

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ СА ПРИВРЕМЕНИМ
СЕДИШТЕМ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Александар Ј. Давидовић

Клинички и ангиографски скорови ризика у
предикцији једногодишњег исхода болесника
са инфарктом миокарда са и без ST елевације
лечених перкутаном коронарном
интервенцијом

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2021.

UNIVERSITY OF PRISTINA TEMPORARY SETTLED IN
KOSOVOVSKA MITROVICA
FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar J. Davidović

Clinical and angiographic risk scores in
prediction of one-year outcome of patients with
myocardial infarction with and without ST
elevation treated with percutaneous coronary
intervention

Doctoral thesis

Kosovska Mitrovica, 2021.

Ментор:

Проф. др Снежана Лазић, редовни професор, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет/ Катедра за интерну медицину

-Чланови комисије:

Проф. др. Владан Перић, редовни професор, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет/Катедра за интерну медицину

Проф. др. Милан Недељковић, редовни професор, Универзитет у Београду, Медицински факултет/Катедра за интерну медицину

Проф. др. Снежана Лазић, редовни професор, Универзитет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, Медицински факултет/Катедра за интерну медицину

Датум одбране:

дан, месец, година (уколико није познат у моменту корицења додаје се накнадно).

ЗАХВАЛНИЦА

Искрену захвалност дугујем свом ментору проф. др Снежани Лазић што је веровала у мене, на подршци, мотивацији, сугестијама и на знању које ми је пружила током израде ове докторске дисертације.

Захваљујем се руководству КБЦ Звездара и колегама одсека интервентне кардиологије на помоћи и подршци током истраживања.

Посебну захвалност дугујем својим болесницима на стрпљењу, одговорности и указаном поверењу.

Посвећујем докторску дисертацију својој породици и захваљујем им се на љубави и подршци коју су ми пружили.

С љубављу,

мојим родитељима, супрузи и деци.

КЛИНИЧКИ И АНГИОГРАФСКИ СКОРОВИ РИЗИКА У ПРЕДИКЦИЈИ ЈЕДНОГОДИШЊЕГ ИСХОДА БОЛЕСНИКА СА ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СА И БЕЗ ST ЕЛЕВАЦИЈЕ ЛЕЧЕНИХ ПЕРКУТАНОМ КОРОНАРНОМ ИНТЕРВЕНЦИЈОМ

САЖЕТАК

Циљ овог истраживања је био да се процене супериорне дискриминаторне перформансе три модела ризик скорова (SYNTAX I, SYNTAX II и GRACE) за једногодишњи ризик појаве MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) исхода код хоспитализованих болесника са STEMI (*segment elevation myocardial infarction*) и NSTEMI (*non-ST-segment elevation myocardial infarction*) инфарктом миокарда током једногодишњег праћења. Студијом је обухваћено 400 болесника који су имали први акутни инфаркт миокарда и били подвргнути перкутаној коронарној интервенцији. Праћењем дефинисних клиничких параметара спроведена је упоредна анализа ризик скорова: GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II, као и њихова могућност предикције MACE исхода. Учесталост MACE исхода у нашем узорку је била 12,8%. Болесници са STEMI ентитетом имали су значајно веће вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова. Највећу вредност за предвиђање појаве MACE исхода показао је SYNTAX II скор (вредност скорa 29,3) са сензитивношћу 88,2% и специфичношћу 76,8%. Такође, GRACE скор је био значајан предиктор SYNTAX I и SYNTAX II скорa, а запажена је двосмерна корелација између сва три скорa. Скорови SYNTAX I и SYNTAX II, као и старије животно доба болесника, дијагноза артеријске хипертензије, већи број оболелих коронарних артерија, и дужа хоспитализација били су значајни предиктори MACE исхода код оба клиничка ентитета акутног инфаркта миокарда током једногодишњег праћења. Коришћењем предложених скорова за процену нежељених MACE исхода можемо издвојити високо ризичне болеснике у циљу превенције MACE исхода и смањења морталитета. То сугерише њихову погодност за клиничку употребу у овој популацији болесника.

Кључне речи: акутни инфаркт миокарда, перкутана коронарна интервенција, MACE исход, GRACE, SYNTAX I, SYNTAX II

Научна област: Медицина

Ужа научна област: Интерна медицина, кардиологија

CLINICAL AND ANGIOGRAPHIC RISK SCORES IN PREDICTION OF ONE-YEAR OUTCOME OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH AND WITHOUT ST ELEVATION TREATED WITH PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the superior discriminant performance of three risk score models (SYNTAX I, SYNTAX II and GRACE) for one year risk of MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) outcomes in hospitalized patients with STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) and NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction) myocardial infarction during one-year follow-up. The study included 400 patients who had their first acute myocardial infarction and underwent percutaneous coronary intervention. By monitoring the defined clinical parameters, a comparative analysis of risk scores was performed: GRACE, SYNTAX I and SYNTAX II, as well as their ability to predict MACE outcomes. The frequency of MACE outcomes in our sample was 12.8%. Patients with STEMI entity had significantly higher values of GRACE, SYNTAX I and SYNTAX II scores. The highest value for predicting the occurrence of MACE outcomes was shown by the SYNTAX II score (score value 29.3) with a sensitivity of 88.2% and a specificity of 76.8%. Also, the GRACE score was a significant predictor of the SYNTAX I and SYNTAX II scores, and a two-way correlation was observed between all three scores. Scores SYNTAX I and SYNTAX II, as well as elderly age, diagnosis of hypertension, higher coronary artery disease, and prolonged hospitalization were significant predictors of MACE outcome in both clinical entities of acute myocardial infarction during one-year follow-up. Using the proposed scores to assess adverse MACE outcomes, we can single out high-risk patients in order to prevent MACE outcomes and reduce mortality. This suggests its suitability for clinical use in this patient population.

Key words: acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, major adverse cardiovascular outcomes, GRACE, SYNTAX I, SYNTAX II.

Academic expertise: Medicine

Field of Academic expertise: Internal medicine, Cardiology

САДРЖАЈ

Захвалница

Сажетак

Листа скраћеница

1. УВОД	1
1.1. Дефиниција и класификација акутног инфаркта миокарда	2
1.2. Епидемиолошки аспекти акутног инфаркта миокарда.....	3
1.3. Етиопатогенеза акутног инфаркта миокарда.....	6
1.4. Корелација ангиографског налаза и патофизиолошког супстрата	9
1.5. Дијагностички приступ.....	12
1.5.1. Анамнеза и клиничка слика.....	12
1.5.2. Електрокардиографија.....	13
1.5.3. Биохемијски маркери миокардне некрозе.....	15
1.5.4. Неинвазивне дијагностичке технике.....	17
1.6. Терапијске стратегије.....	17
1.6.1. Перкутана коронарна интервенција.....	18
1.7. Главни нежељени кардиоваскуларни догађаји након акутног инфаркта миокарда.....	23
1.8. Стратификација ризика нежељених исхода.....	27
1.8.1. GRACE скор.....	28
1.8.2. Ангиографски скорови ризика.....	30
2. ЦИЊЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	33
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	34
3.1. Тип студије.....	34
3.2. Место и период истраживања	34
3.3. Селекција испитаника	34
3.4. Критеријуми за укључивање болесника у студију	35
3.5. Критеријуми за искључивање болесника из студије	35
3.6. Инструменти мерења.....	35
3.7. Тестови	38

