kardiomiopatija i zapaljenjski procesi ili infiltrativne bolesti takođe mogu dovesti do regionalnog gubitka vijabilnosti miokarda ili funkcionalnih abnormalnosti. Zbog toga, pozitivna prediktivna vrednost vizualizacionih tehnika u akutnom IM nije visoka osim ukoliko možemo da isključimo ova stanja i ukoliko se otkrije novi poremećaj ili ako se može pretpostaviti da su nastala u drugim kliničkim okolnostima.

Ehokardiografija omogućava procenu mnogih neishemijskih uzroka akutnog bola u grudima kao što su perimiokarditis, valvularne bolesti srca, kardiomiopatija, plućna embolija ili disekcija aorte.⁵³ Predstavlja vizualizacionu tehniku izbora za otkrivanje komplikacija akutnog IM, uključujući rupturu slobodnog zida komore, akutni interventrikularni septalni defekt i mitralnu regurgitaciju koja nastaje usled rupture ili ishemije papilarnog mišića.

Radionuklidno snimanje može da se koristi za procenu količine miokarda koji je sačuvan akutnom revaskularizacijom.⁶⁴ U vreme prezentacije ubrizgava se obeleživač, a snimanje se odloži, pa se uradi posle revaskularizacije što nam daje informaciju o veličini miokarda pod rizikom od oštećenja. Pre otpusta daje se druga injekcija koja pruža konačan podatak o veličini infarkta a razlika između ova dva podatka odgovara količini miokarda vizualizacione tehnike.

Primena vizualizacionih tehnika pri kasnoj prezentaciji infarkta miokarda

U slučaju kasne prezentacije nakon sumnjivog akutnog IM, prisustvo poremećaja regionalne pokretljivosti zidova komore, istanjenost ili ožiljak u odsustvu neishemijskog uzroka, predstavlja dokaz za preživljeni IM. Visoka rezolucija i specifičnost NMR sa gadolinijumom kao pojačivačem za detekciju miokardne fibroze uvrstila ga je u veoma vrednu tehniku. Posebno mogućnost da se napravi razlika između subendokardne i drugih oblika fibroze omogućava odvajanje ishemijske bolesti srca od drugih abnormalnosti. Vizualizacione tehnike su takođe korisne za procenu rizika nakon konačno postavljene dijagnoze IM. Otkrivanje rezidualne ili udaljene ishemije i/ili ventrikularne disfunkcije predstavlja snažan indikator kasnijeg ishoda.

Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa sa PCI (IM tip 4)

Inflacija balona dokom PCI često dovodi do prolazne ishemije, bilo da je praćena bolom u grudima i ST-T promenama ili ne. Oštećenje miokarda sa nekrozom može biti rezultat prepoznatih događaja tokom procedure kao što su koronarna disekcija, okluzija jedne od glavnih koronarnih arterija ili bočne grane, prekid kolateralne cirkulacije, usporen protok ili no-reflow fenomen, distalna embolizacija ili mikrovaskularno zakrčenje. Embolizacija interkoronarnog tromba i ostaci aterosklerotskog debris-a ponekad ne mogu biti sprečeni, uprkos istovremenoj primeni antikoagulantne i antitrombotične terapije, aspiraciji ili korišćenju zaštitnih uređaja. Ovakvi događaji mogu dovesti do inflamacije miokarda koji okružuje ostrvca miokardne nekroze.⁶⁵ Nove oblasti nekroze miokarda mogu se videti snimanjem NMR-om nakon PCI.⁶⁶

Nastanak periproceduralnog oštećenja ćelija miokarda sa nekrozom može se otkriti određivanjem vrednosti srčanih biomarkera pre procedure, 3–6 sati kasnije i, opcionalno, ponovnim merenjem nakon 12 h. Povećane vrednosti mogu se samo tumačiti kao one vezane za pre-proceduralno oštećenje miokarda ako su peri-proceduralne vrednosti cTn normalne ($\leq$ 99. percentila URL) ili ako su njihovi nivoi stabilni ili u padu.^{67,68} Kod pacijenata sa normalnim preproceduralnim vrednostima povećanje vrednosti srčanih biomarkera iznad 99. percentila URL nakon PCI govori u prilog periproceduralnog infarkta. U ranijim studijama povećane vrednosti srčanih biomarkera postproceduralno, posebno CKMB, bile su povezivane sa lošim ishodom.^{69,70} Međutim, kada su koncentracije cTn normalne pre PCI i postanu abnormalne nakon procedure, prag iznad 99. percentila URL, pri čemu je negativna prognoza evidentna, nije najbolje definisan⁷¹ i diskutabilno je da li takav prag uopšte postoji.⁷² Ako je jedna početna vrednost cTn povišena, nemoguće je utvrditi da li je dalji rast vrednosti uzrokovan procedurom ili sam inicijalni proces dovodi do porasta. U ovakvoj situaciji čini se da je ishod u velikoj meri određen nivoom cTn pre procedure.⁷¹ Ova povezanost je verovatno još kompleksnija kada se radi o novim visoko senzitivnih esejima troponina.⁷⁰

Kod pacijenata podvrgnutih PCI sa normalnim ($\leq$ 99. percentila URL) početnim koncentracijama cTn, povećanje vrednosti cTn $> 5x$ iznad 99. percentila URL koje se dešava unutar 48 sati od procedure uz bilo (i) dokaz o produženoj ishemiji (≥ 20 min) praćenoj produženim bolom u grudima, ili (ii) ishemijske ST promene ili novonastali patološki Q zupci, ili (iii) angiografski dokaz o postojanju komplikacije koja kompromituje protok, kao što je gubitak otvorenosti jedne bočne grane, perzistentan usporen protok ili no-reflow fenomen, embolizacija ili (iv) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novi poremećaj regionalne pokretljivosti, definišu se kao IM u vezi sa PCI (IM tip 4a). Ovaj prag za vrednosti cTn $> 5x$ iznad 99. percentila URL određen je dogovorom, prema kliničkoj proceni i društvenim implikacijama termina peri-proceduralni IM. Kada su vrednosti cTn $\leq 5x$ iznad 99. percentila URL nakon PCI i ako su cTn vrednosti normalne pre PCI – ili kada su vrednosti

cTn $> 5x$ od 99. percentila URL u odsustvu ishemije, angiografskog ili imidžing nalaza, treba koristiti izraz „oštećenje miokarda“.

Ukoliko su početne vrednosti cTn povišene, stabilne ili u padu, tada je porast za $> 20\%$ dovoljan za dijagnostikovanje infarkta miokarda tipa 4a, udruženog sa reinfarktom. Najnoviji podaci ukazuju da, kada se PCI odloži posle IM do trenutka kada su vrednosti biomarkera u padu ili su se normalizovale, dođe do ponovnog povećanja vrednosti srčanih biomarkera, što može imati dugoročni značaj. Međutim, dodatni podaci su potrebni da bi se ovaj nalaz potvrdio.⁷³

Potkategorija infarkt miokarda u vezi sa PCI je tromboza stenta, dokumentovano angiografski i/ili na autopsiji uz porast i/ili pad vrednosti cTn $> 99.$ percentila URL od strane angiografa i/ili na obdukciji i porast i/ili pad cTn vrednosti 99. percentila URL (definisan kao infarkt miokarda tipa 4b). U cilju određivanja vremena javljanja tromboze stenta u odnosu na PCI proceduru, Akademski istraživački konzorcijum predložio je privremene kategorije – „rano“ (0-30 dana), „kasno“ (31 dan–1 godina), „veoma kasno“ ($>$ od jedne godine) za razlikovanje različitih patofizioloških procesa tokom svakog od ovih intervala.⁷⁴ Povremeno IM se prezentuje kliničkom slikom koja ukazuje da se radi o trombozi stenta ali angiografski se nalazi restenoza stenta bez dokaza za postojanje tromba (videti deo o kliničkim studijama).

Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa operacijom CABG

Tokom operacije CABG, brojni faktori mogu dovesti do periproceduralnog oštećenja miokarda sa nekrozom. Oni uključuju direktno oštećenje miokarda zbog: (I) postavljanja suture ili manipulacije srcem, (II) koronarne disekcije, (III) globalne ili regionalne ishemije povezane sa neadekvatnom intraoperativnom zaštitom srca, (IV) mikrovaskularnih događaja povezanih sa reperfuzijom, (V) oštećenja miokarda izazvanog oslobađanjem kiseoničnih slobodnih radikala, (VI) neuspešne reperfuzije one zone miokarda koja nije u području koronarne arterije na koju se postavlja graft.⁷⁵⁻⁷⁷ MRI studije ukazuju da u ovim okolnostima većina nekroza nije fokalna, već da su difuzne i da se nalaze u subendokardu.⁷⁸

Kod pacijenata sa prethodno normalnim vrednostima srčanih biomarkera, svako povećanje njihovih vrednosti posle CABG ukazuje na miokardnu nekrozu, i u skladu sa tim će biti povezano sa lošijim ishodom. To je pokazano u kliničkim studijama koje su uključivale CKMB, gde je uvećanje URL 5, 10 i 20 puta posle CABG bilo udruženo sa lošijom prognozom. Slično tome, lošiji ishodi su prikazani u slučajevima kada su vrednosti cTn bile povećane do najvišeg kvartila ili kvantila merenja.⁷⁹⁻⁸³

Za razliku od prognoze, postoje samo oskudni podaci u literaturi koji se tiču upotrebe biomarkera u definisanju IM povezanog sa primarnim vaskularnim događajem na graftu ili nativnom krvnom sudu u slučaju CABG operacija. Što se tiče slučajeva kada su povećane i bazalne vrednosti cTn ($> 99.$ percentila URL), povećanje vrednosti biomarkera se registruje i nakon CABG. Zbog svega navedenog biomarkeri ne mogu sami biti dovoljni za

dijagnozu IM u ovim okolnostima. U smislu nepovoljnog uticaja na preživljavanje, uočenog kod pacijenata sa značajnim povećanjem koncentracije biomarkera, ova radna grupa predlaže arbitrarno vrednosti cTn > 10 x 99-og percentila URL za vreme prvih 48h nakon operacije CABG koje se javljaju nakon normalnih bazalnih vrednosti cTn (≤ 99 . percentila URL). Dodatno, treba smatrati da je postavljena dijagnoza infarkta miokarda udruženog sa CABG operacijom (tip 5) ako: (I) dođe do pojave novog patološkog Q zupca ili novog LBBB, ili (II) angiografski registrovana okluzija na novom graftu ili nativnoj arteriji, ili (III) ako postoji imidžing dokaz o novom gubitku vijabilnosti miokarda ili o novom segmentnom ispadu kontraktilnosti. Otpuštanje srčanih biomarkera je znatno veće u slučajevima kada se uz operaciju CABG radi i zamena valvule nego kada se izvodi samo bajpas operacija, kao i u slučajevima CABG sa korišćenjem ekstrakorporalnog krvotoka, nego kada se operacija izvodi na kucajućem srcu.⁸⁴ Gore navedeni prag je prilično robustan u slučajevima izolovane CABG operacije sa korišćenjem ekstrakorporalnog krvotoka. Kao i za PCI, postojeći kriterijumi iz univerzalne definicije IM treba da se primene u slučajevima kada je od intervencije prošlo više od 48 sati.

Procena IM kod pacijenata nakon drugih operacija na srcu

Nove ST-T promene su česte kod pacijenata koji su imali neku kardiohiruršku operaciju. Kada se registruje novi patološki Q zubac u drugim zonama u odnosu na one u kojima je registrovan pre operacije, treba razmotriti dijagnozu IM (tip 1 ili 2), naročito ako je udružen sa povećanim vrednostima biomarkera, novim segmentnim ispadima kontraktilnosti ili hemodinamskom nestabilnošću.

Savremene procedure kao što su transkateterska zamena aortne valvule (TAVI) ili mitralni klip mogu izazvati oštećenje miokarda sa nekrozom. Ovo oštećenje može biti izazvano direktnom traumom miokarda ili izazivanjem regionalne ishemije zbog koroanarne opstrukcije ili embolizacije. Verovatno, kao kod CABG, što je veći porast vrednosti biomarkera, to je lošija prognoza, ali dokazi o tome još uvek nisu dostupni.

Predloženi su modifikovani kriterijumi za dijagnozu periproceduralnog IM ≤ 72 h posle implantacije aortne valvule.⁸⁵ S obzirom na to da u literaturi postoji malo informacija u vezi sa periproceduralnim IM u kardiohirurgiji, osim u slučajevima CABG, deluje racionalno primeniti iste kriterijume kao za IM udružen sa CABG i na IM udružen sa bilo kojom drugom kardio-hirurškom operacijom. Kod pacijenata sa aritmijom ablacija podrazumeva kontrolisanu nekrozu miokarda koja se izaziva zagrevanjem ili smrzavanjem tkiva. Veličina nekroze se može proceniti merenjem cTn, međutim, ne treba svaki porast vrednosti cTn u ovim okolnostima označiti kao IM.

Infarkt miokarda udružen sa nekardiološkim procedurama

Perioperativni IM je najčešća perioperativna vaskularna komplikacija u velikim nekardiohirurškim operacijama i udružen je sa lošijom prognozom.^{86,87} Većina

pacijenata koji dožive periproceduralni IM ne osećaju simptome ishemije miokarda. Uprkos tome, asimptomatski perioperativni IM je, kao i simptomatski IM, snažno povezan sa 30-dnevnim mortalitetom. Preporučuje se rutinsko praćenje kardiospecifičnih biomarkera kod visokorizičnih pacijenata, i pre i 48–72h nakon operacije. Merenje vrednosti high sensitivity cTn u postoperativnim uzorcima pokazuje da 45 % pacijenata ima vrednosti veće od 99. percentila URL i 22 % ima povećanje i trend rasta koji ukazuje na nekrozu miokarda.⁸⁸ Studije na pacijentima koji su imali velike nekardiohirurške operacije govore u prilog tome da je većina dijagnostikovanih infarkta u ovim okolnostima uzrokovana produženim disbalansom između dopremanja i zahteva miokarda za kiseonikom, bez obzira na postojanje prethodne CAD. Zajedno sa povećanjem i/ili padom vrednosti cTn, ovo podrazumeva IM tip 2. Međutim, jedna patohistološka studija na pacijentima koji su imali fatalni perioperativni IM je pokazala rupturu plaka i agregaciju trombocita što je dovelo do formiranja tromba, kod približno polovine ovih pacijenata,⁸⁹ i što se označava kao IM tip 1. S obzirom na razlike koje postoje u terapijskom pristupu ova dva tipa IM, neophodno je pažljivo kliničko praćenje i procena.

Infarkt miokarda u jedinicama intenzivne nege

Povećanje vrednosti cTn se često sreće kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege i povezano je sa lošom prognozom, bez obzira na prethodno kliničko stanje.^{92,93} Neki porasti mogu biti posledica IM tip 2 zbog prethodne CAD i povećanih potreba miokarda za kiseonikom. Drugi pacijenti mogu imati povećane vrednosti srčanih markera zbog nekroze miokarda izazvane kateholaminima ili direktnim dejstvom cirkulišućih toksina. Dalje, moguća je pojava IM tipa 1 kod nekih pacijenata.

U slučaju kritično obolelih pacijenata sa teškim oštećenjem jednog ili više organa i povćanim vrednostima cTn, veliki je izazov za lekara da izabere adekvatan terapijski pristup. Ako i kada se pacijent oporavi treba klinički proceniti da li je i u kojoj meri potrebna dalja kardiolška evaluacija.⁹⁵

Ponavljani infarkt miokarda

„Incidentni IM“ se definiše kao prvi infarkt miokarda kod neke osobe. Kada dođe do razvoja IM u 28 dana od „incidentnog IM“, to se u epidemiološkom smislu ne smatra za nov događaj. Ukoliko se razvije IM nakon 28 dana od „incidentnog IM“, to se smatra za rekurentni (ponavljani) IM.

Reinfarkt

Termin „reinfarkt“ se koristi za akutni IM koji se javlja u 28 dana od incidentnog ili rekurentnog IM.³ EKG dijagnoza kod sumnje na reinfarkt može biti otežana zbog evolucije EKG promena u sklopu inicijalnog infarkta. Dijagnoza reinfarkta se postavlja kada u najmanje dva susjedna odvoda postoji ST elevacija ≥ 0.1 mV ili kada se

pojavi novi patognomoničan Q zubac, naročito kada su ovi znaci udruženi sa ishemijskim simptomima koji traju 20 minuta ili duže. Reelevacija ST segmenta se takođe može videti kod preteće rupture miokarda, te je neophodno sprovesti dalju dijagnostiku. ST depresija ili sam LBBB nisu specifičan nalaz i ne mogu se koristiti za dijagnozu reinfarkta.

Kod pacijenata kod kojih se zbog postojanja kliničkih simptoma i znakova sumnja na reinfarkt, preporučuje se određivanje vrednosti cTn u najkraćem roku. Potrebno je ponoviti ovu analizu nakon 3-6 h. Ukoliko su u prvom uzorku koncentracije cTn bile povišene, ali stabilne, ili u padu, za dijagnozu reinfarkta je potrebno da u drugom uzorku dođe do porasta vrednosti cTn za 20% ili više. Ukoliko je inicijalna vrednost cTn bila u granicama referentnih vrednosti, onda se primenjuju kriterijumi za novi akutni IM.

Oštećenje miokarda ili infarkt udruženi sa srčanom insuficijencijom

U zavisnosti od toga koja se metoda koristi, kod pacijenata sa SI se mogu registrovati vrednosti cTn koje su na pragu referentne vrednosti, ili koje su značajno povećane.⁹⁶ Kod svih pacijenata sa SI je moguće izmeriti vrednosti cTn korišćenjem high-sensitivity cTn testova. Pri korišćenju ove metode, u velikom procentu slučajeva vrednosti su veće od 99. percentila URL, naročito kod onih koji imaju SI težeg stepena, kao što su pacijenti sa akutnom dekompenzacijom SI.⁹⁷

Kod svake akutne prezentacije srčane insuficijencije treba razmotriti dijagnozu IM tip 1, zbog toga što je on značajan razlog akutne dekompenzacije SI. Međutim, same povišene vrednosti cTn kod pacijenata sa SI nisu dovoljne za dijagnozu IM tip 1, jer se one sreću i kod pacijenata sa neishemijskom SI.

Pored IM tip 1 i drugim mehanizmima se kod pacijenata sa SI mogu objasniti granične do patološki povišene vrednosti cTn.^{96,97} Na primer, IM tip 2 se može javiti zbog povišenog transmuralnog pritiska, opstrukcije malih koronarnih krvnih sudova, endotelne disfunkcije, anemije ili hipotenzije. Pored IM tip 1 i 2, eksperimentalno su pokazane i apoptoza i autofagija kardiomiocita zbog istezanja miokarda. Direktno toksično oštećenje ćelija, povezano sa inflamacijom, cirkulišućim neurohormonima, infiltrativnim procesima, kao i miokarditisom i stres kardiomiopatijom mogu se prezentovati kao SI sa povećanim vrednostima cTn.⁹⁷

Iako prisustvo, veličina i održavanje povišenih vrednosti cTn kod pacijenata sa SI komplikuju dijagnostikovanje IM, prihvaćeno je da su povišene vrednosti nezavisni prediktor lošeg ishoda i u akutnoj i hroničnoj SI, i stoga ne treba da budu protumačene kao lažno pozitivan rezultat.^{97,98}

U slučajevima akutne dekompenzacije SI treba što pre odrediti vrednosti cTn I ili cTn T, i snimiti EKG, u cilju postavljanja ili isključivanja dijagnoze IM kao uzroka dekompenzacije. U ovim okolnostima povišene vrednosti cTn treba interpretirati u smislu visoke sumnje za postojanje IM tip 1 ukoliko je registrovan značajan porast i/ili pad markera, ili ako je to praćeno ishemijskim

simptomima, novim ishemijskim promenama u EKG ili gubitkom miokardne funkcije registrovane neinvazivnim testovima. Anatomija koronarnih arterija je najčešće dobro poznata i može se koristiti za interpretaciju abnormalnih vrednosti cTn. Ako su prisutni normalni koronarni krvni sudovi, verovatno se radi o tipu 2 IM ili nekoronarnom mehanizmu oslobađanja troponina.⁹⁷

S druge strane, kada je koronarna anatomija nepoznata, same vrednosti cTn koje prevazilaze 99. percentil URL nisu dovoljan dokaz da je CAD uzrok IM, niti se u tim slučajevima može identifikovati mehanizam nastanka abnormalnih vrednosti cTn. U ovim okolnostima, u cilju otkrivanja uzroka povišenih vrednosti cTn, potrebno je ispitivanje miokardne perfuzije, koronarnom angiografijom, ili MRI. Međutim, i pored svih ispitivanja može biti teško da se otkrije razlog povišenih vrednosti cTn.^{96,97}

Korišćenje IM u kliničkim studijama i programima za potvrdu kvaliteta

U kliničkim studijama IM može biti kriterijum za uključivanje u studiju ili end-point. Univerzalna definicija IM je od velike koristi za kliničke studije jer omogućava standardizovani pristup u smislu interpretacije i poređenja između različitih studija. Definicija IM kao kriterijuma za uključivanje, npr. IM tip 1, a ne tip 2, određuje karakteristike pacijenata u studiji. Na primer, u nekim slučajevima IM, angiografski se kao jedini uzrok identifikuje restenoza.^{99,100} Ovaj IM povezan sa PCI se može označiti kao IM tip 4c, koji se definiše kao $\geq 50\%$ stenoza na koronarnoj angiografiji ili kao kompleksna lezija sa porastom i/ili padom vrednosti cTn koje prevazilaze 99. percentil URL bez druge značajne CAD opstrukcije većeg stepena praćene: (I) inicijalnim uspešnim postavljanjem stenta, (II) dilatacijom stenozе koronarne arterije balon angioplastikom ($< 50\%$).

U skorašnjim studijama kao finalni ishodi se koriste različite definicije IM i zbog toga onemogućavaju poređenja i generalizaciju zaključaka različitih studija. Zbog toga je od presudnog značaja da istraživači i regulatorna tela prihvate usaglašenu definiciju IM koja će se koristiti kao end-point u kliničkim istraživanjima. U nekim slučajevima kliničkih studija se može smatrati opravdanim prilagođavanje definicije IM, ako postoji adekvatno obrazloženje. Bez obzira na to, istraživači bi trebalo da omoguće da studija obezbedi sveobuhvatne podatke za različite tipove IM i da uključi 99. percentil URL nivoa značajnosti za vrednosti cTn, ili drugih korišćenih biomarkera. Umnošci 99. percentila se mogu predstaviti kao u tabeli 6. Na ovaj način je olakšano poređenje između studija i meta analiza.

S obzirom na to da je moguće koristiti različite testove, uključujući i novije, još više senzitivne analize za detekciju cTn, u velikim multicentričnim kliničkim studijama preporučuje se doslednost u primeni 99. percentila URL. Ovo neće u potpunosti izjednačiti vrednosti troponina dobijene korišćenjem različitih metoda, ali će povećati konzistentnost rezultata. Kod pacijenata kojima se radi srčana intervencija incidenca IM se može koristiti kao mera kvaliteta iste, ukoliko je obezbeđeno da svi centri koji učestvuju u programu potvrde kvaliteta

Tabela 6. Tipovi IM prema umnošku 99-tog percentila URL korišćenog srčanog biomarkera u kliničkim studijama

Umnožak x99%	IM tip 1 Spontani	IM tip 2 Sekundarni	IM tip 3 ^a Smrt	IM tip 4a PCI	IM tip 4b Tromboza stenta	IM tip 4c ^b Restenoza	IM tip 5 CABG
1-3							
3-5							
5-10							
> 10							
Ukupno							

IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; CABG – koronarni arterijski bajpas graft

^a Vrednosti biomarkera su nedostupne zbog smrtnog ishoda pre uzimanja uzorka krvi (plava zona)

Crvena zona predstavlja arbitrarno definisane vrednosti cTn koje su niže od onih definisanih za IM u slučaju PCI ili CABG.

^b Restenoza je definisana kao $\geq 50\%$ stenoze na koronarnoj angiografiji ili kada je kompleksna lezija udružena sa porastom i/ili padom vrednosti cTn >99. percentila URL, a bez druge značajne CAD opstrukcije većeg stepena praćenja: (i) inicijalnim uspešnim postavljanjem stenta, (ii) dilatacijom stenoze koronarne arterije balon angioplastikom (<50%).

primenjuju konzistentnu definiciju. U cilju efektivnosti i da bi se izbegla pristrasnost, neophodno je razvijanje obrasca po kom bi se usaglasile vrednosti cTn dobijene različitim testovima.

Posledice prilagođavanja definicije IM na javnu politiku

Revizija definicije IM ima brojne posledice, kako na pojedince, tako i na društvo u celini. Uputna ili definitivna dijagnoza IM predstavlja osnovu za planiranje dalje dijagnostike, preporuka za promenu načina života, lečenje i prognozu bolesti. Grupa pacijenata sa određenom dijagnozom predstavlja osnovu planiranja u zdravstvenoj zaštiti, donošenju preporuka u vezi sa zdravljem, kao i preraspodelu resursa.

Jedan od ciljeva dobre kliničke prakse je postizanje definitivne i specifične dijagnoze koja je zasnovana na naučnim dokazima. Pristup definiciji IM koji je prisutan u ovom dokumentu zadovoljava ove kriterijume. Uopšteno, značenje termina „infarkt miokarda“ nije promenjeno, iako su nove, senzitivnije dijagnostičke metode razvijene u cilju dijagnostikovanja ovog entiteta. Zbog toga, dijagnoza akutnog IM je klinička dijagnoza zasnovana na prisustvu simptoma kod pacijenta, promena u EKG i visoko senzitivnih biohemijskih markera, kao i na informacijama koje su dostupne putem različitih vizualizacionih tehnika. Značajno je okarakterisati i tip IM, kao i veličinu infarkta, rezidualnu funkciju LK, i stepen KAD i drugih faktora rizika, a ne samo postaviti dijagnozu IM. Informacije koje se tiču prognoze i kasnije radne sposobnosti pacijenta zahtevaju značajno više od jednostavne konstatacije da je pacijent pretrpeo IM. Druge dodatne faktore koji su upravo spomenuti treba uračunati kako bi bilo moguće doneti ispravne socijalne, porodične i odluke u vezi sa radnom sposobnošću pacijenta. Posotje različite skale za merenje rizika koje predviđaju prognozu nakon IM. Klasifikacija drugih prognostičkih entiteta koji su povezani sa IM bi trebalo da dovede do ponovnog razmatranja kliničkog dijagnostikovanja koje se

trenutno primenjuje za pacijente sa različitim stanjima koja mogu dovesti do nekroze miokarda, sa posledičnim porastom vrednosti biomarkera.

Treba uzeti u obzir to da ova modifikacija definicije IM može biti povezana sa posledicama za pacijente i njihove porodice, u psihološkom smislu, u smislu životnog osiguranja, profesionalne karijere, kao i dozvole za upravljanje automobilom ili avionom. Dijagnoza je povezana i sa socijalnim implikacijama, kao i sa šifrovanjem dijagnoza, troškovima lečenja, statistikama javnog zdravlja, bolovanjima i potvrdama invaliditeta. Zbog svih navedenih izazova lekari moraju biti adekvatno informisani o izmenama dijagnostičkih kriterijuma. Potrebno je napraviti materijale za edukaciju i adekvatno prilagoditi vodiče za lečenje. Profesionalna udruženja i oni koji planiranju zdravstvenu zaštitu treba da preduzmu korake da olakšaju brzo obaveštavanje lekara, drugih profesionalaca u sistemu zdravstvene zaštite, administracije i opšte javnosti o izmenama definicija IM.

Globalne perspektive definicije infarkta miokarda

Kardiovaskularne bolesti su globalni zdravstveni problem. Razumevanje tereta i posledica CAD u društvu je od presudnog značaja. Promena kliničkih definicija, kriterijuma i biomarkera predstavlja izazov za naše razumevanje i sposobnost da unapredimo javno zdravlje. Definicija IM za kliničare ima značajne i trenutne terapijske implikacije. Za epidemiologe, podaci su najčešće retrospektivni, tako da je postojanje jasnih definicija značajno za poređenja i analizu trendova. Standardi koji su opisani u ovom izveštaju su pogodni za epidemioške studije. Međutim, u cilju analize trenda tokom vremena, važno je da postoje konzistentne definicije i da se kvantifikuju prilagođavanja kada se biomarkeri ili drugi dijagnostički kriterijumi menjaju.¹⁰¹ Na primer, pojava cTn je dramatično povećala broj dijagnostikovanih IM u epidemiologiji.^{3,102}

U zemljama sa ograničenim ekonomskim resursima srčani biomarkeri i vizualizacione tehnike možda nisu

dostupne u svim centrima, a moguće je da čak i ne postoji mogućnost snimanja EKG. U ovim okolnostima, SZO preporučuje da su testovi biomarkera ili dugi skupi dijagnostički testovi neodgovarajući kao obavezni dijagnostički kriterijum.³ SZO preporučuje upotrebu ESC/ACCF/AHA/WHF Univerzalne definicije IM u okolnostima u kojima ne postoji ograničenje u pogledu resursa, dok su u slučaju ograničenih resursa preporuke fleksibilnije.³

Kulturni, finansijski, strukturalni i organizacioni problemi u različitim zemljama sveta u smislu dijagnostikovanja i terapije IM zahtevaju stalna istraživanja. Od suštinskog je značaja da se obrati pažnja na jaz između terapijskih i dijagnostičkih dostignuća u periodu ekspanzije kardiovaskularnih bolesti.

Sukob interesa

Članovi Radne grupe ESC/ACCF/AHA/WHF su nezavisno učestvovali u pripremanju ovog dokumenta oslanjajući se na sopstveno akademsko i kliničko iskustvo i objektivno i klinički procenjujući svu dostupnu literaturu. Najveći broj njih je učestvovao, ili učestvuje, u radu sa predstavnicima industrije i državnim ili privatnim zdravstvenim institucijama (istraživačke studije, edukativni skupovi, konsultantske usluge), ali svi veruju da ove aktivnosti nisu uticale na njihove odluke. Najbolji dokaz njihove nezavisnosti je kvalitet njihovog prethodnog i sadašnjeg naučnog rada. Međutim, kako bi se obezbedila transparentnost, podaci o njihovoj povezanosti sa industrijom, privatnim i državnim zdravstvenim institucijama su dostupni na ESC web stranici (www.escardio.org/guidelines). Troškovi Radne grupe i pripreme ovog dokumenta su u potpunosti obezbeđeni iz fondova gore pomenutih udruženja.

Zahvalnost

Veoma smo zahvalni posvećenim članovima Odeljenja za izradu praktičnih vodiča ESC.

Tekst KME „Treća univerzalna definicija infarkta miokarda“ je akreditovano Evropski odbor za akreditaciju u kardiologiji (EBAC). EBAC radi u skladu sa standardima kvaliteta Evropskog akreditacionog saveta za kontinuiranu edukaciju (EACCME), što je institucija Evropskog udruženja medicinskih specijalista (UEMS). U skladu sa EBAC/EACCME vodičima, svi autori koji su učestvovali u ovom programu su obelodanili potencijalni sukob interesa koji bi mogao da dovede do pristrasnosti u ovom dokumentu. Organizacioni komitet treba da obezbedi da svi potencijalni sukobi interesa koji su od značaja za program budu saopšteni učesnicima pre KME.

KME pitanja vezana za ovaj tekst su dostupna na: *European Heart Journal* <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> i *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

References

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 1502-1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538; *Circulation* 2007;116:2634-2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, Lisheng L and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139-146.
4. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35 Suppl 3:156-172.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 2406-2408.
7. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1763-1764.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e352-e355.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e356-e375.
10. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-2204.
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
12. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.
13. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)-precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-943.
14. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna M-J, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006;52: 812-818.
15. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-2512.
16. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with Angiotensin Con-

- verting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
17. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah ASV, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denver MA, Fox KAA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011;305:1210-1216.
18. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011;123:1367-1376.
19. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146-1153.
20. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* 2010;43:1034-1036.
21. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T Assay. *Clin Chem* 2010;56:254-261.
22. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331-1336.
23. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1101-1106.
24. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391-1395.
25. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-1425.
26. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65:1299-1306.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
28. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
29. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000;37:764-769.
30. Januzzi JL, Lewandowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1518-1523.
31. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thijs JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002;121:103-111.
32. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;125:275-280.
33. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:602-610.
34. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, Rubartelli P, De Servi S, Plebani M, Steffenino G, Sbarzaglia P, Ardissino D; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:431-435.
35. Prasad AJR, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-19.
36. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933-940.
37. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-2135.
38. McFarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001;34:S35-S41.
39. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP II, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:918-919.
40. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, De Muinck ED, Ophuis AJO, Dassen WR, Vainer J, van Ommen VG, Wellens HJ. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:389-395.
41. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-V9. Hidden ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:748-753.
42. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-1279.
43. Bayes de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, Nikus K, Fiol M, Gorgels A, Cinca J, Clemmensen PM, Pahlm O, Sclarowsky S, Stern S, Wellens H. A new terminology for the left ventricular walls and for the location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. A statement for healthcare professionals from a Committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. *Circulation* 2006;114:1755-1760.
44. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
45. Jain S, Ting HT, Bell M, Bjerke CM, Lennon RJ, Gersh BJ, Rihal CS, Prasad A. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1111-1116.
46. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation* 1977;55:279-285.
47. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971;43:428-436.
48. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529-2540.
49. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesaniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type

- 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92-99.
50. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135:801-811.
 51. Toma M, Fu Y, Ezekowitz JA, McAlister FA, Westerhout CM, Granger C, Armstrong PW. Does silent myocardial infarction add prognostic value in ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Am Heart J* 2010;160:671-677.
 52. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, Gutberlet M, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Kuipers D, Kwong RK, Nagel E, Lerakis S, Oshinski J, Paul JF, Underwood R, Wintersperger BJ, Rees MR; North American Society of Cardiovascular Imaging; European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:7-24.
 53. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, deMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:272-283.
 54. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, Houle HC, Klein AL, Knoll P, Lang RM, Lindner JR, McCulloch ML, Metz S, Mor-Avi V, Pearlman AS, Pellikka PA, DeMars Plambeck N, Prater D, Porter TR, Sahn DJ, Thomas JD, Thomenius KE, Weissman NJ. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:455-464.
 55. Carro I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2010;3:92-100.
 56. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, Wu JC, Kraitchman DL, Fayad ZA, Sinusas AJ. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:56-70.
 57. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodelling. *J Nucl Med* 2010;51:p107S-121S.
 58. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. *J Nucl Med* 2010;51:80S-87S.
 59. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1-16.
 60. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:237-243.
 61. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, Pennell DJ, Prasad SK. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242-1249.
 62. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol* 2010;17:582-590.
 63. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *Circulation* 2010;122:1756-1776.
 64. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1533-1542.
 65. Herrman J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26: 2493-2519.
 66. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027-1032.
 67. Gustavsson CG, Hansen O, Frennby B. Troponin must be measured before and after PCI to diagnose procedure-related myocardial injury. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:75-79.
 68. Miller WL, Garratt KN, Burrit MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006;27:1061-1069.
 69. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, Kleiman NS, Mahaffey KW, Topol EJ, Pepine CJ, Lipicky RJ, Granger CB, Harrington RA, Tardiff BE, Crenshaw BS, Bauman RP, Zuckerman BD, Chaitman BR, Bittl JA, Ohman EM. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241-251.
 70. White HD. The prequel. Defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:142-145.
 71. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J* 2012;33:1046-1048.
 72. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, Pocock SJ, Lagerqvist B, Tijssen JG, de Winter RJ. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 Trials (FIR). *Circulation* 2012;125:568-576.
 73. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, Morrow DA. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation Universal Definition of Myocardial Infarction Classification System and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 Trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012;125:577-583.
 74. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
 75. Benoit MO, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29:1880-1886.
 76. Kovacevic R, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, Otasevic P, Obrenovic R, Paris M, Vilotijevic B, Guernonprez JL. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab* 2004;50: 437-445.
 77. Nooral, Ricci C, Hastings D, Hills S, Cybulsky I. Determination of Troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005;20:129-135.
 78. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:629-631.
 79. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzales JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001; 104: 2689-2693.
 80. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1070-1077.
 81. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1961-1967.
 82. Domanski M, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011;305:585-589.
 83. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468-1475.
 84. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004; 109: 345-350.

85. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kapteitein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205-217; *J Am Coll Cardiol* 2011;57:253-269.
86. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154:523-528.
87. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-2304.
88. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Biccari BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martinez-Bm C, Naidoo P, Nagele P, Pearse RM, Rodseth RN, Sessler DJ, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;44:1021-1024.
89. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *J Clin Anesth* 1995;7:97-102.
90. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, Akopnik I, Bocher M, Mayer M, Anner H, Berlatzky Y, Weissman C. Cardiac troponin after major vascular surgery: The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:569-575.
91. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:133-139.
92. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA* 1995;273:1945-1949.
93. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;36:759-765.
94. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;33:1281-1287.
95. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:543-548.
96. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071-1078.
97. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghiade M, on Behalf of the Third Universal Task Force for the Definition of Myocardial Infarction: Heart Failure Section. Troponin elevation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2012, Jun 28. [Epub ahead of print]
98. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715-1721.
99. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting era. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1897-1907.
100. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, Pearle CA, Liu L, Martin CE, Knatterud GL, Dzavik V, Kruk M, Steg PG, Cantor WJ, Menon V, Lamas GA, Hochman JS. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: Results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort. *Am Heart J* 2012;163:563-571.
101. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsett E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation* 2012;125:1848-1857.
102. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiology* 2011;21: 824-829.



Evropske preporuke za dijagnostiku i lečenje akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Radna grupa Evropskog udruženja kardiologa za dijagnostiku i lečenja akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567

doi:10.1093/eurheartj/ehs215

ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Ph. Gabriel Steg (Chairperson) (France)*, Stefan K. James (Chairperson) (Sweden)*, Dan Atar (Norway), Luigi P. Badano (Italy), Carina Bldmstrom-Lundqvist (Sweden), Michael A Borger (Germany), Carlo Di Mario (United Kingdom), Kenneth Dickstein (Norway), Gregory Ducrocq (France), Francisco Fernandez-Aviles (Spain), Anthony H. Gershlick (United Kingdom), Pantaleo Giannuzzi (Italy), Sigrun Halvorsen (Norway), Kurt Huber (Austria), Peter Juni (Switzerland), Adnan Kastrati (Germany), Juhani Knuuti (Finland), Mattie J. Lenzen (Netherlands), Kenneth W. Mahaffey (USA), Marco Valgimigli (Italy), Arnoud van 't Hof (Netherlands), Petr Widimsky (Czech Republic), Doron Zahger (Israel)

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax (Chairman) (Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michal Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: David Hasdai (CPG Review Coordinator) (Israel), Felicity Astin (UK), Karin Åström-Olsson (Sweden), Andrzej Budaj (Poland), Peter Clemmensen (Denmark), Jean-Philippe Collet (France), Keith A. Fox (UK), Ahmet Fuat (UK), Olivija Gustiene (Lithuania), Christian W. Hamm (Germany), Petr Kala (Czech Republic), Patrizio Lancellotti (Belgium), Aldo Pietro Maggioni (Italy), Be' la Merkely (Hungary), Franz-Josef Neumann (Germany), Massimo F. Piepoli (Italy), Frans Van de Werf (Belgium), Freek Verheugt (Netherlands), Lars Wallentin (Sweden)

* Corresponding authors: Ph. Gabriel Steg (Chairperson), AP-HP, Hôpital Bichat / Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris-Cité / INSERM U-698, Paris, France. Tel: +33 1 40 25 86 68, Fax: +33 1 40 25 88 65, Email: gabriel.steg@bch.aphp.fr

† Other ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: European Association of Echocardiography (EAE), European Association for Cardiovascular Prevention (EACPR), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA)

Working Groups: Acute Cardiac care, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis

Councils: Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Primary Cardiovascular Care, Cardiovascular Surgery

The content of these European Society of Cardiology (ESC) Guidelines has been published for personal and educational use only. No commercial use is authorized. No part of the ESC Guidelines may be translated or reproduced in any form without written permission from the ESC. Permission can be obtained upon submission of a written request to Oxford

University Press, the publisher of the European Heart Journal and the party authorized to handle such permissions on behalf of the ESC.