3.7.1. GRACE скор.....	38
3.7.2. SYNTAX I и SYNTAX II скорови.....	38
3.8. Праћење исхода	39
3.9. Статистичка анализа.....	40
4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА	41
4.1. Опште, клиничке и лабораторијске карактеристике испитиване популације..	41
4.2. GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорови код коронарне оклузивне болести.....	45
4.3. Корелација GRACE скорa са SYNTAX I и SYNTAX II скоровима.....	47
4.4. MACE исход код болесника са акутним инфарктом миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом током једногодишњег праћења	56
4.5. GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорови предиктори MACE исхода	65
5. ДИСКУСИЈА.....	69
6. ЗАКЉУЧАК.....	91
7. ЛИТЕРАТУРА.....	95
8. ПРИЛОГ.....	129

ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА

Acute coronary syndrome - ACS

Acute myocardial infarction- AMI

Нестабилна ангина пекторис- НАП

ST - segment elevation myocardial infarction - STEMI

Non-ST-segment elevation myocardial infarction - NSTEMI

Електрокардиограм- ЕКГ

Светска здравствена организација- СЗО

Сједињене Америчке Државе- САД

Percutaneous Coronary Intervention - PCI

Major Adverse Cardiovascular Events – MACE

Low-density lipoproteins- LDL

Platelet-derived growth factor- PDGF

Prostaglandin I₂- PGI₂

High-density lipoprotein- HDL

Monocyte chemoattractant protein-1- MCP

Vascular cell adhesion protein 1- VCAM-1

Intercellular Adhesion Molecule 1- ICAM-1

European Society of Cardiology - ESC

Tumour necrosis factor- TNF

Interleukin-1- IL-1

Interferon-gamma- IF- γ

Vascular endothelial growth factor- VEGF

The thrombolysis in myocardial infarction- TIMI

European Society of Cardiology- ESC

Left Bundle Branch Block - LBBB

Креатин киназа- СК

Миоглобинска фракција креатин киназе- СК-МВ

Срчани тропонин- cTn

Аденозин трансфосфат- АТФ-а

Cardiac troponin T- cTnT

Cardiac troponin I- cTnI

Фибринолитичка реперфузиона терапија- ФРТ

Интравенски- i.v.

Систолни крвни притисак- СКП

Срчана фреквенца- СФ

Primary Percutaneous Coronary Intervention - pPCI

Rescue Percutaneous Coronary Intervention- rPCI

Adjunctive Percutaneous Coronary Intervention- aPCI

Facilitated Percutaneous Coronary Intervention - fPCI

Delayed or Deferred Percutaneous Coronary Intervention - dPCI

Secondary Percutaneous Coronary Intervention- sPCI

Фибринолитичку терапију- ФТ

Drug-eluting stent- DES-II

Coronary Artery Bypass Grafting- CABG

Global Registry of Acute Cardiac Events- GRACE

The left ventricular ejection fraction- LVEF

Вентрикуларна тахикардија- ВТ

Вентрикуларна фибрилација- ВФ

Bare metal stents- BMC

National Cardiovascular Data Registry - NCDR

Acute ischemic stroke- AIS

Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery- SYNTAX

National Cardiovascular Data Registry- NCDR

EuroHeart Score- EHS

ACTION (Acute Coronary Treatment and International Outcomes Network) Registry- AR-G

American Heart Association- АНА

Клопидогрел/Тикагрелор/Прасугрел- P2Y12

С реактивни протеин- CRP

Хемоглобин- Hgb

Гликозилирани хемоглобин- HbA1c

Body mass index- BMI

First Medical Contact – FMC

Стандардна девијација- СД

1. УВОД

Преваленција кардиоваскуларних болести последњих деценија је у сталном порасту, а половину свих смртних случајева од кардиоваскуларних болести чине смртни случајеви узроковани акутним коронарним синдромом. Такође, кардиоваскуларне болести су биле водећи узрок умирања у Србији током 2017. године са учешћем од 51,7% у укупном умирању. Међу кардиоваскуларним болестима 49,4% су чинили смртни случајеви узроковани акутним коронарним синдромом.

Акутни инфаркт миокарда настаје услед наглог престанка дотока крви у једном делу срчаног мишића, са последичном некрозом одређеног дела миокарда као резултат недостатка кисеоника у зони васкуларизације оклудираниог (запушеног) крвног суда. Оклузија настаје у највећем броју случајева на атеросклеротично промењеном крвном суду срчане циркулације, након руптуре атеросклеротичне плоче и формирања тромба.

Атеросклероза је болест савременог човека и најзаступљенији фактор ризика за акутни инфаркт миокарда који због све веће учесталости представља не само медицински, већ и социо-економски проблем.

Метода избора у лечењу болесника са инфарктом миокарда је перкутана коронарна интервенција која успоставља проток крви кроз оклудирану коронарну артерију истовремено пружајући увид у стање осталих крвних судова, дајући могућност избора најоптималније терапијске стратегије.

Данас, перкутана коронарна интервенција има предност над интравенском тромболизом: мања стопа морталитета и морбидитета, ефикасније обнављање протока у коронарној артерији одговорној за инфаркт, мања рекурентна миокардна исхемија, мања стопа поновне оклузије и поновног инфаркта, боља функција леве коморе и бољи клинички исход, мањи морталитет у краткорочном и удаљеном праћењу.

Поред клиничких параметара и бихемијских маркера, примена скорова за процену нежељених кардиоваскуларних исхода омогућује избор оптималног терапијског третмана, превенцију нежељених догађаја и леталних исхода. При доношењу одлуке, када је доступно више од једног третмана, лекари се могу у потпуности ослонити на своје знање и искуство, клиничке и дијагностичке

алгоритме, при чему је неопходно сагледати променљиву природу клиничких исхода.

Због тога се у клиничкој пракси дефинишу критеријуми за постављење дијагнозе инфаркта миокарда и избор терапијске процедуре који у свакој прилици омогућају да болесници добију квалитетно лечење засновано на принципима Добре клиничке праксе.

Због оптимизације медицинске терапије након перкутане коронарне интервенције, неопходно је усвојити нове клиничке алате како би се смањио ризик од нежељених догађаја и истовремено омогућила секундарна превенција од поновљених исхемијских догађаја или смрти.

Несумњиво је да је интеграција података кључна за унапређење медицинске праксе, а коришћење ризик скорова допуњује клиничку процену и омогућаје предвиђање нежељених догађаја што је значајна карика у продужењу животног века болесника са акутним инфарктом миокарда.