Stefan K. James (Chairperson), Department of Medical Sciences / Uppsala Clinical Research Center, Uppsala University and Department of Cardiology Uppsala University Hospital, 75185 Uppsala, Sweden. Tel: +46 705 944 404, Fax: +46 18 506 638, Email: Stefan.james@ucr.uu.se

Disclaimer: The ESC Guidelines represent the views of the ESC and were arrived at after careful consideration of the available evidence at the time they were written. Health professionals are encouraged to take them fully into account when exercising their clinical judgement. The guidelines do not, however, override the individual responsibility of health professionals to make appropriate decisions in the circumstances of the individual patients, in consultation with that patient, and where appropriate and necessary the patient's guardian or carer. It is also the health professional's responsibility to verify the rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

© The European Society of Cardiology 2012. All rights reserved. For permissions please email: journals.permissions@oup.com

Sadržaj

Skraćenice i akronimi

1. Uvod
2. Opšta razmatranja
 - 2.1. Definicija akutnog infarkta miokarda
 - 2.2 Epidemiologija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
3. Hitno zbrinjavanje
 - 3.1 Inicijalna dijagnoza
 - 3.2. Smanjenje bola, otežanog disanja i anksioznosti
 - 3.3. Srčani zastoj
 - 3.4. Prehospitarna logistika zbrinjavanja
 - 3.4.1 Kašnjenja
 - 3.4.2 Služba hitne medicinske pomoći
 - 3.4.3 Umrežavanje
 - 3.4.4. Doktori opšte prakse
 - 3.4.5. Prijemne procedure
 - 3.4.6. Logistika
 - 3.5. Reperfuziona terapija
 - 3.5.1 Uspostavljanje koronarnog protoka i reperfuzije miokarda
 - 3.5.2 Izbor strategije za reperfuziju
 - 3.5.3. Primarna percutana koronarna intervencija
 - 3.5.4 Fibrinolitička terapija i ostale intervencije
 - 3.5.5 Operacija aortokoronarnog premošćenja i revaskularizacija u višesudovnoj koronarnoj bolesti
 - 3.5. 6. Bolesnici kod kojih nije sprovedena reperfuzija
 - 3.6. Lečenje hiperglikemije u akutnoj fazi akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
4. Lečenje tokom hospitalizacije i terapija pri otpustu
 - 4.1 Logistika nege u koronarnoj jedinici i monitoring
 - 4.1.1 Lečenje u koronarnoj jedinici

- 4.1.2 Monitoring
- 4.1.3 Mobilizacija
- 4.1.4 Trajanje hospitalizacije
- 4.2. Procena rizika i imidžing
 - 4.2.1 Indikacije i vreme sprovođenja
- 4.3. Procena vijabilnosti miokarda
- 4.4 Dugoročna terapija STEMI
 - 4.4.1 Promena životnog stila i kontrola faktora rizika
 - 4.4.2 Antitrombocitna terapija
 - 4.4.3 Beta-blokatori
 - 4.4.4 Terapija snižavanja masnoća
 - 4.4.5 Nitrati
 - 4.4.6 Antagonisti kalcijuma
 - 4.4.7 Inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima i blokatora angiotenzinskih receptora
 - 4.4.8 Antagonisti aldosterona
 - 4.4.9 Magnezijum, glukoza-insulin-kalijum, lidokain
5. Komplikacije akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom
 - 5.1 Hemodinamski poremećaji
 - 5.1.1. Srčana insuficijencija
 - 5.1.2 Lečenje srčane insuficijencije nakon infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta
 - 5.1.3 Aritmije i poremećaji provođenja u akutnoj fazi
 - 5.2 Srčane komplikacije
 - 5.2.1 Mitralna regurgitacija
 - 5.2.2 Ruptura slobodnog zida srca
 - 5.2.3 Ruptura interventrikularnog septuma
 - 5.2.4 Infarkt desne komore
 - 5.2.5 Perikarditis
 - 5.2.6 Aneurizma leve komore
 - 5.2.7 Tromb u levoj komori
6. Nedostaci u dokazima i polja daljih istraživanja

Skraćenice i Akronimi

ACE	angiotenzin konvertujući enzim
AKS	akutni koronarni sindrom
ADP	adenozin difosfat
AF	atrijalna fibrilacija
AIM	akutni infarkt miokarda
AV	atrioventrikularni
AIDA-4	Abciximab Intrakoronarno vs. Intravenska aplikacija lekova
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Heart Evaluation II
ATOLL	Acute myocardial infarction Treated with primary Angioplasty and inTravenous enOxaparin or unfractionated heparin to Lower ischaemic and bleeding Events at short- and Long-term follow-up

aPTT	aktivirano parcijalnotromboplastinsko vreme
ARB	blokatori angitenzinskih receptora
ASSENT 3	Assesment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3
ATLAS ACS (etc.)	Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 b.i.d bis in die – dva puta na dan BDG blok desne grane
BLG	blok leve grane
BMI	indeks telesne mase
BMS	bare metal stent
BNP	B-tip natriuretskog peptida
Brave 3	Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation-3
CAD	koronarna arterijska bolest

CAPITAL-AMI	ASSENT 3 Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention vs Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction	NORDISTEMI	Norveška studija o lečenju infarkta miokarda sa ST elevacijom
CHA2DS2-VASc	Cardiac failure, Hypertension, Age $\geq$ 75 [Doubled], Diabetes, Stroke [Doubled]- VASccular disease, Age 65-64 and Sex category [Female]	NRIM	nacionalni registar za infarkt miokarda
CHADS2	Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)	NSTE-AKS	akutni koronarni sindrom bez elevacije ST segmenata
CK MB	kreatin kinaza izoenzim MB	OASIS	Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention
CLARITY-TIMI 28	Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 28	OAT	Occluded Artery Trial
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial	ON-TIME 2'	ONgoing Tirofiban in Myocardial infarction Evaluation
CPG	Društvo za praktične vodiče	OPTIMAAL	OPTimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan
CRISP AMI	Counterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction	p.o.	per os – preko usta
CRT	srčana resinhronizacijska terapija	PAMI II	Primarna angioplastika u akutnom infarktu miokarda II
CT	kompjuterizovana tomografija	PET	pozitronska emisija tomografija
DATT	dvojni antitrombotična terapija	PCI	perkutana koronarna intervencija
DES	stent sa oslobađanjem leka	PLATO	PLATElet inhibition and patient Outcomes
DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction	PRAMI	Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction trial
EAPCI	Evropsko udruženje za percutane kardiovaskularne intervencije	Primarna PCI	primarna percutana koronarna intervencija
EKG	elektrokardiogram	PROVE IT–TIMI 22	PRavastatin Or atorVastatin Evolution and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
EPHESUS	Eplerenon Post- AIM Heart failure efficacy and Survival Study	r-PA	reteplaza
ESC	Evropsko udruženje kardiologa	RIFLE-STEACS	Radial Vs. Femoral randomized investigation In ST elevation Acute Coronary Syndrome
ExTRACT-TIMI 25	Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction treatment- Thrombolysis in Myocardial Infarction 25	RIVAL	Radial Vs. Femoral access for coronary intervention
FINESSE	Facilitated Intervention with Enhanced reperfusion Speed to Stop Events	SKP	sistolni krvni pritisak
PMK	prvi medicinski kontakt	SHP	služba hitne medicinske pomoći
GP	glikoprotein	SHOCK	SHould we wmmegently revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic shock
GRACIA	Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda	STEMI	infarkt miokarda sa ST elevacijom
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue plasminogen activator for Occluded coronary arteries	STREAM	STrategic Reperfusion Early After Myocardial infarction
HbA1C	glikolizirani hemoglobin	t-PA	tkivni plazminogen aktivator
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction	TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy
i.c.	intrakoronarno	TAPAS	Thrombus Aspiration during Percutaneous Coronary intervention in Acute myocardial infarction
i.v.	intravenski	TIA	tranzitorni ishemijski atak
IABP	intraaortna balon pumpa	TNK-tPA	tenekteplaza
INFUSE-AMI	Intracoronary abciximab iNFUSion and aspiration thrombectomy for anterior ST-segment ElevAtion Myocardial Infarction	TRANSFER	Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction
IRA	arterija odgovorna za infarkt	TRITON-TIMI 38	Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38
ISIS-2	Second International Study of Infarct Survival	UFH	nefrakcionisani heparin
Lab	sala za kateterizaciju	VALIANT	VALsartan In Acute myocardial iNFarction Trial
LDL	lipoprotein niske gustine	VF	ventrikularna fibrilacija
LK	leva komora	VT	ventrikularna tahikardija
LVAD	uređaji za potporu funkcije leve komore		

Uvod

Preporuke objedinjuju i procenjuju sve dostupne dokaze o određenom problemu, u momentu pisanja istih, sa ciljem da pomognu lekarima da odaberu najbolju strategiju u individualnom lečnju svakog pacijenta u datom stanju, uzimajući u obzir uticaj određene dijagnostičke procedure ili terapijske mere na ishod, kao i mogući rizik/korist efekat. Preporuke nisu zamena već dopuna za udžbenike i obuhvataju poglavlja iz *ESC Heart Curriculum*a. One bi trebalo da pomognu lekarima pri donošenju odluka u njihovoj svakodnevnoj praksi. Ipak, konačnu odluku koja se odnosi na svakog posebnog pacijenta, treba da donese nadležni lekar.

Poslednjih godina Evropsko udruženje kardiologa, ali i druga udruženja i organizacije, izdali su veliki broj preporuka. Zbog njihovog uticaja na kliničku praksu utvrđen je kvalitet kriterijuma za razvoj preporuka kako bi sve odluke bile transparentne za korisnike. Preporuke za formulisanje i izdavanje ESC vodiča mogu se naći na ESC web-sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Preporuke ESC predstavljaju zvaničan stav ESC o određenom problemu i redovno se ažuriraju.

Članove Radne grupe odabrao je ESC da predstavljaju stručnjake sa iskustvom u medicinskom zbrinjavanju pacijenata sa određenom patologijom. Odabrani stručnjaci u određenoj oblasti obavili su detaljan pregled objavljenih dokaza o dijagnostici, lečenju i/ili prevenciji određenog stanja u skladu sa politikom ESC Društva za praktične vodiče (CPG). Sprovedena je kritična evaluacija dijagnostičkih i terapijskih procedura uključujući i procenu odnosa rizik/korist. Procene očekivanih zdravstvenih ishoda za veće populacije su bile uključene tamo gde postoje podaci. Nivoi dokaza i snaga preporuka za konkretne terapijske opcije mereni su i ocenjivani prema predefinisanim skalama kao što je prikazano u tabelama 1 i 2.

Eksperti u pisanju i odborima za reviziju izveštaja mogu imati realni ili potencijalni sukob interesa. Izveštaji o tome prikupljeni su u jednom fajlu koji se može naći na ESC web-sajtu (<http://www.escardio.org/guidelines>). Bilo koje promene u izveštajima koje proizilaze tokom perioda pisanja moraju se zabeležiti u ESC i ažurirati. Radna grupa prima potpunu finansijsku podršku od ESC bez učešća zdravstvene industrije. ESC CPG vrši nadzor i koordiniše pripremu novih Vodiča od strane Radne grupe, ekspertske grupe ili saglasnih odbora. Odbor je takođe odgovoran za odobravanje ovih Vodiča. ESC Vodiči podležu opširnoj reviziji CPG i spoljnih eksperata. Nakon adekvatne revizije, odobravaju ih svi eksperti uključeni u Radnu grupu. CPG je odobrio objavljivanje finalnog dokumenta u *European Heart Journalu*. Zadatak razvoja Vodiča pokriva ne samo integraciju najnovijih istraživanja već i stvaranje edukativnih sredstava i sprovođenje programa preporuka. Da bi se primenile smernice, proizvedene su i džepne verzije vodiča, zbirke slajdova, knjižice sa osnovnim porukama i elektronska verzija za digitalne aplikacije (smartfonove itd.). Ove verzije su skraćene, a ukoliko je potrebno, uvek može da se pogleda proširena verzija koja je besplatna i dostupna na web-sajtu. Nacionalna udruženja ESC se podstiču da prihvate, prevedu i sprovedu ESC preporuke. Implementacije programa su potrebne jer je pokazano da temeljna primena kliničkih preporuka doprinosi pozitivnom ishodu bolesti. Istraživanja i registri su potrebni da bi se proverilo da li je u svakodnevnom životu praksa u skladu sa preporukama u vodičima, što zatvara krug između kliničkog istraživanja, pisanja Vodiča i njihove implementacije u kliničkoj praksi. Vodiči ne prevazilaze individualnu odgovornost zdravstvenih radnika da donesu adekvatnu odluku u slučaju pojedinačnog pacijenta, u dogovoru sa tim pacijentom, i kada je adekvatno i potrebno, pacijentovim starateljem. Takođe odgovornost zdravstvenog radnika da proveri pravila i propise o primeni lekova i uređaja u vreme njihovog propisivanja.

Tabela 1. Klase Preporuka

Klase preporuka	Definicija	Predlog za korišćenje
Klasa I	Stanja kod kojih postoje dokazi i/ili opšta saglasnost da je određen metod ili postupak, koristan i efikasan	Preporučuje se/ Indikovano
Klasa II	Stanja za koja postoje kontroverzni podaci i/ili razilaženje u mišljenjima o korisnosti/efikasnosti metoda ili tretmana (postupka)	
Klasa IIa	Dokazi ili mišljenja idu u prilog korisnosti/efikasnosti	Trebalo bi razmotriti
Klasa IIb	Korisnost/efikasnost nije sa sigurnošću potvrđena	Može se razmotriti
Klasa III	Stanja za koja postoje dolazi i/ili opšte slaganje da metod/tretman (postupak) nije koristan/efikasan, a u nekim slučajevima može biti i štetan	Ne preporučuje se

Tabela 2. Nivo dokaza

Nivo dokaza A	Najmanje dve randomizovane studije na kojima se zasniva preporuka
Nivo dokaza B	Jedna randomizovana studija i/ili meta analiza na kojima se zasniva preporuka
Nivo dokaza C	Konsenzus eksperata zasnovan na studijama i kliničkom iskustvu

2. Opšta razmatranja

2.1. Definicija akutnog infarkta miokarda

Protokol za zbrinjavanje akutnog infarkta miokarda i dalje je podložan velikim promenama. Dobra klinička praksa bi trebalo da se zasniva na jasnim dokazima iz dobro vođenih kliničkih studija. S obzirom na veliki broj studija poslednjih godina o novim načinima lečenja, poslednjih godina, a u svetlu novih dijagnostičkih testova, ESC je donelo odluku da je pravo vreme za poboljšanje prethodnih vodiča i sastavilo je Radnu grupu. Prepoznato je da čak i kada se organizuju odlične kliničke studije, otvorena interpretacija njihovih rezultata je moguća a načini lečenja mogu biti ograničeni resursima. I zaista, odnos cena–korist sve više postaje veoma bitan faktor pri odlučivanju za određenu terapijsku strategiju.

Zahvaljujući većoj dostupnosti biomarkera za dijagnostikovanje, revidirani su kriterijumi za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Trenutno prihvaćeni međunarodni konsenzusi o definiciji infarkta miokarda naglašavaju da se termin „akutni infarkt miokarda“ (AIM) koristi kada postoji dokaz za nekrozu miokarda u situaciji kada klinička slika ukazuje na ishemiju miokarda.² Pod ovim uslovima bilo koji od kriterijuma opisanih u tabeli 3 dovoljan je za dijagnozu spontanog infarkta miokarda. Postojeći vodiči odnose se na pacijente koji se prezentuju sa simptomima ishemije i prezistentnom ST elevacijom u EKG-u. Najveći broj ovih pacijenata ima tipičan porast biomarkera nekroze miokarda i progresiju ka Q infarktu miokarda. Formulirani su posebni vodiči od strane Radne grupe ESC-a za lečenje bolesnika koji se prezentuju sa simptomima ishemije, ali bez perzistentne elevacije ST segmenta i pacijente koji se podvrgavaju revaskularizaciji miokarda.^{3,4}

2.2. Epidemiologija infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Širom sveta koronarna arterijska bolest (CAD) je pojedinačni najčešći uzrok smrti. Preko sedam miliona ljudi godišnje umire od CAD, što čini 12,8% svih smrti.⁵ Svaki šesti muškarac i svaka sedma žena u Evropi umreće od

infarkta miokarda. Incidenca bolničkih prijema zbog AIM sa elevacijom ST segmenta (STEMI) varira među zemljama članicama ESC.⁶ Verovatno najobuhvatniji registar za STEMI nalazi se u Švedskoj, sa incidencom od 66 STEMI na 100000 pacijenata godišnje. Slični podaci su prijavljeni i u Češkoj Republici,⁷ Belgiji⁶ i SAD⁸: stope incidence (na 100000) STEMI su se smanjile od 1997. do 2005. sa 121 na 77, dok su se stope incidence non-STEMI povećale neznatno sa 126 na 132. Stoga se ima se utisak da se incidenca STEMI smanjuje, a da je prisutno povećanje incidence non-STEMI.⁹ Na mortalitet od STEMI utiču brojni faktori među kojima su: godine života, Kilip klasa, vreme kašnjenja do tretmana, vid lečenja, istorija bolesti pre infarkta miokarda, diabetes mellitus, bubrežna insuficijencija, broj zahvaćenih koronarnih arterija i ejekciona frakcija. Intrahospitalni mortalitet neselektovanih pacijenata sa STEMI po nacionalnim registrima zemalja članica ESC varira i kreće se između 6% i 14%.¹⁰ Nekoliko skorašnjih studija istaklo je pad akutnog i dugoročnog mortaliteta nakon STEMI, paralelno sa sve većom upotrebom reperfuzione terapije, primarne perkutane koronarne intervencije (primarna PCI), moderne antitrombotske terapije ili sekundarnih mera prevencije.^{6,8,11,12} Ipak, mortalitet ostaje značajan sa prosečno 12% smrtnih ishoda unutar 6 meseci,¹³ ali sa većim stopama mortaliteta kod visokorizičnih pacijenata¹⁴ što opravdava kontinuirane napore za poboljšanje kvaliteta zbrinjavanja u skladu sa preporukama i istraživanjima.

3. Hitno zbrinjavanje

3.1. Inicijalna dijagnostika

Zbrinjavanje AIM – koje uključuje i dijagnostikovanje i tretman – započinje pri prvom medicinskom kontaktu (PMK) koji se definiše kao mesto na kom je pacijenta inicijalno pregledao tehničar ili lekar hitne pomoći ili drugo medicinsko osoblje van bolnice ili se pacijent javlja u urgentni centar.¹⁵ Prvo se postavlja radna dijagnoza infarkta miokarda. Ona se najčešće zasniva na podatku o bolu u grudima koji je trajao 20 minuta ili više, i koji ne prestaje nakon upotrebe nitroglicerina. Značajne dokaze čine istorija o prethodnoj CAD i širenje bola u vrat,

Tabela 3. Univerzalna definicija infarkta miokarda^a

Registrowanje porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera [poželjno srčanog troponina (cTn)] sa najmanje jednom vrednositi iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje jednim od navedenog: – simptomi ishemije; – novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promena ST-segmenta-T-talasa (ST-T) ili novonastali blok leve grane (BLG); – razvoj patološkog Q zupca u EKG-u; – imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti; – identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na autopsiji. Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera. Tromboza stenta u vezi sa IM otkrivena koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednositi iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti (URL).
--

EKG= elektrokardiogram; BLG = blok leve grane.

^a Isključuje se infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije ili kriterijumi za prethodni infarkt miokarda.

Tabela 4. Preporuke za inicijalnu dijagnostiku

Preporuke	Klasa	Nivo	Reference
12-kanalni EKG mora biti urađen što je pre moguće na mestu PMK, sa ciljnim kašnjenjem od ≤ 10 minuta	I	B	17,19
Potrebno je što pre započeti EKG monitoring kod svih pacijenata sa sumnjom na STEMI	I	B	20,21
Preporučuje se rutinsko uzimanje uzoraka krvi za markere u akutnoj fazi ali nije potrebno čekati njihove vrednosti za započinjanje reperfuzione terapije	I	C	-
Potrebno je razmotriti upotrebu dodatnih posteriornih odvoda ($V_7-V_9 \geq 0,05$ mV) kod pacijenata sa velikom sumnjom na infarkt miokarda inferobazalnog zida (okluzij cirkumfleksne arterije)	Ila	C	-
Ehokardiografija može da pomogne u dijagnostikovanju nesigurnih slučajeva ali ne treba da odlaže transfer do sale za kateterizaciju srca	Ilb	C	-

donju vilicu i levu ruku. Bol ne mora biti veoma jak. Neki pacijenti se javljaju sa manje tipičnim simptomima kao što su muka/povraćanje, gubitak daha, malaksalost, palpitacije i gubici svesti. Ovi pacijenti se obično javljaju kasnije i češće se radi o osobama ženskog pola, dijabetičarima i starijim osobama. Kod njih je ređe primenjavana reperfuziona terapija i druga terapija zasnovana na dokazima u odnosu na pacijente sa tipičnim bolom u grudima. Registri pokazuju da se oko 30% pacijenata javlja sa atipičnim simptomima.¹⁶ Svest o ovim atipičnim prezentacijama i liberalniji pristup hitnoj angiografiji u ranoj dijagnozi može da popravi ishod u visokorizičnim grupama pacijenata.

Pravovremena dijagnoza STEMI je ključ uspešnog zbrinjavanja. Što je pre moguće potrebno je započeti EKG monitoring kod svih pacijenata kod kojih se sumnja na STEMI kako bi se otkrile životno ugrožavajuće aritmije i ukoliko je potrebno omogućila brza defibrilacija. Potrebno je uraditi i opisati 12-kanalni EKG što je pre moguće pri PMK (Tabela 4).¹⁷ Čak i u ranoj fazi, EKG je retko normalan. Tipično, kod akutnog infarkta miokarda elevacija ST segmenta, merena u J tački, postoji u dva susedna odvoda, $i \geq 0,25$ mV kod mušaraca mlađih od 40 godina, $\geq 0,2$ mV kod muškaraca starijih od 40 godina ili $\geq 0,15$ mV kod žena u odvodima V_2-V_3 i/ili $\geq 0,1$ mV u drugim odvodima (u odsustvu hipertrofije leve komore (LK) ili bloka leve grane (BLG)).² Kod pacijenata sa inferiornim infarktom miokarda, savetuje se da se snime desni prekordijalni odvodi (V_3R i V_4R) i traga za elevacijom ST segmenta kako bi se otkrio istovremeni infarkt desne komore.^{2,18} Takođe, depresija ST segmenta u odvodima V_1-V_3 upućuje na ishemiju miokarda, posebno kada je terminalni T talas pozitivan (ekvivalent ST elevaciji) i može biti potvrđena konkomitantnom elevacijom ST segmenta $\geq 0,1$ mV zabeleženoj u odvodima V_7-V_9 .²

Postavljenje dijagnoze uz pomoć EKG-a može biti teže u nekim slučajevima (Tabela 5), ali takođe neophodno je što brže zbrinjavanje. Među takvim slučajevima su:

- **Blok grane Hisovog snopa:** U prisustvu BLG, postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda uz pomoć EKG-a je teško, ali je često moguće ukoliko postoje značajne abnormalnosti ST segmenta. Predloženi su kompleksni algoritmi kao pomoć pri postavljanju dijagnoze²³, ali oni ne pružaju dijagnostičku tačnost.²³ Prisustvo konkordantne elevacije ST segmenta (npr. u

odvodima sa pozitivnom QRS defleksijom) predstavlja jedan od najboljih indikatora za postojanje infarkta miokarda sa okludiranom koronarnom arterijom.²⁴ Prethodni podaci iz studija sa trombolitičkom terapijom pokazali su da je reperfuziona terapija od koristi kod pacijenata sa BLG i suspektim infarktom miokarda. Ipak, kod najvećeg broja pacijenata sa BLG pregledanih u urgentnim centrima nije nađena okluzija koronarne arterije i nije postojala potreba za primarnom PCI. Raniji EKG može biti od koristi u utvrđivanju da li se radi o novonastalom BLG (i prema tome sumnja da se radi o akutnom infarktu miokarda je visoka). Značajno je da je kod pacijenata sa kliničkom sumnjom za postojanje ishemije miokarda i novim ili pretpostavljenim novim BLG, potrebno što ranije započeti reperfuzionu terapiju, poželjno u vidu hitne angiografije i primarne PCI ili, ukoliko ona nije dostupna, intravenskom (i.v.) trombolizom. Pozitivna vrednost hitno uzetog troponina pri prvom kontaktu 1–2 sata nakon početka simptoma kod pacijenata sa BG nepoznatog porekla može da pomogne pri donošenju odluke da li da se obavi hitna angiografija i primarna PCI. Pacijenti sa infarktom miokarda i BDG takođe imaju lošu prognozu,²⁵ iako BDG obično ne ometa interpretaciju elevacije ST segmenta. Brzo zbrinjavanje je potrebno razmotriti kada se jave perzistentni simptomi ishemije u prisustvu BDG, bez obzira da li se za njega zna od ranije.

- **Komorski pejsing** takođe može da onemogući interpretaciju promena ST segmenta i može zahtevati hitnu angiografiju kako bi se potvrdila dijagnoza i započela terapija. Reprogramiranje pejsmejkera – omogućavanje evaluacija EKG promena tokom intrinzičkog ritma srca – može se razmotriti kod pacijenata kod kojih se zna da nisu zavisni od komorskog pejsinga, bez odlaganja invazivne dijagnostike.
- Pacijenti kod kojih ne postoji dijagnostički EKG: kod nekih pacijenata sa akutnom okluzijom koronarne arterije inicijalni EKG može biti bez elevacije ST segmenta, nekad zato što su pregledani veoma rano od početka simptoma (u tom slučaju, treba tražiti hiper-akutne T talase koji mogu prethoditi elevaciji ST segmenta). Važno je da se EKG ponavlja i da se vrši monitoring EKG promena. Dodatno, postoji bojazan da kod nekih pacijenata sa pravom okluzijom koronarne arterije i prisutnim infarktom miokarda (kao npr. oni kod kojih je okludirana cirkumfleksna koronarna arterija, (kao npr. oni kod kojih je

okludirana cirkumfleksna koronarna arterija,^{26,27} venski graft ili kod bolesti glavnog stabla) ne mora biti prisutna elevacija ST segmenta, te se kod njih ne sprovodi reperfuziona terapija i tako dolazi do povećanja zone infarkta i lošeg ishoda. Proširivanje standardnog 12-kanalnog EKG asa odvodima V_7-V_9 , iako može biti korisno, ne omogućava uvek identifikaciju ovih pacijenata. U svakom slučaju, ukoliko je i dalje prisutna sumnja u postojanje infarkta miokarda – i pored medikamentne terapije – postoji indikacija za hitnu koronarnu angiografiju sa mogućnošću revaskularizacije, čak i kod pacijenata bez dijagnostičke elevacije ST segmenta.³

- **Izolovani posteriorni infarkt miokarda:** Akutni infarkt miokarda inferobazalnog dela srca, obično odgovara perfuzionom području cirkumfleksne koronarne arterije i kod niega dominantan nalaz može predstavljati izolovana *depresija ST segmenta* $\geq 0,05$ mV u odvodima V_1-V_3 , i potrebno je da se tretira kao STEMI. Preporučuje se upotreba dodatnih zadnjih prekordijalnih odvoda [V_7-V_9 ($\geq 0,1$ mV kod muškaraca mlađih od 40 godina)] za otkrivanje elevacije ST segmenta koja se odnosi na inferobazalni infarkt miokarda.
- **Okluzija glavnog stabla koronarne arterije – elevacija ST segmenta u aVR odvodu i depresija ST segmenta inferolateralno:** Prisustvo depresije ST segmenta $> 0,1$ mV u osam ili više odvoda na površini tela, udruženo sa elevacijom ST segmenta u aVR i/ili V_1 u EKGu bez drugih značajnih promena, ukazuje da je ishemija posledica višesudovne koronarne bolesti ili obstrukcije glavnog stabla, posebno kod pacijenata koji su hemodinamski nestabilni.²⁸

Tabela 5. Atipična EKG prezentacija koja zahteva brzo zbrinjavanje pacijenata sa znacima prisutne ishemije miokarda

BLG
Ritam komorskog pejsinga
Pacijenti bez dijagnostikovane elevacije ST segmenta, ali sa simptomima ishemije
Izolovani posteriorni infarkt miokarda
Elevacija ST segmenta u odvodu aVR

Kod pacijenata sa suspektom ishemijom miokarda i elevacijom ST segmenta, ili novim, ili pretpostavljeno novim BLG, potrebno je započeti reperfuzionu terapiju što je pre moguće. Ipak, EKG može biti nepouzdan u prvim satima i, čak i kod dokazanih infarkta, ne mora nikada pokazati elevaciju ST segmenta ili novonastale Q zupce. Ukoliko je EKG dvosmislen ili ne pokazuje dokaz koji podržava kliničku sumnju da se radi o infarktu miokarda potrebno ga je ponoviti, i kada je to moguće trenutni EKG uporediti sa prethodnim. Snimanje dodatnih odvoda kao što su V_7 , V_8 i V_9 može biti od pomoći u postavljanju dijagnoze kod određenog broja slučajeva.

Uzimanje uzoraka krvi za serumske markere obavlja se rutinski u akutnoj fazi ali nije potrebno čekati rezultate da bi se započela reperfuziona terapija. Troponin (T ili I) je biomarker izbora zbog svoje visoke senzitivnosti i specifičnosti za nekrozu miokarda. Kod pacijenta kod kojih postoji i niska ili umerena klinička verovatnoća za ishemiju miokarda i kod kojih simptomi dugo traju, negativan nalaz troponina može pomoći da se izbege ne-

potrebna hitna angiografija kod nekih pacijenata.

Ukoliko postoji sumnja da se radi o evoluciji infarkta miokarda, hitno snimanje (nasuprot čekanju povišenih vrednosti biomarkera) omogućava pružanje pravovremene reperfuzione terapije ovim pacijentima. Ukoliko je dostupna, hitna koronarna angiografija je modalitet izbora, s obzirom da može biti praćena istovremenom primarnom PCI ukoliko se potvrdi dijagnoza. U bolnicama i okolnostima kada koronarna angiografija nije odmah dostupna – i ukoliko se transfer ne odlaže – hitna potvrda poremećaja regionalne kinetike zida komore dvo-dimenzionom ehokardiografijom može pomoći u odlučivanju da se pacijent hitno prebaci u PCI centar, budući da se poremećaji kinetike javljaju nekoliko minuta nakon okluzije koronarne arterije, pre nego što se razvije nekroza. Ipak poremećaji regionalne kontraktilnosti zidova komore nisu specifični za akutni infarkt miokarda i mogu se javiti ušted drugih razloga kao što su ishemija, stari infarkt miokarda ili komorski poremećaji provođenja. Dvodimenziona ehokardiografija je od posebnog značaja za dijagnozu drugih uzroka bola u grudima kao što su perikardni izliv, masivna embolija pluća ili disekcija ascendentne aorte (Tabela 4). Odsustvo poremećaja regionalne kontraktilnosti isključuje veliki infarkt miokarda. U hitnim uslovima, uloga kompjuterizovane tomografije (CT) trebalo bi da bude ograničena na diferencijalnu dijagnozu akutne disekcije aorte ili plućne embolije.

Stresom indukovana (Takotsubo) kardiomiopatija je sindrom koji je opisan u skorije vreme i koji može biti težak za razlikovanje od STEMI, s obzirom da simptomi i znaci, koji se kreću od blagog bola u grudima do kardiogenog šoka, mogu da prikriju akutni infarkt miokarda, ali EKG promene pri prezentaciji su obično male i ne korelišu sa težinom disfunkcije komore. Obično je uzrokovana fizičkim ili emotivnim stresom i karakteriše je tipična prolazna apikalna ili medijalna dilatacija i disfunkcija leve komore. Zbog toga što ne postoje specifični testovi koji bi isključili infarkt miokarda u ovim uslovima, ne treba odlagati koronarnu angiografiju, i u odsustvu infarkta miokarda neće se naći značajna infarktina okluzija koronarne arterije niti intrakoronarni tromb. Dijagnoza se potvrđuje snimkom prolaznog apikalnog ili medijalnog baloniranja leve komore sa kompenzatornom bazalnom hiperkinetikom i disproporcionalnošću između niskih nivoa srčanih biomarkera u plazmi imajući u vidu težinu disfunkcije miokarda i, konačno, oporavljanjem funkcije leve komore.²⁹

3.2. Smanjenje bola, otežano disanja i anksioznosti

Smanjenje bola je od velikog značaja, ne samo da bi se olakšalo pacijentu, već i zato što izražen bol povećava aktivaciju simpatikusa koja uzrokuje vazokonstrikciju i povećava opterećenje srca. U svrhu umanjanja bola najčešće se koristi i.v. infuzija opioida – tj. morfijuma (Tabela 6). Treba izbegavati intramuskularnu aplikaciju opioida, a kada je to potrebno i.v. aplikacija se može ponavljati. Neželjeni efekti su: mučnina, povraćanje, hipotenzija uz bradikardiju i depresija disanja. Antiemetici se daju uz opioide da bi se umanjila mučnina. Ukoliko se javi hipotenzija i bradikardija, intravenska primena atropina obično normalizuje puls i pritisak a za depresiju disanja primenjuje

se naloxon (0,1-0,2 mg i.v. svakih 15 min. kada je indikovano), te ovi lekovi moraju uvek biti dostupni.

Kiseonik (preko nazo-sonde ili maske) treba dati bolesnicima koji otežano dišu, koji su hipoksični ili koji su u srčanoj insuficijenciji. Da li kiseonik treba davati svim pacijentima bez obzira na simptome, diskutabilno je (nije sasvim sigurno). Neinvazivni monitoring saturacije kiseonika dosta pomaže u proceni za dodatnom potrebom za kiseonikom ili veštačkom ventilacijom.

Tabela 6. Prepruke za umanjeње bola, nedostatka vazduha i anksioznosti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
i.v. opiodi su indikovani za smanjenje bola	I	C
Kiseonik je indikovao kod pacijenata sa hipoksijom (SaO ₂ <95%), nedostatkom vazduha i akutnom srčanom insuficijencijom	I	C
Kod uznemirenih pacijenata kao sedative	Ila	C

i.v. = intravenski; SaO₂ = saturacija kiseonika
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza

Anksioznost je prirodan odgovor organizma na bol i druge okolnosti koje su vezane za infarkt miokarda. Ohrabivanje pacijenta i njegovih najbližih je veoma značajno. Ukoliko bolesnik postane jako uznemiren, davanje ordiniranog sedativa je opravdano, ali opiodi su najčešće sasvim dovoljni.

3.3. Srčani zastoj

Zbog ventrikularne fibrilacije nastupa veliki broj smrtnih slučajeva i to u prvim satima STEMI-ja. S obzirom na to da ova aritmija nastaje najčešće u ranoj fazi, smrt se najčešće događa van bolnice. Zato je neophodno da sve medicinsko i paramedicinsko osoblje SHP imaju pristup opremi sa defibrilatorom, da budu obučeni za njeno korišćenje i da se sprovede EKG monitoring kod svih pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda (Tabela 7).

Bolesnike koji su reanimirani nakon srčanog zastoja, a gde se na EKG-u beleži ST elevacija hitna koronarografija sa primarnom PCI je metoda izbora za lečenje u vremenskom intervalu koji se nalazi u preporukama.³¹⁻³³ S obzirom na veliku prevalencu okluzija koronarnih arterija i potencijalno teško tumačenje EKG nakon srčanog zastoja, hitnu koronarografiju treba razmotriti kod svih pacijenata koji su preživeli srčani zastoj a kod kojih postoji sumnja na postojeći infarkt miokarda (anamnestički podaci o bolu u grudima, prethodnoj kardiovaskularnoj bolesti i EKG promene). Postoje dokazi da komatozni bolesnici kojima se srčani zastoj desio van bolnice imaju bolji neurološki oporavak kada se primeni hlađenje i to što ranije (po završetku reanimacije). Zato bi na ovim pacijentima trebalo da se primeni hipotermija kao oblik terapije.³⁴⁻³⁶ Optimalni redosled hlađenja i primarne PCI kod ovih pacijenata nije još uvek sa sigurnošću utvrđen.

Tabela 7. Srčani zastoj

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Sve medicinsko i paramedicinsko osoblje koje radi sa pacijentima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda moraju imati dostupan defibrilator i da budu obučeno za životnu potporu	I	C	-
Svim pacijentima sa suspektnim akutnim infarktom miokarda treba, pri prvom medicinskom kontaktu, slikati EKG	I	C	-
Terapijska hipotermija je indikovana rano nakon reanimacije pacijenata koji su u komi ili duboko sedirani usled srčanog zastoja	I	B	34-36
Hitna angiografija sa mogućnošću primarne PCI je savetovana kod pacijenata koji su izreanimirani usled srčanog zastoja, kod kojih se na EKG-u vidi STEMI	I	B	31-33
Hitnu angiografiju sa mogućnošću primarne PCI treba razmotriti kod pacijenata koji su imali srčani zastoj kod kojih se u EKG ne vide znaci ST elevacije, a sa velikom sumnjom na infarkt miokarda	Ila	B	31-33

EKG = elektrokardiogram; PCI = perkutana koronarna intervencija;
STEMI = infarkt miokarda sa ST elevacijom
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

Primena lokalnih/regionalnih protokola za optimalno tretiranje vanhospitalnog srčanog zastoja je od suštinskog značaja za sprovođenje brze kardiopulmonalne reanimacije, rane defibrilacije (ukoliko je potrebna) i uspešnog naprednog oživljavanja nakon srčanog zastoja. Ključni faktor u povećanju preživljavanja je dostupnost spoljnog automatskog defibrilatora. Prevencija i poboljšanje zbrinjavanja vanhospitalnog srčanog zastoja su najbitniji faktori za smanjenje mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja. Za detaljniju diskusiju ove teme pogledati skorašnje preporuke Evropskog resuscitacionog saveta za resuscitaciju.³⁷

3.4. Logistika prehospitalnog zbrinjavanja

3.4.1. Kašnjenja

Prevencija kašnjenja je krucijalna kod bolesnika sa STEMI-jem iz dva razloga: prvi, najkritičnije vreme akutnog infarkta miokarda je u ranoj fazi tokom koje pacijent ima ozbiljne bolove i podložan je srčanom zastoj. Defi-

brilator mora biti dostupan svim pacijentima sa sumnjom na akutni infarkt miokarda što je pre moguće. Takođe, rana administracija terapije, naročito reperfuzione terapije, kritična je za uspešno lečenje. Dakle, minimiziranje kašnjenja je direktno povezano za poboljšanjem uspešnosti lečenja. Kašnjenje otpočinjanja lečenja je najlakše dostupan merljiv indeks kvaliteta nege STEMI-ja, trebalo bi da bude beleženo u svakoj bolnici koja pruža lečenje pacijentima sa STEMI-jem i da se regularno prati da bi se jednostavni indikatori kvaliteta lečenja vremenom ispunjavali i održavali vremenom. Iako još nije jasno usvojen princip, javno izveštavanje o vremenu kašnjenja bi moglo poslužiti kao dobar način za stimulaciju unapređenja performansi. Ukoliko se ne ostvare ciljevi, onda su potrebne intervencije da bi se popravile performanse. Postoji nekoliko komponenti kašnjenja u STEMI-ju i nekoliko načina za njihovo merenje i beleženje. Radi pojednostavljenja, korisno je opisati ih i zabeležiti, kao na slici 1:

- Kašnjenje pacijenta, tj. vremenski period od pojave simptoma i prvog medicinskog kontakta. Da bi se umanjilo kašnjenje pacijenta, javnost bi trebalo upoznati kako da prepozna uobičajene simptome akutnog infarkta miokarda i blagovremeno pozove hitnu pomoć, ali efikasnost javnih kampanja još nije jasno utvrđena. Pacijenti i porodice pacijenata sa istorijom kardiovaskularnih bolesti, trebalo bi da se edukuju kako da prepoznaju simptome akutnog infarkta miokarda i koje praktične mere da preduzmu kod pojave akutnog koronarnog sindroma (AKS). Možda bi trebalo pacijentima sa stabilnom koronarnom bolešću obezbediti kopiju njihovog osnovnog EKG radi poređenja od strane medicinskog osoblja.
- Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i dijagnoze: dobar indeks kvaliteta usluge je vreme do prvog EKG. U bolnicama i centrima urgentne medicine koji učestvuju u zbrinjavanju pacijenata sa STEMI-jem, cilj je da se ovo vreme smanji na 10 minuta ili manje.
- Kašnjenje između prvog medicinskog kontakta i reperfuzione terapije: ovo je „kašnjenje sistema”. Lakše se modifikuje organizacionim merama nego kašnjenje pacijenta. Ono je pokazatelj kvaliteta usluge i prediktor ishoda. Ako je reperfuziona terapija primarna PCI, cilj treba da bude (od prvog medicinskog kontakta do prolaska vrha katetera u lumen arterije) <90 minuta (i u visokorizičnim slučajevima velikih anteriornih infarkta sa ranom prezentacijom, dva sata od početka simptoma, trebalo bi da bude <60 minuta). Ukoliko je reperfuziona terapija fibrinoliza, cilj je umanjiti ovo vreme (od prvog medicinskog kontakta do igle) na manje od 30 minuta.
- U bolnicama koje rade PCI cilj treba da bude da od „vrata do balona” prođe manje od 60 minuta, tj. od prezentacije do primarne PCI koja se definiše kao prolazak žice u infarktenu arteriju. Ovo kašnjenje oslikava organizaciju i performanse PCI centra.
- Iz perspektive pacijenta, kašnjenje između početka simptoma i reperfuzione terapije (bilo fibrinolitičke bilo PCI) najznačajnije je, s obzirom da se to reflektuje na ukupno ishemijsko vreme, te ga treba smanjiti što je više moguće.

3.4.2. Služba hitne medicinske pomoći (SHP)

Služba hitne medicinske pomoći sa lako pamtljivim i dobro izreklamiranim (poznatim) jedinstvenim telefonskim brojem je značajna u cilju izbegavanja kašnjenja transporta. Idealna, ali dosadna samo u par zemalja, jeste telekomunikaciona konsultacija između urgentne medicine i kardiološkog centra. Zato su dobro obučena ekipa službe hitne medicinske pomoći i protokoli za STEMI, koji treba da su dostupni i aktuelni, veoma bitni. Iako korišćenje sistema urgentne medicine umanjuje kašnjenje i predstavlja najbolji način inicijalnog lečenja bolesnika sa suspektinim STEMI-jem, ovaj sistem je nerazvijen u mnogim državama i ne često pacijenti sami dolaze u odeljenja hitne službe. Služba hitne pomoći ima bitan značaj u tretiranju akutnog infarkta miokarda i ne treba da bude samo transport pacijenta već i mesto inicijalne dijagnoze, trijaže i lečenja. Prehospitalna dijagnoza, trijaža i inicijalno lečenje u Hitnoj pomoći se pokazalo povezano sa češćom upotrebom reperfuzione terapije, umanjnjem kašnjenja i boljim kliničkim ishodom. Takođe, transport bolesnika kolima sa ekipom urgentne medicine omogućava dijagnozu i lečenje srčanog zastoja. Kvalitet lečenja zavisi od obuke zaposlenih. Svi zaposleni bi trebalo da su obučeni da prepoznaju simptome akutnog infarkta miokarda, da ordiniraju kisonik, umanje bol i da pruže osnovnu pomoć (Tabela 8). Sva kola hitne pomoći trebalo bi da budu opremljena EKG aparatima, defibrilatorima i bar jednom obučenom osobom za naprednu životnu potporu. Postoje dokazi da dobro obučeno paramedicinsko osoblje može efikasno da identifikuje AIM i pruži pravovremenu reperfuziju, a da ekipe SHP sa prisutnim doktorom, koje su dostupne samo u nekim zemljama, nisu neophodne za efikasno prehospitalno tretiranje AIM. Paramedicinsko osoblje obučeno da ordinira trombolitičku terapiju čini to sigurno i efikasno. S obzirom da je prehospitalna trombolitička terapija značajna opcija kod pacijenata sa ranim početkom simptoma, pogotovo ako je vreme transporta produženo,^{40,44,45} obuka paramedicinskog osoblja za ovu vrstu terapije je preporučljiva čak i u eri primarne PCI. U nekim mestima vazdušni transport još više smanjuje kašnjenja i poboljšava ishod. Osoblje kola hitnih pomoći treba da slika EKG radi postavljanja dijagnoze i da ga ili tumači ili da ga pošalje na interpretaciju iskusnom osoblju koronarne jedinice. Slikanje, interpretacija i nekad teletransmisija EKG-a pre prijema u bolnicu umnogome ubrzava bolničko lečenje i povećava verovatnoću pravovremene reperfuzione terapije.

3.4.3. Umrežavanje

Optimalna terapija za STEMI bi trebalo da se zasniva na umreženju bolnica sa različitim stepenom tehnologije i efikasne službe hitne pomoći. Cilj ovog umreženja je pružanje optimalnog lečenja uz minimiziranje kašnjenja radi poboljšanja ishoda bolesti. Da bi se takva mreža ostvarila kardiolozi bi trebalo da aktivno sarađuju sa svima u sistemu hitne službe naročito doktorima hitne pomoći. Glavne osobine takve mreže su:

- jasno definisane geografske zone odgovornosti;
- zajednički protokoli bazirani na stratifikaciji rizika i transport obučanim paramedicinskim osobljem u

adekvatno opremljenim kolima hitne pomoći ili helikopterima;

- prehospitalna trijaža pacijenata sa STEMI-jem u adekvatne institucije zaobilaziće nePCI bolnice kada god primarna PCI može biti primenjena u okviru preporučenih vremenskih ograničenja;
- po prijemu u odgovarajuću bolnicu pacijent treba odmah da se odvede u salu za koronarografiju zaobilazeći odeljenje;
- pacijenti dovedeni u nePCI centre koji čekaju transport u PCI centar moraju biti odgovarajuće zbrinuti i monitorisani od strane obučenog osoblja;
- ukoliko osoblje hitne pomoći nije postavilo dijagnozu STEMI-ja i pacijent biva doveden u nePCI bolnicu, kola hitne pomoći treba da sačekaju postavljanje dijagnoze i, ukoliko je STEMI potvrđen, treba pacijenta da prevezu u PCI centar.

Da bi se povećalo iskustvo osoblja u centrima sa primarnom PCI, ove procedure bi trebalo da se rade 24h, sedam dana u nedelji (24/7) za sve pacijente sa STEMI-jem. Druge ne baš idealne mogućnost su sedmične ili dnevne rotacije centara sa primarnom PCI ili postojanje više tih centara u jednom regionu. Bolnice koje ne mogu da omoguće 24/7 primarnu PCI treba da budu u mogućnosti za primarnu PCI kod pacijenata koju su razvili STEMI tokom hospitalizacije. Ove bolnice ne treba ohrabrivati za započinjanje primarne PCI koja je ograničena radnim vremenom jer to stvara zabunu operatera hitne pomoći i ne može se postići odgovarajuće vreme „od vrata do igle” i kvalitet intervencije pravih 24/7 primarnih PCI centara. U evropskim zemljama obuhvaćenost umreženih sistema koji pružaju primarnu PCI većini svoje populacije je 0,3/1000000 stanovnika. U centrima koji su zaduženi za manji broj stanovnika iskustvo nije optimalno zbog nedovoljnog broja pacijenata sa STEMI-jem. Ipak, optimalan broj stanovništva nije definisan. Takvi centri, gde očekivano vreme prevoza do primarnog PCI centra čini nemogućim da se ne prekorači maksimalno dozvoljeno kašnjenje koje se nalazi u preporukama (pogledati 3.4.6), trebalo bi da razviju sistem brze trombolitičke terapije, po mogućstvu u kolima hitne pomoći uz što je pre mogući transport u PCI centar.

Takve mreže umanjuju kašnjenje sa terapijom i povećavaju procenat pacijenata kojima je ordinirana reperfuziona terapija. U svakoj mreži kvalitet usluge, vreme kašnjenja i ishod bolesti treba meriti i upoređivati u regularnim vremenskim intervalima da bi se primenile adekvatne mere za poboljšanje. U velikoj studiji u SAD nekoliko strategija je dovelo do skraćenja kašnjenja kao npr. mogućnost aktivacije sale za kateterizaciju telefonskim pozivom dok je pacijent na putu za bolnicu uz očekivano vreme dolaska osoblja u salu za kateterizaciju u okviru 20 minuta od poziva, uz pripravnog kardiologa kao i pravovremenu razmenu podataka između sale za kateterizaciju i koronarne jedinice. Najefikasnija strategija za povećanje procenta pacijenata koji primaju efikasnu reperfuzionu terapiju i umanjuju kašnjenje do primarne PCI razlikuju se od države do države. Da bi se rešio problem dostupnosti primarne PCI i efikasne primene mreže zdravstvenih sistema širom Evrope,⁶ radna grupa ESC za lečenje akutnih kardioloških stanja, Evropsko udruženje perkutanih kardiovaskularnih intervencija

(EAPCI) i EuroPCR su se udružili u inicijativu „Stent for life” kako bi unapredili pristup pravovremenoj efikasnoj primarnoj PCI kroz programe prilagođene svakom specifičnom nacionalnom zdravstvenom sistemu.⁵¹ Iskustvo stečeno kroz ovu inicijativu sakupljeno iz raznih evropskih zdravstvenih sistema se objavljuje se redovno i omogućava savete i izvore znanja za povećanje i poboljšanje primene primarne PCI (www.stentforlife.com).⁵²

3.4.4. Doktori opšte prakse

U nekim zemljama doktori opšte prakse imaju važnu ulogu u ranom lečenju akutnog infarkta miokarda i često su prvi koje pacijent zove po pojavi simptoma. Ukoliko lekari opšte prakse odreaguju brzo, to može biti veoma pozitivno za pacijenta, jer ga obično veoma dobro poznaju i mogu da slikaju i protumače njegov EKG. Njihov prvi zadatak posle dijagnoze postavljene na osnovu EKG-a je da obaveste SHP. Pored ovoga oni su takođe u mogućnosti da ordiniraju opioide i antitrombocitne lekove (uključujući i fibrinolitičke ukoliko je to u strateškom protokolu), a po potrebi mogu i da defibrilišu pacijenta. U većini slučajeva konsultacija lekara opšte prakse, umesto direktnog poziva SHP, povećava prehospitalno kašnjenje. Stoga javnost treba biti edukovana da zove SHP umesto da se javlja lekaru opšte prakse kada god simptomi ukazuju na mogući akutni infarkt miokarda.

3.4.5. Prijemne procedure

Obrada pacijenta po prijemu u bolnicu mora biti izuzetno brza, naročito postavljanje dijagnoze i ordiniranje fibrinolitičke terapije ili primarna PCI ukoliko je to indikovano. Kandidati za primarnu PCI bi trebalo da budu primljeni direktno u salu za kateterizaciju ne gubeći vreme na odeljenju, dok kandidati za fibrinolizu moraju biti tretirani u prebolničkim uslovima, u hitnoj službi ili koronarnoj jedinici.^{53,54}

3.4.6. Logistika

U optimalnim uslovima (Slika 2) pacijent zove centralni broj sistema urgentne medicine po pojavi bola u grudima. Tada se šalje potpuno opremljeno vozilo sa osobljem obučenim da slika i tumači dvanaestokanalni EKG. Ako se na EKG registruje ST elevacija ili novi LBBB najbliža PCI bolnica se obaveštava o očekivanom vremenu dolaska pacijenta. Tokom prevoza sala za kateterizaciju se priprema, okuplja osoblje i ukoliko je to neophodno pacijent se direktno prevozi u salu za kateterizaciju (zaobilazeći odeljenja hitne službe i koronarnu jedinicu). Ukoliko je dijagnostički EKG slikan negde drugde (ne PCI bolnici, ordinaciji opšte prakse, itd) služba urgentne medicine se poziva radi prevoza pacijenta i primenjuje se gore navedeni sistem. Ovaj scenario se najbolje postiže u regionalnoj mreži sa jednim većim PCI centrom okružen sa nekoliko PCI bolnica i jednim sistemom službe urgentne medicine. Takve regionalne mreže moraju imati jasno definisane i usklađene protokole za pacijente sa STEMI-jem.

Tabela 8. Logistika prehospitalne nege

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Osoblje ambulantnih kola mora biti edukovano i opremljeno da prepozna STEMI, (korišćenjem EKG-a i telemetrije ukoliko je potrebno), kao i da ordinira inicijalnu terapiju, uključujući trombolizu	I	B	43
Prehospitalno zbrinjavanje pacijenta sa STEMI-jem mora biti bazirano na regionalnoj mreži koja je dizajnirana da obezbedi brzu i efikasnu reperfuziju, trudeći se da obezbedi primarnu PCI što većem broju bolesnika	I	B	47
Centri sa primarnom PCI moraju obezbediti svoje usluge 24/7 i da budu u mogućnosti da započnu primarnu PCI što je pre moguće, ali uvek u okviru od 60 minuta od poziva	I	B	6, 52, 55
U svim bolnicama i službama urgentne medicine koje učestvuju u zbrinjavanju bolesnika sa STEMI-jem, moraju snimati i registrovati kašnjenja i truditi se da postignu i održavaju sledeće ciljeve: • od prvog medicinskog kontakta do EKGa manje od 10 minuta; • od prvog medicinskog kontakta do reperfuzione terapije; • za fibrinolizu manje od 30 minuta; • za primarnog PCI manje od 90 minuta (manje od 60 ako se pacijent javio unutar 120 minuta od početka simptoma, ili ako se javio direktno u PCI centar).	I	B	56, 57
Sve urgentne ambulante urgentne medicine i koronarne jedinice moraju imati najnoviji protokol za lečenje STEMI-ja koji mora da bude prilagođen i da se koristi u svim centrima koji su međusobno povezani	I	C	
Pacijenti koji se javljaju u nePCI centar i koji čekaju transport za primarnu ili spašavajuću PCI moraju biti adekvatno monitorisani	I	C	
Pacijenti koji se transportuju u PCI centar, radi primarne PCI, treba direktno transportovati u salu za kateterizaciju.	Ila	B	41, 50, 58

EKG = elektrokardiogram; PCI = perkutana koronarna intervencija; STEMI = infarkt sa ST elevacijom

a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

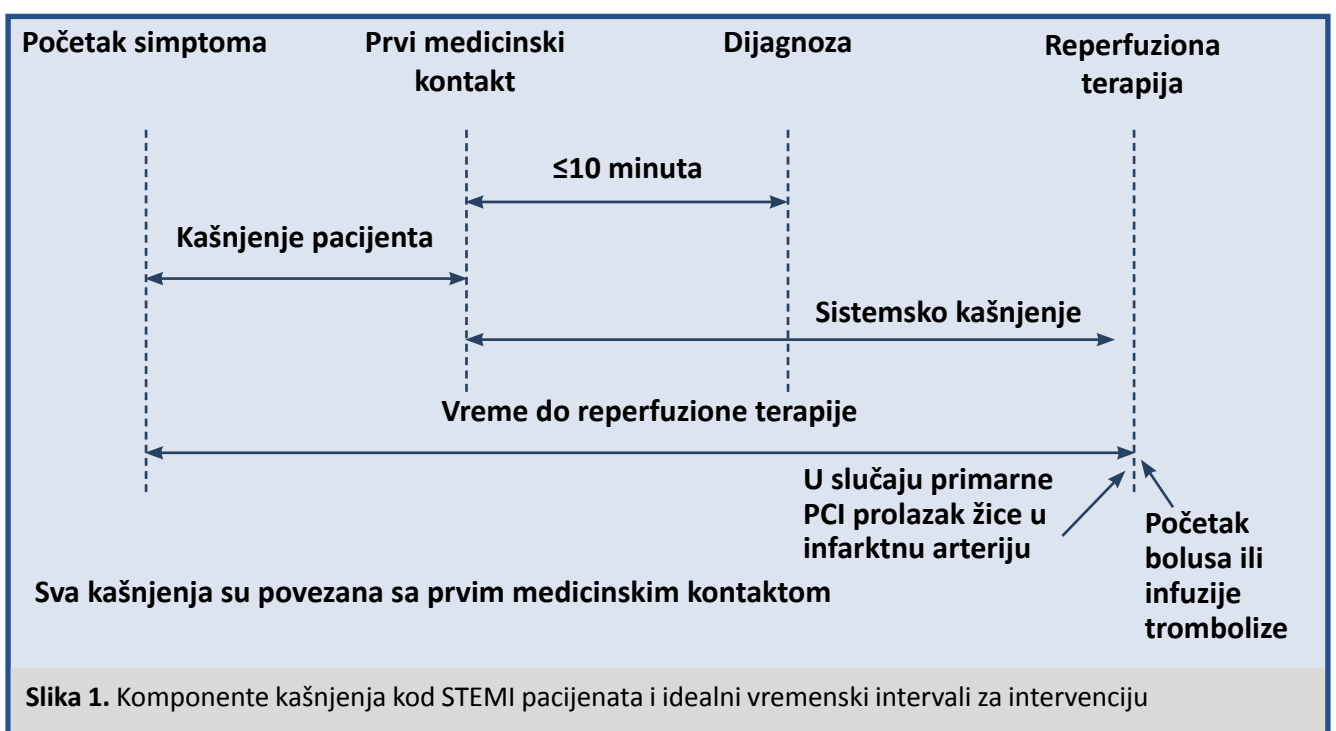
3.5. Reperfuziona terapija

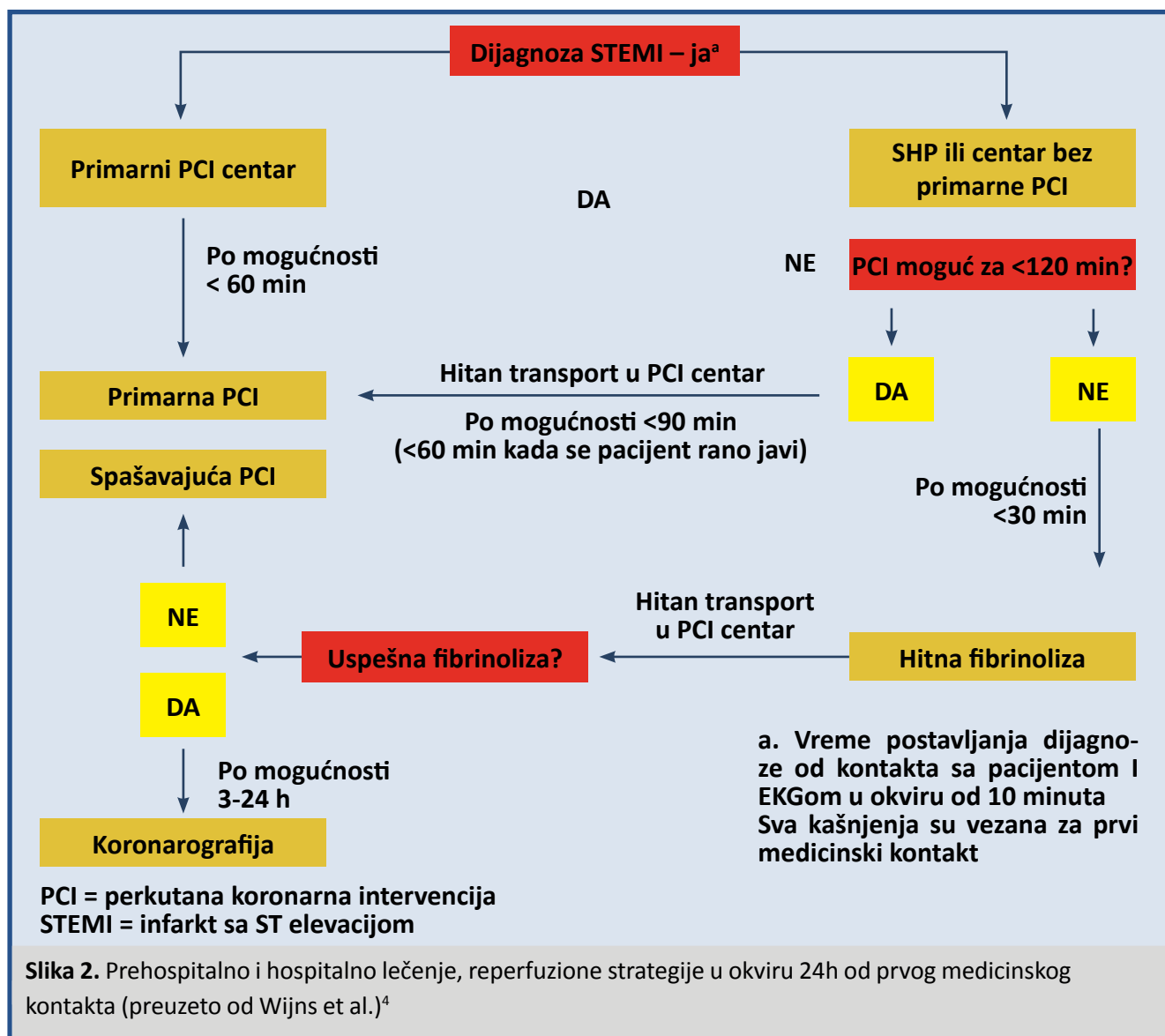
3.5.1. Uspostavljanje koronarnog protoka i reperfuzije miokarda

Kod pacijenta sa kliničkom slikom STEMI-ja u okviru 12 sati od početka simptoma sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim BLG, ranu mehaničku (PCI) ili farmakološku reperfuziju treba što pre sprovesti (Tabela 9).

Opšte je prihvaćeno da se reperfuziona terapija primenjuje i ukoliko postoje klinički i/ili EKG znaci prisutne ishemije miokarda, čak i ako su simptomi počeli pre više od 12 sati zato što je tačan početak simptoma često nejasno određen, ili kada se bol i promene na EKG-u održavaju.⁵⁹

Ne postoji konsenzus oko toga da li je PCI takođe korisna kod pacijenata koji se javljaju više od 12 sati od početka pojave simptoma, a kod kojih nije prisutan klinički ili EKG dokaz ishemije. Kod takvih asimptomatskih pacijenata





ta mala (n=347) randomizirana studija je pokazala očuvanja tkiva miokarda i bolje četvorogodišnje preživljavanje kod primene primarne PCI u odnosu na primenu konzervativne terapije, kod pacijenata bez perzistentih simptoma 12–48h od početka simptoma.^{60,61} Kod stabilnih pacijenata sa okludiranom arterijom velika (n=2166) studija „occluded artery trial OAT” nije pokazala kliničku korist od rutinske koronarne intervencije uz medikamentnu terapiju^{62,63} u odnosu na samu medikamentnu terapiju kada je okluzija identifikovana 3–28 dana posle akutnog infarkta miokarda.⁶⁴ Metaanaliza studija koja je ispitivala da li je kasna rekanalizacija okludirane arterije korisna, pokazala je rezultate iste kao OAT.⁵¹

3.5.2. Izbor strategije za reperfuziju

Primarna PCI se definiše kao hitna perkutana koronarna intervencija kod pacijenata sa STEMI-jem koji nisu prethodno dobili fibrinolitičku terapiju, to je lečenje izbora kod pacijenata sa STEMI-jem koje iskusni tim trebalo da brzo da izvede bez obzira da li se pacijent prvo javio u PCI centar (Slika 1). Ukoliko je prvi medicinski kontakt pacijenta sa službom urgentne medicine ili sa nePCI centrom, treba ga

hitno transportovati u PCI centar. Iskusan tim čine ne samo interventni kardiolozi već i ostalo osoblje koje mora biti dobro obučeno. To znači da samo one bolnice koje imaju program interventne kardiologije dostupan 24/7 treba da rade primarnu PCI kao rutinski oblik lečenja. Zabeležen je niži mortalitet kod pacijenata kojima je učinjena primarna PCI u centrima u kojima se izvodi veliki broj ovih procedura. Primarna PCI je efikasna u uspostavljanju i očuvanju protoka kroz koronarnu arteriju i nema toliki rizik od krvarenja kao fibrinoliza. Randomizovane kliničke studije su poredile hospitalno ordiniranje fibrinolize i primarnu PCI i dokazale su više puta da je primarna PCI superiornija u odnosu na hospitalnu fibrinolizu.⁶⁸⁻⁷¹ (U ovim studijama nije bilo rutinskog praćenja spašavajuće PCI ili angiografije). U koliko primarna PCI nije izvodljiva u okviru 120 min. od prvog medicinskog kontakta iskusnog tima, treba razmotriti fibrinolitičku terapiju pogotovo u prehospitalnim uslovima (npr u kolima HP)^{45,72,73} i u okviru 120 min od početka simptoma (Slika 2).^{40,74} Nakon toga treba razmotriti spašavajuću PCI ili rutinsku koronarografiju.

I randomizovane studije i registri su pokazali da je odlaganje primarne PCI u korelaciji sa lošijom kliničkim ishodom. Vremenska kašnjenja su definisana u delu

Tabela 9. Preporuke za reperfuzionu terapiju

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Reperfuziona terapija indikovana kod svih pacijenata kojima su simptomi počeli <12 sati, sa perzistentnom ST elevacijom ili novonastalim LBBB	I	A	65, 66
Reperfuziona terapija (po mogućnosti primarna PCI) je indikovana kada postoje dokazi o i dalje prisutnoj ishemiji, čak i kada su simptomi počeli pre >12 sati ili ako se bol i EKG promene održavaju	I	C	67
Reperfuzionu terapiju, sa primarnom PCI, treba razmotriti kod svih stabilnih pacijenata koji su se javili 12–24 sati od početka simptoma	IIb	B	60, 61
Rutinska PCI okludirane arterije >24 h od početka simptoma, bez ishemije (bez obzira da li je fibrinoliza data ili ne), nije preporučljiva	III	A	62, 64

EKG = elektrokardiogram; i.v. = intravenski; LBBB = blok leve grane; PCI = perkutana koronarna intervencija;
a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca

3.4.1. Kašnjenje vezano za PCI je u teoriji razlika između vremena od prvog medicinskog kontakta do balona i vremena od prvog medicinskog kontakta do fibrinolitičke terapije (door to balloon minus door to needle). Do koje mere kašnjenje vezano za PCI (PCI kašnjenje) umanjuje prednost PCI-ja nad fibrinolizom tema je mnogih razmatranja i debata. S obzirom na to da se nijedna specijalno dizajnirana studija se ne bavi ovim pitanjem, potrebno je sa rezervom tumačiti rezultate post hoc analiza. Iz randomizovanih studija izračunato je da PCI kašnjenje koje umanjuje benefit mehaničke intervencije varira između 60 i 110min. U drugoj analizi ove studije prednost primarne PCI nad fibrinolitičkom terapijom se ostvaruje čak kada je i PCI kašnjenje do 120 min.⁶⁶ U 192 509 pacijenata uključenih u Nacinolani registar akutnog infarkta miokarda u SAD (NRMI) od 2–4 registra,⁴¹ gde se poredi mortalitet ove dve vrste reperfuzije, izračunato je da je srednje vreme PCI kašnjenja 114 min. Ova studija je takođe pokazala da ovo kašnjenje u mnogome zavisi od godina pacijenta, trajanja simptoma i lokalizacije infarkta miokarda: manje od 60 min kod pacijenata sa prednjim infarkt miokarda koji imaju manje od 65 godina i koji se jave manje od dva sata od početka simptoma; do skoro 3 sata za infarkte koji nisu anteriorne lokalizacije kod pacijenata satrijih od 65 godina koji se javljaju dva i više sata od početka simptoma. Iako su svi rezultati dobijeni post hoc analizom registra i prijavljeno vreme kašnjenja nije uvek pouzdano, ova studija sugerise da individualni a ne ujednačeni pristup kod izbora optimalne reperfuzione terapije je mnogo bolje rešenje kada PCI ne može biti urađena u optimalnom vremenu. Uzimajući u obzir studije i registar, koji su gore navedeni, cilj kvalitetnog pristupa je da se primarna PCI (prolazak žice) izvede do 90 min nakon prvog medicinskog kontakta u svim slučajevima. Kod pacijenata koji se javljaju rano od pojave simptoma i kod kojih je velika zona miokarda zahvaćena ovo kašnjenje mora biti kraće (<60 min). Kod pacijenata dospelih direktno u PCI centar cilj je da se primarna PCI uradi do 60 min od prvog medicinskog kontakta. Iako nijedna specifična studija nije urađena makimalno vreme kašnjenja koje se postavlja kao cilj je 90 min posle prvog medicinskog kontakta. Treba znati da su kašnjenja do primarne PCI indikatori kvaliteta i ne treba ih mešati sa maksimalnim PCI kašnjenjem od 120 min, koje je korisno u odabiru terapije u smislu primarne PCI ili hitne trombolize (Tabela 10).

Tabela 10. Sažetak važnih kašnjenja i cilj u lečenju akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

Kašnjenja	Cilj
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do EKG-a i dijagnoze	≤10 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do fibrinolize (PMK do igle)	≤30 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do PCI u PCI centru („od vrata do balona“)	≤60 min
Poželjno vreme od prvog medicinskog kontakta do primarne PCI	≤90 min (≤60 min ako se bolesnik rano javi i sa velikom zahvaćenom zonom)
Prihvatljivo vreme za primarnu PCI nad fibrinolizom	≤120 min (≤90 min ako se bolesnik rano javi i sa velikom zahvaćenom zonom) ukoliko se ovo ne može postići razmotriti fibrinolizu
Poželjno vreme od uspešne fibrinolize do koronarografije	3 – 24 h

PCI = perkutana koronarna intervencija;
PMK = prvi medicinski kontakt

3.5.3. Primarna perkutana koronarna intervencija

3.5.3.1. Proceduralni aspekti primarne perkutane koronarne intervencije (Tabela 11)

Oko 50% pacijenata sa STEMI infarkt (infarct miokarda sa ST elevacijom) ima značajnu višesudovnu bolest. U toku inicijalne intervencije treba da bude tretirana jedino arterija odgovorna za infarkt. Trenutno ne postoje dokazi koji opravdavaju hitnu intervenciju lezija na koronarnim krvnim sudovima, koji nisu povezani sa infarkt.^{75,76} Izuzetak kada je PCI procedura opravdana na više koronarnih krvnih sudova, je kod pacijenata u kardiogenom šoku sa više značajnih stenoza (≥ 90 % dijametra) ili vrlo nestabilnih lezija (angiografski znaci nestabilne lezije) i u koliko perzistira ishemija i nakon PCI procedure na krvnom sudu na kom se pretpostavilo da postoji „culprit“ lezija (lezija odgovorna za infarkt). Ipak, pacijenti koji imaju višesudovnu bolest i kardiogeni šok „non culprit“ lezije koje nemaju

značajno suženje, ne treba rutinski tretirati stentom.⁷⁷ Vidi deo 3.5.4.9.

Zbog potrebe za veoma potentnom antikoagulantnom i antitrombotičnom terapijom krvarenje je češće kada se PCI vrši tokom AKS (posebno STEMI) u poređenju sa krvarenjem koje se javlja kod elektivnih procedura. Korišćenje lekova sa veoma potentnim antikoagulantnim efektom često je praćeno povećanim rizikom od krvarenja, što se naročito odnosi na arterijsko mesto punkcije. Pristup preko radijalne arterije pokazao je smanjenje incidence krvarenja, posebno u AKS; u Radial vs. femoral access for coronary intervention (RIVAL) studija pokazala je da korišćenje radijalnog, pre nego femoralnog, pristupa smanjuje mortalitet u podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom.⁷⁸ Slični rezultati su dobijeni u RIFLE STEACS studiji.⁷⁹ Ipak RIVAL studija je pokazala da benefit od pristupa preko radijalne arterije zavisi od iskustva operatora (interventnog kardiologa), ukazujući da prednost radijalnog nad femoralnim pristupom zavisi (uslovljena je) od iskustva (veštine) samog operatora.

U primarnoj PCI proceduri stent sa oslobađanjem leka (DES) u poređenju sa metalnim stentom (BMS) smanjuje rizik od ponovne revaskularizacije ciljnog krvnog suda.⁸⁰ Postojala je zabrinutost od povećenog rizika od kasne tromboze stenta i reinfarkta kod pacijenata sa DES u odnosu na pacijente sa BMS.⁸⁰ Međutim, upotreba DES nije bila udružena sa povećanim rizikom od smrti, infarkta miokarda, ili tromboze stenza u dugoričnom praćenju.⁸² Problem sa rutinskom upotrebom DES je u tome što je često teško pouzdano utvrditi sposobnost pacijenta da redovno uzima, ili toleriše dugotrajnu upotrebu dvojne antitrombotične terapije (DAPT). U toku nje studija prati da li će nova generacija DES poboljšati kliničke ishode – u poređenju sa starijom generacijom DES ili BMS.

U jednom centru sprovedena je randomizovana studija (The Thrombus Aspiration during Percutaneous coro-

nary intervention in Acute myocardial infarction – TAPSE)⁸³ koja je pokazala poboljšanje indeksa miokardijalne reperfuzije (rezolucija ST segmenta i) pri rutinskoj manualnoj aspiraciji tromba pre balon dilatacije ili implantacije stenta u koronarnu arteriju. Jednogodišnje praćenje pokazalo je redukciju mortaliteta sa tromboaspiracijom kao sekundarni „endpoint“⁸⁴ Metaanaliza TAPAS studije i nekoliko manjih studija pokazale su (dobili su) slične rezultate.⁸⁵ Nije pokazano da embolektomija, kao i korišćenje uređaja za protekciju obezbeđuju sličnu korist (daju slične rezultate). Međutim razlika u kliničkom značaju između različitih modela još uvek je nejasna.⁸⁶ U nedavno objavljenoj (Intracoronary abciximab infusion and aspiration thrombectomy in patient undergoing percutaneous coronary intervention for Anterior ST segment elevation Myocardial Infarction (INFUSE – AIM) randomizovanoj studiji aspiracija tromba nije uticala na veličinu infarkta.⁸⁷ Nekoliko velikih randomizovanih studija pokrenute su sa idejom da potvrde rezultate TAPAS studije.^{88,89}

Operator (interventni kardiolog) koji izvodi primarnu PCI proceduru u akutnom STEMI infarktu treba da bude svestan koliko je važno da se izabere stent odgovarajuće veličine. Kod većine pacijenata sa STEMI infarktom registruje se određen stepen spazma koronarnog krvnog suda, pa se preporučuje intrakoronarno davanje nitrata pre izbora veličine stenta. Prisustvo tromba može da uslovi izbor stenta neadekvatne veličine, što je čest razlog restenoze ili tromboze stenta u svakodnevnoj praksi.

Preliminarne kliničke studije su ispitivale značaj pre- i postkondicioniranog miokarda za poboljšanje oporavka srčanog mišića. Mala randomizovana studija ispitivala je značaj udaljenog kondicioniranja koristeći periodičnu ishemiju ruke, napumpavanjem i ispuštanjem manžetne za krvni pritisak u četiri ciklusa od po 5 minuta.⁹⁰ Ispitivanje je bilo udruženo sa merenjem markera miokardnog oporavka perfuzionim imidžing tehnikama za 30 dana. Nije poznato da li je postojao klinički benefit.

Tabela 11 Primarna PCI: indikacije i proceduralni aspekti

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikacije za primarnu PCI			
Primarna PCI je preporučena reperfuziona terapija, ako je izvodi iskusan tim 120 min. od FMC	I	A	69,99
Primarna PCI indikovana je kod pacijenata sa značajnom akutnom srčanom slabošću, kardiogenim šokom, izuzev ako je očekivano kašnjenje udruženo sa PCI i ako se bolesnik javio neposredno nakon početka tegoba.	I	B	100
Proceduralni aspekti primarne PCI			
U primarnoj PCI preporučena je implantacija stenta (pre nego samo balon dilatacija)	I	A	101,102
Primarna PCI treba da bude ograničena na krvni sud odgovoran za akutni infarkt miokarda, sa izuzetkom kardiogenog šoka i perzistentne ishemije nakon PCI pretpostavljene culprit lezije	IIa	B	75, 103 105
Radikalni pristup ima prednost nad femoralnim ukoliko ga obavlja operator sa prethodnim iskustvom u tom pristupu	IIa	B	78,79
Ukoliko ne postoji kontraindikacija za DAPT(indikacije za oralnu antikoagulantnu terapiju, procena rizika od krvarenja), DES ima prioritet nad BMS	IIa	A	80,82 106,107
Rutinska aspiracija tromba treba da se razmotri	IIa	B	83-85
Rutinska upotreba uređaja za protekciju nije preporučena	III	C	86, 108
Rutinska upotreba IABP (kod pacijenata koji nisu u kardiogenom šoku) nije preporučena	III	A	97,98

BMS – metalni stent; DAPT = dvojna antitrombotična terapija; DES = stent sa oslobađanjem leka (obložen lekom); IABP = intra aorta balon pumpa; PCI= perkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^creference

Uloga postkondicionirano miokarda ispitivana je u malim studijama, koristeći ili ponavljaju balon kompresiju ili infuziju ciklosporina. Rezultati su oprečni.⁹¹⁻⁹⁵ Prema preliminarnim rezultatima nalaza i maloj veličini studije, potvrda o kliničkom benefitu pre i postkondicioniranog miokarda, u randomizovanoj studiji je opravdana, pre nego procedura bude preporučena u rutinskoj kliničkoj praksi.

The Conterpulsation to Reduce Infarct Size Pre-PCI-Acute Myocardial Infarction (CRISP AIM) studija nije pokazala da postoji prednost u rutinskom korišćenju intra aortne balon pumpe (IABP) kod pacijenata sa akutnim infarktom prednjeg zida bez kardiogenog šoka⁹⁷ i porast broja krvarenja, što je u skladu sa raspoloživim podacima o ulozi IABP kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda bez kardiogenog šoka.

3.5.3.2. Periproceduralna farmakoterapija (Tabela 12)

Pacijent koji se priprema za primarnu PCI proceduru treba da primi kombinaciju DAPT aspirin i blokatore ADP receptora što je pre moguće, pre angiografije i antikoagulantne terapije parenteralno. Nema studija koje su ocenjivale početak primene DAPT, primena pre hospitalizacije, više nego primena u bolnici, niti njihova ranija upotreba, primena u toku intervencije u sklopu STEMI infarkta, ali je u Evropi uobičajena klinička praksa udružena sa farmakokinetikom antitrombotičnih lekova. Poželjna je što ranija primena leka radi postizanja ranijeg efekta.

Poželjno je da aspirin bude dat oralno (150-300 mg), da se sažvaće, što obezbeđuje kompletnu inhibiciju TXA2 – zavisne agregacije trombocita, ali može biti dat i intravenski kod pacijenata koji ne mogu da gutaju. Malo je kliničkih podataka o optimalnoj intravenskoj dozi aspirina, ali farmakološki podaci ukazuju da manje doze od doze pri oralnoj primeni leka mogu da izostave inhibiciju prostaciklina, pa su preporučene bolus doze 80–150 mg kod intravenskog davanja aspirina.

Prioritetan blokator ADP receptora je prasugrel (60 mg per os udarna doza, 10 mg doza održavanja) ili ticagrelor (180 mg udarna doza, 90 mg doza održavanja bis in die (b.i.d)); ovi lekovi imaju brži početak delovanja, potentniji su i dokazano superiorniji od klopidogetrela, ishod je velikih studija.^{109,110} U Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON – TIMI 38) studiji prasugrel je redukovao više primarnih „endpoints“ (kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda, šlog) kod klopidogetrel-naive pacijenata podvrgnutih PCI, bilo primarnoj ili sekundarnoj PCI u STEMI ili umerenom ili visokorizičnom AKS bez elevacije ST segmenta (NSTE AKS) u slučaju kada je urađena koronarna angiografija.¹⁰⁹ U celoj kohortnoj grupi registrovan je značajan porast broja non CABG povezanih TIMI major krvarenja. U podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom koji su išli na primarnu ili odloženu PCI, benefit je bio jasan, bez značajnog porasta non CABG povezanog rizika od krvarenja.¹¹¹ Prasugrel je kontraindikovano kod pacijenta koji je prethodno imao šlog ili tranzitorni ishemijski atak (TIA). Njegovo korišćenje genetalno nije preporučeno kod pacijenata preko 75 godina starosti, kod pacijenata sa malom telesnom težinom (< 60 kg) jer nije

povezan sa kliničkim benefitom u ovoj podgrupi. Evropska oznaka (uputstvo) ukazuje da ako se lek koristi u ovoj grupi pacijenata udarna doza je slična, ali treba razmatrati redukovanu dozu održavanja od 5 mg. Ne postoje podaci o ishodu ove doze, ali postoje i drugi blokatori ADP receptora u ovoj grupi.¹¹² U PLATO studiji, tikagrelor je redukovao više primarnih endpointa (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, šlog) i kardiovaskularni mortalitet kod klopidogetrel-naive ili prethodno lečenih pacijenata sa STEMI (planirana ili primarna PCI) ili NSTE – AKS umerenog rizika.^{109,110} Iako prema PLATO studiji nije bilo značajne razlike u ukupnoj stopi značajnog krvarenja između grupe pacijenata koji su uzimali klopidogetrel i koji su uzimali tikagrelor, PLATO i TIMI major krvarenja koja nisu bila povezana sa CABG hirurģijom bila povećana su u grupi bolesnika koji su uzimali tikagrelor. U podgrupi pacijenata sa STEMI infarktom benefit je bio jasan.¹¹³

Tikagrelor može da prouzrokuje tranzitornu dispneju na početku uzimanja terapije, što nije udruženo sa morfološkom i funkcionalnom abnormalnošću pluća i retko vodi do prekida uzimanja terapije.¹¹⁴ U PLATO studiji pacijenti sa dispnejom imali su korist od uzimanja tikagrelora u pogledu mortaliteta, kao i celokupna populacija uključena u studiju. Tikagrelor može takođe biti povezan sa pojavom asimptomatske bradikardije u prvoj nedelji terapije. Nijedan od potentnih lekova (prasugrel, tikagrelor) ne bi trebalo da se koristi kod pacijenata koji su ranije imali hemoragijski šlog, kao i kod pacijenata sa umereno teškim do teškim oboljenjem jetre. Kada ni jedan od ovih lekova nije dostupan (ili kada su kontraindikovani), treba dati klopidogetrel 600 mg per os.¹¹⁵ Ni u jednoj velikoj studiji nije poređeno dejstvo klopidogetrela sa placebom, ali režim davanja većih doza klopidogetrela (600 mg udarna doza / 150 mg doza održavanja) tokom prve nedelje terapije pokazalo je bolje rezultate u odnosu na režim davanja nižih doza 300mg/75 mg u grupi pacijenata koji su išli na PCI proceduru u OASIS 7 studiji, a dokazano je da upotreba visokih udarnih doza klopidogetrela postiže bržu inhibiciju ADP receptora. To je u skladu sa farmakokinetikom klopidogetrela, proleka koji ima kompleksan metabolički put pre nego što dostigne aktivnu formu leka, te ga je zbog toga neophodno davati u većoj dozi i što ranije moguće, kako bi bio primenljiv u hitnoj PCI proceduri. Štaviše, opservacionom studijom je pokazano da je prethodna primena viših doza klopidogetrela imala bolji rezultat u odnosu na laboratorijsku primenu (primenu u sali za kateterizaciju).^{116,117} Sve blokatore ADP receptora treba koristiti oprezno kod pacijenata sa visokim rizikom od krvarenja ili sa značajnom anemijom.