1.1 Дефиниција и класификација акутног инфаркта миокарда

Акутни коронарни синдром (*Acute coronary syndrome - ACS*) означава стање смањеног коронарног протока који даље смањује нормалан рад срчаног мишића или узрокује његову смрт.¹ Овај синдром обухвата два ентитета и то:

- акутни коронарни синдром са елевацијом ST сегмента (*ST Elevation Acute Coronary Syndrome*) у који спадају вазоспастична ангина и акутни инфаркт миокарда (*Acute myocardial infarction- AMI*) са ST елевацијом (*ST - segment elevation myocardial infarction - STEMI*);
- акутни коронарни синдром без елевације ST сегмента (*non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome*) у који спадају нестабилна ангина пекторис (NAP) и акутни инфаркт миокарда AMI без елевације ST сегмента (*non-ST-segment elevation myocardial infarction - NSTEMI*)¹.

Термин акутни инфаркт миокарда, према дефиницији од стране Заједничког европског кардиолошког друштва/Америчког колеџа за кардиологију (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology (ESC/ACC) Committee) из 2000 године, се употребљава уколико се докаже некроза миокарда било којег

облика и представља облик ACS са најлошијом прогнозом.² У основи овог кардиоваскуларног догађаја је оклузија коронарне артерије и последична иреверзибилна исхемија која напредује у потпуну оклузију са развојем некрозе миокарда.²

Критеријуми за дијагнозу STEMI и NSTEMI инфаркта миокарда су различити. Дијагноза STEMI инфаркта миокарда, који је последица тоталне оклузије коронарног крвног суда, поставља се код новонастале ST елевације у најмање 2 суседна одвода на електрокардиограму (EKG) $\geq 2\text{mm}$ (1,5 mm код жена), или новонасталог комплетног блока леве гране Хисовог снопа, или новонасталог патолошког Q зупца.³ Дијагноза NSTEMI инфаркта миокарда се поставља код новонасталог бола у грудима или његовог еквивалента, насталог у миру или при минималном напору, уз позитивне маркере некрозе миокарда (вредност тропонина изнад 99th перцентила горње референтне вредности), али без петризистентне елевације ST сегмента.⁴

1.2 Епидемиолошки аспекти акутног инфаркта миокарда

Акутни инфаркт миокарда представља један од водећих узрока морбидитета и mortalитета у свету и поред спровођења мера јавних стратегија. Ова болест значајно утиче на јавно здравље: смањује квалитет живота оболелих, умањује радну способност, повећава број и дужину хоспитализације као и трошкове здравствене заштите.⁵ Према епидемиолошким подацима Светске здравствене организације (СЗО) у просеку од AMI годишње оболи преко 6 милиона особа у свету, који код четвртине оболелих доводи до леталног исхода.⁶ Укупна преваленција оболелих од коронарне болести срца у Сједињеним Америчким Државама (САД) у периоду од 2009. до 2012. године у популацији старијих од 20 година живота износила је 6.2%, а преваленција инфаркта миокарда 2.8%.⁷ У САД сваке 42 секунде један становник доживи инфаркт миокарда, а од последица ове болести током прве године око 15% доживи летални исход.⁸ Подаци о преваленцији и инциденцији AMI из европских земаља нису конзистентни. Досадашње процене показују да у Европи сваки шести мушкарац и свака седма жена умре од AMI.⁹ Према подацима Националног регистра Велике Британије 2014. године, број оболелих мушкараца од AMI је износио 640.000, док је оболелих жена било 275.000 што представља око 915.000 људи који су доживели инфаркт миокарда у Великој Британији.¹⁰ Истовремено је забележена

2,5 пута већа преваленција АМІ код особа мушког пола. Thorgeirsson и сар. су приказали стопе инциденције АСS на Исланду у периоду од 2003-2012. године испитивањем 7.502 хоспитализованих болесника са АСS и установили пад инциденције STEMI од 36% уз пораст инциденције NSTEMI инфаркта миокарда.¹¹ Кардиоваскуларни mortalитет је у паду чак и у земљама са малом преваленцијом болести коронарних артерија, попут Француске,¹² што се приписује побољшаној примарној превенцији и побољшаном лечењу утврђених кардиоваскуларних болести.¹³

Према последњим расположивим подацима регистра за акутни коронарни синдром Института за јавно здравље Републике Србије „Др Милан Јовановић Батут”, током 2018. године ова акутна форма исхемијске болести срца процентуално одговара тенденцији обољевања осталог дела Европе.¹⁴ Од болести срца и крвних судова током 2018. године у Србији умрло је 52.663 особе (24.182 мушкараца и 28.481 жена).¹⁴ Болести срца и крвних судова са учешћем од 51,8% у свим узроцима смрти су водећи узрок умирања у Србији.¹⁴ Према подацима популационог регистра за АСS, у Србији је у 2017. години са дијагнозом АСS евидентирано 19.343 случајева. Инциденција АСS у Србији износила је 275,5 на 100.000 становника, док је летални исход забележен код 4.624 особа. Стопа смртности од АСS у Србији износила је 65,9 на 100.000 становника.¹⁴ Укупни mortalитет од АМІ изражен у националном регистру Републике Србије варира између 12-13% са већом заступљеношћу леталног исхода код болесника са STEMI у односу на NSTEMI инфаркт миокарда.¹⁴

Болнички mortalитет код особа са STEMI ентитетом АМІ незнатно је већи у поређењу са NSTEMI ентитетом (STEMI-7%; NSTEMI-5%), али се ова разлика смањује током шестомесечног периода праћења (STEMI-12%; NSTEMI-13%).^{7,15} Проспективна опсервациона студија Шведског регистра интензивне неге проучавала је mortalитет код 19.599 болесника са АСS у 58 болница и установила једногодишњи mortalитет након АМІ од 7.8%.¹⁶ Студија која је обухватила 7.930 оболелих од АСS, из 65 болница у шест земаља Блиског Истока открила је једногодишњу стопу смртности од 11,5% за болеснике са STEMI и 7,7% за болеснике са NSTEMI.¹⁷ Немачка студија која је обухватила 1.986 жена са NSTEMI из немачког регистра акутних коронарних синдрома открила је да је једногодишњи mortalитет у групи болесника, који су прошли стратификацију ризика, три пута мањи (8.1%) него у групи која није прошла стратификацију (24%).¹⁸ Недавно истраживање

у Шпанији показало је да је код особа са STEMI ентитетом AMI које су биле подвргнуте перкутаној коронарној интервенцији (Percutaneous Coronary Intervention - PCI) једногодишња стопа смртности била 9.3%.¹⁹ Стопе 30-дневног морталитета код 2.485 болесника са ACS у оквиру „АССЕРТ“ студије износиле су 1,8%, 3,0% и 3,4% код особа са нестабилном ангином, NSTEMI и STEMI.²⁰ Поједине студије су утврдиле да је болнички морталитет код особа са STEMI незнатно већи него код особа са NSTEMI (однос 7%:5%), али је у наредном, шестомесечном праћењу забележена мања разлика у болничком морталитету између ова два ентитета акутног инфаркта миокарда.⁷

Смртност код STEMI AMI повезана је са старијим годинама живота, Killip класом, временским кашњењем лечења, постојањем развијених мрежа хитне медицинске помоћи, избором стратегије лечења, присутним коморбитетима - артеријском хипертензијом, дијабетес мелитусом, инсуфицијенцијом бубрега, већим бројем оболелих коронарних артерија и мањом ејекционом фракцијом леве коморе. Различите клиничке студије приказују варијабилне вредности морталитета, али укупна смртност од STEMI инфаркта миокарда забележена у националним регистрима земаља чланица Европског друштва за кардиологију (European Society of Cardiology - ESC) је висока и варира између 6% и 12%.¹⁵

У последње четири деценије стопа преживљавања од AMI после хоспитализације се значајно повећала. Преживљавање болесника са ACS, а посебно AMI, доживело је револуционарне промене са смањењем стопе морталитета захваљујући примени перкутане коронарне интервенције и савремене фармаколошке терапије.²¹ Процена морталитета је изузетно важна за праћење ефикасности терапијских процедура које могу бити повезане са потенцијално леталним компликацијама након AMI.

У великој мета анализи која је обухватила 32.882 болесника са ACS лечених PCI истраживачи су у периоду од пет година након лечења испитивали морталитет настао услед кардиоваскуларних и некардиоваскуларних компликација.²² Током периода праћења уочена је просечна стопа морталитета од 9,19%, тј. половина смртних исхода настала је услед кардиоваскуларних компликација.²² Летални исход у првих 30 дана након PCI је био мањи од 1% и искључиво је узрокован кардиоваскуларним узроцима²². Студија Brenner-а је установила да су предиктори кардиоваскуларне смрти након PCI били мушки пол, присуство коморбидитета - хипертензије и дијабетес мелитуса пре инфаркта миокарда, и STEMI ентитет AMI.²²

Учесталост нежељених срчаних догађаја након PCI (тромбоза стента, спонтани инфаркт миокарда или поновљена ревакуларизација) претходили су кардиоваскуларном (30,9%) и некардиоваскуларном морталитету (14,6%) код ових болесника.²²

Паду морталитета од АМІ допринело је и унапређење технике реперфузионе терапије, примена савремене антитромботске двојне терапије као и примена мера секундарне превенције.²¹⁻²³ Међутим, иако је уочен тренд смањења морталитета у току 12 месеци након АМІ, болесници су и даље изложени ризику од нежељених догађаја након имплантације стента.²³ Велики ризик од развоја нежељених догађаја и леталног исхода након АМІ указује на потребу континуираног праћења предиктора ових исхода у циљу њихове превенције.

1.3 Етиопатогенеза акутног инфаркта миокарда

Акутни инфаркт миокарда односно миокардна некроза настаје услед оклузије коронарне артерије када настаје дисбаланс између потреба миокарда за кисеоником и снабдевања кисеоником.²⁴ У преко 90% случајева узрок оклузије је вулнерабилан атеросклеротски плак који руптурира и условљава настајање тромба и спазма артерија. Атеросклероза представља хронични инфламаторни процес који постепено доводи до оклузије многих артерија.²⁴ Манифестује се различитим облицима исхемијске болести срца, а кад доведе до потпуне оклузије коронарне артерије настаје акутни инфаркт миокарда.²⁴ Мању улогу у етиопатогенези инфаркта миокарда имају други патолошки процеси на миокардним артеријама (емболија коронарне артерије, дисекција аорте, васкулитиси аутоимуне етиологије, васкуларне аномалије, метаболичке болести) или повећана потреба миокарда за кисеоником (хипертрофија миокарда, кардиомиопатија, анемија и хипертиреоза).²⁴

Атеросклеротски процес подразумева акумулацију екстрацелуларних и интрацелуларних липида у интими артерије, које изазивају локалну инфламаторну реакцију са моноцитно/макрофагом инфилтрацијом, пролиферацијом глатких мишићних ћелија и таложењем везивно-ткивних протеина. Ови механизми доводе до формирања атеросклеротског плака (атерома). Деловањем различитих фактора ризика долази до оштећења фиброзне капе атерома (фисура или руптура) што покреће каскадни процес тромбогенезе.²⁵

Најважнији фактори ризика за развој атеросклерозе класификовани су у две групе:

- непроменљиви фактори: године живота, пол и позитивна породична анамнеза
- променљиви фактори: дислипидемија, хипертензија, дијабетес мелитус, пушење, физичка неактивност, гојазност, хомоцистеинија, депресија и стрес.

Исхрана зида коронарних артерија се обавља највише преко *vasa vasorum* (84%), а мањим делом дифузијом кисеоника преко интима и субинтима. Повећан проток липида и других честица кроз *vasa vasorum* је кључни фактор акумулације липидних честица, напредовања и дестабилизације атерома.²⁵ Новија истраживања упућују да је неоваскуларизација *vasa vasorum* један од најбитнијих фактора будућих главних нежељених кардиоваскуларних догађаја (*Major Adverse Cardiovascular Events* – MACE).²⁶ Предилекциона места за развој атеросклерозе су бифуркације артерија великог и средњег дијаметра због постојања хемодинамског стреса услед турбулентног протока крви и специфичних својстава *vasa vasorum*.

Оштећење ендотела доводи до активације и повећане пермеабилности ендотелне баријере које условљавају акумулацију LDL холестерола (липопротеин који преноси холестерол и одлаже га у ткива и зидове крвних судова) и развој оксидативног стреса (стварање слободних радикала услед оштећења ендотела). У физиолошким условима LDL (Low-density lipoproteins) холестерол се везује за рецепторе на интими и прелази кроз интиму до медије, адвентиције, *vasa vasorum* и лимфних судова. Уколико је ниво LDL холестерола повишен он се нагомилава у субинтими, везује за протеогликане екстрацелуларног матрикса и постаје подложен оксидацији. Оксидовани LDL делује као проинфламаторни фактор и покреће процес инфламације у интими и субинтими. Оксидација LDL представља један од четири основна процеса у атерогенези: ендотелна дисфункција, пролиферација ћелија глатких мишића и раст и миграција моноцита.²⁷

Ендотелно оштећење поред оксидативног стреса изазива дисбаланс између продукције простаглицина (Prostaglandin I₂- PGI₂) и тромбоксана А₂. Простаглицин се смањује а тиме и његова заштитна улога ендогеног инхибитора агрегације тромбоцита и вазодилататора што изазива адхезију и агрегацију тромбоцита уз тромбогенезу. У овом процесу тромбоцити ослобађају тромбоцитни фактор раста (Platelet-derived growth factor- PDGF), активатора миграције глаткомишићних ћелија

из медије у интиму и њихове пролиферације. Напредовањем каскадних инфламаторних реакција атером се увећава доводећи постепено до опструкције лумена артерије.

Из оштећених ендотелних ћелија ослобађају се хемокини, односно хемоадхезивни протеин-1 (Monocyte chemoattractant protein-1- MCP) и адхезивни молекули, односно васкуларни адхезивни молекул - 1 (Vascular cell adhesion protein 1- VCAM-1) и интерцелуларни адхезивни молекул-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1- ICAM-1) који доводе до миграције моноцита и Т лимфоцита из крви у интиму.²⁸ Моноцити стимулирани оксидованим LDL-ом и медијаторима инфламације се трансформишу у макрофаге који чисте интиму од оксидованог LDL холестерола и постају пенасте ћелије (*foam cells*). Оне преносе LDL честице до површине ендотела где их преузимају HDL (High-density lipoprotein) честице и транспортују у јетру (реверзибилни транспорт холестерола).