Izbor antikoagulantne terapije za primarnu PCI uključuje nefrakcionisani heparin (UFH), enoksaparin i bivalirudin. Upotreba fondaparina u primarnoj PCI bila je povezana sa mogućim štetnim dejstvom u OASIS 6 studiji i zbog toga se ne preporučuje.¹¹⁸ Ne postoji placebo kontrolisana studija koja je ispitivala upotrebu (UFH) u primarnoj PCI, ali postoji veliko prethodno terapijsko iskustvo sa ovim lekom. Doziranje treba da prati standardne preporuke za PCI (tj. inicijalni bolus 70–100 U/kg kada se ne planira primena GP IIb/IIIa inhibitora, ili 50–60 U/kg

kod primene GP IIb/IIIa). Ne postoje pouzdani podaci koji preporučuju korišćenje aktivnog vremena koagulacije u određivanju ili praćenju doze UFH, a ako se ta analiza koristi, ona ne treba da odlaže rekanalizaciju arterije odgovorne za infarkt. Enoksaparin (0,5 mg/kg s.c. ili i.v. primena) je preporučen iz nekoliko nerandomizovanih studija kao efikasniji u odnosu na UFH u primarnoj PCI. Njegovo dejstvo je upoređivano u randomizovanoj otvorenoj studiji (ATOLL). Smrtnost u okviru 30 dana, komplikacije miokardnog infarkta, neuspelost procedure, obilno krvarenje su značajno redukovani (17 % smanjenje, $p=0,063$). Ono što je važno, primena enoksaparina nije uzrokovala češća krvarenja u odnosu na UFH. Na osnovu ovih rezultata, kao i na osnovu iskustva sa enoksaparinom u drugim PCI¹⁰⁹⁻¹¹¹ procedurama, enoksaparin ima prednost u odnosu na UFH.

Jedna velika otvorena studija pokazala je prednost u primeni bivalirudina u odnosu na kombinaciju UFH + GP IIb/IIIa inhibitora,¹²³ na osnovu značajnog smanjenja krvarenja, udruženog sa inicijalnim porastom in-stent tromboze, što se gubi nakon 30 dana. Važno je reći da je u studiji postojalo smanjenje kako ukupnog, tako i kardiovaskularnog 30-dnevnog mortaliteta, što se održavalo tri godine.⁸² Veliki broj pacijenata u HORIZONS-AIM studiji randomizovano je dobilo UFH, a oko 10 % GP IIb/IIIa inhibitor. Ovo je značajno jer je tumačenje rezultata studije

pomalo nejasno zbog interakcije između prerandomizovane upotrebe UFH i upotrebe udarnih doza klopidogetela 600 mg i smanjenja rizika od tromboze stenta.¹²⁵

Nekoliko studija iz perioda pre rutinske primene DAPT, u kojima je uglavnom korišćen abciximab, su pokazale su kliničku korist od primene GP IIb/IIIa blokatora kao dodatak primarnoj PCI sa UFH.¹²⁶ FINESSE studija¹²⁷ je pokazala da rutinsko povećanje upotrebe abciximaba pre primene primarne PCI nije imalo kliničku korist, već je povećalo rizik od krvarenja u poređenju sa rutinskom primenom u sali za kateterizaciju, ukazujući da za pacijente koji se podvrgavaju primarnoj PCI, prethodna primena GP IIb/IIIa ne donosi značajnu korist, već samo štetu. Naknadne analize u okviru FINESSE studije pacijenata koji su se javili u prva 4h od pojave simptoma u bolnice bez PCI, a koji su zahtevali intervenciju (kod kojih je intervencija bila indikovana), ukazale su da bi oni mogli imati koristi od upotrebe abciximaba u pogledu preživljavanja.¹²⁸ Nedavno je (ON-TIME 2) studija¹²⁹ pokazala poboljšanje u markerima reperfuzije u korišćenju tirofiban prehospitalno pre primarne PCI procedure i u nastavku 18h nakon procedure. Na kraju, u velikoj HORIZONS-AIM studiji¹²⁴ nije pokazano da postoji jasan benefit, jasna korist od korišćenja kombinacije GP IIb/IIIa inhibitora + UFH u poređenju sa bivalirudinom (veliki broj pacijenata primao je UFH pre randomizacije), a

Tabela 12. Periproceduralna antitrombocitna terapija u primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Antitrombocitna terapija			
Preporuka je aspirin oralno ili i.v. (ukoliko pacijent ne može da guta)	I	B	133, 134
Preporučeni su blokatori ADP receptora kao dodatak aspirinu, Opcije su:	I	A	135, 136
-prasugrel u „clopidogrel-naive“ pacijenata, ako ne postoje podaci o prethodnom šlogu ili TIA, starost <75 god	I	B	109
– tikagrelor	I	B	110
– klopidogetel prioritet, ako su prasugrel ili tikagrelor ili nedostupni ili kontraindikovani	I	C	-
GP IIb/IIIa treba razmatrati kao rezervnu terapiju ako angigrafski podaci ukazuju na masivnu trombozu, usporen protok, no-reflow fenomen	IIa	C	-
Rutinska upotreba GP IIb/IIIa inhibitora kao dodatak u primarnoj PCI uz nefrakcionisani heparin, treba razmatrati ako ne postoje kontraindikacije	IIb	B	137-141
Povećana upotreba GP IIb/IIIa inhibitora treba da bude razmatrana kod visokorizičnih pacijenata	IIb	B	127,128 137,142
Vrste GP IIb/IIIa inhibitora su (sa LoE za svaki tip)			
– abciximab		A	137
– eptifibrat (dupli bolus)		B	138, 139
– tirofiban (sa visokim bolus dozama)		B	140, 141
Antikoagulantna terapija			
Intravenski antikoagulant treba da se koristi u primarnoj PCI	I	C	-
Bivalirudin (uz GP IIb/IIIa blokatore samo u posebnim „bailout“ situacijama) ima prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin i GP IIb/IIIa	I	C	124
Enoksaparin (sa ili bez rutinskom upotrebom GP IIb/IIIa blokatora ili bez nje) ima prednost u odnosu na nefrakcionisani heparin	IIb	B	122
Nefrakcionisani heparin, sa ili bez rutinskom upotrebom GP IIb/IIIa blokatora ili bez nje, treba da se koristi kod pacijenata koji nisu primili bivalirudin i enoksaparin	I	C	I
Fondaparinux nije preporučen u primarnoj PCI	III	B	118
Fibrinolitička terapija pre planirane PCI procedure nije preporučena	III	A	127,143

ADP = adenozin difosfat; GP = glikoprotein; i.v. intravenski; lab = sala za kateterizaciju; PCI = perkutana koronarna intervencija; TIA = transitorni ishemijski atak; UFH = nefrakcionisani heparin.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

BRAVE-3 studija nije pronašla dokaze o redukciji veličine infarkta, vezano za lečenje sa aciximabom u primarnoj PCI kod pacijenata koji su lečeni sa 600mg klopidozola.¹³⁰ Dakle, ne postoji definitivan odgovor u pogledu rutinske upotrebe GP IIb/IIIa inhibitora u primarnoj PCI u eri potentnih (moćnih) DAPT, posebno prasugrela i tikagrelora i značaj od povećanog korišćenja u sali za katekterizaciju je u najboljem slučaju nejasan. Korišćenje GP IIb/IIIa inhibitora kao spasavajuće terapije u angiografski dokazanoj velikoj trombozi usporen protok, no-reflow fenomena i drugim trombotskim komplikacijama opravdano je, mada o tome ne postoje randomizovane studije. Dakle, postojeći podaci ukazuju da, ako je bivalirudin izabran kao antikoagulant, ne postoji korist od rutinskog dodavanja GP IIb/IIIa inhibitora, a primena samog bivalirudina (sa privremenim, spasavajućim korišćenjem GP IIb/IIIa inhibitora) vodi ka smanjenju nivoa krvarenja i redukcije mortaliteta. Ako je UFH ili enoksaparin izabran za antikoagulantnu terapiju, primena rutinske terapije GP IIb/IIIa inhibitora zahteva raspravu.

Intrakoronarno (i.c.) pre nego intravensko davanje GP IIb/IIIa inhibitora ispitivano je u nekoliko manjih studija i udruženo je sa nekim benefitima.¹¹³ INFUSE-AIM studija⁸⁷ randomizacijom je uključila 452 pacijenta, koji su upućeni na PCI sa bivalirudinom i aciximabom i bez aciximaba. Intrakoronarno dat aciximab je redukovao veličinu infarkta u 30-dnevnom praćenju (evalucija rađena magnetnom rezonancom), ali nije poboljšao kontraktilnost miokarda, rezoluciju ST-segmenta, koronarni protok posle PCI, ili perfuziju miokarda. AIDA-4 randomizovana studija koja je uključila 2065 pacijenata (i.e. više nego sve prethodne studije) nije dokazala značajnu kliničku korist (ali ni štetu) u ovom načinu primene leka, u pogledu smrti, reinfarkta i srčane slabosti i pokazalo je graničnu redukciju sekundarnih uzroka srčane slabosti.¹³² Zato intravenski put davanja GP IIb/IIIa inhibitora ostaje standardni put davanja, dok intrakoronarni put davanja može da se razmatra.

Rutinska primena antikoagulantne terapije nakon primarne PCI procedure nije indicirana, izuzev ako postoje posebne indikacije ili za primenu punih doza (npr. atrijalna fibrilacija, mehanička valvula, tromboza u levoj komori) ili primena profilaktičkih doza kao prevencija duboke venske tromboze kod pacijenata koji zahtevaju duže ležanje.

3.5.3.3. Prevencija i lečenje mikrovaskularne stenozе i no-reflow fenomena

Neadekvatna perfuzija miokarda nakon uspešnog mehaničkog otvaranja arterije odgovorne za infarkt miokarda često se naziva no-reflow fenomen. Dijagnoza no-reflow fenomena obično se postavlja kada se nakon procedure registruje TIMI protok manji od 3, ili u slučaju kada je TIMI protok 3, ali miokardni „blush“ nivo je 0-1, ili kada je rezolucija ST segmenta u okviru 4h od početka tegoba manja od 70 %. Druge neinvazivne procedure su: kontrastna ehokardiografija, PET, MRI.

Bilo je mnogo pokušaja lečenja no-reflow fenomena intrakoronarnim davanjem vazodilatatora, i.v. davanjem adenozina i abiciximaba, ali ne postoje krajnji dokazi da ova terapija utiče na klinički ishod. Takođe, iako je široko primenjena u kliničkoj praksi, ne postoje dokazi da manuelna aspiracija tromba redukuje distalnu embolizaciju.^{83-86,145}

3.5.4. Fibrinolitička terapija i ostale intervencije

3.5.4.1. Prednosti fibrinolitičke terapije

Fibrinolitička terapija je značajan oblik lečenja, posebno u situacijama (mestima) u kojima, u odgovarajućem vremenskom okviru, primarna PCI nije dostupna za pacijente sa STEMI infarktom. Korist od fibrinolitičke terapije kod bolesnika sa STEMI infarktom je značajna (jasno utvrđena)¹⁴⁶: u poređenju sa placebo grupom prevenirano je oko 30 ranih smrti na 1000 bolesnika koji su tretirani fibrinolitičkom terapijom unutar 6h od početka tegoba. Iako je populacioni benefit sličan, najveća korist se vidi kod pacijenata sa najvećim rizikom (najtežih pacijenata). Benefit je takođe registrovan i kod starijih: u podgrupi od 3300 pacijenata starijih od 75 godina kod kojih je registrovana ST elevacija ili blok grane, a fibrinolitičku terapiju su dobili 12h od početka tegoba, mortalitet je bio značajno redukovan.

3.5.4.2. Vreme do lečenja (terapije)

Analiza studije od preko 6000 pacijenata koji su randomizovani prema prehospitalnoj i intrahospitalnoj primeni trombolitičke terapije pokazala je značajnu redukciju mortaliteta (17%) u grupi prehospitalne trombolize.⁷² Metaanalize 22 studije pokazale su značajno veću redukciju mortaliteta kod pacijenata lečenih u prva 2h od početka tegoba, u odnosu na one koji su terapiju dobili kasnije. Ovi podaci potkrepljuju inicijativu prehospitalne trombolize kao reperfuzione terapije ukoliko je ona indicirana. Skorije post-hoc analize, nakoliko randomizovanih studija i podaci iz registara potvrdili su kliničku korist od prehospitalne trombolize.^{40,44,47,143} Većina ovih studija je dobila slične podatke onima u primarnoj PCI, pod uslovom da su rane angiografije i PCI procedure bile izvedene kod onih bolesnika kod kojih je intervencija bila neophodna (naročito kod onih kod kojih tromboliza nije uspela (nije dala očekivane rezultate). Međutim, nije rađena dovoljno velika randomizovana prospektivna studija koja bi odgovorila da li je prehospitalna tromboliza udružena sa sličnim ili boljim kliničkim ishodom u odnosu na primarnu PCI kod rano-prezentujućih bolesnika. U toku je STREAM studija koja se bavi ovim pitanjem.¹⁴⁸

3.5.4.3. Neželjena dejstva fibrinolitičke terapije

Fibrinolitička terapija udružena je sa malim, ali značajnim brojem cerebrovaskularnih komplikacija¹⁴⁶, a većina neželjenih događaja javlja se prvog dana nakon terapije. Ranije se javljaju uglavnom cerebralne hemoragije, a kasnije su češće ishemijske embolizacije. Starija životna dob, ženski pol, manja telesna težina, sistolna i dijastolna hipertenzija u toku davanja leka, značajni su prediktori intracerebralne hemoragije.¹⁴⁹ U poslednjoj studiji intrakranijalna krvarenja imalo je 0,9 % -1,0 % ukupne populacije.^{150,151} Velika nemoždana krvarenja (krvarenja koja zahtevaju transfuziju) registrovana su u 4–13 % bolesnika koji su dobili trombolizu.¹⁵⁰⁻¹⁵² Primena streptokinaze može biti udružena sa alergijom, ali ozbiljne alergijske reakcije su retke. Ponovno davanje streptokinaze treba izbegavati zbog antitela koja pogoršavaju njenu aktivnost, a postoji i rizik od alergijske reakcije.

3.5.4.4. Poređenje fibrinolitičkih preparata

U GUSTO studiji¹⁵³ poređen je tkivni aktivator plazminogena, primenjivan sa UFH, doza prilagođena prema

Tabela 13. Kontraindikacije za fibrinolitičku terapiju

Apsolutne kontraindikacije	
Prethodna intrakranijalna hemoragija ili šlog nepoznate etiologije u bilo koje vreme	
Ishemijski šlog u prethodnih 6 meseci	
Oštećenje centralnog nervnog sistema ili neoplazma ili atrioventrikularna fistula	
Skorija velika trauma, operacija, povreda glave (u prethodne tri nedelje)	
Gastrointestinalno krvarenje u prethodnih mesec dana	
Poznat poremećaj koagulacije (isključuje se menstrualno krvarenje)	
Disekcija aorte	
Nekompresibilne punkcije u prethodna 24h (npr. biopsija jetre, lumbalna punkcija)	
Relativne kontraindikacije	
TIA u prethodnih 6 meseci	
Oralna antikoagulantna terapija	
Trudnoća ili prva nedelja posle porođaja	
Uporna hipertenzija (sistolni pritisak > 180 mmHg ili dijasistolni >110 mmHg)	
Uznepredovala bolest jetre	
Infektivni endokarditis	
Aktivan peptički ulkus	
Prolongirana ili traumatska reanimacija	

Tabela 14. Fibrinolitička terapija

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Fibrinolitička terapija se preporučuje u okviru 12 sati od početka simptoma kod bolesnika koji nemaju kontraindikacije, ukoliko primarna PCI ne može da se uradi od strane iskusnog tima u okviru 120 min od PMK	I	A	1, 41
Kod bolesnika sa velikim infarktom i malim rizikom od krvarenja, a koji su se javili rano (<2h od početka simptoma), treba razmotriti primenu fibrinolize ukoliko je vreme od PMK do inflacije balona >90min	IIa	B	40,41,73
Ukoliko je moguće, započeti fibrinolizu prehospitalno	IIa	A	72,73,155
Preporučuje se primena fibrin specifičnog preparata (tenekteplaza, aplteplaza, reteplaza) u odnosu na fibrin nespecifične	I	B	150,153
Aspirin se mora se dati oralno ili i.v.	I	B	133
Indikovano je dati klopigrel uz aspirin	I	A	156,157
Anritrombinska koterapija uz fibrinolizu			
Antikoagulansi se preporučuju kod bolesnika sa STEMI koji su lečeni fibrinolizom do revaskularizacije (ukoliko se ona izvrši) ili tokom trajanja hospitalizacije, a do 8 dana. Antikoagulans može biti:	I	A	118,153 158-164
• enoksaparin i.v., nastavak s.c. (koristeći dole opisani režim) (prednost u odnosu UFH)	I	A	158-163
• UFH se daje u i.v. bolusu koji je korigovan prema telesnoj masi i u infuziji	I	C	153
Kod bolesnika lečenih streptokinazom, fondaparinux se daje u i.v. bolusu, uz nastavak s.c. doze 24h posle	IIa	B	118,164
Transport u PCI centar nakon fibrinolize			
Indikovano za sve bolesnike nakon fibrinolize	I	A	165-167 168-171
Intervencije nakon fibrinolize			
Spašavajuća (rescue) PCI je indikovana ako je fibrinoliza bila neuspešna (rezolucija ST segmenta <50%)	I	A	165,166
Hitna PCI je indikovana u slučaju ponovne ishemije ili ako postoji dokaz o reokluziji nakon inicijalno uspešne fibrinolize	I	B	165
Hitna angiografija sa mogućnošću revaskularizacije je indikovana kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom/šokom	I	A	167
Angiografija sa mogućnošću revaskularizacije (infarktne arterije) je indikovana nakon uspešne fibrinolize	I	A	168-171
Optimalno vreme za angiografiju za stabilne bolesnike nakon uspešne trombolize: 3–24h	IIa	A	172

aPTT = aktivisano arcijalno tromboplastinsko vreme; PMK = prvi medicinski kontakt; i.v. = intravenozno; s.c. = supkutano; UFH = nefrakcionisani heparin

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

vrednosti a PTT-a, a u odnosu na streptokinazu i zabeleženo je 10 smrtnih ishoda manje na 1000 lečenih bolesnika uz pojavu tri dodatna događaja od kojih je jedan rezidualni neurološki deficit. Ispitivano je nekoliko tipova tPA. Dupli bolus r-PA (reteplaze) nije pokazao prednost u odnosu na ubrzan protokol primene tPA izuzev lakše primene.¹⁵¹ Bolus tenekteplaze, prilagođen telesnoj masi, ekvivalent je ubrzanog davanja tPA, u 30-dnevnom mortalitetu je udružen sa značajno nižim nivoom necerebralnih krvarenja i ređom potrebom za transfuzijom krvi.¹⁵⁰ Primena trombolitičke terapije u bolusu je lakša za prehospitane uslove.

3.5.4.5. Kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije

Apsolutne i relativne kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije date su u tabeli 13. Uspešna reanimacija nije kontraindikacija za fibrinolitičku terapiju. Međutim kod ponavljanih reanimacija fibrinolitička terapija nije indikovana jer je manje efikasna, povećava rizik od krvarenja. Prolongirana reanimacija, kao i traumatski događaji u toku reanimacije povećavaju rizik od krvarenja i relativna je kontraindikacija za fibrinolitičku terapiju.¹⁵⁴

Fibrinolitička terapija je preporučena 12h od početka tegoba, ukoliko PCI procedura nije dostupna unutar 90 minuta od trenutka mogućeg davanja fibrinolize i unutar 120 minuta od FMC (videti poglavlje 3.4.6 i grafikon 1) i ukoliko ne postoje kontraindikacije (Tabela 14). Što se bolesnik kasnije javi od početka tegoba, (naročito kasnije od 6h) treba više razmatrati mogućnost primarne PCI (prednost u odnosu na fibrinolitičku terapiju) jer efekat i klinički benefit fibrinolitičke terapije opada sa vremenom.⁷⁴

Kada postoje uslovi, sa utreniranim medicinskim ili paramedicinskim osobljem koje je obučeno da na licu mesta analizira EKG ili ga šalje na uvid supervizoru, fibrinolitičku terapiju treba započeti prehospitalno. Cilj je otpočeti fibrinolitičku terapiju 30 minuta od FMC za pacijenta koji je prispeo u bolnicu, a realan cilj je otpočinjanje fibrinolitičke terapije 30 minuta od dolaska u bolnicu (vreme vrata-igla). Doze fibrinolitičkih preparata pokazane su u tabeli 15.

Tabela 15. Doze fibrinolitičkih preparata

	Incijalno lečenje	Posebne kontraindikacije
Sterptokinaza (SK)	1,5 miliona jedinica za 30-60 minuta i.v.	Prethodna SK ili anistreplaza
Alteplaza (tPA)	15 mg i.v. bolus 0,75mg/kg za 30 minuta (do 50mg), onda 0,5mg/kg za 60 minuta (do 35mg)	
Reteplaza (r-PA)	10 jedinica+10 jedinica i.v. bolus dati u razmaku od 30 minuta	
Tenekteplaza (TNK-tPA)	Jedan i.v. bolus 30 mg ukoliko je <60kg 35 mg ukoliko je 60 do <70kg 40 mg ukoliko je 70 do <80kg 45 mg ukoliko je 80 do <90kg 50 mg ukoliko je ≥90 kg	

i.v. = intravenozno

3.5.4.6. Dodatna antitrombocitna i antikoagulantna terapija

Doze antitrombocitnih i antitrombinskih koterapija date su u tabeli 16.

Ubedljiv dokaz o efikasnosti aspirina dodatnoj fibrinolitičkoj terapiji prikazan je u studiji Second International Study of Infarct Survival (ISIS-2) u kojoj je korist aspirina i streptokinaze bila aditivna.¹³³ Prva doza od 150–300 mg treba da se sažvaće ili da se da intravenski (mada je dozni opseg manji), a niža doza od 75–100 mg dnevno per os daje se nakon toga. U studiji Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28) klopidogetrel dodat uz aspirin redukovao je rizik za pojavu kardiovaskularnih događaja kod bolesnika ≤75 godina koji su lečeni fibrinolizom, a u studiji Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial infarction Trial (COMMIT) klopidogetrel je redukovao ukupni mortalitet kod ovih bolesnika.^{156,157} Prema tome, postoji dobar razlog za rutinsku primenu klopidogetrela uz aspirin kao dodatak fibrinolitičkoj terapiji. Prasugrel i tikagrelor nisu analizirani kao dodatak fibrinolizi i ne trebaju se davati.

Nejasna je uloga inhibitora GP IIb/IIIa receptora koji su dati uz ranu rutinsku PCI nakon trombolize. U studiji Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda (GRACIA-3)¹⁷³, 436 bolesnika sa STEMI koji su lečeni tenekteplazom, enoksaparinom i aspirinom randomizovani su u grupe koje primaju ili ne primaju tirofiban. Nije bilo dokaza da je primena tirofibana poboljšala epikardnu ili miokardnu perfuziju.

Parenteralna antikoagulanatna terapija široko se upotrebljavala u toku ili nakon fibrinolize i poželjno je davati je do revaskularizacije (ukoliko se ona izvrši). Inače, treba da se primenjuje najmanje 48h ili dok traje hospitalizacija, do 8 dana. Nađeno je da UFH poboljšava prohodnost koronarnih arterija nakon alteplaze, ali ne i nakon streptokinaze.^{174,175} Obavezno je pažljivo doziranje i praćenje terapije UFH; vrednost aPTT >70s povezana je sa većom verovatnoćom za pojavu krvarenja, reinfarkta i smrtnog ishoda. Uprkos povećanom riziku za pojavu velikih (major) krvarenja, u više skorašnjih studija neto klinička korist išla je u prilog enoksaparinu u odnosu na UFH: u studiji Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic 3 (ASSENT 3) (n=6095), enoksaparin davan u standardnoj dozi uz tenekteplazu, a najduže 7 dana, smanjio je rizik za intrahospitalnu pojavu reinfarkta ili intrahospitalnu pojavu refraktarne ishemije u poređenju sa UFH.¹⁵⁸ Ipak u ASSENT-3 PLUS studiji (n=1639),¹⁵⁹ prehospitana primena iste doze enoksaparina dovela je do značajnog povećanja intrakranijalnog krvarenja kod starijih bolesnika. U velikoj studiji Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment – Thrombolysis In Myocardial Infarction 25 (EXTRACT-TIMI 25) (n=20506) manja doza enoksaparina davana je bolesnicima >75 godina i onima sa poremećajem bubrežne funkcije (procenjen klirens kreatinina < 30 mL/min). Enoksaparin je bio povezan sa smanjenjem rizika za pojavu smrtnog ishoda i reinfarkta na 30 dana u poređenju sa UFH čije su doze bile korigovane prema telesnoj masi, ali po cenu značajnog povećanja necerebralnih krvare-

Tabela 16. Doze antitrombotične i antitrombinske terapije

Doze antitrombotične terapije	
Aspirin	Udarca doza 150–300 mg oralno ili 80–150 mg i.v. ukoliko nije moguće oralno uzimanje, potom doza održavanja 75–100 mg/dan
Klopidogrel	Udarca doza 600 mg oralno, potom doza održavanja od 75mg/dan
Prasugrel	Udarca doza 60 mg oralno, potom doza održavanja 10 mg/dan Kod bolesnika sa telesnom težinom <60kg, preporučuje se doza održavanja 5mg Kod bolesnika > 75 godina, prasugrel se generalno ne preporučuje, ali dozu od 5mg treba dati ukoliko se smatra neophodnom
Tikagrelor	Udarca od 180mg oralno, potom doza održavanja 90mg d.p.d.
Abciximab	Bolus 0,25 mg/kg i.v. i 0,125 µg/kg/min infuzija (maximum 10 µg/min) narednih 12 sati
Eptifibatid	Dvostruki bolus od 180 µg/kg i.v. (dati u intervalu od 10 minuta), potom infuzija 2,0 µg/kg/min u toku 18 sati
Tirofiban	25 µg/kg za 3 minuta i.v., potom infuzija održavanja 0,15 µg/kg/min u toku 18 sati
Uz fibrinolitičku terapiju	
Aspirin	Početna doza 150–500 mg oralno ili i.v. doza 250 mg ukoliko oralno davanje nije moguće
Klopidogrel	75 mg oralno dnevno
Bez reperfuzije terapije	
Aspirin	Početna doza 150-500 mg oralno
Klopidogrel	75 mg oralno dnevno
Doze antitrombinske terapije	
Uz primarnu PCI	
Nefrakcionisani heparin	70–100 jed./kg i.v. bolus kada se ne planira davanje blokatora GP IIb/IIIa
Enoksaparin	0,5mg/kg i.v.bolus
Bivalirudin	0,75mg/kg i.v. bolus, nastaviti i.v. infuziju 1,75mg/kg/h do 4 sata nakon intervencije ako kliničko stanje zahteva. Nakon prekida 1,75mg/kg/h infuzije, može se nastaviti infuzija smanjenom dozom od 0,25mg/kg/h narednih 4-12 sati ukoliko postoji klinička potreba.
Sa fibrinolitičkom terapijom	
Nefrakcionisani heparin	60 jed/kg i.v. bolus sa maksimalno 4000 jed., nastaviti i.v. infuziju 12 jed/kg, maksimalno 1000jed/h naredna 24-48h. Ciljno aPTT: 50-70sec, ili 1,5-2,0 puta veće od kontrole, pratiti na 3, 6, 12 i 24h.
Enoksaparin	Ukoliko je pacijent mlađi od 75 godina: 30mg i.v. bolus, nastaviti 15 minuta kasnije 1mg/kg s.c. na 12 sati do otpusta iz bolnice, najviše 8 dana. Prve dve doze na smeju prelaziti 100mg Kod pacijenta starijih od 75 godina: Bez i.v. bolusa, početi sa prvom s.c. dozom 0,75mg/kg, maksimalno 75 mg za prve dve s.c. doze. Kod bolesnika sa klirensom kreatinina <30ml/min, nevezano za godine s.c. doze se daju svaka 24 sata
Fondaparinux	2,5mg i.v. bolus, nastaviti s.c. dozu od 2,5mg jednom dnevno do 8 dana ili otpusta iz bolnice
Bez reperfuzije terapije	
Nefrakcionisani heparin	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju
Enoksaparin	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju
Fondaparinux	Iste doze kao i uz fibrinolitičku terapiju

aPTT = aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme; d.p.d. = dva puta dnevno; GP = glikoprotein; i.v. = intravenski; PCI = perkutana koronarna intervencija; s.c. = subkutano; UFH = nefrakcionisani heparin

nja. Neto klinička korist (odsustvo smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta i intrakranijalne hemoragije) išla je u prilog enoksaparinu.^{160,161} Konačno u velikoj OASIS-6 studiji pokazano je da je fondaparinux bio superiorniji u odnosu na placebo ili UFH u prevenciji smrtnog ishoda i reinfarkta,^{118,164} naročito kod bolesnika koji su primili streptokinazu.

U velikoj studiji sa streptokinazom¹⁷⁶ nije registrovano smanjenje mortaliteta na 30 dana, ali je registrovano značajno manje reinfarkta sa bivalirudinom (direktni inhibitor trombina dat u toku 48h) u poređenju sa UFH, ali ipak po ceni umerenog, neznatnog povećanja ne-cerebralnih krvarenja. Bivalirudin nije analiziran u studijama sa fibrin specifičnim preparatima. Stoga nema do-

kaza koji bi podržali primenu direktnih inhibitora trombina kao dodatnu terapiju fibrinolizi.

Tenekteplaza, aspirin, enoksaparin i klopidogrel čine antitromboznu kombinaciju koja je najekstenzivnije proučavana kao deo farmakoinvazivne strategije, viz. Trial of Routine Angioplasty and Stenting after Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in acute myocardial infarction (TRANSFER),¹⁶⁸ NORwegian study in District treatment of ST-elevation Myocardial Infarction (NORDSTEMI),¹⁷⁰ GRACIA-2¹⁷⁷ i GRACIA-3.¹⁷³

3.5.4.7. Angiografija nakon fibrinolize

Nakon započinjanja fibrinolitičke terapije bolesnike bi trebalo transportovati u PCI centar (videti Odeljak

3.4.6). U slučaju neuspele fibrinolize, ili ukoliko postoje dokazi o reokluziji ili reinfarktu sa ponovnom elevacijom ST segmenta, bolesnik se mora uputiti na neodložnu angiografiju i spašavajuću (rescue) PCI.¹⁶⁵ Ponovno davanje fibrinolitika nije se pokazalo korisnim. Čak i ukoliko izgleda da će fibrinoliza biti uspešna (rezolucija ST segmenta >50% za 60–90 minuta; tipične reperfuzione aritmije; prestanak bola u grudima), preporučuje se strategija rutinske rane angiografije ukoliko nema kontraindikacija. Nekoliko randomizovanih studija^{168–171,178,179} i tri uporedne metaanalize^{172,180} pokazale su da rana rutinska posttrombolitička angiografija sa PCI (ukoliko je ona potrebna) smanjuje rizik za pojavu reinfarkta i ponovne ishemije u poređenju sa „strategijom praćenja i čekanja“ u kojoj su angiografija i revaskularizacija bile indikovane samo kod bolesnika sa spontanom ili provociranom ishemijom ili disfunkcijom LK. Korist od rane, rutinske PCI nakon trombolize registrovana je i u odsustvu povišenog rizika za pojavu neželjenih događaja (šlog ili veliko krvarenje). Stoga, rano upućivanje na angiografiju sa PCI (ukoliko je indikovano) nakon trombolize treba da bude standard u lečenju; takozvana „farmakoinvazivna“ strategija. Ključno pitanje je optimalno odlaganje između (fibrinolize) i PCI. U studijama postoje velike varijacije u odlaganju (PCI), od prosečno 1,3h u studiji Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolytics Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI) do 16,7h u studiji GRACIA-a.^{171,179} Preporučuje se vremenski prozor od 3–24h nakon uspešne fibrinolize, zasnovan na tri najskorije studije u kojima je srednje odlaganje između početka trombolize i angiografije bilo 2–3h.^{168–170} Studije u toku STREAM¹⁴⁸ i GRACIA-a istražuju da li se (fibrinolizom, uz savremenu dodatnu terapiju, i zatim naknadnom PCI, može postići sličan ili bolji ishod u poređenju sa primarnom PCI.

3.5.4.8. Dodatna antitrombozna terapija za odloženu perkutanu koronarnu intervenciju nakon fibrinolize

Bolesnicima koji se upućuju na PCI nekoliko sati nakon fibrinolize treba dati DAAT (aspirin i ADP antagonista) i antitrombinsku terapiju u dozama koje su slične onima koje se koriste u primarnoj PCI.

3.5.4.9. Strategija revaskularizacije u infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta i višesudovnom koronarnom bolesti

Osim kod bolesnika u kardiogenom šoku i bolesnika kod kojih se održava ishemija nakon otvaranja pretpostavljene infarktne lezije, izvođenje PCI na neinfarktним krvnim sudovima u akutnoj fazi u principu se ne podržava. Najbolji pristup kod bolesnika sa STEMI i višesudovnom bolesti, koji su u akutnoj fazi podvrgnuti primarnoj PCI na infarktnoj arteriji i kod kojih je zaostala višesudovna bolest, još uvek nije dobro ustanovljen. Između mogućih pristupa, dva koja se najčešće koriste su ili **konzervativni pristup** – u kome se primenjuje medikamentna terapija nakon primarne PCI, a revaskularizacija na drugim arterijama izvodi se samo ukoliko postoje simptomi ili znaci ishemije u toku provokacionih testova – ili pristup **revaskularizacije po stadijumima** u kome se izvodi PCI ili operacija

aortokoronarnog premošćenja na neinfarktним arterijama nekoliko dana ili nedelja nakon primarne PCI, često nakon potvrde značaja stenozе merenjem frakcione rezerve protoka (FFR). Multidisciplinarni pristup je često potreban uključujući „Heart team“ i informisani pristanak bolesnika.

Kod bolesnika sa STEMI sa višesudovnom bolesti koji su inicijalno lečeni primarnom ili posttrombolitičkom PCI infarktne arterije i potvrđenim prisustvom ishemije u zoni vaskularizacije neinfarktne arterije, revaskularizacija po stadijumima može se uraditi pre otpusta ili u toku nekoliko dana ili nedelja nakon inicijalne PCI.¹⁸¹ Poređenje između intrahospitalne kompletne revaskularizacije (infarktne arterije (IRA) i neinfarktne arterije (non-IRA)) vs. konzervativni pristup (IRA samo) urađeno je u studiji Complete vs Lesion-only Primary PCI Trial (CVLPRIT) i, takođe, u studiji Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction (PRAMI). Obe studije su utvrđivale korist/rizik od lečenja neinfarktних lezija. Isto tako, studija DANish study of optimal acute treatment with ST-elevation Myocardial Infarction 3 (DANAMI-3) trenutno ispituje da li treba ili ne treba lečiti neinfarktne lezije kod bolesnika prethodno lečenih primarnom PCI.

3.5.5. Operacija aortokoronarnog premošćenja i revaskularizacija u višesudovnoj koronarnoj bolesti

Broj bolesnika koji zahtevaju operaciju CABG u akutnoj fazi STEMI je mali, ali CABG može biti indikovana u bolesnika koji imaju nepogodnu anatomiju za izvođenje PCI, ali kod kojih je prohodna infarktne arterije, s obzirom da prohodnost ove arterije obezbeđuje vremenski period za transport do hirurškog tima. Ona (CABG), takođe, može biti indikovana u bolesnika sa kardiogenim šokom ukoliko anatomija koronarnih arterija nije adekvatna za PCI ili kod bolesnika sa mehaničkim komplikacijama u vremenskom okviru za korekciju. CABG se retko izvodi i njena korist nije sigurna kod bolesnika sa neuspehom PCI, koronarnom okluzijom koja nije pogodna za PCI i u prisustvu refraktornih simptoma nakon PCI, s obzirom da će u većini ovih slučajeva vreme za sprovođenje hirurške reperfuzije biti dugo, a rizici u vezi sa hirurškom intervencijom su najviši u ovakvim okolnostima.

3.5.5.1. Obustavljanje inhibitora adenozin difosfata zbog hirurške intervencije

Rizik od krvarenja u vezi sa hirurškom intervencijom mora se izbalansirati sa rizikom od ponovnih ishemijskih događaja koji su u vezi sa prekidom terapije, imajući u vidu prirodu operacije, rizik za ishemiju i težinu koronarne bolesti, vremenski period od akutnog događaja, vreme od PCI i rizik od tromboze stenta. Klopidoogrel je povezan sa povišenim rizikom od krvarenja ukoliko je prekinut kraće od 5 dana pre operacije. Prasugrel je takođe povezan sa značajnim povećanjem rizika za pojavu krvarenja.¹⁰⁹ Što se tiče tikagrelora, rezultati iz PLATO studije¹¹⁰ sugerišu da tikagrelor prekinut 3–5 dana pre CABG dovodi do slične pojave velikih krvarenja i transfuzija u toku CABG, kao i klopidoogrel. Iako incidence nefatalnog infarkta miokarda i šloga nisu bile značajno razli-

čite u ovoj kohorti, mortalitet je bio prepolovljen u tikagrelor grupi. Kod stabilnih bolesnika razumno je prekinuti klopido-grel najmanje 5 dana pre operacije, a prasugrel prekinuti 7 dana pre operacije. Na osnovu dobijenih podataka iz PLATO studije, tikagrelor se može prekinuti 3–5 dana pre operacije.

Da li treba ponovo započeti terapiju ADP anatagonistima nakon CABG operacije, nije ispitivano ni u jednoj posebnoj studiji i optimalno vreme ponovnog započinjanja terapije ostaje nejasno. Međutim, s obzirom na smanjenje primarnog cilja i mortaliteta sa tikagrelorom u PLATO studiji i održavanje povišenog rizika za pojavu ishemijskih događaja kod bolesnika nakon CABG, razumno je ponovno uvođenje DATP što pre ako se smatra bezbednim u odnosu na rizik od krvarenja. Kod vrlo rizičnih bolesnika kod kojih prekid antitrombocitne terapije pre operacije izgleda nosi visok rizik (npr. prve nedelje nakon implantacije stenta), sugeriše se njihovo preoperativno prebacivanje na kratkodjelujući i reverzibilni antitrombocitni lek, npr. blokator GP IIb/IIIa receptora tirofiban ili eptifibatid,¹⁸² ali nema kliničkih dokaza da podrže ovaj pristup baziran isključivo na farmakokinetičkim i farmakodinamskim studijama. U budućnosti bi upotreba kangrelora, i.v. reverzibilnog antagoniste ADP receptora, mogla omogućiti održavanje inhibicije trombocita do same operacije kod bolesnika kod kojih je prekinuta oralna antitrombocitna terapija.