Међутим, даље деловање атерогених фактора доводи до додатне ендотелне дисфункције, нагомилавања LDL холестерола у интими уз повећање броја LDL рецептора што условљава дисфункцију пенастих ћелија и оне подлежу апоптози. Овим процесом се ослобађа липидна материја у интими формирајући липидно језгро атерома (оксидовани липиди и некротични детритус) а повећава се активност фактора раста, протеиназа и цитокина који подстичу миграцију и пролиферацију фибробласта, адвентиције и глаткомишићних ћелија медије.²⁹ Активација и миграција фибробласта у медију доводи их у интеракцију са глаткомишићним ћелијама из којих произилази стварање фиброзне компоненте атерома. Настаје фиброзна капа коју чине колаген и пролиферисане глаткомишићне ћелије. Дебљина фиброзне капе одређује вулнерабилност плака. Уколико је танка, већа је могућност настајања фисура и руптура чиме се ствара вулнерабилни плак на којем је олакшано формирање тромба уз прогресију оклузије лумена. Проинфламаторни цитокини активирају и Т лимфоците CD4⁺ који ступају у интеракцију са глаткомишићним ћелијама плака што резултира производњом интерлеукина: тумор некрозис фактора (tumour necrosis factor- TNF), интерлеукина- 1 (interleukin-1- IL-1) и интерферона- γ (interferon-gamma- IF- γ).³⁰ Ови интерлеукини удружени са васкуларним ендотелним фактором раста (Vascular endothelial growth factor- VEGF) стимулишу ангиогенезу *vasa vasorum* уз даљу прогресију атеросклеротског плака.³¹ Активирани макрофаги и глаткомишићне ћелије продукују и остеопонтин, који изазива калцификацију интима

артерија.³² Калцификација се обично дешава у плаковима са мањом липидном компонентом и неоваскуларизацијом.

1.4 Корелација ангиографског налаза и патофизиолошког супстрата

Акутни инфаркт миокарда настаје као последица иреверзибилне исхемије која резултира миокардном некрозом. Основни механизам исхемије је значајна оклузија коронарне артерије. Урађени ангиограми 4 сата након настанка АМИ указују да је код STEMI најчешће присутна тотална оклузија коронарне артерије (84%), док је код осталих случајева присутна субтотална оклузија.³³ Обдукционе студије су показале да је код фаталне коронарне тромбозе најчешће присутна руптура плака (66% до 75% случајева).³⁴ Код NSTEMI се обично запажа субтотална опструкција једне или више коронарних артерија, већа од 70%.

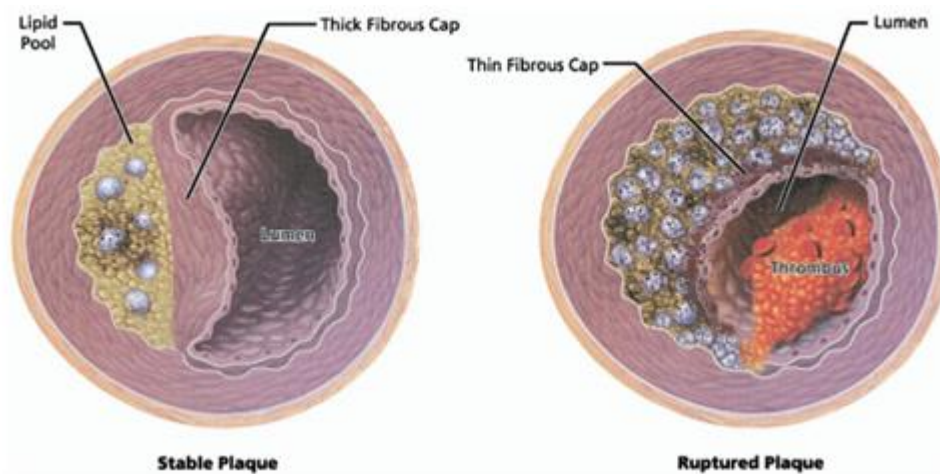
Патолошки супстрати се разликују код обе форме АИМ: руптура плака присутна је код 72% STEMI и 32% NSTEMI док је ерозија плака присутна код 28% STEMI и 48% NSTEMI.

Ангиографска истраживања су показала да је код NSTEMI чешћи налаз вишесудовна оклузија, *culprit* лезија у циркумфлексној артерији, TIMI ризик скор 3 (The thrombolysis in myocardial infarction- TIMI), комплетна перфузија пре реперфузионе терапије у поређењу са ангиографским налазом код STEMI инфаркта миокарда.³⁵

Међутим, студија „CADILLAC“ је установила да скоро половина болесника са NSTEMI има поремећај перфузије уз прекид или слаб антероградни коронарни проток иза места оклузије (TIMI 0-1) у артерији са *culprit* лезијом (плакови склони да постану лезија која доводи до акутних коронарних догађаја) што упућује на налаз оклузије инфарктне артерије.³⁶

Накнадна анализа ангиографских карактеристика болесника са STEMI и NSTEMI, објављена у оквиру ове студије показала је да чак 48,5% болесника са NSTEMI има базални TIMI проток 0 - 1 што није у складу са досадашњим истраживањима који упућују да болесници са NSTEMI имају веома ретко оклудирану инфарктну артерију.³⁷ На прогнозу и избор терапијске стратегије АМИ утиче величина лезије, локализација *culprit* лезије, постојање колатералног крвотока, могућа рана спонтанна лиза тромба, претходно стање миокарда и његове потребе за кисеоником.³⁸

Стабилни плакови су по конзистенцији чврсти и обликују полулоптасте творевине које оклудирају лумен. Липидно језгро и некротичне масе су покривене фибромускуларном капом коју чине пролиферисане глаткомишићне ћелије, колаген и макрофаги. У стабилном плаку некротично језгро чини 20% плака, док се овај проценат подиже на 30 - 50% у вулнерабилном плаку (слика 1).^{32,39}



Слика 1. Морфологија стабилног и вулнерабилног атеросклеротског плака

Извор: Corson MA, et al.

У неким студијама је утврђено да на вулнерабилност плака и појаву руптуре фиброзне капе не утиче ни његова величина ни степен стенозе коронарне артерије.⁴⁰ Наиме, у току увећања лезије долази до ремоделовања зида крвног суда, а тек када прогресија плака превазиђе компензаторне способности ремоделовања јавља се стеноза артерије.