3.6. Bolesnici kod kojih nije sprovedena reperfuzija

3.5.6.1. Primena antitrombocitnih lekova

Kod bolesnika koji su se javili u okviru 12 sati od početka simptoma i kod kojih nije primenjena reperfuziona terapija, ili kod bolesnika koji su se javili nakon 12 sati, aspirin, klopido-grel i antitrombinski preparat (UFH, enoksaparin ili fondaparinux) treba dati što je pre moguće (videti odeljak 3.4.6).^{1,156,184} U studiji OASIS-6 fondaparinux se pokazao boljim u odnosu na UFH u podgrupi od 1641 ovakvih bolesnika i mogao bi biti antitrombinski lek izbora za ovu indikaciju.¹⁸⁵ Ukoliko je potrebna PCI kod bolesnika koji primaju fondaparinux, i.v. UFH treba dati za vreme intervencije, u istim dozama kao i kod primarne PCI da bi se minimalizovao rizik od tromboze katetera.¹⁸⁶ Preporučene doze date su u tabeli 16. Nijedan od oralnih preparata nije bio ispitan u ovoj posebnoj grupi bolesnika, ali u studiji Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE)¹⁸⁷ kod bolesnika sa AKS korist klopido-grela u poređenju sa placebom je jasna, nezvezano za način revaskularizacije. Tikagrelor je bio superiorniji u odnosu na klopido-grel kod bolesnika sa AKS koji su randomizovani za rani neinvazivni pristup, a sličan trend je bio i kod onih koji nisu revaskularizovani u toku hospitalizacije.¹⁸⁸

3.5.6.2. Invazivna evaluacija i revaskularizacija

Bolesnici ponekad potraže medicinsku pomoć isuviše kasno i/ili ne dobijaju reperfuzionu terapiju ili su podvrgnuti neuspešnoj reperfuziono terapiji. Sugerisano je da postizanje prohodnosti koronarne arterije u svakoj od ovih situacija može i dalje imati koristan efekat sprečavanjem lošeg remodelovanja LK, poboljšanjem funk-

cije LK, povećanjem električne stabilnosti i indukcijom kolateralnih krvnih sudova prema drugom koronarnom koritu u cilju zaštite od budućih neželjenih događaja (hipoteza „otvorene arterije“). Nekoliko studija je evaluiralo ovu hipotezu, od kojih je najveća do sada bila studija OAT (vidi gore)⁶² u kojoj 20% bolesnika je primilo fibrinolitiku terapiju u inicijalnom događaju. PCI nije smanjila pojavu smrtnog ishoda, reinfarkta ili srčane insuficijencije u poređenju sa samo medikamentnom terapijom. Takođe, postojao je i trend ka povećanoj pojavi reinfarkta u toku 4-godišnjeg praćenja u grupi lečenoj invazivnom terapijom u poređenju sa grupom lečenom medikamentnom terapijom. Metaanaliza svih studija u vezi sa ovakvom situacijom pokazala je slične rezultate.⁶³ Ove studije su pokazale da kasna PCI okludirane infarktne arterije nakon infarkta miokarda kod stabilnih bolesnika nema veću korist u poređenju sa otpimalnom medikamentnom terapijom. Stoga kod bolesnika koji se javio nekoliko dana nakon akutnog događaja sa „završenim“ infarktom miokarda, kada je okludirana infarktna arterija, revaskularizacija se može razmatrati samo kod onih sa rekurentnom anginom ili dokumentovanom ishemijskom miokarda i kada je neinvazivnim testovima dokazana vijabilnost na velikoj teritoriji miokarda.⁴

Posebne podgrupe bolesnika

Nekoliko podgrupa bolesnika zaslužuje posebno razmatranje (Tabela 17).

Tabela 17. Posebne podgrupe

Preporuka	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Bolesnici oba pola moraju biti isto lečeni	I	C	-
Visoka sumnja na infarkt mora postojati kod žena, dijabetičara i starijih bolesnika sa atipičnim simptomima	I	B	189
Posebna pažnja mora se posvetiti adekvatnom doziranju antitrombocitnih lekova kod starih bolesnika i bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom	I	B	190

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

- U odnosu na muškarce, žene imaju tendenciju da se javljaju kasnije i mogu imati nešto češće atipične simptome.¹⁹¹ Infarkt miokarda još uvek ostaje vodeći uzrok smrtnog ishoda kod žena i stoga je važno da se održava visok stepen sumnje na postojanje infarkta miokarda kod žena sa mogućim simptomima ishemije. Dodatno, nekoliko opservacionih studija pokazalo je da postoji manja tendencija da se žene podvrgnu intervencijama u odnosu na muškarce i da one ređe dobijaju reperfuzionu terapiju.¹⁹² Takođe, ovaj nalaz ne može biti objašnjen razlikom u godinama, tj. žene doživljavaju infarkt miokarda u kasnijim godinama od muškaraca.^{193,194} Kada se kod žena primeni efikasna reperfuziona terapija kao što je primarna PCI, isti je rizik od smrtnog ishoda kao i kod muškaraca.¹⁹⁵ Stoga je ključno da se

obezbedi efektivna reperfuziona terapija ženama kao i muškarcima. Žene generalno imaju nižu telesnu težinu i više su sklone pojavi krvarenja, i zbog toga primena antitrombocitne terapije i njeno doziranje zahteva pažljivo praćenje rizika za pojavu krvarenja.

- Stariji bolesnici se često prezentuju sa atipičnim ili blagim simptomima koji mogu dovesti do kašnjenja ili propuštanja dijagnoze infarkta miokarda (IM).¹⁸⁹ Stariji imaju posebno visok rizik za pojavu krvarenja i drugih komplikacija zbog primene terapije u akutnoj fazi zato što se rizik za pojavu krvarenja povećava sa godinama, zato što bubrežna funkcija ima tendenciju smanjivanja i zato što je prevalenca komorbiditeta visoka. Dodatno, opservacione studije su ukazale na često predoziranje antitrombocitnom terapijom.¹⁹⁰ Stoga je ključno da postoji visok stepen sumnje na infarkt miokarda kod starijih osoba koji se prezentuju sa atipičnim tegobama i da se poklanja posebna pažnja adekvatno doziranju antitrombocitnoj terapiji, posebno u odnosu na bubrežnu funkciju.
- Bubrežna disfunkcija je prisutna kod oko 30-40 % bolesnika sa AKS i povezana je sa lošijom prognozom i povećanim rizikom za pojavu krvarenja.¹⁹⁶ Odluka o primeni reperfuzione terapije kod bolesnika sa STEMI donosi se pre nego što je dostupna bilo kakva procena bubrežne funkcije, ali je važno da se proceni jačina glomerulske filtracije što je pre moguće nakon prijema. Bolesnici sa AKS i hroničnom bubrežnom bolesti često su predozirani antitrombocitnim lekovima, što dovodi do povećanog rizika za pojavu krvarenja.¹⁹⁰ U studiji PLATO korist od primene tikagrelora je bila prisutna ili povećana kod bolesnika sa bubrežnom disfunkcijom: GFR<60 ml/min.¹⁹⁷ Kod bolesnika sa poznatim ili početnim smanjenjem bubrežne funkcije treba se suzdržavati od primene ne-

kih antitrombocitnih lekova ili se njihova doza mora adekvatno redukovati (Tabela 18). Obezbeđivanje optimalne hidratacije za vreme i nakon primarne PCI i ograničavanje doze kontrastnog sredstva je neophodno da bi se minimalizovao rizik za pojavu kontrastne nefropatije.

- Bolesnici sa dijabetesom imaju visok rizik od smrtnog ishoda i pojave komplikacija, ali izbor antitrombocitne i reperfuzione terapije je isti kao i kod bolesnika koji nemaju dijabetes. Korist potentnih oralnih inhibitora receptora P2Y₁₂ (prasugrel ili tikagrelor) vs. klopidogetrel je ista ili naglašenija kod bolesnika sa dijabetesom.^{198, 199}

3.6. Lečenje hiperglikemije u akutnoj fazi akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta

Hiperglikemija pri prijemu je uobičajna kod bolesnika sa AKS i snažan je prediktor mortaliteta i intrahospitalnih komplikacija. Povećana koncentracija glukoze je povezana sa lošom prognozom kod dijabetičara i nedijabetičara. Ipak, povećana koncentracija glukoze može takođe da bude znak dugoročno poremećenog metabolizma glukoze, zbog nedijagnostikovanog dijabetesa ili neadekvatne tolerancije na glukozu.²⁰⁰ Ranije je bilo pokazano da su kod STEMI bolesnika bez podataka o dijabetesu hiperglikemija i povišen hemoglobin A1c (HgbA1c) bili povezani sa lošom prognozom putem različitih mehanizama, pri čemu je hiperglikemija, naročito bila prediktor kratkoročne prognoze u kombinaciji sa većim infarktom, dok je HgbA1c bio povezan sa uticajem na dugoročni ishod preko većeg inicijalnog rizika.²⁰¹

Iako korekcija hiperglikemije insulinom može da bude korisna, kliničke studije koje su ispitivale metaboličke in-

Tabela 18. Inicijalno doziranje antitrombocitnih lekova kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti (procenjeni klirens kreatinina <60 ml/min)

	Preporuke
Aspirin	Nema korekcije doze
Klopidogetrel	Nema korekcije doze
Prasugrel	Nema korekcije doze. Nema iskustva u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji/dijalizi
Tikagrelor	Nema korekcije doze. Nema iskustva u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji/dijalizi
Enoksaparin	Nema korekcije bolus doze. Nakon trombolize kod bolesnika sa klirensom kreatinina <30ml/min s.c. doze se daju jednom, svaka 24h
Nefrakcionisani heparin	Nema korekcije bolus doze
Fondaparinux	Nema korekcije doze. Nema iskustva kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom ili na dijalizi
Bivalirudin	• Kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR 30-59ml/min) treba dati nižu inicijalnu brzinu infuzije 1.4mg/kg/h. Bolus doza ne treba da se menja. • Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR<30ml/min) i kod dijalizno zavisnih bolesnika bivalirudin je kontraindikovano
Abciximab	Nema posebnih preporuka. Pažljiva analiza rizika za pojavu krvarenja.
Eptifibatid	• Kod bolesnika sa umerenom bubrežnom insuficijencijom (GFR ≥30 do 50ml/min) treba dati i.v.bolus 180μg nakon čega se daje infuzija u dozi od 1.0 μg/kg/min dok traje terapija • Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR<30 ml/min) eptifibatid je kontraindikovano
Tirofiban	Kod bolesnika sa teškom bubrežnom insuficijencijom (GFR <30 ml/min) doza infuzije treba da se smanji za 50%.

Tabela 19. Lečenje hiperglikemije u infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Merenje glikemije je indikovano pri incijalnoj evaluaciji svih bolesnika i treba da se ponovi kod bolesnika sa poznatim dijabetesom ili hiperglikemijom	I	C	-
Mora se odrediti plan za optimalnu vanbolničku kontrolu glikemije i sekundarnu prevenciju kod bolesnika sa dijabetesom pre otpusta	I	C	-
Ciljevi kontrole glikemije u akutnoj fazi treba da budu održavanje glikemija <11.0mmol/l (200mg/dl) uz sprečavanje pada glikemije <5mmol/L (<90mg/dl). Kod nekih bolesnika ovo može zahtevati doziranu primenu insulinske pumpe sa praćenjem glikemije uz izbegavanje hipoglikemija	IIa	B	202,204,207
Merenje glikemije našte i HgbA1c u nekim slučajevima, test tolerancije glukoze nakon otpusta treba razmotriti kod bolesnika sa hiperglikemijom, a bez anamneze o dijabetesu	IIa	B	208
Rutnska primena infuzije glukoze-insulin-kalijum nije indikovana	III	A	118,203

HgbA1c = hemoglobin A1c

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

tervencije kod bolesnika sa STEMI dale su konfliktne rezultate.²⁰² Korist krute kontrole glikemije primenom i.v. insulina naročito je pokazana u studiji Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), ali nije bila potvrđena u narednoj DIGAMI-2 studiji. U kombinovanoj analizi dve velike randomizovane studije nađeno je da infuzija glukoza-insulin-kalijum nema značaja i potencijalno je opasna.²⁰³ Kod životno ugroženih bolesnika dodatno postoji visok rizik za pojavu neželjenih događaja povezanih sa hipoglikemijom kada se koristi intenzivirana insulinska terapija.²⁰⁴ Nedostaje definitivni odgovor u vezi sa kontrolom glikemije kod bolesnika sa STEMI, uključujući prag za lečenje i ciljne vrednosti glikemije i shodno tome strategija „striktna, ali ne previše striktna“ kontrola glikemije u STEMI-ju izgleda da je najpraktičniji pristup. U akutnoj fazi razumno je da se leči hiperglikemija (tj. održavanje koncentracije glukoze u krvi ≤ 11.0 mmol/L), ali apsolutno izbegavati hipoglikemiju.^{205,206} Ovo može zahtevati dozno prilagođenu insulinsku infuziju sa praćenjem glikemije kod nekih bolesnika.

S obzirom na učestalost neprepoznatog dijabetesa i poremećenog metabolizma glukoze kod bolesnika sa STEMI, razumno je da se meri HgbA1c i glukoza našte kod svih bolesnika sa poznatim dijabetesom kod kojih je registrovana hiperglikemija u akutnoj fazi (*Tabela 19*). Ukoliko postoji sumnja, može biti potreban oralni test tolerancije glukoze nakon otpusta. Ovo po mogućstvu treba izmeriti 4 dana nakon akutne faze. Nije sigurno koja je najbolja terapijska strategija za konkretno snižavanje povišenog mortaliteta u vezi sa HgbA1c, pored strategija sekundarne prevencije (antitrombocitna terapija, agresivna kontrola lipidemije, kontrola krvnog pritiska, promena načina života i kardiološka rehabilitacija), a koju treba primenjivati kod svih preživelih bolesnika nakon akutne faze infarkta. Da li će rezultati intenzivnije rane terapije hiperglikemije sa oralnim agensima obezbediti kardiiovaskularnu zaštitu nije poznato i zahteva dalje ispitivanje.²⁰⁷

4. Lečenje tokom hospitalizacije i terapija pri otpustu

4.1. Logistika nege u koronarnoj jedinici i monitoring

4.1.1 Lečenje u koronarnoj jedinici

Nakon reperfuzione terapije bolesnike sa STEMI treba primiti u intenzivnu kardiološku ili koronarnu jedinicu (*Tabela 20*) ili ekvivalentnu jedinicu sa monitoringom. Koronarna jedinica je jedinica intenzivne nege, namenjena (dizajnirana) pružanju stručne nege bolesnicima sa kardiiovaskularnim bolestima koje zahtevaju stalno praćenje. Osoblje treba da bude detaljno upoznato sa lečenjem AKS, aritmija, srčane insuficijencije, mehaničkom cirkulatornom potporom, i kompleksnim invazivnim i neinvazivnim monitoringom (arterijski pritisak i pritisak u plućnoj arteriji), monitoringom respiracija (kontinuirani pozitivni pritisak u disajnim putevima i bifazni pozitivni pritisak u disajnim putevima), respiratornom potporom, kao i sa tehnikama hlađenja. Jedinica treba da zbrinjava bolesnike sa ozbiljnim bubrežnim i plućnim bolestima. Poželjna organizacija, struktura i kriterijumi koronarne jedinice opisani su u odgovarajućem dokumentu Evropskog udruženja kardiologa.²⁰⁹

4.1.2. Monitoring

Kod svih bolesnika sa STEMI treba nastaviti EKG monitoring aritmija i promena ST segmenta najmanje 24h od pojave simptoma. Kasniji (dalji, dodatni) monitoring aritmija zavisi od prepoznatog rizika i dostupne opreme. Kada bolesnik napusti koronarnu jedinicu, monitoring se može nastaviti telemetrijski.

4.1.3. Mobilizacija

Bolesnici sa značajnim oštećenjem LK treba da budu u postelji do prve procene ekstenzivnosti infarkta i registrovanja rane srčane slabosti i aritmija. U nekomplikovanim slučajevima bolesnik obično može da sedi van postelje prvog dana, da koristi toalet, da se stara o ličnim potrebama i samostalno hrani. Pokretanje često

Tabela 20. Logistika tokom hospitalizacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo dokaza ^b	Referenca ^c
Sve bolnice koje zbrinjavaju bolesnike sa STEMI treba da imaju koronarnu jedinicu opremljenu za sve aspekte nege bolesnika sa STEMI, uključujući i lečenje ishemije, teške srčane slabosti, aritmija i čestih komorbiditeta.	I	C	-
Dužina boravka u koronarnoj jedinici			
Bolesnike lečene nekomplikovanom upešnom reperfuzijom treba zadržati u koronarnoj jedinici najmanje 24h, nakon čega se mogu premestiti u poluintenzivnu negu sa monitoringom u postelji narednih 24–48h.	I	C	-
Prevod u nadležnu bolnicu bez PCI			
Rani prevod (istog dana) može se razmotriti za određene nisko-rizične bolesnike nakon uspešne primarne PCI bez registrovanih aritmija	IIb	C	-
Otpust iz bolnice			
Rani otpust (nakon 72h) je opravdan za određene niskorizične bolesnike ako su obezbeđeni rana rehabilitacija i adekvatno praćenje.	IIb	B	212,215,216

PCI = perkutana koronarna intervencija; STEMI = infarkt miokarda sa ST elevacijom

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cReference

može započeti rano (posebno kod bolesnika koji su lečeni radikalnim pristupom). Bolesnici koji su imali komplikacije treba da ostanu u krevetu duže, uz nastavak fizičke aktivnosti u zavisnosti od simptoma i ekstenzivnosti oštećenja miokarda.

4.1.4 Trajanje hospitalizacije (Dužina boravka)

Optimalnu dužinu boravka u koronarnoj jedinici treba odrediti individualno, uzimajući u obzir bolesnikov medicinski i socijalni status, kao i prethodno zdravstveno stanje. Tokom godina došlo je do progresivnog skraćivanja dužine hospitalizacije nakon infarkta miokarda – posebno nakon uspešne primarne revaskularizacije – bez povećanja naknadnog mortaliteta, što sugeriše da raniji otpust nije povezan sa kasnim mortalitetom.^{210,211} Štaviše, studija PAMI-II (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II) pokazala je da niskorizični bolesnici nakon uspešne primarne PCI mogu biti otpušteni trećeg dana bez neinvazivnog testiranja.²¹² Rani otpust niskorizičnih bolesnika (unutar 72 sata) generalno je izvodljiv i bezbedan za bolesnike sa STEMI bez komplikacija i uspešnom primarnom PCI.²¹¹⁻²¹³ Za identifikovanje ovih nisko-rizičnih bolesnika mogu pomoći šeme kao što su PAMI-II kriterijumi ili indeks *Zwolle primary PCI*.^{212,213} Prema PAMI-II kriterijumima niskorizični su bolesnici mlađi od 70 godina, sa ejakcionom frakcijom leve komore >45%, sa jednosudovnom ili dvosudovnom bolešću, uspešnom PCI i bez perzistentnih aritmija. Ipak, kratka dužina hospitalizacije ograničava vreme za odgovarajuću edukaciju bolesnika i pripremu za sekundarnu prevenciju. Stoga ovim bolesnicima treba ponuditi rano nakon otpusta pregled kardiologa ili lekara opšte prakse i mogućnost rehabilitacije, hospitalno ili ambulantno.

Aktuelna praksa takođe podrazumeva i prevod u regionalnu bolnicu nakon uspešne primarne PCI. Za bolesnike sa malim rizikom (bolesnici koji su asimptomatski bez aritmija, hemodinamski stabilni, koji ne zahtevaju vazoaktivnu i mehaničku podršku i kojima nije predviđena dodatna revaskularizacija) rani prevod (istog dana) je bezbedan i izvodljiv pod adekvatnim monitoringom i supervizijom.²¹⁴

4.2. Procena rizika i imidžing

4.2.1. Indikacije i vreme (Tabela 21)

Nakon reperfuzije važno je identifikovati bolesnike sa visokim rizikom za nastanak novih događaja kao što u reinfarkt ili smrtni ishod, u cilju sprečavanja ovih događaja. S obzirom da se rizik od nastanka ovih događaja vremenom smanjuje, indikovana je rana procena rizika. Pre otpusta treba proceniti veličinu infarkta i funkcije LK u miru, obično ehokardiografski. Pravo vreme sprovođenja daljih ispitivanja zavisice od lokalnih kapaciteta i da li su angiografija i PCI sprovedene uspešno. Povećanjem broja primarnim PCI, procena rizika za ishemiju pre otpusta je postala manje važna, jer se pretpostavlja da je lečena i stabilizovana infarktna lezija koronarne arterije, a da je procenjeno postojanje ili odsustvo značajnih lezija na drugim arterijama. Napravljeno je nekoliko skrova rizika, baziranih na osnovu parametara koji se lako identifikuju u akutnoj fazi pre reperfuzije.²¹⁷⁻²¹⁹ Klinički indikatori visokog rizika u akutnoj fazi su starije životno doba, visoka frekvencija, hipotenzija, Killip klasa >1, infarkt prednjeg zida, prethodni infarkt, povišen ulazni kreatinin i prethodna srčana insuficijencija. Maligne aritmije, perzistentni bol u grudima i rana angina pri minimalnom naporu, takođe su povezane sa lošim ishodom.

Ako uprkos urađenoj angiografiji u akutnoj fazi, postoji zabrinutost za nastanak indukovane ishemije ambulantno se izvodi test fizičkim opterećenjem ili stres-imidžing test (scintigrafski, ehokardiografski ili magnetnom rezonancom) u periodu 4–6 nedelja (Tabela 9). S obzirom na dostupnost i nisku cenu, EKG test opterećenja se često koristi. Međutim, njegova tačnost je kod bolesnika sa prethodnim infarktom miokarda ograničena. Stres imidžing testovi su tačniji i omogućavaju lociranje ishemije. Najvalidniji testovi su scintigrafija i stres ehokardiografija. Nakon infarkta miokarda, detekcija rezidualne ishemije predstavlja izazov, s obzirom na postojeće abnormalnosti pokretljivosti zidova. CT angiografija je senzitivna tehnika za detekciju koronarnih lezija, ali kao anatomske test ne procenjuje ishemiju, što je esencijalno za odluku o terapiji. Ako je glavna briga aritmija, dodatno elektrofiziološko

Tabela 21. Sažetak indikacija za imidžing i stres-testiranje

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Referenca ^c
Pri prijemu			
U akutnoj fazi, kada je dijagnoza nesigurna, hitna ehokardiografija može biti korisna. Međutim, ako je nekonkluzivna ili nedostupna uz perzistentnu sumnju, hitnu angiografiju treba razmotriti	I	C	-
Nakon akutne faze			
Svi bolesnici treba da imaju ehokardiografiju za procenu veličine infarkta i funkciju LK u miru.	I	B	220,221
Ako ehokardiografija nije izvodljiva, NMR može biti alternativa	IIb	C	-
Za bolesnike sa višesudovnom bolešću ili kod kojih se razmatra revaskularizacija drugih krvnih sudova, stres testiranje ili imidžing (npr. korišćenje stres miokardne perfuzione scintigrafije, stres ehokardiografije, pozitron emisije tomografije ili NMR) indikovani su za ishemiju i vijabilnost	I	A	4,220,222
CT angiografija nema ulogu u rutinskom lečenju bolesnika sa STEMI	III	C	-

Ehokardiografija = transtorakalna ehokardiografija, ili transezofagealna ako je potrebno:

LK = leva komora; NMR=nuklearna magnetna rezonanca; STEMI=infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

^aKlasa preporuka, ^b Nivo dokaza, ^c Reference

testiranje može biti potrebno pre otpusta, a ponavljana procena ejske frakcije leve komore nakon otpusta može biti važna za izbor kandidata za implantaciju kardioverter defibrilatora kao primarna prevencija (videti dole).

Svim bolesnicima treba uraditi markere metaboličkog rizika pri prijemu, uključujući ukupni holesterol, LDL, HDL, trigliceride natašte i glikemiju, kao i renalnu funkciju. S obzirom da se vrednosti LDL smanjuju prvih dana nakon infarkta miokarda, najbolje je meriti što pre po prijemu.

4.3. Procena vijabilnosti miokarda

Disfunkcija LK nakon akutnog infarkta miokarda može nastati zbog nekroze, ošamućenog vijabilnog miokarda u infarktnoj zoni, hibernisanog vijabilnog miokarda, ili kombinacijom sva tri. Jednostavni ošamućeni miokard se oporavlja u periodu od dve nedelje od akutnog ishemijskog insulta ako ishemija ne perzistira, a ako perzistira, onda rekurentni ošamućeni miokard postaje hibernisani i zahteva revaskularizaciju u cilju oporavka funkcije. Ovaj koncept je od najvećeg značaja za bolesnike sa teško oštećenom funkcijom LK nakon infarkta, kada se razmatra potreba za revaskularizacijom u cilju poboljšanja funkcije (npr. nakon uspešne fibrinolize).

Mnogobrojne imidžing tehnike, uključujući PET, SPECT i dobutaminsku stres-ehokardiografiju, detaljno su razmatrane u proceni vijabilnosti i predikcije kliničkog ishoda nakon revaskularizacije miokarda. Generalno, nuklearne imidžing tehnike imaju visoku senzitivnost, dok tehnike za procenu kontraktilne rezerve imaju nešto nižu senzitivnost, ali veću specifičnost. NMR ima visoku dijagnostičku tačnost za procenu transmuralne ekstenzivnosti ožiljka miokarda, ali mogućnost detektovanja vijabilnosti i predikcije oporavka kontraktilnosti nije superiorna u odnosu na ostale imidžing tehnike.²²³ Razlike u izvođenju različitih imidžing tehnika su male, a iskustvo i dostupnost obično određuju tehniku koja se koristi. Aktuelni dokazi su uglav-

nom bazirani na opservacionim studijama ili metaanalizama, uzuzev dve randomizovane kliničke studije koje se odnose na PET.²²² Bolesnici sa značajnom disfunkcijom vijabilnog miokarda verovatno imaju benefit od revaskularizacije miokarda i mogu pokazati poboljšanje u regionalnoj i globalnoj kontraktilnoj funkciji, simptomima, fizičkoj kondiciji i dugoročnoj prognozi.²²⁰

4.4. Dugoročna terapija STEMI

Ishemijska bolest srca je hronično stanje i bolesnici koji su se oporavili nakon STEMI imaju visoki rizik za nove događaje i prevremenu smrt. U stvari, u dugoročnom praćenju kohorti, većina bolesnika sa STEMI umire po otpustu nakon prvog događaja.¹⁴ Nekoliko na dokazima zasnovanih intervencija može poboljšati prognozu. Iako su za dugoročno lečenje ove velike grupe bolesnika odgovorni lekari opšte prakse, velika je šansa da se ove intervencije implementiraju ako se započnu tokom hospitalizacije. Zatim, bolesnicima pre otpusta treba objasniti i predložiti promene životnog stila. Međutim, životne navike se ne manjaju lako, a implementacija i praćenje ovih promena se dugotrajno sprovode. U tom smislu, bliska saradnja između kardiologa i lekara primarne zdravstvene zaštite je vrlo važna. Uz sve kraću dužinu hospitalizacije bolesnika sa STEMI, više nema jasne razlike između akutne i hronične terapije STEMI. Ovo poglavlje je sažetak promena životnog stila i terapije lekovima koje treba razmotriti i primeniti pre otpusta (Tabela 22).

4.4.1. Promena životnog stila i kontrola faktora rizika

Ključne promene životnog stila uključuju prestanak pušenja i strogu kontrolu krvnog pritiska, savet za dijetu i kontrolu telesne mase, i podsticaj fizičke aktivnosti. Detaljne preporuke su dostupne u preporukama za prevenciju EUK.²²⁴ Iako su za dugoročno lečenje ove velike grupe bolesnika odgovorni lekari opšte prakse, velika je šansa da se ove intervencije implementiraju ako se za-

počnu tokom hospitalizacije. Zatim, bolesniku koji je ključni igrač, pre otpusta treba objasniti i predložiti benefite i značaj promena životnog stila. Međutim, životne navike se ne manjaju lako, a implementacija i praćenje ovih promena se dugotrajno sprovode. U tom smislu je vrlo važna bliska saradnja kardiologa i lekara opšte prakse, medicinskih sestra na rehabilitaciji, farmaceuta, dijetetičara, fizioterapeuta.

4.4.1.1. Prestanak pušenja

Bolesnici sa AKS koji puše imaju dva puta veću šansu da imaju STEMI u poređenju sa nepušačima, što ukazuje na jaki protrombotski efekat pušenja. Opservacione studije pokazuju da bolesnici koji prestanu da puše redukuju mortalitet u narednim godinama u poređenju sa onima koji nastave da puše. Prestanak pušenja je potencijalno najefikasnija mera sekundarne prevencije²²⁵ i dosta truda treba posvetiti tome. Bolesnici ne puše u akutnoj fazi STEMI i period oporavka je idealan za zdravstvene radnike da pomognu pušačima u ostavljanju pušenja. Međutim, nastavak pušenja je uobičajan nakon otpusta, i stalna podrška i saveti su potrebni tokom rehabilitacije. Zamena nikotina, bupropion i antidepresivi mogu pomoći. Nikotinski flasteri su se pokazali bezbednim u bolesnika sa AKS.²²⁶ Randomizovana studija je takođe pokazala efektivnost programa koje vode medicinske sestre.²²⁷ Svaka bolnica treba da usvoji protokol prestanka pušenja.

4.4.1.2. Dijeta i kontrola telesne mase

Aktuelne preporuke za prevenciju preporučuju:²²⁴ (I) konzumiranje raznovrsne hrane; (II) prilagođavanje unosa kalorija u cilju sprečavanja gojaznosti; (III) veći unos voća i povrća, uz žitarice celog zrna i hleb, ribu (posebno masne sorte), nemasno meso i mlečne proizvode niske masnoće; (IV) zamena zasićenih i trans-masti nezasićenim mastima iz povrća i plodova mora, i redukcija ukupnih masti (od kojih manje od jedne trećine treba biti zasićena) na <30% ukupnog unosa kalorija, i (V) redukcija unosa soli ako je povišen krvni pritisak. Mnogo obrađene i pripremljene hrane je bogato solju i mastima sumnjivog kvaliteta. Nema dokaza za upotrebu antioksidanasa, dijetetiku sa niskom glikemijom ili terapiju snižavanja homocisteina nakon STEMI.

Gojaznost je rastući problem u bolesnika sa STEMI. Aktuelne ESC preporuke definišu indeks telesne mase (BMI) <25 kg/m² kao optimalan, a preporučuju smanjenje telesne mase kada je BMI 30 kg/m² ili veći, i kada je obim struka >102 cm u muškaraca ili >88 cm u žena, jer gubitak telesne mase može smanjiti mnoge faktore rizika vezane za gojaznost. Međutim, nije ustanovljeno da redukcija telesne mase smanjuje mortalitet per se.

4.4.1.3. Fizička aktivnost

Terapija vežbanjem se dugo koristi u cilju rehabilitacije nakon STEMI i dobro je utvrđen benefit dobijen regularnom fizičkom aktivnošću kod bolesnika sa stabilnom IBS. To može smanjiti anksioznost vezanu za životnougrožavajuću bolest i poboljšati bolesnikovo samopouzdanje. Četiri mehanizma se smatraju važnim medijatorima u smanjenju učestalosti kardioloških događaja: (I) poboljšanje endotelne funkcije; (II) smanjena progresija koronarnih

lezija; (III) smanjen trombogeni rizik i (IV) poboljšane kolaterale. U velikoj meta-analizi, fizičko vežbanje kao deo rehabilitacionih programa bilo je povezano sa smanjenjem mortaliteta od srčanih bolesti za 26% u bolesnika sa IBS.²²⁸ Treba uzeti u obzir da osim uticaja na mortalitet, rehabilitacija vežbanjem može imati i druge korisne efekte. Takođe kondicija, kardiorespiratorni fitnes i percepcija blagostanja dovode do poboljšanja, barem tokom perioda treniranja, čak i kod starijih bolesnika. Preporučuje se 30 minuta aerobnog vežbanja umerenog intenziteta najmanje pet puta nedeljno.²²⁴ Svaki nivo povećanja maksimalne kondicije povezan je sa redukcijom svukupnog mortaliteta za 8–14 %.

4.4.1.4. Kontrola krvnog pritiska

U hipertenzivnih bolesnika sa STEMI, krvni pritisak treba dobro kontrolisati. Podaci iz retrospektivne analize PROVE IT-TIMI 22 (the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) studije sugerišu da, nakon AKS, ciljani sistolni krvni pritisak treba da bude <140 mmHg, ali ne <110 mmHg.²³⁰ Farmakoterapija (beta-blokatori, ACE inhibitori ili antagonisti At-1 receptora) preporučeni nakon STEMI uz modifikacije životnog stila (smanjen unos soli, povećana fizička aktivnost i gubitak telesne mase), obično pomaže u postizanju ovih ciljeva. Dodatna farmakološka terapija može biti potrebna.

4.4.1.5. Uticaj na psihosocijalne faktore

Postoje dokazi da je redukcija stresa korisna u ovom slučaju: u studiji sa 362 bolesnika, ne starijih od 75 godina, sa akutnim infarktom miokarda, PCI ili CABG u poslednjih 21 meseci koji su randomizovani da budu tradicionalno lečeni ili da budu tradicionalno lečeni uz kognitivnu bihejvioralnu terapiju fokusiranu na redukciju stresa. Tokom prosečnog perioda praćenja od 94 meseca, grupa sa intervencijom je imala 41 % manju stopu fatalnih i nefatalnih rekurentnih kardiovaskularnih događaja (45 % ređi akutni infarkt miokarda) i nesignifikantno za 28 % niži sveukupni mortalitet u odnosu na kontrolnu grupu nakon podešavanja drugih varijabli koje utiču na ishod. Takođe je postojao jaki doznati odgovor između stope prisustvovanja grupnim sesijama i stope ishoda.²³¹

4.4.1.6. Rehabilitacioni program zasnovan na vežbanju

Rehabilitacioni program zasnovan na vežbanju pokazao se efikasnim u smanjenju ukupnog mortaliteta i rizika od reinfarkta, kao i u smanjenju faktora rizika, poboljšanju kondicije i kvaliteta života nakon infarkta miokarda.^{232,233} Ipak, ove prednosti su ustanovljene u periodu koji je prethodio modernom lečenju STEMI, a nedavna britanska randomizovana studija nije pokazala benefite rehabilitacionog programa na kliničke ishode ili kvalitet života.²³⁴

U drugoj, većoj, randomizovanoj studiji, dugotrajna multifaktorijalna, edukativna i bihejvioralna intervencija se pokazala kao izvodljiva i održiva nakon infarkta miokarda, a smanjila je neke kliničke događaje (posebno reinfarkt) i sveukupni kardiovaskularni rizik.²³⁵ Dodatni benefit programa rehabilitacije treba da omogući odgovarajuću

titraciju i monitoring ključne, na dokazima zasnovane terapije nakon STEMI. U današnje vreme, bolesnicima sa nekomplikovanim tokom, može se ponuditi ambulantna rehabilitacija sa sličnom efikasnošću kao u centralizovanim kardiološkim rehabilitacijama.²³⁶

4.4.1.7. Nastavak aktivnosti

Nema generalizovanih preporuka o odlaganju dnevnih aktivnosti. Odluke treba da budu individualne, zavisno od funkcije leve komore, potpunosti revaskularizacije i kontrole ritma. Produženo bolovanje je obično negativno, pa treba podstaći laku do umerenu fizičku aktivnost nakon otpusta. Seksualna aktivnost se može nastaviti rano ako je prilagođena fizičkim mogućnostima. Treba izbegavati duge letove 4-6 nedelja ako postoji rezidualna ishemija ili disfunkcija leve komore.

4.4.2. Antitrombocitna terapija

4.4.2.1. Aspirin

Obzirom na utvrđeni benefit u sekundarnoj prevenciji,²³⁷ aspirin treba koristiti trajno u svih bolesnika sa STEMI. O dozi aspirina se raspravlja. Kada se pored niske doze (75–100 mg dnevno) ili relativno visoke doze od 300–325 mg dnevno, prvih nekoliko dana lečenja, velika randomizovana studija CURRENT/OASIS 7 (*Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage to reduce recurrent events—Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes*) nije pokazala razliku u teškim kliničkim ishodima.¹¹⁵ Međutim, bilo je manje gastro-intestinalnih krvarenja pri primeni manjih doza. Generalno, dugotrajno se koriste niske doze (70–100 mg). Podaci o agregaciji trombocita ukazuju da brz obrt trombocita kod dijabetičara može zahtevati veće doze ili češće doziranje aspirina za postizanje inhibicije trombocita,^{238,239} ali nema dokaza za kliničku korist ovakve strategije. Bolesnici sa hipersenzitivnošću na aspirin mogu biti podvrgnuti desenzitizaciji i nastaviti terapiju trajno.²⁴⁰⁻²⁴² Bolesnici koji su zaista intolerantni na aspirin mogu (umesto aspirina) dobiti klopidogetrel (75 mg dnevno) za dugotrajnu sekundarnu prevenciju.²⁴³

4.4.2.2. Dužina dvojne antitrombocitne terapije i kombinacija antitrombotičnih terapija nakon infarkta miokarda sa ST elevacijom

Dvojna antitrombocitna terapija, kombinacija aspirina i blokatora ADP-receptora (klopidogetrel, prasugrel, tikagrelor), preporučuje se bolesnicima sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI (do 12 meseci), fibrinolizom (do 12 meseci, mada se dostupni podaci odnose samo na jedan mesec dvojne antitrombocitne terapije) i bolesnicima kojima nije urađena revaskularizacija (najmanje mesec dana do 12 meseci). O izboru blokatora ADP-receptora se govorilo prethodno. I pored toga što nema studija koje podržavaju produženu DATT, lečenje 12 meseci nakon implantacije stenta i 9–12 meseci nakon STEMI tradicionalno se preporučuje prema konsenzusu u prethodnim preporukama, zavisno od stenta koji je korišćen (BMS ili DES).^{1,4,244} Neke studije sugerišu da za prevenciju ishemijskih događaja i stent tromboze nema

koristi od produžene DATT nakon 6 ili 12 meseci nakon implantacije DES,²⁴⁵⁻²⁴⁷ ali ove studije, čak i kada se objedine, uključuju relativno mali broj bolesnika sa STEMI. Nekoliko velikih studija koje su u toku, uključujući i DAPT (*Dual Antiplatelet Therapy*) studiju,²⁴⁸ ispituju da li produžena dvojna antitrombocitna terapija nakon implantacije stentova ima klinički benefit. Jasno je da nakon implantacije stenta u AKS, naročito u STEMI, produžena DATT smanjuje rizik od tromboze stenta, reinfarkta i kardiovaskularnog mortaliteta,²⁴⁹ a potentnija DATT povezana je da većim kliničkim benefitom nakon bilo koje forme AKS.^{109,110,188} Zavisno od rezultata studija koje su u toku, preporučuje se DATT u trajanju od 9 do 12 meseci, **sa striktnim minimumom od mesec dana za bolesnike koji su dobili BMS i 6 meseci za bolesnike koji su dobili DES.** Važno je informisati bolesnike i njihove lekare o sprečavanju prevremenog prekida DATT.

Kod bolesnika sa STEMI i atrijalnom fibrilacijom i potrebom za permanentnom antikoagulacijom nakon primarne PCI [bazirano na CHADS₂ (Cardic failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)) ili CHA₂DS₂-VASc (Cardic failure, Hypertension, Age ≥75 (Doubled), Diabetes, Stroke (Doubled) – VASc disease, Age 65-74 and Sex category (Female)) skorovima ≥2],^{250,251} „trojna terapija“, kombinacija aspirina, antagonista ADP-receptora i oralne antikoagulantne terapije, preporučuje se u cilju smanjenja tromboembolijskih komplikacija povezanih sa atrijalnom fibrilacijom i smanjenja rizika od tromboze stenta.⁴ Međutim, takođe je povezana sa učestalim komplikacijama krvarenja, te zbog toga treba da traje najkraće moguće.^{252,253} Ovo je oblast kontroverzi, sa nedovoljno podataka i nekoliko konsenzus dokumenata koji su pokušali da ponude algoritme u odlučivanju.²⁵³⁻²⁵⁵ Čak, kod bolesnika sa STEMI koji imaju indikaciju za antikoagulantnu terapiju, i kojima su potrebni stentovi, izbor BMS pre nego DES smanjuje trajanje trojne terapije, a time i rizik od krvarenja. Ove prednosti treba uporediti sa prednostima DES u prevenciji restenoza.^{4,253}

Zaštitu želuca, poželjno inhibitorima protonske pumpe, treba razmotriti kod bolesnika sa prethodnim gastrointestinalnim krvarenjem. Ona je pogodna i za bolesnike sa multiplim faktorima rizika za krvarenje, kao što su starost, istovremena upotreba antikoagulanasa, steroida ili NSAIL (uključujući visoke doze aspirina) i infekcija *Helicobacter pylori*.²⁵⁶ Nema interakcije između farmakokinetike, inhibitora protonske pumpe i novih potentnih inhibitora P2Y₁₂ receptora i nema jasnog dokaza da farmakokinetička interakcija klopidogetrela sa nekim inhibitorom protonske pumpe ima značajne kliničke posledice.²⁵⁷⁻²⁶¹ U svakom slučaju, prednost sprečavanja i minimiziranja krvarenja kod visokorizičnih bolesnika prevazilazi brigu o farmakokinetičkoj interakciji.