Дестабилизацији плака доприносе: деградација екстрацелуларног матрикса у сублуминалном слоју, величина некротичног језгра и неоваскуларизација.⁴¹ Повећана некроза унутар атерома, инфламаторни процес уз повећање температуре унутар плака, холестеролски кристали и ангиогенеза *vasa vasorum* потенцирају повећање плака и изазивају истањење фиброзне капе уз појаву руптура и ерозија. Додатни фактор представљају учестала крварења унутар плака услед неоваскуларизације уз повећање притиска. Пуцање плака обично настаје на граници плака према лумену артерије. Један од најважнијих индикатора руптуре плака је

дебљина фиброзне капе < 65 μ m и повећање макрофагне инфилтрације (> 25 макрофага у једном микроскопском пољу).³²

Према појединим студијама ерозија плака настаје услед дејства протеаза макрофага из фиброзне капе.^{42,43} Ерозија плака је обично удружена са присуством мастоцита у фиброзној капи и продукцијом протеаза из мастоцита. Чешће се јавља код млађих људи, код жена, активних пушача.⁴³

Руптура плака је најчешћи облик дестабилизације плака који представља две трећине фаталног инфаркта миокарда и изненадне срчане смрти и односи се на трансмурално пуцање влакнасте капице, што доводи до иницијације тромбогенезе.³² Долази до адхезије и агрегације тромбоцита на руптурирану површину капе заједно са колагеном. Прогресију тромба омогућава активирана коагулациона каскада у крви од стране тромбоцитних фосфолипида.³²

Фактори дестабилизације плака су претежно класификовани као интризинг и екстризинг фактори.⁴⁴ Први се односе на карактеристике и механобиологију самог плака, а други на околне факторе који делују на плак (ток крви, промена вискозности крви и др.). Напредовање атеросклеротске плоче до *culprit* лезије још увек је у фокусу клиничких истраживања.

Culprit лезија је у око 50% болесника са АМІ локализована у проксималном делу коронарне артерије (лева десцендентна > циркумфлексна > десна коронарна артерија) у близини бифуркација. Код трећине случајева АМІ, ова лезија је у средњем делу артерије, док се ретко развија у дисталним деловима. Код STEMI болесника *culprit* лезија је чешће удружена са руптуром плака него код оних са NSTEMI, има веће липидно језгро, веома танку капу и црвени тромб.⁴⁵ Ова лезија код STEMI болесника углавном настаје као проксимални тип руптуре плака, док је за NSTEMI болеснике карактеристичан дистални тип. Значај ове разлике огледа се у чињеници да је код проксималне руптуре израженије повећање липидног језгра и степен вулнерабилности плака зато што крвна струја подиже „поклопац“ руптурираног дела плака и излаже већу површину липидног језгра дејству крвотока и крви.⁴⁵

Оклузија коронарне артерије *culprit* лезијом доводи до функционалних поремећаја у погођеном региону миокарда који се називају „исхемијска каскада“.⁴⁶ Акутна исхемија изазива пад контрактилности миокарда који условљава смањење прво дијастолне, а затим систолне функције коморе. Исхемија миокарда дужа од четири сата доводи до некрозе миокарда и додатног смањења контрактилности.

Степен контрактилности инфарктног миокарда зависи од трајања оклузије коронарне артерије и развијености колатерала. У почетку исхемијске каскаде оштећени миокард је још увек вијалабилан и доводи до две форме дисфункције леве коморе:

- „ошамућен“ миокард (*stunned myocard*) – пролазна дисфункција инфарктног подручја. Оклузија је краткотрајна уз рану реперфузију тако да се миокард опоравља брзо (неколико дана до неколико месеци) и контрактилност се враћа у нормалу.⁴⁷
- хибернирани миокард (*hibernating myocard*) – настаје хронична дисфункција инфарктне зоне уз смањење контрактилности. Последица је неадекватне реперфузије и обично је манифестација хроничне оклузивне коронарне болести. Уколико се успостави реканализација долази до реверзибилног ремоделовања леве коморе и опорављања контрактилности. Међутим, ако до реперфузије не дође, настаје некроза миокарда и формирање ожиљка уз иреверзибилно ремоделовање леве коморе.⁴⁸

1.5 Дијагностички приступ

Дијагностички алгоритам за откривање АМИ подразумева свеобухватан и брз приступ како би се правовремено открила болест, смањила могућност настанка раних и касних компликација и применила адекватна терапија. Вођењем болесника са акутним инфарктом миокарда кроз дијагностичке процедуре уједно подразумева и адекватну процену ризика настанка нежељених исхода

1.5.1 Анамнеза и клиничка слика

Иницијални приступ у постављању дијагнозе подразумева процену хемодинамског статуса болесника и узимање анамнестичких података.

Основна манифестација АМИ је бол у грудима који може бити типичан и атипичан. Типичан ангиозни бол се локализује иза стернума, јаког је интензитета, не реагује на нитроглицерин и различитог је трајања (неколико минута, сати, чак и дана). Дужина трајања бола утиче на терапијски приступ и прогнозу болести. Карактер ангиозног бола је стезајући, притискајући, у виду печења или слично. Провокациони фактори су обично физички или психички стрес. Може да се јави у

било које доба дана, али се претежно јавља у јутарњим часовима када је ниво катехоламина у крви највећи.⁴⁹ Пропагација бола зависи од локализације: код инфаркта предњег и латералног зида шири се у врат, мандибулу, обе руке или често само у леву надлактицу; код дијафрагмалног инфаркта шири се у епигастријум. Ангиозни бол је често праћен вегетативним знацима који се испољавају бледилом, страхом од смрти, хладним презнојавањем, малаксалошћу, мучнином и повраћањем.

Атипичне манифестације АМІ имају учесталост од око 30%. Обично се јављају код старијих особа, жена и оболелих од дијабетес мелитуса. Код 10 - 15% болесника (дијабетес, хронична опструктивна болест плућа и полинеуропатија) ангиозни бол може да буде слабијег интензитета или да изостане.⁵⁰ Атипично се презентује осећајем умора, малаксалошћу, гушењењем, палпитацијама, несвестицом или губитком свести. Атипична клиничка слика је чешће удружена са компликацијама АМІ као што су кардиогени шок, акутно срчано попуштање и малигне аритмије (вентрикуларна тахикардија и фибрилација). Дијафрагмални АМІ је обично праћен хипотензијом и брадикардијом (вагусна стимулација), а могућ је и развој исхемијске митралне регургитације, као и АВ блок II и III степена. Развој миокардне некрозе десне коморе може резултирати кардиогеним шоком.

Захваћеност миокарда испод 10% даје блаже клиничке манифестације АМІ, захваћеност миокарда леве коморе преко 15% смањује ејекциону фракцију коморе уз повећање дијастолног притиска.⁴⁵ Уколико зона инфаркта захвата око 30% миокарда настаје акутна срчана слабост, док захваћеност од 40 - 50% води у кардиогени шок.^{51,52}

1.5.2 Електрокардиографија

У иницијалном процесу дијагностике веома је важно електрокардиографско снимање којим се региструју исхемијске промене и врши класификација инфаркта на основу постојања ST елевације. ЕКГ дијагностика има кључну улогу у избору терапијског модалитета и процени прогнозе АМІ. Смернице за лечење акутне и хроничне срчане инсуфицијенције ESC/ACCF/АНА Европског удружења кардиолога (European Society of Cardiology-ESC) налажу да ЕКГ мора бити једна од првих дијагностичких процедура код сумње на АМІ, и да га треба урадити за ≤ 10 мин.^{51,52} Ова препорука је посебно важна код сумње на STEMI јер ЕКГ дијагностика значајно

скраћује време до реперфузионе терапије, и открива витално угрожавајуће аритмије које су често пратилац акутне фазе АМИ.