Nedavna studija ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in Addition to Standard therapy in subjects with Acute Coronary Syndrome—Thrombolysis In myocardial Infarction 51*) ispitala je dodatak rivaroksabana, antagonist faktora Xa u aspirinu i klopidogetrelu nakon AKS.²⁶² U toj studiji, mala doza rivaroksabana (2,5 mg dva puta dnevno) smanjila je primarni ishod (kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda i

cerebrovaskularni insult), ali i ukupni mortalitet. Zanimljivo, tromboze stenta su smanjene za trećinu. Ovo je bila povezano sa tri puta većim rizikom za *major* krvarenja nevezana za CABG i intrakranijalnu hemoragiju. Važno je da visoka doza rivaroksabana (5mg dva puta dnevno) nije bila povezana sa sličnim prednostima, ali jeste sa značajnim povećanjem rizika od krvarenja. ATLAS ACS 2 – TIMI 51 studija nije ispitivala kombinaciju rivariksabana sa prasugrelom i tikagrelorom, što bi moglo biti povezano čak i sa više krvarenja. Ova studija sugerise da se za odabrane bolesnike sa niskim rizikom od krvarenja, može razmotriti rivaroksaban u dozi od 2,5 mg za bolesnike koji uzimaju aspirin i klopogrel nakon STEMI. Međutim, III klinička faza studije sa drugim antagonistom faktora Xa (apiksabanom), the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE-2) studija,²⁶³ nije pokazala slične prednosti dodavanjem visoke doze apiksabana jednostrukoj ili DATT u visokorizičnoj populaciji bolesnika sa AKS. Najzad, dareksaban i dabigatran su ispitivani u II fazi studija sa različitim dozama u bolesnika nakon AKS,^{264,265} što je dalo u oba slučaja dozno zavisno povećanje *major* krvarenja, bez naznaka dodatne efikasnosti pri dodavanju antikoagulantne terapije antitrombotičnoj terapiji u ovim okolnostima. Zaključujemo da uloga novih antikoagulanasa u kombinaciji sa DATT u sekundarnoj prevenciji STEMI ostaje predmet diskusije. Značajno smanjene mortaliteta viđeno pri kombinovanju malih doza rivaroksabana sa aspirinom i klopogrelom je intrigantno, ali je teška interpretacija sveukupnih dokaza za klasu.

4.4.3 Beta-blokatori

Korist od dugotrajne terapije beta-blokatorima nakon STEMI je dobro utvrđena, iako većina studija datira pre pojave moderne reperfuzione terapije i farmakoterapije. Sa druge strane, uloga rane rutinske i.v. administracije je manje utvrđena. Peroralna terapija beta blokatora povezana je sa prednostima, ali je rano intravensko davanje u visokim dozama povezano sa ranim rizikom i povećanjem mortaliteta u velikoj COMMIT studiji.²⁶⁶ Dakle, rana intravenska upotreba beta-blokatora je kontraindikovana u bolesnika sa kliničkim znacima hipotenzije ili kongestivne srčane insuficijencije. Rana upotreba može biti povezana sa umerenim benefitom u niskorizičnih, hemodinamski stabilnih bolesnika. Kod većina bolesnika, pametno je čekati stabilizaciju bolesnika pre započinjanja terapije beta-blokatorima, i to peroralnom pre nego intravenskom administracijom. U aktuelnim studijama sa primarnom PCI, beta-blokatori nisu ispitivani, iako nije nerazumno ekstrapolirati njihovu korist u ovim okolnostima.

4.4.4. Terapija snižavanja masnoća

Koristi od statina u sekundarnoj prevenciji su nedvosmisleno pokazane,²⁶⁷ i posebne studije su pokazale korist od rane i intenzivne terapije statinima.^{268,269} Nedavna metaanaliza, koja poredi više ili manje intenzivno snižavanje LDL holesterola statinima, ukazala je da, u poređenju sa manje intenzivnim režimima, intenzivnija terapija statinima smanjuje rizik od kardiovaskularne smrti, ne-

fatalnog infarkta miokarda, ishemijskog cerebrovaskularnog insulta i koronarne revaskularizacije. Za svako snižavanje LDL holesterola za 1 mmol/L smanjenje rizika je bilo slično proporcionalnoj redukciji u studijama koje porede statin i kontrolu. Zbog toga statine treba dati svim bolesnicima sa akutnim infarktom miokarda, nezavisno od koncentracije holesterola. Ovo lečenje treba početi rano pri prijemu, što povećava pridržavanje terapije nakon otpusta, i dati u visokim dozama, što je povezano sa ranim i održivim kliničkim prednostima.²⁷⁰ Ciljna terapijska koncentracija LDL holesterola je <1,8 mmol/L (<70 mg/dL). Terapiju nižim dozama statina treba razmotriti za bolesnike sa povećanim rizikom na neželjena dejstva zbog statina (npr. stari, bolesnici sa hepatičkim i renalnim oštećenjem, sa prethodnim neželjenim dejstvima na statine ili potencijalna interakcija sa esencijalnom konkomitantnom terapijom).²⁷⁰ Lipide treba proveriti 4-6 nedelja nakon AKS, da bi se odredilo da li su postignuti ciljni nivoi i zavisno od bezbednosti; doza statina se prema tome može prilagoditi. Dati rezultati istraživanja sa visokim dozama atorvastatina i simvastatina i rizicima povezanim sa visokim dozama simvastatina,²⁷¹ najsnažniji podaci iz istraživanja do sada, favorizuju atorvastatin u dozi od 80mg dnevno, sem ukoliko je prethodno taj bolesnik loše tolerisao visoku dozu statina. Kod bolesnika koji su intolerantni na bilo koju dozu statina, treba razmotriti lečenje ezetimibom.

U jednoj ranijoj studiji konzumiranje n-3 polinezasićenih masnih kiselina smanjilo je mortalitet u preživelih od infarkta miokarda,²⁷² ali nije uticalo na klinički ishod u druge dve skorašnje studije koje koriste moderne, na dokazima zasnovane terapije prevencije, zbog čega se ne može preporučiti u rutinskoj praksi.^{273,274}

4.4.5. Nitrati

Rutinska upotreba nitrata nije se pokazala korisnom u STEMI i zbog toga se ne preporučuje. **Intravenski nitrati mogu biti korisni** u akutnoj fazi u bolesnika sa hipertenzijom ili srčanom slabošću, **pod uslovom da nema hipotenzije, infarkta desne komore ili korišćenja inhibitora fosfodiesteraze tip-5 u prethodnih 48 sati**. U akutnoj i stabilnoj fazi, nitrati ostaju značajni agensi za kontrolu anginoznih simptoma.

4.4.6. Antagonisti kalcijuma

Metaanaliza studija, sa kalcijumskim antagonistima rano u STEMI, pokazuje trend ka štetnosti.²⁷⁵ Nije bilo slučajeva korišćenja antagonista kalcijuma u profilaktičke svrhe u akutnoj fazi. U hroničnoj fazi, verapamil može biti koristan za prevenciju reinfarkta i smrti.^{276,277} Tako za bolesnike sa kontraindikacijama za primenu beta-blokatora, posebno u prisustvu opstruktivne bolesti disajnih puteva, antagonisti kalcijuma su razumna opcija za bolesnike koji nemaju srčanu slabost, uz oprez za bolesnike sa oštećenom funkcijom LK. Rutinska upotreba dihidropiridina, s druge strane, nije pokazala benefit nakon STEMI i njih treba propisati samo za jasne indikacije kao što su hipertenzija ili angina.²⁷⁸

4.4.7. Inhibitori angiotenzin-konvertujućih enzima i blokatora angiotenzinskih receptora

Dobro je ustanovljeno da, bolesnicima sa oštećenom ejekcionom frakcijom (<40%) ili bolesnicima koji su imali srčanu slabost u ranoj fazi, treba dati inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE). Sistematski pregled istraživanja ACE inhibitora rano u STEMI ukazuje da je ova terapija bezbedna, dobro tolerisana i povezana sa malom ali značajnom redukcijom 30-dnevnog mortaliteta, sa najvećom koristi u toku prve nedelje.²⁷⁹ I dalje se razlikuju mišljenja da li ACE inhibitore dati svima ili samo visoko-rizičnim bolesnicima. Bolesnicima koji ne tolerišu ACE inhibitore treba dati blokatore angiotenzinskih receptora (ARB).²⁸⁰ Upotrebu ACE inhibitora treba razmotriti kod svih bolesnika sa arterosklerozom, ali obzirom na relativno skroman efekat, **njihova dugotrajna upotreba nije obavezna nakon STEMI za normotenzivne bolesnike, bez srčane slabosti ili one koji nemaju ni disfunkciju leve komore, ni dijabetes.** Dva istraživanja su ocenila ARB kao alternativu ACE inhibitorima u okviru STEMI: studija OPTIMAAL (the Optimal Trial In Myocardial infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan) sa losartanom (50mg) nije pokazala superiornost ni neinferiornost u poređenju za kaptoprilom (50mg tri puta dnevno).²⁸⁰ Nasuprot tome, the VALsartan In Acute myocardial infarction Trial poredila je valsartan (160mg dva puta dnevno), punu dozu kaptoprila (50mg tri puta dnevno), i oba (80mg dva puta dnevno i 50mg tri puta dnevno).²⁸¹ Mortalitet je bio sličan u tri grupe, ali su prekid bili češći u grupama koje su dobijale kaptopril. Zbog toga valsartan, u dozi korišćenoj u studiji, predstavlja alternativu ACE inhibitorima za bolesnike koji imaju kliničke znake srčane slabosti i/ili ejekcionu frakciju ≤40%, posebno za bolesnike koji ne tolerišu ACE inhibitore.

4.4.8. Antagonisti aldosterona

The Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and SURvival Study (EPHESUS) studija randomizovala je 6642 bolesnika nakon STEMI sa disfunkcijom LK (ejekciona frakcija <40%) i srčanom slabošću ili dijabetesom, na eplerenon, selektivni blokator aldosterona, ili placebo.²⁸² Nakon prosečnog praćenja od 16 meseci, za 15% je relativno smanjenje u ukupni mortalitet i za 13% ukupna smrtnost i hospitalizacija zbog kardiovaskularnih događaja. Značajna hiperkalijemija je bila češća u grupi koja je primala eplerenon. Rezultati ukazuju da se blokada aldosterona može razmotriti nakon STEMI u bolesnika sa ejekcionom frakcijom ≤40% i srčanom slabošću ili dijabetesom, pod uslovom da je vrednost kreatinina <221 μmol/L (2,5mg/dL) za muškarce i <177 μmol/L (2,0mg/dL) za žene, a kalijum <5,0 mEq/L. Rutinsko praćenje kalijuma u serumu je opravdano.

4.4.9. Magnezijum, glukoza-insulin-kalijum, lidokain

Nema koristi pri rutinskom davanju magnezijuma, glukoze-insulina-kalijuma ili lidokaina u bolesnika sa STEMI.

5. Komplikacije akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom

5.1 Hemodinamski poremećaji

5.1.1. Srčana insuficijencija

Disfunkcija miokarda se često dešava u akutnoj i subakutnoj fazi STEMI. Brz oporavak komorske funkcije se obično vidi kod uspešne rane revaskularizacije arterije koja je dovela do infarkta perkutanom koronarnom intervencijom ili trombolizom. Ipak, ako je posledica infarkta transmuralna povreda i/ili opstrukcija malih krvnih sudova, naročito prednjeg zida, insuficijencija pumpe sa patološkim remodelovanjem, i klinički simptomi i znaci srčane insuficijencije, mogu komplikovati akutnu fazu i dovesti do hronične srčane insuficijencije. Srčana insuficijencija može biti posledica i upornih aritmija ili mehaničkih komplikacija infarkta.

Postavljanje kliničke dijagnoze srčane insuficijencije tokom akutne i subakutne faze STEMI, zasniva se na tipičnim simptomima kao što je dispneja, znacima, kao što je sinusna tahikardija, ritam galopa i pukoti na plućima, i nekim objektivnim pokazateljima srčane disfunkcije, kao što je dilatacija leve komore i snižena ejekciona frakcija. Natriuretski peptidi [B-tip natriuretski peptid (BNP) i N pro-BNP] rastu kao odgovor na pojačano istezanje zida miokarda i pokazali su se kao korisni biomarkeri u zbrinjavanju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Na osnovu dokaza utvrđena je njihova uloga u dijagnostici, proceni, donošenju odluka o prijemu/otpustu i identifikacija onih bolesnika koji su pod povećanim rizikom za razvoj neželjenih događaja. Normalne vrednosti imaju jaku negativnu prediktivnu vrednost. Njihova vrednost u akutnoj srčanoj insuficijenciji koja prati infarkt miokarda je manje poznata, zbog naglih promena u sistolnoj i dijasistolnoj funkciji leve komore koje prate IM i relativno dugog poluživota ovih peptida. Ono što je važno, stanja kao što su hipertrofija leve komore, tahikardija, ishemija, bubrežna disfunkcija, uznapredovale godine, gojaznost i terapija mogu uticati na nivoe peptida. Ne postoje definitivne granične vrednosti kod bolesnika sa znacima i simptomima srčane insuficijencije u sklopu akutnog IM, a rezultate treba tumačiti u skladu sa kliničkom slikom.²⁸¹

Disfunkcija leve komore je najjači pojedinačni prediktor mortaliteta od STEMI. Mehanizmi odgovorni za disfunkciju leve komore u akutnoj fazi su gubitak miokardnog tkiva i remodelovanje, ishemijska disfunkcija (ošamućeni miokard), pretkomorske i komorske aritmije i valvularne disfunkcije (već postojeće ili novonastale). Često postoji i sistolna i dijasistolna disfunkcija. Udružena oboljenja kao što su infekcija, oboljenja pluća, bubrežna disfunkcija, dijabetes ili anemija često doprinose kliničkoj slici. Step srčane insuficijencije koji prati infarkt miokarda, može se podeliti prema Killipovoj klasifikaciji: klasa I – nema pukotina i galopa, klasa II – plućna kongestija sa pukotima na manje od polovine plućnih polja, sinusna tahikardija ili ritam galopa; klasa III – edem pluća sa pukotima na više od polovine plućnih polja i klasa IV – kardiogeni šok.

Hemodinamska procena se zasniva na detaljnom fizičkom pregledu, kontinuiranom EKG praćenju, saturaciji

Tabela 22. Rutinska terapija u akutnoj i subakutnoj fazi dugoročnom lečenju infarkta miokarda sa ST elevacijom

Preporuke	Klasa preporuka ^a	Nivo dokaza ^b	Referenca ^c
Aktivni pušači moraju dobiti savet i biti upućeni na program za prestanak pušenja.	I	B	225
Svaka bolnica koja učestvuje u nezi bolesnika sa STEMI mora imati protokol za prestanak pušenja	I	C	
Preporučuje se rehabilitacija vežbanjem	I	B	232,233
Antitrombocitna terapija sa niskom dozom aspirina (75–100mg) je trajno indikovana nakon STEMI	I	A	237
Za bolesnike koji ne tolerišu aspirin, klopidogetrel je indikovano kao alternativa	I	B	243
Preporučuje se DATT kao kombinacija aspirina i prasugrela ili aspirina i tikagrelora (pre nego aspirina i klopidogetrela) za bolesnike lečene PCI	I	A	109,110
DATT sa aspirinom i antagonistom ADP receptora mora se nastaviti do 12 meseci nakon STEMI, najmanje:	I	C	245-247,283
1 mesec za bolesnike kojima je implantiran BMS	I	C	
6 meseci za bolesnike kojima je implantiran DES	IIb	B	
Za bolesnike sa trombotom u levoj komori, antikoagulantna terapija se daje najmanje tri meseca	IIa	B	344-346
Bolesnicima sa jasnom indikacijom za oralnu antikoagulantnu terapiju (npr. atrijalna fibrilacija sa CHA2DS2-VASc Score ≥ 2 ili mehanička valvula), oralna antikoagulantna terapija se dodaje antitrombocitnoj terapiji.	I	C	
Ako bolesnici zahtevaju trostruku antitrombotiku terapiju, kombinovanjem DATT i OAKT, npr. zbog implantacije stenta i indikacije za obaveznu OAKT, trajanje DATT treba skratiti da bi se smanjio rizik od krvarenja.	I	C	
Za odabrane bolesnike koji dobijaju aspirin i klopidogetrel, niska doza rivaroksabana (2,5 mg dva puta dnevno) može se razmotriti ako je nizak rizik od krvarenja.	IIb	B	262
DATT treba dati do godinu dana bolesnicima sa STEMI koji nisu dobili stent	IIa	C	-
Gastroprotekciju inhibitorima protonске pumpe u trajanju DATT treba razmotriti kod bolesnika sa visokim rizikom od krvarenja	IIa	C	256
Peroralnu terapiju beta blokatorima treba razmotriti tokom hospitalizacije i nastaviti posle kod svih bolesnika sa STEMI u odsustvu kontraindikacija	IIa	B	1,266
Peroralna terapija beta-blokatorima je indikovana kod bolesnika sa srčanom slabošću ili disfunkcijom LK	I	A	284-288
Kod bolesnika sa hipotenzijom ili srčanom insuficijencijom mora se izbeći intravenski beta blokator	III	B	266
Intravenski beta blokator treba razmotriti pri prijemu kod bolesnika sa visokim krvnim pritiskom, tahikardijom i bez znakova srčane slabosti	IIa	B	266
Lipidni profil se mora uraditi natašte kod svih bolesnika sa STEMI po prijemu, čim bude moguće	I	C	-
Preporučuje se započinjanje ili nastavljanje visokih doza statina rano po prijemu kod svih bolesnika sa STEMI bez kontraindikacija ili prethodnom intolerancijom, bez obzira na početne vrednosti holesterola	I	A	267
Ponovnu analizu LDL holesterola treba razmotriti nakon 4-6 nedelja u cilju provere da li je dostignuta ciljna vrednost $\leq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL)	IIa	C	270
Verapamil se može razmotriti u sekundarnoj prevenciji za bolesnike sa apsolutnim kontraindikacijama za beta-blokatore i bez srčane slabosti	IIb	B	276
Indikovano je započeti terapiju ACE inhibitorima u prvih 24 sata od STEMI kod bolesnika sa srčanom slabošću, disfunkcijom LK, dijabetesom ili infarktom prednjeg zida	I	A	279
ARB, poželjno valsartan je alternativa ACE inhibitorima za bolesnike sa srčanom slabošću ili disfunkcijom LK posebno za one koji ne tolerišu ACE inhibitore	I	B	280,281
Treba razmotriti ACE inhibitore kod svih bolesnika u odsustvu kontraindikacija	IIa	A	289,290
Antagonisti aldosterona npr. eplerenon, indikovani su kod bolesnika sa ejekcionom frakcijom $\leq 40\%$ i srčanom slabošću ili dijabetesom, u odsustvu bubrežne slabosti ili hiperkalijemije	I	B	282

ACE = angiotenzin konvertujući enzim; AKS = akutni koronarni sindrom; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; BMS = metalni stent; DATT = dvojna anti-trombocitna terapija; DES = stent sa oslobađanjem leka; LDL = lipoproteini male gustine; LK = leva komora; STEMI = infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta

^aKlasa preporuka

^bNivo dokaza

^cReference

kiseonikom, praćenju krvnog pritiska i satne diureze. Bolesnicima kod kojih se sumnja na srčanu insuficijenciju treba, u ranoj fazi, uraditi transtorakalni ehokardiografski pregled/doppler. Ehokardiografija je glavno dijagnostičko sredstvo koje treba koristiti za procenu funkcije i volumena leve komore, valvularnu funkciju, stepen oštećenja miokarda i uočavanje mehaničkih komplikacija. Pregled Dopplerom omogućava procenu protoka, gradijenata, dijasolne funkcije i pritiska punjenja. Teleradiografijom grudnog koša proceniće se stepen plućne kongestije i registrovati druga oboljenja od značaja kao što je upala pluća, hronični bronhitis ili pleuralni izliv. Neočekivano pogoršanje kliničkog statusa bolesnika, uz znake hemodinamske nestabilnosti, zahteva ponovni ehokardiografski pregled, sa posebnim osvrtnom na znake progresivnog popuštanja leve komore ili mehaničke komplikacije.

Kod one grupe bolesnika, koji ne reaguju adekvatno na klasične terapijske mere i kod kojih postoje znaci ishemije koja je u toku, ST elevacije koja se održava ili novonastali blok leve grane treba razmotriti potrebu za dodatnom revaskularizacijom.

Bolesnici sa ekstenzivnim oštećenjem miokarda tokom akutne faze mogu razviti simptome i znake hronične srčane insuficijencije. Ova dijagnoza zahteva lečenje prema preporukama za lečenje hronične srčane insuficijencije.²⁸⁴ Bolesnici sa simptomatskom hroničnom srčanom insuficijencijom i smanjenom ejakcionom frakcijom ili električnom disinhronijom, koja se ogleda u produženom trajanju QRS kompleksa, mogu biti kandidati za implanatciju kardioverter defibrilatora, srčanu resinhronizacionu terapiju (CRT) ili CRT defibrilator. Ovi kriterijumi su prikazani u poslednjim preporukama koje su fokusirane na terapiju uređajima.

5.1.1.1. Hipotenzija

Hipotenzija se definiše kao sistolni pritisak koji je stalno ispod 90 mmHg. Uzrok može biti srčana insuficijencija, ali i hipovolemija, poremećaji ritma i mehaničke komplikacije koje se mogu korigovati. Ako dugo traje, hipotenzija može dovesti do bubrežne disfunkcije, akutne nekroze tubula i smanjene diureze.

5.1.1.2. Kongestija pluća

Kongestiju pluća karakterišu dispneja sa inspirijumskim pukotima bazalno, smanjena saturacija kiseonikom, znaci kongestije na teleradiografiji i klinički odgovor na diuretsku terapiju i/ili vazodilatatore.

5.1.1.3. Stanja sa malim minutnim volumenom

Kod stanja sa malim minutnim volumenom postoje znaci i loše periferne perfuzije i hipotenzije, bubrežna disfunkcija i smanjena diureza. Ehokardiografija može pokazati lošu funkciju leve komore, mehaničku komplikaciju ili infarkt desne komore.

5.1.1.4. Kardiogeni šok

Kardiogeni šok se javlja kao komplikacija u 6–10% svih slučajeva sa STEMI i ostaje vodeći uzrok smrti, sa intrahospitalnim mortalitetom od blizu 50%.²⁹² Prema registru SHOCK (Should we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shock) studije, kod

bolesnika kod kojih dođe do razvoja kardiogenog šoka tokom hospitalizacije, razvoj šoka se dešava u prvih 6h u 50% slučajeva i u prvih 24h u 75%. Postoji širok spektar simptoma, znakova i hemodinamskih pokazatelja koji definišu postojanje i težinu kardiogenog šoka i koji su direktno povezani sa kratkoročnim ishodom.²⁹⁴⁻²⁹⁶ Bolesnici tipično imaju hipotenziju, znake malog minutnog volumena (tahikardija u miru, izmenjeno stanje svesti, oligurija, hladna periferija) i kongestiju pluća. Hemodinamski kriterijumi za kardiogeni šok su srčani indeks (cardiac index) $<2,2\text{L/min/m}^2$ i povećani kapilarni pritisak u plućima $>18\text{mmHg}$. Dodatno, diureza je obično manja od 20ml/h . Šok postoji i ukoliko je primena i.v. inotropa ili IABP potrebna za održavanje sistolnog pritiska $>90\text{mmHg}$. Obično se dešava kod velikog oštećenja leve komore, ali se može desiti i kod infarkta miokarda desne komore. Izgleda da su i kratkoročni i dugoročni mortalitet povezani sa početnom disfunkcijom leve komore i stepenom mitralne regurgitacije.²⁹⁵ Prisustvo disfunkcije desne komore na prvom ehokardiografskom pregledu je takođe važan predskazivač loše prognoze, naročito u slučajevima gde postoji udružena disfunkcija leve i desne komore.²⁹⁶ Srčani indeks pri prijemu i tokom praćenja i srčani radni indeks tokom praćenja su najjači hemodinamski pokazatelji 30-dnevnog mortaliteta kod bolesnika sa kardiogenim šokom i više su korisni nego tradicionalne hemodinamske varijable.²⁹⁷ Stoga, **za procenu i zbrinjavanje kardiogenog šoka nije uvek neophodno invazivno merenje pritiska punjenja leve komore i minutnog volumena preko pulmonalnog katetera već treba hitno proceniti ejakcionu frakciju leve komore i udružene mehaničke komplikacije dvodimenzionalnom Doppler ehokardiografijom.**²⁹⁵⁻²⁹⁸

Zbrinjavanje kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda podrazumeva hemodinamsku stabilizaciju, koja se postiže lekovima ili uz pomoć mehaničke cirkulatorne potpore, i hitnom revaskularizacijom putem PCI ili CABG. Lekovi za lečenje kardiogenog šoka koji prati akutni infarkt miokarda su antitrombocitni lekovi, infuzioni rastvori, vazopresori i inotropi. Antitrombocitne lekove treba dati kao rutinski indikovane kod bolesnika sa STEMI, iako treba odložiti primenu klopidogetrela, prasugrela i tikagrelola dok se ne uradi koronarografija, zbog eventualne potrebe za hitnom CABG. Primena infuzionih rastvora se zasniva na patofiziološkim mehanizmima, iako nije analizirana u randomizovanim studijama. Ipak, u drugim oblicima šoka upotreba infuzionih rastvora u ranoj fazi povećava preživljavanje. Isto tako, vazopresori i inotropi se koriste zbog njihovog povoljnog hemodinamskog efekta, ali ni jedni ni drugi ne dovode do poboljšanja simptoma i mogu dovesti do smanjenog preživljavanja, što može biti udruženo sa štetnim ćelijskim efektom ovih lekova.²⁹⁹ Nedavno urađena randomizovana studija poredila je noradrenalin i dopamin kod 1679 bolesnika sa šokom, uključujući 280 sa kardiogenim šokom. Dopamin je bio udružen sa većim mortalitetom u subpopulaciji sa kardiogenim šokom i sa više neželjenih događaja, uglavnom aritmija, u ukupnoj kohorti.³⁰⁰ Dakle, kada je krvni pritisak nizak prvi lek izbora trebalo bi da bude noradrenalin. Treba koristiti najmanje moguće doze i titrirati dok sistolni pritisak ne poraste

na najmanje 80 mmHg. Potom, a zbog njegovog β_2 adrenergičkog efekta, može se dati dobutamin radi poboljšanja kontraktilnosti.

5.1.2. Lečenje srčane insuficijencije koja prati infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (Tabela 23)

Opšte mere podrazumevaju: uzimanje detaljnih anamnestičkih podataka, uključujući prethodnu terapiju, i fizikalni pregled sa procenom hemodinamskog statusa bolesnika. Neophodno je prepoznati i lečiti pretkomorske i komorske poremećaje ritma, valvularne disfunkcije, postinfarktnu ishemiju i hipotenziju. Komorbiditeti, poput infekcije, bolesti pluća, poremećaja bubrežne funkcije, dijabetesa, anemije i drugih poremećaja u laboratorijskim analizama često dopirnose kliničkoj slici. Bolesnicima u srčanoj insuficijenciji često treba oksigenoterapija i praćenje saturacije kiseonikom preko pulsnog oksimetra sa ciljanom vrednošću $>95\%$ (90% kod bolesnika sa HOBP) i periodično uzimanje gasnih analiza. Potreban je oprez kod bolesnika sa izraženom opstrukcijom disajnih puteva da bi se izbegla hiperkapnija. Kod bolesnika koji su hipotenzivni, treba pokušati sa nadoknadom volumena ukoliko ne postoji opterećenje volumenom ili kongestija. Mnogim bolesnicima treba diuretska terapija, a smanjenje osećaja dispneje potvrđuje dijagnozu.

U **blagoj srčanoj insuficijenciji (Killip klasa II)** i.v. diuretici Henleove petlje i/ili i.v. nitrati su često korisni u smanjenju prethodnog opterećenja (preload) i ublažavanju kongestije i dispneje. Ako postoji hipotenzija, treba je brzo lečiti da bi se sprečila dalja dekompenzacija. ACE inhibitori/ARB i antagonisti aldosterona smanjuju dispneju, ublažuju proces remodelovanja, povećavaju preživljavanje i mogu se dati u ranoj fazi ako nema hipotenzije, hipovolemije i poremećaja bubrežne funkcije.

U **srednje teškoj srčanoj insuficijenciji sa edemom pluća (Killip klasa III)** i.v. morfijum smanjuje dispneju i ublažava uznemirenost. Intravenski diuretici petlje i/ili i.v. vazodilatatori su indikovani za dispneju kod bolesnika koji nisu hipotenzivni ($TA >90\text{mmHg}$). Neinvazivna ventilacija sa kontinuiranim pozitivnim pritiskom vazduha je efikasna u lečenju edema pluća kod bolesnika koji tolerišu aparat. Endotrahealna intubacija i mehanička ventilaciona potpora je potrebna kod bolesnika kod kojih ne može da se postigne zadovoljavajuća oksigenacija ili tamo gde postoji hiperkapnija zbog iscrpljenosti respiratornog aparata. Visina sistolnog arterijskog pritiska određuje upotrebu vazopresornih i inotropnih lekova. **Kod bolesnika koji su hipotenzivni, sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i loše perfuzije organa ($TA <90\text{mmHg}$), treba razmotriti upotrebu dopamina (inotropno/vazopresorno dejstvo). Kod bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i dobrim krvnim pritiskom ($TA >90\text{mmHg}$) preporučuju se dobutamin (inotrop) i levosimendan (inotrop/vazodilatator). Noradrenalin (vazopresor) se preporučuje kod bolesnika sa hipotenzijom i znacima kardiogenog šoka ili septikemije.** Inotropni efekat levosimendana je nezavisan od beta-adrenergičke stimulacije i alternativa je za bolesnike koji su na hroničnoj terapiji beta-blokatorima.

Kod bolesnika sa sistolnim pritiskom $<100\text{mmHg}$ preporučuje se započinjanje terapije bez bolusa.²⁸⁴ **Ultrafiltracija, u cilju izbacivanja viška tečnosti kod slučajeva refraktarnih na diuretike, može biti korisna, posebno kod bolesnika sa hiponatrijemijom.**

U **teškoj srčanoj insuficijenciji sa kardiogenim šokom (Killip klasa IV)** neophodno je utvrditi druge moguće uzroke hipotenzije kao što su hipovolemija, hipotenzija indukovana lekovima, aritmije, tamponada, mehaničke komplikacije ili infarkt desne komore. Obično su potrebni i.v. inotropi/vazopresori da bi se održavali sistolni pritisak $>90\text{mmHg}$, adekvatan minutni volumen i bubrežna perfuzija.

Invazivna hemodinamska procena kateterizacijom plućne arterije omogućava pažljivo podešavanje pritiska punjenja i procenu srčanog outputa. Kod određene grupe bolesnika kod kojih izostaje adekvatan odgovor na klasičnu terapiju i kod kojih postoje dokazi perzistirajuće ishemije, ST elevacija koja se održava ili novonastali blok leve grane, treba razmotriti ranu revaskularizaciju fibrinolitičkom terapijom, PCI-jom ili CABG hirurgijom. Strategija rane revaskularizacije – poželjno u tercijarnoj ustanovi – pokazala je dobrobit u smislu popravljavanja funkcionalnog statusa i dugoročnog preživljavanja. SHOCK studija je pokazala da bolesnici sa STEMI i kardiogenim šokom koji su podvrgnuti hitnoj revaskularizaciji PCI-jom ili CABG hirurgijom imaju bolje dugoročno preživljavanje u poređenju sa bolesnicima koji su lečeni intenzivnom medikamentnom terapijom u početku i potom kasnom intrahospitalnom revaskularizacijom ili bez nje: nalaz se poklapa sa opservacijama iz registara.^{100,293} Uprkos dužem vremenu do tretmana, bolesnici koji su transportovani su izdvojena populacija sa sličnim korigovanim intrahospitalnim mortalitetom i koristi od hitne revaskularizacije na isti način kao oni direktno primljeni.³⁰¹ Prepoznavanje onih bolesnika koji imaju najveći rizik za razvoj šoka omogućio je brži transport visokorizičnih bolesnika pre nego što razviju hemodinamsku nestabilnost. Kardiogeni šok je situacija u kojoj je dozvoljeno upustiti se u hitnu revaskularizaciju višesudovne bolesti.^{100,302}

Kontrapulsirajuća IABP je najčešće korišćena mehanička potpora za lečenje kardiogenog šoka, zbog povoljnih efekata inflacije u diastoli i brze deflacije u sistoli, poboljšanja miokardne i periferne perfuzije i smanjenja naknadnog opterećenja (afterload) i miokardne potrošnje kiseonika. Dokazi o njenoj efikasnosti, u slučajevima akutnog infarkta miokarda komplikovao kardiogenim šokom, nedavno su ponovo evaluirani za bolesnike iz prefibrinolitičke, fibrinolitičke, i ere primarne PCI.⁹⁸ U nedostatku randomizovanih studija, evaluirani su samo registri koji su pokazali kontradiktorne rezultate za ova tri perioda, sa razlikom u mortalitetu od 29% i 18% u korist IABP u pretrombolitičkoj i trombolitičkoj eri, a povećanje od 6% u mortalitetu kod IABP u eri primarne PCI. Istovremeno, TACTICS studija (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an invasive or Conservative Strategy),³⁰³ koja je istraživala efikasnost kontrapulsacije kod bolesnika sa STEMI koji su dobili trombolitičku terapiju i imaju hipotenziju, moguće i kardiogeni šok i srčanu insuficijenciju, pokazala je da ne postoji smanjenje mortalite-

Tabela 23. Lečenje srčane insuficijencije i poremećaja funkcije leve komore

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Lečenje blage srčane insuficijencije (Killip klasa II)			
Potrebna je oksigenoterapija da bi se saturacija održavala na >95%	I	C	-
Preporučuje se upotreba diuretika Henleove petlje, kao što je furosemid 20-40 mg iv., i, ukoliko je potrebno, treba ga ponavljati u intervalima od 1-4h	I	C	-
Treba razmotriti upotrebu nitrata iv. ili Na-nitroprusida kod bolesnika sa povišenim pritiskom	Ila	C	-
Indikovana je upotreba ACE inhibitora kod svih bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i/ili disfunkcije leve komore u odsustvu hipotenzije, hipovolemije i bubrežne insuficijencije	I	A	309-312
Blokator angiotenzinskih receptora (valsartan) je alternativa ACE inhibitorima pogotovo onda kada se ACE inhibitori ne tolerišu	I	B	281
Preporučuje se upotreba antagonista aldosterona (eplerenon) kod svih bolesnika sa simptomima i znacima srčane insuficijencije i/ili poremećajem funkcije leve komore, ukoliko nemaju bubežnu insuficijenciju ili hiperkalijemiju	I	B	282
Treba razmotriti upotrebu hidralazina i izosorbid-dinitrata kod bolesnika koje ne tolerišu ni ACE inhibitore ni blokatore angiotenzina	Ila	C	313
Lečenje srednje teške srčane insuficijencije (Killip klasa III)			
Indikovana je oksigenoterapija	I	C	-
Treba obezbediti ventilacionu potporu u zavisnosti od vrednosti gasnih analiza	I	C	-
Preporučuje se upotreba diuretika Henleove petlje, kao što je furosemid 20-40 mg iv., i treba ih ponavljati na 1-4h, prema potrebi	I	C	-
Preporučuje se morfinum. Treba pratiti disanje. Često postoji mučnina, koja može zahtevati upotrebu antiemetika. Savetuje se često ponavljanje malih doza	I	C	-
Nitrati se preporučuju ukoliko ne postoji hipotenzija	I	C	-
Inotropi:	Ila	C	-
• Dopamin	Ila	C	-
• Dobutamin (inotrop)	Ila	C	-
• Levosimendan (inotrop/vazodilatator).	Ilb	C	-
Antagonist aldosterona kao što je spironolakton ili eplerenon se mora dati ako je EF LK ≤ 40%	I	B	282,314
Treba razmotriti ultrafiltraciju.	Ila	B	315
Treba razmotriti ranu revaskularizaciju ako bolesniku prethodno nije urađena revaskularizacija	I	C	-
Lečenje kardiogenog šoka (Killip klasa IV)			
Indikovana je oksigenoterapija/mehanička ventilacija prema vrednostima gasnih analiza	I	C	-
Treba uraditi hitnu ehokardiografiju/Doppler da bi se uočile mehaničke komplikacije, procenila sistolna i dijastolna funkcija	I	C	-
Bolesnike sa visokim rizikom treba prebaciti u tercijarni centar	I	C	-
Mora se razmotriti hitna revaskularizacija putem PCI ili CABG kod onih bolesnika kod kojih je to odgovarajuće	I	B	100
Treba razmotriti fibrinolizu ukoliko je revaskularizacija nedostupna.	Ila	C	-
Treba razmotriti upotrebu intraaortne balon pumpe	Ilb	B	1,98,305
Treba razmotriti upotrebu mehaničkih uređaja za potporu leve komore kao cirkulatornu potporu kod bolesnika sa refraktarnim šokom	Ilb	C	-
Treba razmotriti hemodinamsku procenu pomoću balon katetera	Ilb	B	316
Treba razmotriti upotrebu inotropa/vazopresora:	Ila	C	-
• Dopamina	Ila	C	-
• Dobutamina	Ilb	C	-
• Norepinefrina (više se preporučuje od dopamina ako je krvni pritisak nizak)	Ila	B	300,317

ACE = angiotenzin konvertujući enzim; ARB = blokator angiotenzinskih receptora; CABG = koronarno-aortni bypass graft; i.v. = intravenski; EFLK = ejekciona frakcija leve komore; PCI = perkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference

ta kada se IABP doda trombolitičkoj terapiji u ukupnoj kohorti, ali je pokazala smanjenje u šetomesečnom mortalitetu kod bolesnika sa težim hemodinamskim pogoršanjem u grupi sa IABP. Slično tome, jedna pilot studija sa 40 bolesnika sa kardiogenim šokom koji su išli na primarnu PCI, pokazala je povoljne efekte na BNP u grupi sa IABP, ali ne i povoljne efekte za primaran ishod studije [change in serial Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE) scoring].³⁰⁴ Još jedna nedavno urađena metaanaliza ukazuje na povoljne efekte IABP u preživljavanju bolesnika sa kardiogenim šokom.³⁰⁵ Sve u svemu, uprkos opštoj upotrebi u kliničkoj praksi, postoje kontradiktorni dokazi u smislu koristi IABP u kardiogenom šoku, što je verovatno povezano sa otežanim izvođenjem randomizovanih studija na ovom polju.

Mehanički uređaji za potporu leve komore (mechanical LV assist devices – LVADs) se koriste kod bolesnika koji ne reaguju na standardnu terapiju, uključujući inotrope, infuzije tečnosti i IABP, ali su dokazi o njihovoj koristi ograničeni. Nedavno urađena metaanaliza ispitala je tri randomizovane studije koje su poredile perkutani LVAD i IABP na 100 bolesnika. Iako je LVAD bio siguran i pokazao bolju hemodinamiku, nije pokazano smanjenje 30-dnevnog mortaliteta.³⁰⁶ Na osnovu ovih rezultata, perkutani LVAD se ne može preporučiti kao prva linija za lečenje kardiogenog šoka, ali se može razmotriti u određenim slučajevima, uzimajući u obzir iskustvo lekara, kao i starost bolesnika i komorbiditete. Slično tome, u slučajevima koji nisu STEMI, kao što su kandidati za transplantaciju kod kojih nema odgovora na standardnu terapiju, koriste se hirurški implantiran LVAD³⁰⁷ ili ekstrakorporalna potpora sa membranskim oksigenatorom³⁰⁸ kao završna terapija ili premošćavanje do transplantacije. Još jednom, dokazi o koristi su i dalje ograničeni.

5.1.3. Aritmije i poremećaji provođenja u akutnoj fazi

Aritmije i poremećaji provođenja su uobičajene u prvim satima akutnog infarkta miokarda. Prema zapisima sa monitora srčanog rada postavljenih unutar 11±5 dana od akutnog infarkta miokarda, učestalost novonastale atrijalne fibrilacije je 28 %, ventrikularne tahikardije koja se ne održava 13 %, visokog stepena AV bloka 10% (≤30 oktucaja/min u trajanju od 8 s ili više), sinusne bradikardije 7 % (≤30 oktucaja/min. u trajanju od 8 s ili više), srčanog zastoja 5% (≥5 sec), ventrikularne tahikardije koja se održava 3 % i ventrikularne fibrilacije 3 %.³¹⁸ Dugoročna prognoza rane (<48h) VF ili samoodržavajuće VT kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda je i dalje kontroverzna. Kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, rana VF/VT otkriva bolesnike sa povećanim rizikom od mortaliteta unutar 30 dana (22 % vs. 5 %) u poređenju sa onima koji nisu imali VF/VT.³¹⁹ Primena ACE inhibitora/ARB smanjuje 30-dnevni mortalitet kod ovih bolesnika. Druge studije su pokazale da je terapija beta-blokatorima u prvih 24h od akutnog infarkta kod bolesnika sa ranom samoodržavajućom VT/VF povezana sa smanjenim ranim mortalitetom, a da ne pogoršava srčanu insuficijenciju.³²⁰ Prospektivne randomizovane studije bi trebalo da razjasne značaj ranih ventrikularnih aritmija u ovim uslovima.