Препоруке ESC/ACCF/АНА сугеришу да је неопходно урадити 12 - канални ЕКГ. Важни ЕКГ индикатори за постављање дијагнозе ACS су промене у ST сегменту, Т таласу, појава Q зубца и новонастали комплетни блок леве гране Хисовог снопа.⁴⁹ Поред ЕКГ-а, у овој фази дијагностике, одређују се и биомаркери миокардне некрозе који заједно са ЕКГ променама дају коначну дијагнозу АМИ. Промене на ЕКГ се разликују код два облика АМИ:^{51,52}

- STEMI - у најмање два суседна одвода налази се новоформирана ST елевација $>1\text{mm}$ ($0,1\text{mV}$). Изузетак чине одводи V2-V3 у којима ST елевација за мушкарце млађе од 40 година треба да је $>2,5\text{mm}$ ($0,25\text{mV}$), за мушкарце старије од 40 година $>2,0\text{mm}$ ($0,20\text{mV}$), а за жене генерално $>1,5\text{mm}$ ($0,15\text{mV}$). Појава патолошког Q зубца или новонастали комплетни блок леве гране Хисовог снопа је еквивалент STEMI инфаркта миокарда.
- NSTEMI - новонастала хоризонтална или силазна ST денивелација већа или једнака од 0.05 mV у два суседна одвода; или инверзија Т таласа једнака или већа од 0.1mV у два суседна одвода са позитивним R зупцем ($R/S >1$).

Локализација инфарктне зоне се одређује зависно од одвода у којима се промене налазе: антеросептални (V1,V2,V3 могуће V4), антериорни (V2-V4), антеролатерални зид (V4 -V6, D1, aVL), латерални зид (D1. aVL), инфериорни (D2, D3, aVF), инферолатерални (D2, D3, aVF и V5, V6), изоловани постериорни (V7, V8, V9), десна комора (RV3 - V4). Код STEMI, ST елевацију у релеватним одводима прати реципрочна ST депресија у контралатералним одводима као „слика у огледалу“. Изузетак представља АМИ постериорног зида који даје слику реципрочне ST депресије у V3 и V4 одводу те је неопходно урадити додатне одводе V7-V9 у којима се региструје ST елевација.⁵³

Најспецифичнији и највалиднији ЕКГ индикатор NSTEMI је ST денивелација која може код 1-6% случајева да изостане на иницијалном ЕКГ-у и поред позитивних специфичних биомаркера.⁵⁴ ST депресија је више удружена са лошијим исходима NSTEMI него инверзија Т таласа и њена појава у више одвода упућује на вишесудовну болест.⁵⁵

Клиничка истраживања су утврдила да су број одвода са ST депресијом и дубина денивелације предиктори лошег исхода NSTEMI.⁵⁶ Ризик од леталног исхода у току једне године након АМИ се повећава шест пута уколико је дубина ST

денивелације >2 mm, односно десет пута ако је овај параметар >2 mm у више одвода у односу на нормалан ЕКГ налаз.⁵⁷

ЕКГ евалуација болесника са АМІ се такође ради одмах након реперфузионе терапије, а затим после 30, 60 и 90 минута у циљу праћења резолуције ST промена. Потпуно враћање ST сегмента на базални ниво подразумева редукцију ST елевације за 70% код STEMI. Перзистирање ST промена указује на неадекватну реперфузију, неразвијене колатерале или на продужење фазе ошамућеног миокарда.

Појава Q зупца је карактеристична за STEMI и региструје се након ST елевације, показатељ је миокардне некрозе. Пролазна појава Q зубца може бити удружена са стањем „ошамућеног“ миокарда након успешне реперфузије.⁵⁸ На ЕКГ-у се могу регистровати бифазан, негативан и аплатиран Т талас, обично у субакутној фази акутног инфаркта миокарда.

Појава комплетног блока леве или десне гране Хисовог снопа уз ST елевацију потврђује дијагнозу АМІ.⁵⁹ За потврду комплетног блока леве гране Хисовог снопа (*Left Bundle Branch Block- LBBB*) као дијагностичког индикатора АМІ важно је да је он новонастали. Појава комплетног LBBB код АМІ предњег зида удружена је са већим ризиком од леталног исхода.⁶⁰ Имплантиран пејсмејкер може да отежа интерпретацију ЕКГ промена и изискује репрограмирање код сумње на АМІ. Изостанак ST елевације у развоју АМІ могућ је у иницијалној фази, код оклузије венског графта или циркумфлексне артерије, или код изолованог постериорног инфаркта. Процена клиничког стања и рана анализа биохемијских маркера некрозе миокарда разрешиће дилеме у диференцијалној дијагностици, а коначна дијагноза се поставља коронарографијом.

1.5.3 Биохемијски маркери миокардне некрозе

Исхемијска некроза миокарда доводи до ослобађања продуката некрозе који представљају кардиоспецифичне биохемијске маркере. У клиничкој пракси код сумње на АМІ рутински се одређују: креатин киназа (СК), миоглобинска фракција креатин киназе (СК-МВ) и срчани тропонин (сТn). Заједно са клиничком проценом и ЕКГ налазом, они представљају значајану дијагностичку потврду откривања АМІ.

Креатин киназа је ензим који у миоцитима учествује у синтези аденозин трифосфата- АТП-а (аденозин трифосфат је нуклеотид познат у биохемији као „молекулска валута“ за унутарћелијски трансфер енергије). Изоформа ензима СК-

МВ је углавном специфична за миокард и његова концентрација у крви расте 3 - 6 сати након почетка АМИ, пик постиже након 24 сата, а опада за 36 - 48 сати.⁶¹ Повишене вредности овог ензима се јављају само код некрозе, а не код исхемије миокарда. Миоглобинска фракција креатин киназе је мање сензитивнији маркер него срчани тропонин посебно код NSTEMI, код којег 28% болесника могу да имају повишен тропонин без скока СК-МВ.⁶² Диференцијално - дијагностички мора се узети у обзир да СК-МВ може имати повишену концентрацију и у другим стањима: након кардиоверзије и реанимације, контузије миокарда, мишићне дистрофија, хипотиреозе, интензивног физичког напора, хипокалијемije, гангрене екстремитета.⁴⁶