Aritmije posle ranog perioda reperfuzije mogu biti manifestacija ozbiljnog stanja koje leži u osnovi, kao što je perzistirajuća ishemija miokarda, insuficijencija pumpe, izmenjen vegetativni tonus, hipoksija i elektrolitni (npr. hipokalijemija) ili acidobazni poremećaj, i svi oni zahtevaju praćenje i korektivne mere. AV blok visokog stepena je bio bolji prediktor srčane smrti nego tahiaritmije kod bolesnika sa ejekcionom frakcijom leve komore <40% posle infarkta miokarda.³¹⁸

5.1.3.1. Pretkomorske aritmije

Fibrilacija pretkomora se javlja kao komplikacija infarkta miokarda u 6–28 % slučajeva i često je udružena sa teškim oštećenjem leve komore i srčanom insuficijencijom.^{318,321} Epizode mogu trajati minutima ili satima i često se ponavljaju. U mnogim slučajevima, aritmija se dobro podnosi i nije potrebno posebno lečenje, osim antikoagulantne terapije (Tabela 24).²⁵⁰ U nekim slučajevima, brza frekvenca komora doprinosi nastanku srčane insuficijencije i zahteva hitno lečenje. Dobra kontrola frekvence je važna da bi se smanjile potrebe miokarda za kiseonikom, a može se postići primenom beta blokatora ili moguće Ca-antagonista, per os ili intravenski (*videti preporuke ispod*). **Kod bolesnika kod kojih postoji veliko oštećenje miokarda ili teško oštećenje funkcije leve komore, kontrola frekvence se još sigurnije postiže primenom digoksina i.v. sa ili bez istovremene primene amjodarona i.v., zbog negativnog inotropnog efekta beta blokatora i Ca-antagonista.** Treba razmotriti primenu hitne elektrokardioverzije kod bolesnika koji imaju pretkomorsku fibrilaciju i upornu ishemiju ili su hemodinamski nestabilni. Nekoliko,^{321,322} ali ne sve,³¹⁸ studije ukazuju na to da je razvoj pretkomorske fibrilacije u okviru akutnog infarkta miokarda nezavisan prediktor ukupnog mortaliteta, bez obzira na primenjeni način lečenja. Pretkomorska fibrilacija nije samo povećala rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara tokom hospitalizacije već i tokom praćenja, čak i paroksizmalna pretkomorska fibrilacija koja je, u momentu otpusta, bila konvertovana u sinusni ritam.³²¹ Stoga, bolesnicima sa pretkomorskom fibrilacijom i faktorima rizika za tromboemboliju, treba dati oralnu antikoagulantnu terapiju. Kako pretkomorska fibrilacija često zahteva antikoagulantnu terapiju, pri izboru stenta, treba razmotriti korist stentova sa oslobađanjem leka u smislu smanjene mogućnosti za restenozu sa jedne, i mogući rizik od krvarenja koji je povezan sa produženom upotrebom trostruke antitrombotske terapije, sa druge strane. Posebne smernice koje se odnose na izbor kontrole ritma ili frekvence, kao i tip stenta i kombinaciju antiagregacione i antikoagulantne terapije, date su u nedavno objavljenim preporukama za lečenje pretkomorske fibrilacije.²⁵⁰

Druge pretkomorske tahikardije su retke i obično su samoograničene. Mogu dobro reagovati na vagalne maneuvre. U ovim okolnostima treba razmotriti upotrebu adenoizina i.v., kada se isključi pretkomorski flater i kada je hemodinamsko stanje stabilno; tokom primene potrebno je stalno EKG praćenje. Beta-blokatori mogu biti efikasni, ukoliko nisu kontraindikovani. Elektrokardioverziju treba upotrebiti ako se aritmija loše toleriše.

Tabela 24. Lečenje atrijske fibrilacije

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref. ^c
Treba razmotriti kontrolu ritma kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom posle korekcije stanja koje je bilo njen okidač ili supstrat (npr. ishemija).	IIa	C	-
Akutna kontrola frekvence atrijske fibrilacije			
Indikovana je iv. primena beta blokatora ili nehidropiridinskih blokatora Ca kanala (npr. diltiazem, verapamil), ukoliko ne postoje znaci akutne srčane insuficijencije	I	A	323
Primena amjodaronu ili digitalisa iv. je indikovana u slučaju brzog komorskog odgovora i prisustva akutne srčane insuficijencije ili hipotenzije	I	B	324
Kardioverzija			
Indikovana je neposredna elektrokonverzija u slučajevima kada se ne može brzo postići adekvatna kontrola frekvence farmakološkim agensima, kod bolesnika sa atrijskom fibrilacijom i ishemijom, teškim poremećajem hemodinamike ili srčanom insuficijencijom	I	C	-
Indikovana je i.v. primena amjodaronu radi konverzije u sinusni ritam stabilnih bolesnika sa novonastalom atrijskom fibrilacijom i strukturnom bolesti srca	I	A	250
Digoksin (ND A), verapamil, sotalol, metoprolol (ND B) ili drugi beta-blokatori (ND C) nisu efikasni u konverziji novonastale atrijske fibrilacije u sinusni ritam i ne treba ih koristiti za kontrolu ritma (iako se beta blokatori ili digoksin mogu koristiti za kontrolu frekvence)	III	A B C	250

Preporučene doze antiaritmika su date u preporukama za lečenje bolesnika sa atrijskom fibrilacijom.²⁵⁰

i.v. = intravenski; ND = nivo dokaza

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, ^dCa antagoniste treba davati obazrivo ili izbegavati kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom zbog njihovog negativnog inotropnog dejstva.

5.1.3.2. Komorske aritmije (Tabela 25)

Komorske ekstrasistole su skoro univerzalne prvog dana akutne faze, pa su kompleksne aritmije česte (polimorfne ekstrasistole, salve, fenomen R na T). Njihova vrednost kao prediktora VF je diskutabilna. Ne zahtevaju specifičnu terapiju.

Komorsku tahikardiju treba razlikovati od ubrzanog nodalnog (idioventrikularnog) ritma – posledica reperfuzije koja je obično bezopasna – gde je frekvencija komora <120 otkucaja u minuti. Nizovi VT koja se ne održava (trajanja <30 s) nisu pouzdani prediktivni markeri rane VF i mogu se dobro tolerisati, ne zahtevajući obavezno tretman. Duže epizode mogu dovesti do hipotenzije i srčane insuficijencije i mogu preći u VF. Kako nema dokaza da supresija asimptomatske VT koja se ne održava produžava život, nema indikacija za njeno lečenje (VT koja se ne održava), osim ako ona nije udružena sa hemodinamskom nestabilnošću. Samoodržavajuća i/ili hemodinamski nestabilna VT zahteva supresivnu terapiju, sažetu ispod i navedenu u preporukama za komorske aritmije.³²⁵ Elektrokonverzija (koja zahteva sedaciju svesnih bolesnika) je indikovana kod bilo koje uporne VT i uvek indikovana kod bolesnika koji su hemodinamski nestabilni.³²⁶ To je najsigurniji metod za zaustavljanje samoodržavajuće VT u akutnom STEMI. Ako bolesnik deluje hemodinamski stabilno, može se dati i.v. amjodaron, sotalol ili lidokain radi njenog zaustavljanja (ako se smatra da je VT povezana sa postojećom ishemijom), ali je procenat konverzija mali. **Amjodaron je jedini antiaritmik koji nema teške proaritmiske efekte kod bolesnika sa smanjenom ejekcijom frakcijom leve komore, pa je stoga lek izbora za bolesnike sa smanjenom funkcijom leve komore.** U kohorti bolesnika (u kojoj je većina imala koronarnu bolest) sa stabilnom samoodr-

žavajućom VT (ali bez akutnog infarkta miokarda), i i.v. amjodaron i prokainamid su bili relativno neefikasni, sa procentom konverzije od 25% i 30% za amjodaron i prokainamid, redom. Klinički značajna hipotenzivna reakcija dovela je do prekida amjodaronske i prokainamidske infuzije i neposredne kardioverzije jednosmernom strujom kod 6% i 19% bolesnika, redom.³²⁷

Komorska fibrilacija: treba preduzeti neposrednu defibrilaciju prema preporukama navedenim u internacionalnim vodičima za kardiopulmonalnu reanimaciju.^{326,328} Iako je pokazano da lidokain može smanjiti učestalost VT u akutnoj fazi infarkta miokarda, ovaj lek povećava rizik od asistolije. Metaanaliza 14 studija pokazala je veći mortalitet kod bolesnika lečenih lidokainom u odnosu na kontrolnu grupu, zbog čega nije opravdana rutinska, profilaktička upotreba ovog leka.³²⁹ U retrospektivnoj analizi bolesnika sa STEMI koji su razvili samoodržavajuću VT/VF (n=1126, 5.9%) u GUSTO IIB i III studijama ukupna smrtnost je upoređivana među onima koji su primali amjodaron (n=50, 4.4%), lidokain (n=664, 59%) i onih koji nisu primali antiaritmike (n=302, 26.8%). Među bolesnicima koji su preživeli 3 sata, amjodaron je bio povezan sa povećanim mortalitetom tokom 30 dana i 6 meseci, ali lidokain nije; ova opservacija je istakla potrebu za randomizovanim studijama u ovoj populaciji.³³⁰

Samoodržavajuća VT ili VF, koja se razvija van akutne faze (pod pretpostavkom da komorska aritmija nije posledica reverzibilnog uzroka, kao što je elektrolitni disbalans ili tranzitorna ishemija/reinfarkt), podložna je ponavljanju i udružena sa visokim rizikom od smrti. Iako uvek treba isključiti ishemiju miokarda u slučajevima komorskih aritmija, treba naglasiti da ne izgleda da revaskularizacija može prevenirati pojavu srčanog zastoja kod bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom leve komo-

re ili samoodržavajućom monomorfnom VT, čak i u slučaju da je uzrok aritmije bila reverzibilna ishemija.^{331,332} **Među bolesnicima koji su preživeli VF ili samoodržavajuću VT, terapija kardioverter defibrilatorom (ICD) dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta u poređenju sa terapijom antiaritmikima (uglavnom amjodaronom).**³³³ Sa izuzetkom beta blokatora, antiaritmici se nisu pokazali efikasnim u prvoj liniji lečenja bolesnika sa malignim komorskim poremećajima ritma i ne treba ih davati kao prevenciju od naprasne smrti. **ICD se preporučuje kao sekundarna prevencija u cilju smanjena mortaliteta bolesnika sa značajno oslabljenom funkcijom leve komore, koji imaju samoodržavajuću VT koja ih hemodinamski ugrožava ili su reanimirani zbog VF koja se nije desila u prvih 24-48h.**²⁹¹ Takve bolesnike treba podvrgnuti elektrofiziološkom ispitivanju pre otpusta, radi implantacije kardioverter defibrilatora u cilju sekundarne prevencije naprasne srčane smrti.^{325,333}

Implantacija ICD-a u cilju primarne prevencije dovela je do smanjenja ukupnog mortaliteta kod bolesnika sa sniženom ejeckionom frakcijom (EF <40%) koja je posledica infarkta miokarda koji se desio najmanje 40 dana ranije.^{333,334} **Implantaciju ICD-a treba odložiti najmanje 40 dana od akutnog događaja.** Procenu o potrebi za ugradnju ICD-a u cilju primarne prevencije, u nekim slučajevima, treba odložiti i 3 meseca posle revaskularizacije, da bi prošlo dovoljno vremena za oporavak funkcije leve komore. Procenu da li je bolesnik indikovao za CRT i ICD terapiju treba vršiti onda kada je isključeno da je reč o šamućenom miokardu koji je vijabilan, a prema indikacijama koje su navedene u preporukama.³

5.1.3.3. Sinusna bradikardija i blok

Sinusna bradikardija je uobičajena u prvim satima STEMI, posebno infarkta donjeg zida. U nekim slučajevima, nastaje zbog primene opijata. Često ne zahteva le-

Tabela 25. Lečenje komorskih aritmija i poremećaja prvođenja u akutnoj fazi

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Ref ^c
Indikovana je kardioverzija jednosmernom strujom kod VT koja se održava i kod VF	I	C	-
Treba razmotriti upotrebu amjodarona iv. kod monomorfne, samoodržavajuće VT koja se ponavlja ili je refraktarna na kardioverziju jednosmernom strujom ^d	IIa	C	-
Može se lečiti primenom lidokaina i.v. ili sotalolom ^e	IIb	C	-
Treba razmotriti uklanjanje elektrode privremenog pejsmejкера ako je VT refraktarna na kardioverziju ili se često ponavlja uprskos primeni antiaritmika	IIa	C	-
Ponavljane, simptomatske salve monomorfne VT koja se ne održava treba ili samo pratiti ili lečiti i.v. beta blokatorima, sotalolome ili amjodaronom ^d	IIa	C	-
Polimorfna VT			
• treba je lečiti i.v. beta blokatorima ^e	I	B	320,336
• ili iv. amjodaronom ^d	I	C	-
• treba uraditi hitnu angiografiju ako se sumnja na ishemiju miokarda	I	C	-
• može se lečiti i.v. lidokainom	IIb	C	-
• obavezna je brza procena i korekcija elektrolitnog poremećaja, razmotriti i magnezijum	I	C	-
• treba je lečiti povećanjem frekvence plasiranjem sonde privremenog pejsmejкера u desnu komoru ili infuzijom izoprotenerola	IIa	C	-
U slučajevima kada postoji sinusna bradikardija i hipotenzija, AV blok II stepena (Mobitz II) ili AV blok III stepena koji vodi do hipotenzije ili srčane insuficijencije:			
• indikovana je upotreba atropina i.v.	I	C	-
• u slučajevima gde nema odgovora na atropin indikovana je implantacija privremenog pejsmejкера	I	C	-
• indikovana je hitna angiografija i eventualna revaskularizacija kod bolesnika koji nisu dobili reperfuzionu terapiju	I	C	-
Lečenje komorskih aritmija i procena rizika od naprasne smrti dugoročno			
Indikovana je specijalizovana elektrofiziološka procena za implantaciju ICD-a radi sekundarne prevencije naprasne srčane smrti kod bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije leve komore, samoodržavajućom VT koja prouzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili kod onih koji su preživeli VF koja desila van akutne faze	I	A	333
Primena ICD terapije kao sekundarne prevencije je indikovana radi smanjenja mortaliteta kod bolesnika sa značajnim poremećajem funkcije leve komore, samoodržavajućom VT koja prouzrokuje hemodinamsku nestabilnost ili kod onih koji su preživeli VF koja desila van akutne faze	I	A	333
Da bi se postavila indikacija za primenu ICD terapije kao primarne prevencije, treba proceniti rizik za naprasnu srčanu smrt ehokardiografskom procenom EF LK, najmanje 40 dana od akutne faze, kod bolesnika sa EF LK ≤40%	I	A	333

Preporučene doze antiaritmika su date u preporukama za lečenje bolesnika sa komorskim aritmijama i prevenciju naprasne srčane smrti.³²⁵

AV = atrioventrikularni; iv. = intravenski; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; EF LK = ejeckiona frakcija leve komore; VF = ventrikularna fibrilacija; VT = ventrikularna tahikardija.

^aKlasa preporuke, ^bNivo dokaza, ^cReference, ^dLekove koji produžavaju QT interval ne treba koristiti ako je QT interval u osnovi produžen, ^ei.v. sotalol i beta blokatore ne treba davati kod niske ejeckione frakcije

čenje. Ukoliko je udružena sa teškom hipotenzijom, sinusnu bradikardiju treba lečiti atropinom i.v., u dozi od 0,25–0,5 mg, koja se može ponavljati do ukupno 1,5–2 mg. Povremeno, bradikardija može biti udružena sa hipotenzijom u kasnijoj fazi. Ako tada ne reaguje na primenu atropina, savetuje se privremeni pejsing.

AV blok prvog stepena ne zahetva lečenje.

AV blok II stepena tip I (Mobitz I ili Wenckebach) je obično udružen sa dijafragmalnim infarktom i retko dovodi do hemodinamske nestabilnosti. Ako se to ipak desi, prvo treba dati atropin. Ako to ne uspe, treba plasirati pejsing. Treba odložiti upotrebu lekova koji usporavaju AV provođenje (kao što su beta-blokatori, digitalis, verapamil, amjodaron).

AV blok II stepena tip II (Mobitz II) i kompletan AV blok mogu biti indikacije za implantaciju elektrode pejsmejkera, naročito ako bradikardija dovodi do hipotenzije i srčane insuficijencije. Ako je u pitanju težak hemodinamski poremećaj, treba razmotriti implantaciju pretkomorsko-komorskog (AV sequential) pejsmejkera. Kod bolesnika koji nisu dobili reperfuzionu terapiju uvek treba razmotriti revaskularizaciju.

AV blok udružen sa dijafragmalnim infarktom je obično lokalizovan iznad Hisovog snopa i udružen sa prolaznom bradikardijom sa ritmom izmicanja sa uskim QRS kompleksima (iznad 40 otkucaja u minuti) i ima nizak mortalitet. Često spontano prestaje i retko zahteva intervenciju. AV blok udružen sa prednjim infarktom je najčešće lokalizovan ispod AV čvora, udružen sa sporim ritmom izmicanja i širokim QRS kompleksima i ima visok mortalitet (do 80%) zbog obimne nekroze miokarda. Novonastali blok grane ili hemiblok obično ukazuje na veliki prednji infarkt. U tim situacijama postoji velika verovatnoća za razvoj i kompletnog AV bloka i srčane insuficijencije.

Posle AV bloka, bi- i trifascikularnog bloka i elektroškoka može nastati asistolija. Ako postoji implantirana elektroda pejsmejkera treba pokušati sa pejsingom. Ako ne, treba početi sa spoljašnjom masažom srca, ventilacijom i transtorakalnim pejsingom.

U slučaju uznapređovalog AV bloka sa sporim ritmom izmicanja treba plasirati, venskim putem, elektrodu privremenog pejsmejkera, kao što je gore opisano, a isto treba razmotriti i ako se razvije bi ili trifascikularni blok. Pristup preko vene subklavije treba izbegavati posle fibrinolize ili ako je bolesnik na antikoagulantnoj terapiji. U ovim situacijama treba izabrati drugi put. Indikacije za pejsing su detaljno opisane u preporukama ESC za srčani pejsing i resinhronizacionu terapiju.²⁹¹ Implantacija stalnog pejsmejkera je indikovana kod bolesnika sa perzistentnim AV blokom III stepena, perzistentnim AV blokom II stepena i blokom grane, i kod prolaznog AV bloka II stepena tipa Mobitz II ili kompletnog blok udruženih sa novonastalim blokom grane.²⁹¹

5.2. Srčane komplikacije

Određene demografske karakteristike i aspekti procedure definišu bolesnike sa visokim rizikom za razvoj komplikacija, koji zahtevaju intenzivno praćenje. Često se navode uznapređovale godine, simptomi Killip klase II–IV, trosudovna bolest, prednji infarkt, produženo vre-

me ishemije i smanjen TIMI protokol.²¹³ Neke mehaničke komplikacije mogu se dogoditi u prvim danima akutnog infarkta, iako je njihova učestalost smanjena usled porasta broja brze i efektivne reperfuzione terapije. Sve su životno ugrožavajuće i zahtevaju brzu detekciju i lečenje. Ponavljanim kliničkim pregledima (najmanje dva puta dnevno) može se registrovati novonastali šum koji upućuje na mitralnu regurgitaciju ili rupturu septuma, što onda treba potvrditi ili isključiti hitnom ehokardiografijom. Kod bolesnika koji zahtevaju hitnu hirurgiju zbog ozbiljnih mehaničkih komplikacija treba, ukoliko je moguće, istovremeno uraditi i CABG.

5.2.1. Mitralna regurgitacija

Mitralna regurgitacija se može desiti tokom subakutne faze zbog dilatacije leve komore, disfunkcije papilarnog mišića ili rupture vrha papilarnog mišića ili horde tendinee. Obično se ispoljava iznenadnim hemodinamskim pogoršanjem sa akutnom dispnejom, kongestijom pluća i novonastalim sistolnim šumom, koji može biti potcenjen u ovom kontekstu. Kliničkim pregledom se može posumnjati na dijagnozu, a treba je odmah potvrditi izvođenjem hitne ehokardiografije. Brzo može doći do razvoja edema pluća i kardiogenog šoka. Lečenje se zasniva na smanjivanju naknadnog opterećenja (afterload) da bi smanjio volumen regurgitacije i kongestija pluća, ako to dozvoljava krvni pritisak. Intravenska primena diuretika, vazodilatatora i inotropa može stabilizovati stanje bolesnika, pripremajući ga za angiografiju i hirurgiju. Potrebna je hitna hirurška rekonstrukcija ili zamena valvule.³³⁷

5.2.2. Ruptura slobodnog zida srca

Ruptura slobodnog zida leve komore može se desiti tokom subakutne faze transmuralnog infarkta i može se ispoljiti iznenadnim bolom i kardiovaskularnim kolapsom sa elektromehaničkom disocijacijom. Razvoj hematoperikarda i tamponade obično brzo dovodi do smrtnog ishoda. Dijagnoza se potvrđuje ehokardiografskim pregledom. Kod subakutne rupture slobodnog zida, nastale formiranjem tromba na mestu rupture, ako se prepozna, ima vremena za perikardiocentezu i hitnu hirurgiju.

5.2.3. Ruptura interventrikularnog septuma

Ruptura interventrikularnog septuma se obično ispoljava naglim kliničkim pogoršanjem sa razvojem akutne srčane insuficijencije i grubim sistolnim šumom, tokom subakutne faze. Dijagnoza se postavlja ehokardiografskim pregledom, koji omogućava razlikovanje ovog stanja od akutne mitralne regurgitacije, kao i određivanje lokalizacije i veličine defekta.³³⁸ Levo-desni šant koji potom nastaje može dovesti do pojave simptoma i znakova akutne, novonastale, insuficijencije desnog srca. Primena IABP može stabilizovati stanje bolesnika u toku pripreme za angiografiju i hiruršku intervenciju. Diuretike i vazodilatatore i.v. treba pažljivo primenjivati kod bolesnika sa hipotenzijom. Potrebna je hitna hirurška intervencija, ali nema konsenzusa o optimalnom vremenu za izvođenje operacije.³³⁹ Rano izvedena hirurška intervencija udružena je sa visokim mortalitetom i visokim rizi-

kom od ponovne ruptуре, dok odložena hirurška intervencija omogućava lakšu rekonstrukciju septuma u formiranom ožiljnom tkivu, ali nosi visok rizik od proširenja ruptуре, tamponade ili smrti tokom čekanja na operaciju. Mortalitet je, kod svih bolesnika, i dalje visok, a viši je kod bolesnika sa inferobazalnim nego sa anterolateralnim defektom.

5.2.4. Infarkt desne komore

Infarkt desne komore može da se javi izlovano, ili, mnogo češće, u sklopu dijafragmalnog STEMI. Najčešće se ispoljava trijadom koja podrazumeva hipotenziju, čista pluća i povećan jugularni venski pritisak. Elevacija ST segmenta $\geq 1\text{mV}$ u odvodima V1 i RV4 ukazuje na infarkt desne komore i trebalo bi rutinski da se slika kod bolesnika sa dijafragmalnim infarktom i hipotenzijom. Doppler ehokardiografija pokazuje dilataciju desne komore, nizak pritisak u plućnoj arteriji, dilataciju hepatičnih vena i različit stepen oštećenja kinetike donjeg zida.

Ključna terapija, bez obzira na distenziju jugularnih vena, su infuzije tečnosti, u cilju izbegavanja nastajanja hipotenzije ili lečenja već postojeće. Uz to, treba izbegavati diuretike i vazodilatatore da ne bi pogoršali hipotenziju. Važno je održavanje sinusnog ritma i atrioventrikularne sinhronizacije. Potrebno je rano lečenje komorske fibrilacije ili AV bloka.

5.2.5. Perikarditis

Učestalost perikarditisa posle STEMI je smanjena pojavom moderne, efektivne reperfuzione terapije.³⁴⁰ Manifestuje se ponavljanim bolovima u grudima koji su obično oštrog tipa, i, za razliku od ishemijskih, menjaju se sa položajem tela i disanjem. Može biti udružen sa reelevacijom ST segmenta. Ipak, ta reelevacija je obično umerena i progresivna, za razliku od naglo nastale reelevacije ST segmenta kod reokluzije koronarne arterije, nastale, na primer, usled tromboze stenta. Postojanje perikardnog trenja će potvrditi dijagnozu, ali ono često izostaje, posebno kod znatne efuzije perikarda. Ehokardiografskim pregledom će se registrovati efuzija, ako postoji, odrediti njena veličina, i isključiti hemoragijska efuzija sa tamponadom. Bol se smanjuje na primenu visokih doza aspirina, paracetamola i kolhicina. Treba izbegavati kortikosteroide i dugotrajnu upotrebu nesteroidnih antiinflamatornih lekova zbog rizika od istanjenja ožiljnog tkiva sa razvojem aneurizme ili ruptуре. Retko je potrebna perikardiocenteza, ali je treba uraditi u slučajevima hemodinamske nestabilnosti sa znacima tamponade. Kada postoji perikardna efuzija, treba prekinuti davanje antikoagulantne terapije osim ako nije apsolutno indikovana.

5.2.6. Aneurizma leve komore

Kod bolesnika sa velikim transmuralnim infarktom (posebno anterolateralnim) može doći do progresije infarkta sa posledičnim razvojem aneurizme leve komore. Ovaj proces remodelovanja (dilatacija leve komore, formiranje aneurizme i opterećenje volumenom) dovodi do kombinovane sistolne i dijasolne disfunkcije, a često

i mitralne regurgitacije. Doppler-ehokardiografskim pregledom se može proceniti volumen leve komore, ejekciona frakcija, segmentni ispadi u kinetici, i uočiti prizidni trombi koji zahtevaju antikoagulantnu terapiju. Pokazano je da ACE inhibitori/ARB i antagonisti aldosterona ublažavaju proces remodelovanja kod transmuralnog infarkta i povećavaju preživljavanje, pa ih treba dati u ranoj fazi, odmah po hemodinamskoj stabilizaciji. Veliki broj bolesnika će razviti simptome i znake hronične srčane insuficijencije. Njih treba lečiti prema preporukama za srčanu insuficijenciju.²⁸⁴

5.2.7. Tromb u levoj komori

Učestalost pojave prizidnog tromba leve komore je opala, najviše zbog napretka u reperfuzionoј terapiji, raširenoj upotrebi više antitrombotičnih lekova u STEMI i smanjenju veličine infarkta efektivnom, brzom reperfuzijom miokarda.^{341,342} Iako neke studije ukazuju na to da, do u jednoј četvrtini slučajeva sa prednjim infarktom, postoje uočljivi trombi u levoj komori,³⁴³ postojanje tromba u levoj komori je udruženo sa lošom prognozom zbog njegove udruženosti sa velikim infarktom. To se posebno odnosi na prednji koji obuhvata i vrh komore, i rizik od sistemske embolizacije. Relativno stare studije pokazale su da primena antikoagulantne terapije kod bolesnika sa velikim ispadima u kinetici na prednjem zidu, smanjuje broj slučajeva sa prizidnim trombom.^{344,346} Stoga, treba razmotriti upotrebu antikoagulantne terapije kod bolesnika sa velikim ispadima u kinetici na prednjem zidu, da bi se sprečilo stvaranje tromba, ukoliko imaju mali rizik od krvarenja. **Prema konsenzusu, prizidni trombi zahtevaju oralnu antikoagulantnu terapiju antagonistima vitamina K u trajanju do 6 meseci, kada se jednom postavi dijagnoza.** Ipak, ovo pitanje ostaje otvoreno u novoj eri stavljanja stentova i primene dvojne antiagregacione terapije. Trostruka terapija (kombinovanje dvojne antiagregacione i oralne antikoagulantne terapije) povećava rizik od krvarenja. Optimalno trajanje ovakve trostruke antitrombotičke terapije nije poznato, a trebalo bi da uzima u obzir potencijalni rizik od krvarenja sa jedne i tromboze stenta sa druge strane. **Kontrolni pregled leve komore posle 3 meseca terapije omogućava prekid antikoagulantne terapije pre isteka 6 meseci, ukoliko više nema dokaza za postojanje tromba, a posebno ako je došlo do oporavka kinetike vrha srca.**

6. Nedostaci u dokazima i polja daljih istraživanja

Prisutne su i dalje brojne nedoumice u vezi sa zbunjivanjem STEMI koje daju prostora za dalja istraživanja u budućnosti:

- Razvijanje strategija za minimiziranje srčane smrti u prvim satima može značajno doprineti većem preživljavanju.
- Podizanje svesti pacijenata i javnosti o simptomima koji se mogu odnositi na STEMI i neophodnost direktnog poziva službi hitne pomoći preko jedinstvenog centralizovanog telefonskog broja mogu značajno da skrate vreme kašnjenja pacijenata do tretmana.

- Istraživanje da li pre-hospitalna tromboliza i dalje ima ulogu u zbrinjavanju pacijenata koji su pregledani urbo po pojavi simptoma – i koji inače imaju pristup primarnoj PCI – jeste bitna tema koja se trenutno ispituje u okviru randomizovane kliničke studije Strategija za Reperfuziju rano nakon infarkta miokarda (STREAM).
- Iako su određeni centri i geografske oblasti postigli veliki napredak u obezbeđivanju visoko kvalitetnog zbrinjavanja bolesnika sa STEMI, prisutna je trajna potreba za uspostavljanjem najadekvatnijeg prehospitalnog i hospitalnog zbrinjavanja, kako bi se skratilo vreme od dijagnoze do lečenja na jedinstven način u svetu. Od velikog je značaja dizajniranje optimalnih kliničkih puteva za obezbeđivanje visoko kvalitetne i homogene rane dijagnoze i lečenja STEMI na nacionalnom nivou.
- Smanjivanje ili ublažavanje oštećenja miokarda i disfunkcije LK nakon STEMI takođe predstavlja jedan od glavnih ciljeva. Testirano je nekoliko strategija sa korišćenjem brojnih farmakoloških i nefarmakoloških pristupa.
- Definisanje optimalnih strategija zbrinjavanja neokludiranih krvnih sudova kod pacijenata koji su uspešno lečeni primarnom PCI okludirane arterije.
- Postoji potreba za definisanjem optimalnog dugoročnog antitrombotskog režima za bolesnike kojima je implantiran stent i kod kojih postoji indikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju (npr. u slučajevima visoko rizične atrijalne fibrilacije, veštačkog srca ili tromba u LK).
- Novi antitrombotski lekovi kao dodatak Aspirinu i inhibitorima ADP receptora smanjuju ishemijske događaje ali povećavaju rizik od krvarenja. Ipak, potrebno je da se utvrdi koja je to optimalna kombinacija antikoagulantne i antitrombotične terapije.
- Imajući u vidu povećan rizik od krvarenja u vezi sa dvojnog i trojnog antitrombotskom terapijom, bilo bi poželjno da se testiraju jednostavnije kombinacije i pojasni optimalno trajanje lečenja koje bi omogućilo preveniranje ishemijskih/trombotskih događaja.
- Kod pacijenata sa poznatim dijabetesom ili akutnom hiperglikemijom, optimalna strategija koja se odnosi na nivo šećera u krvi u akutnoj fazi ili neposredno po otpustu iz bolnice, nije još uvek najjasnija, kao i što se tiče optimalnih lekova i ciljeva terapije.
- Razvijanje perkutanih tehnika za zbrinjavanje ventrikularnih septalnih defekata može omogućiti da se izbegnu kašnjenja u vezi sa hirurškom korekcijom i pruži potencijalno životnospašavajuća terapija ovim veoma visokorizičnim pacijentima.
- Potrebno je da se utvrdi efektivnost i sigurnost čelijske terapije kako bi se zamenio miokard ili smanjile posledice miokardnog oštećenja.
- Nije najjasnija optimalna terapijska strategija za smanjivanje rizika od naprasne srčane smrti kod pacijenata kod kojih dođe do razvoja VF i VT nakon STEMI.
- Potrebno je više dokaza o efektivnoj strategiji za postizanje i dugoročnu kontrolu faktora rizika.

References

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Aguirre FV, Al-Attar N, Alegria E, Andreotti F, Benzer W, Breithardt O, Danchin N, Di Mario C, Dudek D, Gulba D, Halvorsen S, Kaufmann P, Kornowski R, Lip GY, Rutten F. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29:2909-2945.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525-2538.
3. Hamm CW, BassandJP, Agewall S, BaxJ, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Botker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyens L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
4. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Colliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P, Alfieri O, Dunning J, Elia S, Kappetein P, Lockowandt U, Sarris G, Vouhe P, von Segesser L, Agewall S, Aladashvili A, Alexopoulos D, Antunes MJ, Atalar E, Brutel de la Riviere A, Doganov A, Eha J, Fajadet J, Ferreira R, Garot J, Halcox J, Hasin Y, Janssens S, Kervinen K, Laufer G, Legrand V, Nashef SA, Neumann FJ, Niemela K, Nihoyannopoulos P, Noc M, Piek JJ, Pirk J, Rozenman Y, Sabate M, Starc R, Thielmann M, Wheatley DJ, Windecker S, Zembala M. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
5. WHO Fact sheet N°310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
6. 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, Klineva 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.
7. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212-219.
8. 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.
9. 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, Sotodehnia 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.
 10. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filipatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.
 11. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677-1684.
 12. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892-1900.
 13. 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.
 14. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK- Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755-2764.
 15. Tubaro M, Danchin N, Goldstein P, Filippatos G, Hasin Y, Heras M, Jansky P, Norekval TM, Swahn E, Thygesen K, Vrints C, Zahger D, Arntz HR, Bellou A, De La Coussaye JE, De Luca L, Huber K, Lambert Y, Lettino M, Lindahl B, McLean S, Nibbe L, Peacock WF, Price S, Quinn T, Spaulding C, Tatu-Chitoiu G, Van De Werf F. Pre-hospital treatment of STEMI patients. A scientific statement of the Working Group Acute Cardiac Care of the European Society of Cardiology. *Acute Card Care* 2011;13:56-67.
 16. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461-469.
 17. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442.
 18. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in lead precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-1279.
 19. Rokos IC, French WJ, Koenig WJ, Stratton SJ, Nighswonger B, Strunk B, Jewell J, Mahmud E, Dunford JV, Hokanson J, Smith SW, Baran KW, Swor R, Berman A, Wilson BH, Aluko AO, Gross BW, Rostykus PS, Salvucci A, Dev V, McNally B, Manoukian SV, King SB 3rd. Integration of pre-hospital electrocardiograms and ST-elevation myocardial infarction receiving center (SRC) networks: impact on door-to-balloon times across 10 independent regions. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:339-346.
 20. O'Doherty M, Tayler DI, Quinn E, Vincent R, Chamberlain DA. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1405-1408.
 21. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Med Assoc* 2009;301:1779-1789.
 22. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) investigators. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
 23. Shlipak MG, Lyons WL, Go AS, Chou TM, Evans GT, Browner WS. Should the electrocardiogram be used to guide therapy for patients with left bundle-branch block and suspected myocardial infarction? *JAMA* 1999;281:714-719.
 24. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, Armstrong PW, Granger CB. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2011;108:782-788.
 25. Widimsky P, Rohac F, Stasek J, Kala P, Rokyta R, Kuzmanov B, Jakl M, Poloczek M, Kanovsky J, Bernat I, Hlinomaz O, Belohlavek J, Kral A, Mrazek V, Grigorov V, Djambazov S, Petr R, Knot J, Bilkova D, Fischerova M, Vondrak K, Maly M, Lorencova A. Primary angioplasty in acute myocardial infarction with right bundle branch block: should new onset right bundle branch block be added to future guidelines as an indication for reperfusion therapy? *Eur Heart J* 2012; 33:86-95.
 26. Krishnaswamy A, Lincoff AM, Menon V. Magnitude and consequences of missing the acute infarct-related circumflex artery. *Am Heart J* 2009;158:706-712.
 27. From AM, Best PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Prasad A. Acute myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion and significance of ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 2010;106:1081-1085.
 28. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA Jr., Budaj A, Lopez-Sendon J, Brieger D, Allegrone J, Steg G, Goodman SG. Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007;154:71-78.
 29. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-2762.
 30. Cabello JB, Burls A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6:CD007160.
 31. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, Monchi M, Weber SN, Dhainaut JF, Carli P. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-1633.
 32. Kern KB, Rahman O. Emergent percutaneous coronary intervention for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;75: 616-624.
 33. Garot P, Lefevre T, Eltchaninoff H, Morice MC, Tamion F, Abry B, Lesault PF, Le Tarnec JY, Pougès C, Margenet A, Monchi M, Laurent I, Dumas P, Garot J, Louvard Y. Six-month outcome of emergency percutaneous coronary intervention in resuscitated patients after cardiac arrest complicating ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;115:1354-1362.
 34. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-563.
 35. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-556.
 36. Belliard G, Catez E, Charron C, Caille V, Aegerter P, Dubourg O, Jardin F, Vieillard-Baron A. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation* 2007;75:252-259.
 37. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Bottiger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010;81:1219-1276.
 38. Luepker RV, Raczyński JM, Osganian S, Goldberg RJ, Finnegan JR Jr., Hedges JR, Goff DC Jr., Eisenberg MS, Zapka JG, Feldman HA, Labarthe DR, McGovern PG, Cornell CE, Proschan

- MA, Simons-Morton DG. Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. *JAMA* 2000;284:60-67.
39. Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, Johnsen SP, Thuesen L, Lassen JF. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-771.
40. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, Leizorovicz A, Touboul P. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003;108:2851-2856.
41. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, Cutlip DE, Bates ER, Frederick PD, Miller DP, Carrozza JP Jr., Antman EM, Cannon CP, Gibson CM. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation* 2006;114:2019-2025.
42. Huber K, De Caterina R, Kristensen SD, Verheugt FW, Montalescot G, Maestro LB, Van de Werf F. Pre-hospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:2063-2074.
43. Welsh RC, Chang W, Goldstein P, Adgey J, Granger CB, Verheugt FW, Wallentin L, Van de Werf F, Armstrong PW. Time to treatment and the impact of a physician on pre-hospital management of acute ST elevation myocardial infarction: insights from the ASSENT-3 PLUS trial. *Heart* 2005;91: 1400-1406.
44. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, Belle L, Ritz B, Kirkorian G, Angioi M, Sans P, Charbonnier B, Eltchaninoff H, Gueret P, Khalife K, Asseman P, Puel J, Goldstein P, Cambou JP, Simon T. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation* 2008;118:268-276.
45. 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.
46. McMullan JT, Hinckley W, Bentley J, Davis T, Fermann GJ, Gundersman M, Hart KW, Knight WA, Lindsell CJ, Miller C, Shackelford A, Brian Gibler W. Ground emergency medical services requests for helicopter transfer of ST-segment elevation myocardial infarction patients decrease medical contact to balloon times in rural and suburban settings. *Acad Emerg Med* 2012;19: 153-160.
47. Kalla K, Christ G, Karnik R, Malzer R, Norman G, Prachar H, Schreiber W, Unger G, Glogar HD, Kaff A, Laggner AN, Maurer G, Mlczoch J, Slany J, Weber HS, Huber K. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation* 2006;113:2398-2405.
48. Henry TD, Sharkey SW, Burke MN, Chavez JJ, Graham KJ, Henry CR, Lips DL, Madison JD, Menssen KM, Mooney MR, Newell MC, Pedersen WR, Poulouse AK, Traverse JH, Unger BT, Wang YL, Larson DM. A regional system to provide timely access to percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:721-728.
49. 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, Labinaz M. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:231-240.
50. Bradley EH, Herrin J, Wang Y, Barton BA, Webster TR, Mattera JA, Roumanis SA, Curtis JP, Nallamothu BK, Magid DJ, McNamara RL, Parkosewich J, Loeb JM, Krumholz HM. Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355: 2308-2320.
51. Widimsky P, Fajadet J, Danchin N, Wijns W. "Stent 4 Life" targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *EuroIntervention* 2009;4:555, 557.
52. Knot J, Widimsky P, Wijns W, Stenestrand U, Kristensen SD, Van THA, Weidinger F, Janzon M, Norgaard BL, Soerensen JT, van de Wetering H, Thygesen K, Bergsten PA, Digerfeldt C, Potgieter A, Tomer N, Fajadet J. How to set up an effective national primary angioplasty network: lessons learned from five European countries. *EuroIntervention* 2009;5:299, 301-309.
53. Ting HH, Krumholz HM, Bradley EH, Cone DC, Curtis JP, Drew BJ, Field JM, French WJ, Gibler WB, Goff DC, Jacobs AK, Nallamothu BK, O'Connor RE, Schuur JD. Implementation and integration of pre-hospital ECGs into systems of care for acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research, Emergency Cardiovascular Care Committee, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2008;118: 1066-1079.
54. Amit G, Cafri C, Gilutz H, Ilia R, Zahger D. Benefit of direct ambulance to coronary care unit admission of acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous intervention. *Int J Cardiol* 2007;119:355-358.
55. Nallamothu BK, Krumholz HM, Ko DT, LaBresh KA, Rathore S, Roe MT, Schwamm L. Development of systems of care for ST-elevation myocardial infarction patients: gaps, barriers, and implications. *Circulation* 2007;116:e68-e72.
56. Rathore SS, Curtis JP, Chen J, Wang Y, Nallamothu BK, Epstein AJ, Krumholz HM. Association of door-to-balloon time and mortality in patients admitted to hospital with ST elevation myocardial infarction: national cohort study. *BrMed J* 2009;338:b1807.
57. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Kruse LR, Thaysen P, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen AB, Andersen HR, Maeng M. System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol* 2011;108: 776-781.
58. Steg PG, Cambou JP, Goldstein P, Durand E, Sauval P, Kadri Z, Blanchard D, Lablanche JM, Gueret P, Cottin Y, Juliard JM, Hanania G, Vaur L, Danchin N. Bypassing the emergency room reduces delays and mortality in ST elevation myocardial infarction: theUSIC 2000 registry. *Heart* 2006;92:1378-1383.
59. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med* 1987;317:1055-1059.
60. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293: 2865-2872.
61. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301:487-488.
62. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggioni AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fridrich V, Mark DB, Knatterud GL. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.
63. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J* 2007;154: 1065-1071.
64. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Lobo-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J* 2009;30: 183-191.

65. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348: 771-775.
66. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J* 2006;27:779-788.
67. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodziniski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol* 2011;107:501-508.
68. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reijnders S, Miedema K, Otervanger JP, van't Hof AW, Suryapranata H. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:1413-1419.
69. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
70. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, Branny M, St'asek J, Formanek P. Long distance transport for primary angioplasty vs. immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24:94-104.
71. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Pedersen F, Madsen JK, Grande P, Villadsen AB, Krusell LR, Haghefelt T, Lomholt P, Husted SE, Vigholt E, Kjaergard HK, Mortensen LS. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
72. 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.
73. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, Cattan S, Boullenger E, Machecourt J, Lacroute JM, Cassagnes J, Dissait F, Touboul P. Primary angioplasty vs. pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet* 2002;360:825-829.
74. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, Miller DP, Henry TD, Gibson CM. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation* 2011;124:2512-2521.
75. Widimsky P, Holmes DR Jr. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? *Eur Heart J* 2011;32:396-403.
76. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-513.
77. Kornowski R, Mehran R, Dangas G, Nikolsky E, Assali A, Claessen BE, Gersh BJ, Wong SC, Witenbichler B, Guagliumi G, Dudek D, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW. Prognostic impact of staged vs. "one-time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:704-711.
78. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial vs. femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RI-VAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet* 2011;377:1409-1420.
79. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, Politi L, Rigattieri S, Pendenza G, Di Russo C, Summaria F, Patrizi R, Moretti C, Agostoni P, Loschiavo P, Liyo E, Sheiban I, Sangiorgi GM. Radial vs. femoral randomized investigation in ST elevation acute coronary syndromes: The RIFLE STEACS study. *J Am Coll Cardiol* 2012; in press.
80. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarmann GJ, Menichelli M, Valgimigli M, Di Lorenzo E, Kaiser C, Tierala I, Mehili J, Seyfarth M, Varenne O, Dirksen MT, Percoco G, Varricchio A, Pittl U, Syvanne M, Suttrop MJ, Violini R, Schomig A. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28: 2706-2713.
81. Piccolo R, Cassese S, Galasso G, De Rosa R, D'Anna C, Piscione F. Long-term safety and efficacy of drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Atherosclerosis* 2011;217:149-157.
82. Stone GW, Witenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Fahy M, Parise H, Mehran R. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor vs. bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents vs. bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:2193-2204.
83. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
84. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-1920.
85. Burzotta F, De Vita M, Gu YL, Isshiki T, Lefevre T, Kaltoft A, Dudek D, Sardella G, Orrego PS, Antoniucci D, De Luca L, Biondi-Zoccai GG, Crea F, Zijlstra F. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: an individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J* 2009; 30:2193-2203.
86. Bavry AA, Kumbhani DJ, Bhatt DL. Role of adjunctive thrombectomy and embolic protection devices in acute myocardial infarction: a comprehensive meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008;29:2989-3001.
87. Stone GW, Maehara A, Witenbichler B, Godlewski J, Parise H, Dambrink JH, Ochala A, Carlton TW, Cristea E, Wolff SD, Brener SJ, Chowdhary S, El-Omar M, Neunteufl T, Metzger DC, Karwoski T, Dizon JM, Mehran R, Gibson CM. Intracoronary abximax and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817-1826.
88. Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, Thuesen L, Svensson R, Olivecrona GK, James SK. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J* 2010;160:1042-1048.
89. A trial of routine aspiration thrombectomy with percutaneous coronary intervention (PCI) vs. PCI alone in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary PCI (TOTAL). www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01149044.
90. Botker HE, Kharbada R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ, Munk K, Andersen NH, Hansen TM, Trautner S, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Kristensen SD, Thuesen L, Nielsen SS, Rehling M, Sorensen HT, Redington AN, Nielsen TT. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010;375: 727-734.
91. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, Aupetit JF, Bonnefoy E, Finet G, Andre-Fouet X, Ovize M. Postconditioning the human heart. *Circulation* 2005;112:2143-2148.
92. Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, Andre-

- Fouet X, Macia JC, Raczk F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117:1037-1044.
93. Piot C, Croisille P, Staat P, Thibault H, Rioufol G, Mewton N, Elbelghiti R, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Macia C, Raczk F, Sportouch C, Gahide G, Finet G, Andre-Fouet X, Revel D, Kirkorian G, Monassier JP, Derumeaux G, Ovize M. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;359:473-481.
 94. Sorensson P, Saleh N, Bouvier F, Bohm F, Settergren M, Caidahl K, Tornvall P, Arheden H, Ryden L, Pernow J. Effect of postconditioning on infarct size in patients with ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2010;96(21):1710-1715.
 95. Freixa X, Bellera N, Ortiz-Perez JT, Jimenez M, Pare C, Bosch X, De Caralt TM, Betriu A, Masotti M. Ischaemic postconditioning revisited: lack of effects on infarct size following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2012;33:103-112.
 96. Lonborg J, Kelbaek H, Vejstrup N, Jorgensen E, Helqvist S, Saunamaki K, Clemmensen P, Holmvang L, Treiman M, Jensen JS, Engstrom T. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:34-41.
 97. Patel MR, Smalling RW, Thiele H, Barnhart HX, Zhou Y, Chandra P, Chew D, Cohen M, French J, Perera D, Ohman EM. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA* 2011;306:1329-1337.
 98. Sjaauw KD, Engstrom AE, Vis MM, van der Schaaf RJ, Baan J Jr., Koch KT, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Henriques JP. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009;30:459-468.
 99. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty vs. intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD001560.
 100. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-634.
 101. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, Young J, Bucher HC. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116: 253-262.
 102. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, Costantini C, Morice MC, St Goar FG, Overlie PA, Popma JJ, McDonnell J, Jones D, O'Neill WW, Grines CL. Clinical and angiographic follow-up after primary stenting in acute myocardial infarction: the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) stent pilot trial. *Circulation* 1999;99:1548-1554.
 103. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Holmes DR Jr., Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Sharma S, King SB 3rd. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:22-31.
 104. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR Jr., Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur Heart J* 2010;31:1701-1707.
 105. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., van Valkenhoef G, Hillege HL, van der Horst IC, Zijlstra F, de Smet BJ. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692-703.
 106. Wijnbergen I, Helmes H, Tijssen J, Brueren G, Peels K, van Dantzig JM, Van't Veer M, Koolen JJ, Pijls NH, Michels R. Comparison of drug-eluting and bare-metal stents for primary percutaneous coronary intervention with or without abciximab in ST-segment elevation myocardial infarction: DEBATER: the Eindhoven reperfusion study. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:313-322.
 107. De Luca G, Dirksen MT, Spaulding C, Kelbaek H, Schalijs M, Thuesen L, van der Hoeven B, Vink MA, Kaiser C, Musto C, Chechi T, Spaziani G, Diaz de la Llera LS, Pasceri V, Di Lorenzo E, Violini R, Cortese G, Suryapranata H, Stone GW. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2012;172: 611-621.
 108. Kelbaek H, Terkelsen CJ, Helqvist S, Lassen JF, Clemmensen P, Klovgaard L, Kaltoft A, Engstrom T, Botker HE, Saunamaki K, Krusell LR, Jorgensen E, Hansen HH, Christiansen EH, Ravkilde J, Kober L, Kofoed KF, Thuesen L. Randomized comparison of distal protection versus conventional treatment in primary percutaneous coronary intervention: the drug elution and distal protection in ST-elevation myocardial infarction (DEDICATION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:899-905.
 109. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
 110. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045-1057.
 111. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
 112. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf.
 113. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.
 114. Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32: 2945-2953.
 115. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
 116. Koul S, Smith JG, Schersten F, James S, Lagerqvist B, Erlinge D. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-2997.
 117. Dorler J, Edlinger M, Alber HF, Altenberger J, Benzer W, Grimm G, Huber K, Pachinger O, Schuchlenz H, Siostrzonek P, Zenker G, Weidinger F. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954-2961.
 118. 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.

119. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e553.
120. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, Janssens L, Katz O, Pluta W, Ecollan P, Tendera M, van Boven AJ, Widimsky P, Andersen HR, Betriu A, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Neumann FJ, Effron MB, Lu J, Barnathan ES, Topol EJ. Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:203-212.
121. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, Kozinski M, Gurbel PA, Gibson CM, Andreotti F, Buffon A, Siller-Matula JM, Sukiennik A, De Servi S, Kubica J. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:1902-1915.
122. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, Ecollan P, Combes X, Huber K, Pollack C Jr., Benezet JF, Stibbe O, Filippi E, Teiger E, Cayla G, Elhadad S, Adnet F, Chouihed T, Gallula S, Greffet A, Aout M, Collet JP, Vicaut E. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378:693-703.
123. Mehran R, Lansky AJ, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Wong SC, Nikolsky E, Gambone L, Vandertie L, Parise H, Dangas GD, Stone GW. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1149-1159.
124. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Kornowski R, Hartmann F, Gersh BJ, Pocock SJ, Dangas G, Wong SC, Kirtane AJ, Parise H, Mehran R. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218-2230.
125. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzencbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, Moeckel M, Stone GW. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;123:1745-1756.
126. De Luca G, Navarese E, Marino P. Risk profile and benefits from Gp IIb/IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2009;30:2705-2713.
127. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
128. Herrmann HC, Lu J, Brodie BR, Armstrong PW, Montalescot G, Betriu A, Neuman FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Ellis SG. Benefit of facilitated percutaneous coronary intervention in high-risk ST-segment elevation myocardial infarction patients presenting to nonpercutaneous coronary intervention hospitals. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:917-924.
129. en Berg JM, van't Hof AW, Dill T, Heestermans T, van Werkum JW, Mosterd A, van Houwelingen G, Koopmans PC, Stella PR, Boersma E, Hamm C. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2446-2455.
130. Mehilli J, Kastrati A, Schulz S, Frungel S, Nekolla SG, Moshage W, Dotzer F, Huber K, Pache J, Dirschinger J, Seyfarth M, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A. Abciximab in patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention after clopidogrel loading: a randomized double-blind trial. *Circulation* 2009;119:1933-1940.
131. Friedland S, Eisenberg MJ, Shimony A. Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;108:1244-1251.
132. Thiele H, Wöhrle J, Hambrecht R, Rittger H, Birkemeyer R, Lauer B, Neuhaus P, Brosteanu O, Sick P, Wiemer M, Kerber S, Kleinertz K, Eitel I, Desch S, Schuler G. Intracoronary versus intravenous bolus abciximab during primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2012;379:923-931.
133. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
134. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of athero- thrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922-2932.
135. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, Giambartolomei A, Diver DJ, Lasorda DM, Williams DO, Pocock SJ, Kuntz RE. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-1671.
136. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schuhlen H, Blasini R, Hadamitzky M, Walter H, Zitzmann-Roth EM, Richardt G, Alt E, Schmitt C, Ulm K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334(17):1084-1089.
137. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-1765.
138. Zeymer U, Margenet A, Haude M, Bode C, Lablanche JM, Heuer H, Schroder R, Kropff S, Bourkaib R, Banik N, Zahn R, Teiger E. Randomized comparison of eptifibatide versus abciximab in primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:463-469.
139. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, Lagerqvist B, Stenestrand U, Svennblad B, Oldgren J. Eptifibatide is noninferior to abciximab in primary percutaneous coronary intervention: results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:470-475.
140. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, Dambrink JH, Suryapranata H, van Houwelingen G, Ottavanger JP, Stella P, Giannitsis E, Hamm C. Pre-hospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372: 537-546.
141. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2010;31:35-49.
142. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, Maioli M, Gabriel HM, Zorman S, M DEC, Rakowski T, Gyongyosi M, Dudek D. Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011;9:2361-2370.
143. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-578.

144. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.
145. Fokkema ML, Vlaar PJ, Svilaas T, Vogelzang M, Amo D, Diercks GF, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. Incidence and clinical consequences of distal embolization on the coronary angiogram after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:908-915.
146. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet* 1994;343:311-322.
147. White HD. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000;356(9247): 2028-2030.
148. Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Bluhmki E, Van de Werf F. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010;160:30-35 e31.
149. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, Granger CB, Berioli S, Barbash G, Pehrsson K, Verheugt FW, Meyer J, Betriu A, Califf RM, Li X, Fox NL. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001;22:2253-2261.
150. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkila J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Moccetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Sugrue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716-722.
151. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-1123.
152. Berkowitz SD, Granger CB, Pieper KS, Lee KL, Gore JM, Simoons M, Armstrong PW, Topol EJ, Califf RM. Incidence and predictors of bleeding after contemporary thrombolytic therapy for myocardial infarction. The Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen activator for Occluded coronary arteries (GUSTO) I Investigators. *Circulation* 1997;95:2508-2516.
153. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
154. 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.
155. Bjorklund E, Stenestrand U, Lindback J, Svensson L, Wallentin L, Lindahl B. Prehospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1146-1152.
156. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
157. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
158. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
159. 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 tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the pre-hospital 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.
160. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, Parkhomenko A, Molhoek P, Mohanavelu S, Morrow DA, Antman EM. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007;28:1566-1573.
161. White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28:1066-1071.
162. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001;104:648-652.
163. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, Bigonzi F, Pisapia G, Gibson CM, Heidebuchel H, Braunwald E, Van de Werf F. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002;105:1642-1649.
164. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29:324-331.
165. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, de Belder A, Davis J, Pitt M, Banning A, Baumbach A, Shiu MF, Schofield P, Dawkins KD, Henderson RA, Oldroyd KG, Wilcox R. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353:2758-2768.
166. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, Spaulding C, Nobuyoshi M, Erbel R, Vassanelli C *et al.* Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90: 2280-2284.
167. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285:190-192.
168. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, Morrison LJ, Langer A, Dzavik V, Mehta SR, Lazzam C, Schwartz B, Casanova A, Goodman SG. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;360:2705-2718.
169. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, Dimopoulos K, Manari A, Gaspardone A, Ochala A, Zmudka K, Bolognese L, Steg PG, Flather M. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2008;371:559-568.
170. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:102-110.

171. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Calvo I, Martinez-Elbal L, San Roman JA, Ramos B. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1045-1053.
172. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, Fernandez-Aviles F, Sanchez PL, Dimopoulos K, Scheller B, Armstrong PW, Di Mario C. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:2156-2169.
173. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, Sanz JJ, Alonso-Briales JH, Bosa F, Santos I, Sanchis J, Bethencourt A, Lopez-Messa J, de Prado AP, Alonso JJ, San Roman JA, Fernandez-Aviles F. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3:297-307.
174. de Bono DP, Simoons ML, Tjissen J, Arnold AE, Betriu A, Burgersdijk C, Lopez Bescos L, Mueller E, Pfisterer M, Van de Werf F, Zijlstra F, Verstraete M. Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J* 1992;67:122-128.
175. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-1622.
176. White H. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855-1863.
177. Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Pena G, Blanco J, Alonso-Briales J, Lopez-Mesa J, Fernandez-Vazquez F, Moreu J, Hernandez RA, Castro-Beiras A, Gabriel R, Gibson CM, Sanchez PL. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *Eur Heart J* 2007;28: 949-960.
178. Scheller B, Hennen B, Hammer B, Walle J, Hofer C, Hilpert V, Winter H, Nickenig G, Bohm M. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:634-641.
179. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, Davies RF, Turek M, Leddy D, Maloney J, McKibbin T, Quinn B, Beanlands RS, Glover C, Marquis JF, O'Brien ER, Williams WL, Higginson LA. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:417-424.
180. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2011;32: 972-982.
181. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, Thayssen P, Kassis E, Eriksen U, Rasmussen K, Haunso S, Nielsen TT, Haghfelt T, Fritz-Hansen P, Hjelm E, Paulsen PK, Alstrup P, Arendrup H, Niebuhr-Jorgensen U, Andersen LI. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96:748-755.
182. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010; 104:285-291.
183. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265-274.
184. Cohen M, Gensini GF, Maritz F, Gurfinkel EP, Huber K, Timerman A, Krzeminska-Pakula M, Danchin N, White HD, Santopinto J, Bigonzi F, Hecquet C, Vittori L. The safety and efficacy of subcutaneous enoxaparin versus intravenous unfractionated heparin and tirofiban versus placebo in the treatment of acute ST-segment elevation myocardial infarction patients ineligible for reperfusion (TETAMI): a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1348-1356.
185. Oldgren J, Wallentin L, Afzal R, Bassand JP, Budaj A, Chrolavicius S, Fox KA, Granger CB, Mehta SR, Pais P, Peters RJ, Xavier D, Zhu J, Yusuf S. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. *Eur Heart J* 2008;29:315-323.
186. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339-1349.
187. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
188. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;342:d3527.
189. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. *Chest* 2009;136(5 Suppl):e30.
190. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;294:3108-3116.
191. Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G, Balaban RS, Cannon RO 3rd, Gordon D, Hand MM, Hayes SN, Lewis JF, Long T, Manolio TA, Maseri A, Nabel EG, Des- vignes Nickens P, Pepine CJ, Redberg RF, Rossouw JE, Selker HP, Shaw LJ, Waters DD. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: executive summary. *Circulation* 2004; 109: 805-807.
192. Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation* 2007;115:833-839.
193. Kang SH, Suh JW, Yoon CH, Cho MC, Kim YJ, Chae SC, Yoon JH, Gwon HC, Han KR, Kim JH, Ahn YK, Jeong MH, Kim HS, Choi DJ. Sex Differences in Management and Mortality of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry). *Am J Cardiol* 2012;109:787-793.
194. Zhang Z, Fang J, Gillespie C, Wang G, Hong Y, Yoon PW. Age-Specific Gender Differences in In-Hospital Mortality by Type of Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:1097-1103.
195. Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Pache J, Seyfarth M, Blasini R, Hall D, Neumann FJ, Schomig A. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:210-215.
196. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal

- function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDE-HEART register. *J Intern Med* 2010;268:40-49.
197. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056-1067.
 198. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.
 199. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006-3016.
 200. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880-1890.
 201. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124:704-711.
 202. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J* 2010;31:1557-1564.
 203. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose- insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007;298:2399-2405.
 204. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
 205. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
 206. Senthinathan A, Kelly V, Dzingina M, Jones D, Baker M, Longson D. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: summary of NICE guidance. *Br Med J* 2011;343:d6646.
 207. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2010;122:2736-2744.
 208. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990-1997.
 209. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676-1682.
 210. Spencer FA, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Goldberg RJ. Declining length of hospital stay for acute myocardial infarction and postdischarge outcomes: a community-wide perspective. *Arch Intern Med* 2004;164:733-740.
 211. Berger AK, Duval S, Jacobs DR Jr., Barber C, Vazquez G, Lee S, Luepker RV. Relation of length of hospital stay in acute myocardial infarction to postdischarge mortality. *Am J Cardiol* 2008;101:428-434.
 212. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Constantini CR, Balestrini C, Stone G, Wharton T, Esente P, Spain M, Moses J, Nobuyoshi M, Ayres M, Jones D, Mason D, Sachs D, Grines LL, O'Neill W. Safety and cost-effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:967-972.
 213. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004;109:2737-2743.
 214. Estevez-Loureiro R, Calvino-Santos R, Vazquez JM, Barge-Caballero E, Salgado-Fernandez J, Pineiro M, Freire-Tellado M, Varela-Portas J, Martinez L, Gomez S, Rodriguez JA, Vazquez N, Castro-Beiras A. Safety and feasibility of returning patients early to their originating centers after transfer for primary percutaneous coronary intervention. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:1356-1364.
 215. Newby LK, Hasselblad V, Armstrong PW, Van de Werf F, Mark DB, White HD, Topol EJ, Califf RM. Time-based risk assessment after myocardial infarction. Implications for timing of discharge and applications to medical decision-making. *Eur Heart J* 2003;24:182-189.
 216. Kotowycz MA, Cosman TL, Tartaglia C, Afzal R, Syal RP, Natarajan MK. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction - a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). *Am Heart J* 2010;159: e111-e116.
 217. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031-2037.
 218. Fox KA, Anderson FA Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-182.
 219. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-1668.
 220. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-1158.
 221. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, Rouleau JL, Moya LA, Dagenais GR, Lamas GA, Klein M, Sussex B, Goldman S *et al.* Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994;89:68-75.
 222. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD,

- Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-2012.
223. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358-1367.
 224. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Sirnes PA, Aboyans V, Ezquerro EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancina G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
 225. Thomson CC, Rigotti NA. Hospital- and clinic-based smoking cessation interventions for smokers with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45: 459-479.
 226. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, Pappas PA, Jollis JG. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;95:976-978.
 227. Taylor CB, Houston-Miller N, Killen JD, DeBusk RF. Smoking cessation after acute myocardial infarction: effects of a nurse-managed intervention. *Ann Intern Med* 1990;113:118-123.
 228. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682-692.
 229. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793-801.
 230. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes? Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation* 2010;122:2142-2151.
 231. Gulliksson M, Burell G, Vessby B, Lundin L, Toss H, Svardsudd K. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med* 2011;171:134-140.
 232. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162(4):571-584 e572.
 233. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001800.
 234. West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2011;98:637-644.
 235. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Bal-estroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-2204.
 236. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, Moxham T, Taylor RS. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BrMed J* 2010;340:b5631.
 237. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioli MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
 238. Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M, Tomasello SD, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass TA, Angiolillo DJ. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:180-187.
 239. Henry P, Vermillet A, Boval B, Guyetand C, Petroni T, Dillinger JG, Sideris G, Sollier CB, Drouet L. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;105:336-344.
 240. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005;95:509-510.
 241. Page NA, Schroeder WS. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. *Ann Pharmacother* 2007;41:61-67.
 242. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *Am J Cardiol* 2008;101:786-789.
 243. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348: 1329-1339.
 244. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
 245. Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. *Circulation* 2012;125:505-513.
 246. Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010;362: 1374-1382.
 247. Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, Colombo F, Kubbaheh M, Cavazza C, Cangiano E, Tebaldi M, Minarelli M, Arcozzi C, Scalone A, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Am Heart J* 2010;160:804-811.

248. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR, Bangalore S, Cutlip DE, Pencina M, Massaro JM. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, doubleblind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010;160:1035-1041, e1031.
249. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358: 527-533.
250. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
251. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at 'moderate risk' [CHADS2 score=1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. *Thromb Haemostasis* 2010;103:683-685.
252. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, J. R, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L, Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170:1433-1441.
253. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary-a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010;31:1311-1318.
254. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR Jr., Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522-534.
255. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. *Ann Med* 2008;40:428-436.
256. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2051-2066.
257. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 256-260.
258. Goodman SG, Clare R, Pieper KS, Nicolau JC, Storey RF, Cantor WJ, Mahaffey KW, Angiolillo DJ, Husted S, Cannon CP, James SK, Kilhamn J, Steg PG, Harrington RA, Wallentin L. Association of Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Outcomes with Clopidogrel and Ticagrelor: Insights from PLATO. *Circulation* 2012.
259. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-997.
260. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-1917.
261. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefevre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrieres J, Verstraeyen C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation* 2010;123:474-482.
262. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
263. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Gerasides M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365(8):699-708.
264. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, Lip GY, Gibson CM, Kovar F, Kala P, Garcia-Hernandez A, Renfurm RW, Granger CB. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor dorexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2541-2554.
265. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F, Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-2789.
266. 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;366:1622-1632.
267. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
268. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:533-535.
269. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
270. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guide-

- lines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
271. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>.
 272. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
 273. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
 274. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
 275. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991;67:1295-1297.
 276. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1990;66: p331-401.
 277. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990;66: 779-785.
 278. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:849-857.
 279. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669-685.
 280. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752-760.
 281. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893-1906.
 282. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
 283. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420.
 284. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.
 285. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-1390.
 286. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344: 1651-1658.
 287. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 288. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
 289. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
 290. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
 291. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluz M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-2295.
 292. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-1219.
 293. Dzavik V, Sleeper LA, Cocke TP, Moscucci M, Saucedo J, Hosat S, Jiang X, Slater J, LeJemtel T, Hochman JS. Early revascularization is associated with improved survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial Registry. *Eur Heart J* 2003;24:828-837.
 294. Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS. The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36(Suppl A):1071-1076.
 295. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, Mendes LA, Thompson CR, Dzavik V, Steingart R, Gin K, White HD, Hochman JS. Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003;107:279-284.
 296. Engstrom AE, Vis MM, Bouma BJ, van den Brink RB, Baan J Jr, Claessen BE, Kikkert WJ, Sjaauw KD, Meuwissen M, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Piek JJ, Henriques JP. Right ventricular dysfunction is an independent predictor for mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting with cardiogenic shock on admission. *Eur J Heart Fail* 2010;12:276-282.
 297. Jeger RV, Lowe AM, Buller CE, Pfisterer ME, Dzavik V, Webb JG, Hochman JS, Jorde UP. Hemodynamic parameters are prognostically important in cardiogenic shock but similar following early revascularization or initial medical stabilization: a report from the SHOCK Trial. *Chest* 2007;132:1794-1803.
 298. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, Hochman JS. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1657-1666.
 299. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, Cleland JG. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure-a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515-529.
 300. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-789.

301. Jeger RV, Tseng CH, Hochman JS, Bates ER. Interhospital transfer for early revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock—a report from the SHould we revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? (SHOCK) trial and registry. *Am Heart J* 2006;152:686-692.
302. Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, Elliott J, Dzavik V, Jassal DS, Tam JW, Roberts D, Garber PJ, Ducas J. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78:540-548.
303. Ohman EM, Nanas J, Stomel RJ, Leeser MA, Nielsen DW, O'Dea D, Rogers FJ, Harber D, Hudson MP, Fraulo E, Shaw LK, Lee KL. Thrombolysis and counterpulsation to improve survival in myocardial infarction complicated by hypotension and suspected cardiogenic shock or heart failure: results of the TACTICS Trial. *J Thromb Thrombolysis* 2005;19:33-39.
304. Prondzinsky R, Lemm H, Swyer M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010;38:152-160.
305. Bahekar A, Singh M, Singh S, Bhuriya R, Ahmad K, Khosla S, Arora R. Cardiovascular outcomes using intra-aortic balloon pump in high-risk acute myocardial infarction with or without cardiogenic shock: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011;17:44-56.
306. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, Serruys PW. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:2102-2108.
307. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, Gonzalez-Stawinski G, John R, Jorde U, Russell SD, Conte JV, Aaronson KD, McGee EC Jr., Cotts WG, DeNofrio D, Pham DT, Farrar DJ, Pagani FD. Results of the post-U.S. Food and Drug Administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: a prospective study using the INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-1898.
308. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2010;38:1810-1817.
309. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-819.
310. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821-828.
311. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr., Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC *et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
312. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670-1676.
313. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr., Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057.
314. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
315. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-683.
316. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005;294:1664-1670.
317. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine- dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011;39:450-455.
318. Bloch Thomsen PE, Jons C, Raatikainen MJ, Moerch Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Gang UJ, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Becker D, Messier MD, Hui-kuri HV. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study. *Circulation* 2010;122:1258-1264.
319. Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V. *Am Heart J* 2009;158:238-243.
320. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilari R, Rouleau JL, White HD, Aylward PE, Van de Werf F, Solomon SD, Califf RM, Velazquez EJ. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial infarction trial [VALIANT] Registry). *Am J Cardiol* 2008;102:1427-1432.
321. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009;30:1038-1045.
322. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;123:1587-1593.
323. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, Kim N, Goodman SN, Powe NR, Robinson K, Yu D, Bass EB. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000;49:47-59.
324. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, Tu MS, Lin SL, Chiang HT, Woosley RL. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995;16:521-528.
325. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-2140.

326. Hazinski MF, Nolan JP, Billi JE, Bottiger BW, Bossaert L, de Caen AR, Deakin CD, Drajer S, Eigel B, Hickey RW, Jacobs I, Kleinman ME, Kloeck W, Koster RW, Lim SH, Mancini ME, Montgomery WH, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, O'Connor RE, Oka-da K, Perlman JM, Sayre MR, Shuster M, Soar J, Sunde K, Travers AH, Wyllie J, Zideman D. Part 1: Executive summary: 010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122(Suppl 2):S250-275.
327. Marill KA, deSouza IS, Nishijima DK, Senecal EL, Setnik GS, Stair TO, Ruskin JN, Ellinor PT. Amiodarone or procainamide for the termination of sustained stable ventricular tachycardia: an historical multicenter comparison. *Acad Emerg Med* 2010;17:297-306.
328. Link MS, Atkins DL, Passman RS, Halperin HR, Samson RA, White RD, Cudnik MT, Berg MD, Kudenchuk PJ, Kerber RE. Part 6: electrical therapies: automated external defibrillators, defibrillation, cardioversion, and pacing: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010;122(Suppl 3):S706-719.
329. Hine LK, Laird N, Hewitt P, Chalmers TC. Meta-analytic evidence against prophylactic use of lidocaine in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989;149:2694-2698.
330. Piccini JP, Schulte PJ, Pieper KS, Mehta RH, White HD, Van de Werf F, Ardissino D, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Alexander JH. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2011;39:78-83.
331. Brugada J, Aguinaga L, Mont L, Betriu A, Mulet J, Sanz G. Coronary artery revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias in the chronic phase of a myocardial infarction: effects on the electrophysiologic substrate and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):529-533.
332. Natale A, Sra J, Axtell K, Maglio C, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, Jazayeri M, Akhtar M. Ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia with critical coronary artery stenosis: does bypass surgery suffice? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:988-994.
333. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1573-1582.
334. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-237.
335. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Tendera M, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2010;31:2677-2687.
336. Huikuri HV, Cox M, Interian A Jr, Kessler KM, Glicksman F, Castellanos A, Myerburg RJ. Efficacy of intravenous propranolol for suppression of inducibility of ventricular tachyarrhythmias with different electrophysiologic characteristics in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;64:1305-1309.
337. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330-335.
338. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and non-invasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;93: 683-688.
339. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;70:147-151.
340. Imazio M, Negro A, Belli R, Beqaraj F, Forno D, Giammaria M, Trinchero R, Adler Y, Spodick D. Frequency and prognostic significance of pericarditis following acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1525-1529.
341. Oshero AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, Grenadier E, Hammerman H, Nikolsky E, Roguin A. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J* 2009;157:1074-1080.
342. Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjornerheim R, Aakhus S, Forfang K, Arnesen H. Frequency of left ventricular thrombus in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention and dual antiplatelet therapy. *Am J Cardiol* 2010;106:1197-1200.
343. Porter A, Kandalkar H, Iakobishvili Z, Sagie A, Imbar S, Battler A, Hasdai D. Left ventricular mural thrombus after anterior ST-segment-elevation acute myocardial infarction in the era of aggressive reperfusion therapy-still a frequent complication. *Coron Artery Dis* 2005;16:275-279.
344. Reeder GS, Lengyel M, Tajik AJ, Seward JB, Smith HC, Danielson GK. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc* 1981;56:77-81.
345. Keeley EC, Hillis LD. Left ventricular mural thrombus after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1996;19:83-86.
346. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, Cairns JA, Skingley L, Hirsh J, Gent M. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320:352-357.

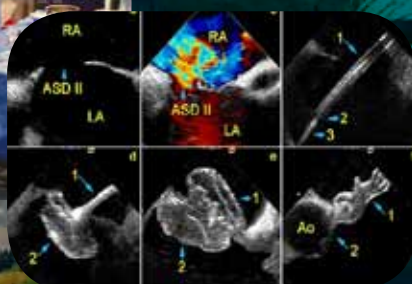


Hotel "Palisad"
Zlatibor 17 - 20. oktobar 2013.

www.uksrb.org



XIX KONGRES UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE sa međunarodnim učešćem



Organizator Kongresa
Udruženje kardiologa Srbije

Kotizacija
100 eura u dinarskoj protivvrednosti

Uplata kotizacija
**Udruženje kardiologa Srbije, 11000 Beograd
Koste Todorovića 8, PIB 103982234
Matični broj 17606271
Tekući račun 160-45450-11, BANCA INTESA a.d. Beograd**

Predsednik Organizacionog odbora XIX Kongresa UKS:
Prof. dr Milan A. Nedeljković (milanned@hotmail.com)

Sekretari Organizacionog odbora XIX Kongresa UKS:
**Dr Zlatko Mehmedbegović (zlatkombegovic@gmail.com)
Dr Nenad Crnčević (cigota@neobee.net)
Kopredsednici Naučnog odbora XIX Kongresa UKS:
Prof. dr Branko Beleslin (branko.beleslin@gmail.com)
Prof. dr Goran Milašinović (goran_milas@yahoo.com)**

Sekretari Naučnog odbora XIX Kongresa UKS:
**Dr Milan Dobrić (iatros007@gmail.com)
Dr Vojislav Giga (voja2011@yahoo.com)**

 enalapril

 enalapril **HCT**

Atacor[®]
atorvastatin

 **Antiagrex[®]**
klopidogrel

ALOPRES[®]
amlodipin

 **Vivace[®]**
ramipril



KARVILEKS[®]
KARVEDILOL

Nifelat[®]

Limeral[®]
glimepirid

Korak za srce

Actavis d.o.o.
Đorđa Stanojevića 12, 11070 Novi Beograd
tel. 011/ 20-99-300; fax 011/ 20-99-301
www.actavis.rs

 **actavis**
creating value in pharmaceuticals

We heal the heart of
SERBIA



UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE
CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA

www.uksrb.org



Indikacije:
Akutni infarkt miokarda
Hipertenzija



BERLIN-CHEMIE
MENARINI



GE Healthcare

IZOTONIČNO KONTRASTNO SREDSTVO
VISIPAQUE™
(JODIKSANOL)
Rastvor za injekciju

Snaga dokaza¹⁻²⁰

Prihvatljiv bezbednosni
profil za bubrege¹⁻⁸

Prihvatljiv
bezbednosni
profil za srce⁹⁻¹²

Komfor
pacijenata¹³⁻²⁰



Dokazi

1. Aspelin P *et al.* Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. [NEPHRIC study]. N Engl J Med 2003; 348: 491-9. 2. McCullough PA *et al.* A Meta-Analysis of the Renal Safety of Isosmolar Iodixanol Compared with Low-Osmolar Contrast Media. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 6929. 3. Jo S-H, Youn T-J, Koo B-K *et al.* Renal Toxicity Evaluation and Comparison between Visipaque (Iodixanol) and Hexabrix (Ioxoglate) in Patients with Renal Insufficiency undergoing Coronary Angiography: The RECOVER Study: A Randomized Controlled Trial. JACC 2006; 48: 924-30. 4. Chalmers N and Jackson RW. Short communication: Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. Br J Radiol 1999; 72: 701-3. 5. Lencioni R, Fattori R, Morena G, Stacul F. Contrast induced nephropathy after computed tomography in at-risk patients receiving iodixanol: a multicentre observational study (PREDICT). Nephrol Dial Transplant 2007; 22 (Suppl. 6): vi225-vi226. 6. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr *et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American 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 American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society of Academic Emergency Medicine. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7): e1-e157. 7. Hernandez F *et al.* Renal protection in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention: is contrast osmolality really important? Eur Heart J 2007; 28 (Abstract Supplement): Abs 463. 8. Eichhöfer J, Ivanov J, Osten M, Mackie K, Dzavik V. Abstract 1694: Reduced Incidence of Contrast Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention with Routine Use of Visipaque in Unselected Patients. Circulation 2007; 116 (Suppl. 16): II356 - Toronto Registry. 9. Davidson CJ *et al.* Randomized Trial of Contrast Media Utilization in High-Risk PTCA. The COURT Trial. Circulation 2000; 101: 2172-7. 10. Harrison JK *et al.* Circulation 2003; 108 (Suppl. IV): 354-5. 11. Bergstra A *et al.* Hemodynamic Effects of Iodixanol and Iohexol During Ventriculography in Patients With Compromised Left Ventricular Function. Cathet Cardiovasc Interv 2000; 50: 314-21. 12. Bertrand ME, Esplugas E, Piessens J, Rasch W. Influence of a nonionic, iso-osmolar contrast medium (iodixanol) versus an ionic, low-osmolar contrast medium (ioxaglate) on major adverse cardiac events in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty: A multicenter, randomized, double-blind study. Visipaque in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [VIP] Trial Investigators. Circulation 2000; 101(2): 131-6. 13. Verow P *et al.* A comparison of iodixanol with iopamidol in aortofemoral angiography. Brit J Radiol 1995; 68: 973-8. 14. Pugh ND *et al.* Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. Clin Radiol 1993; 47(2): 96-9. 15. Tveit K *et al.* Iodixanol in cardioangiography. A double blind parallel comparison between iodixanol 320 mg I/ml and ioxaglate 320 mg I/ml. Acta Radiologica 1994; 35: 614-8. 16. Manke C *et al.* Pain in femoral arteriography. A double-blind, randomized, clinical study comparing safety and efficacy of the iso-osmolar iodixanol 270 mgI/ml and the low-osmolar iomeprol 300 mgI/ml in 9 European centers. Acta Radiologica 2003; 44: 590-6. 17. Justesen P *et al.* Injection-Associated Pain in Femoral Arteriography: A European Multicenter Study Comparing Safety, Tolerability, and Efficacy of Iodixanol and Iopromide. Cardiovasc Interv Radiol 1997; 20: 251-6. 18. Klöw NE *et al.* Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease. Tolerability, cardiac and renal effects. Acta Radiologica 1993; 34: 72-7. 19. MacLennan AC, Machan LS. A comparative, randomized, double-blind crossover trial of iodixanol 270 and iohexol 300 in femoral arteriography. Cardiovasc Interv Radiol 1997; 20 (Suppl. 1): Abs 167, 89. 20. Palmers Y *et al.* A double-blind study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol 320 mgI/ml and ioxaglate 320 mgI/ml in cerebral arteriography. Eur J Radiol 1993; 17: 203-

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
PharmaSwiss d.o.o., Vojvode Stepe 18, Beograd, Srbija

Samo za stručnu javnost

Broj i datum izdavanja dozvole:

Visipaque™ 270 mg I/ml bočica, staklena 10 x 20 ml 754/2009/12 od 04.03.2009. i 792/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 50 ml 752/2009/12 od 04.03.2009. i 793/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
320 mg I/ml bočica, staklena 10 x 20 ml 755/2009/12 od 04.03.2009. i 794/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 50 ml 756/2009/12 od 04.03.2009. i 795/ 2009/ 12 od 04.03.2009.
boca, staklena 10 x 100 ml 753/2009/12 od 04.03.2009. i 796/ 2009/ 12 od 04.03.2009.

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

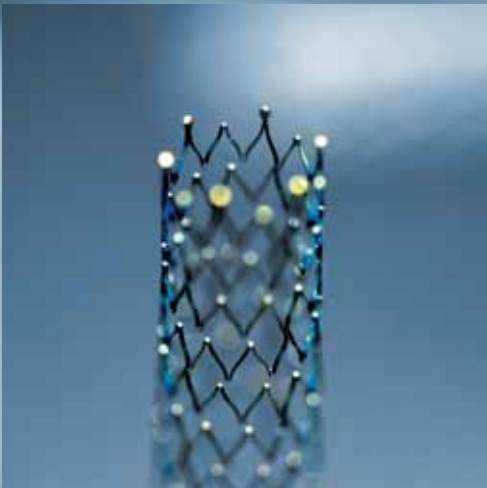
PharmaSwiss
Choose More Life

quality, innovation and tradition



BIOTRONIK innovates to make a significant difference: in cardiac rhythm management, electrophysiology and vascular intervention we have pioneered some of the most important superior quality solutions for increasing therapy efficacy, streamlining clinic workflow and improving quality of life.

That's the foundation of ,excellence for life.'



www.biotronik.com



BIOTRONIK

excellence for life