Срчани тропонин (сТn) је врло специфичан и сензитиван биомаркер за детекцију некрозе и исхемије миокарда. Има три компоненте: I – везана за инхибицију интеракције актина и миозина, C – везана за калцијум и T – везана за тропомиозин. Највећи део сТn се налази у везаном облику, док је 6% сТnT (*Cardiac troponin T*) и 3% сТnI (*Cardiac troponin I*) у слободном облику у цитоплазми.⁶³ При оштећењу миоцита исхемијом настаје пораст концентрације слободног сТn у крви већ 2-3 сата од почетка тегоба. Одржавање повећаног нивоа сТn унутар 6 сати потврђује дијагнозу инфаркта. Срчани тропонин постиже максималне концентрације 24 сата од почетка тегоба, а остаје повишен 1-2 недеље. Тропонин је веома поуздан за стратификацију ризика и независан је фактор ризика.^{64,65} Увођењем нове технологије у клиничку праксу применом високо сензитивног сТn (*high-sensitivity*), повишене концентрације се могу открити у првом сату од почетка тегоба код болесника са АМИ.⁶⁶ Тропонин може бити повишен и у другим стањима: хипотензије, хиповолемије, атријалне фибрилације и суправентрикуларних тахикардија, хипертрофије леве коморе, шлога или интракранијалне хеморагије, хемиотерапије, контузије миокарда, дефибрилације, миокардитиса и перикардитиса, плућне емболије и хипертензије, конгестивне срчана инсуфицијенције и хроничне реналне слабости.⁴⁵

Последњих деценија испитују се нови потенцијални биомаркери за откривање и процену исхода АМИ. Клиничке студије су углавном фокусиране на C-реактивни протеин (CRP), седиментацију еритроцита, фибриноген и број леукоцита. Показало се да је CRP значајан предиктор величине АИМ и његове прогнозе.⁶¹ CRP настаје у инфламаторном процесу код атеросклерозе ендотела. Повишен ниво CRP-а је предиктор нежељених исхода и удружен је са лошијом прогнозом STEMI.⁶³

1.5.4 Неинвазивне дијагностичке технике

Неинвазивни имажинг се користи као допунска дијагностика у детекцији АМИ. Најчешће се користи ехокардиографија (трансторакална или трансезофагеална), компјутеризована томографија, магнетна резонанца и рентген плућа и срца.

Ехокардиографија се данас најчешће користи у дијагностици АМИ као брза, једноставна и јефтина процедура. Она реално презентује морфологију срца, процењује функционални статус срца и вијабилност миокарда. Рентген евалуација се користи ретко и има значаја у диференцијалној дијагнози АМИ у односу на слична стања. МР контрастна визуализација миокарда се ради за процену перфузије, степена вијабилности миокарда, као и за откривање и процену компликација АМИ (анеуризма леве коморе) и за диференцијалну дијагнозу.⁶⁷

1.6 Терапијске стратегије

Терапија АМИ је у ранијем периоду претежно била медикаментозна, међутим, бројне спроведене рандомизоване клиничке студије уочиле су мањи ризик појаве новог инфаркта или смртог исхода комбиновано уколико се оболели од АМИ лече инвазивном терапијом (дијагностичка коронарографија уз реваскуларизацију) у поређењу са медикаментном.⁶⁸ Кључна терапијска мера код АМИ је реперфузија коронарних крвних судова која се постиже фибринолитцима или инвазивним приступом (перкутаном коронарном интервенцијом са имплантацијом стентова и/или хируршким приступом).

Основни циљ реперфузионе терапије у АМИ је да обезбеди рани, потпуни и одрживи проток у оклудираој артерији која је одговорна за исхемију или некрозу миокарда. Бројне студије су показале да је реперфузиона терапија од суштинског значаја за брзо успостављање коронарног крвотока и ограничење некрозе миокарда јер смањује исхемијско оштећење миокарда, редукује величину некрозе и смањује морбидитет и морталитет.^{69,70} Код болесника лечених РСИ и фибринолитичком реперфузионом терапијом (ФРТ) уочено је дуже преживљавање и бољи дугорочни исход болести у поређењу са болесницима лечених медикаментозно без механичких видова реперфузије.^{71,72}

1.6.1 Перкутана коронарна интервенција

Перкутана коронарна интервенција је једна од најзначајнијих метода лечења оба облика АМІ уколико нема контраиндикација. Зависно од протеклог времена од појаве симптома АМІ до доласка у болницу, примене фибринолитичке терапије и хемодинамског стања болесника, PCI се класификује као: примара (Primary- pPCI), спасоносна (*Rescue- rPCI*), додатна (*Adjunctive- aPCI*), потпомогнута (*Facilitated- fPCI*), одложена (*Delayed- dPCI, Deferred- dPCI*).⁷³

Кардиолошким консензусом препоручено је да се реперфузиона терапија PCI примењује у присуству клиничких и/или ЕКГ доказа исхемије миокарда у оквиру 120 минута од дијагностиковања АМІ.⁷⁴ Клиничка дилема постоји код болесника са АМІ који се јављају након 12 сати од почетка појаве симптома, а код којих није присутан клинички или ЕКГ доказ исхемије. Мало је студија које показују корист PCI код оваквих асимптоматских болесника. Рандомизирана студија показала је да је примена pPCI значајно смањила оштећење миокарда и побољшала четворогодишње преживљавање у односу на примену конзервативне терапије, код болесника без перзистених симптома 12 - 48 сати од почетка симптома.⁷⁵

Табела 1. Препоруке за реперфузиону терапију

Препорука	Класа препоруке	Ниво доказа
Реперфузиона терапија индикована је код свих болесника са болом /дискомфором у грудима који се јављају <12h и са перзистентном ST сегмент елевацијом или блоком леве гране Хисовог снопа.	I	A
Реперфузиону терапију треба размотрити уколико и даље постоје клинички или електрокардиографски докази исхемије >12 до 24h од почетка симптома.	IIa	C
Реперфузија, односно PCI, може се размотрити код стабилних болесника који се презентују >12 до 24h од почетка симптома.	IIb	C
PCI тотално затворене инфарктне артерије 24h од почетка симптома код стабилних болесника без знакова исхемије.	III	B

EKG = elektrokardiogram; i.v. = intravenski; LBBB = Left Bundle Branch Block (blok leve grane); PCI = perkutana koronarna intervencija; a = klasa preporuke, b = nivo dokaza, c = referenca. Извор: Steg PG, et al.

С друге стране, у студији која је обухватила болеснике са коронарном оклузијом није уочена предност и клиничка корист од рутинске PCI комбиноване са медикаментном терапијом у односу на примену само медикаментне терапије спроведене након дијагностиковања оклузије 3-28 дана после АМІ.^{76,77} Исте резултате показала је и метаналитичка студија која приказује искуства лечења и користи касне реканализације оклудиране артерије (Табела 1).⁷⁷

У лечењу АМІ примарни циљ је постизање потпуног и брзог протока крви у обструираној коронарној артерији што се постиже хитним отварањем инфарктне артерије (реперфузијом) чиме се смањује ризик од настанка малигнух срчаних аритмија, смањује величина инфаркта срчаног мишића, смањује смртност и инвалидност. Примарна перкутана коронарна интервенција представља најефикаснији поступак реперфузије код STEMI инфаркта миокарда.

Примарна PCI (pPCI) први пут је уведена у клиничку праксу 1982. године од стране Hartzler и сар, док је .у савременој кардиологији ова метода (катетеризација и/или уградња стента) метода избора лечења болесника са АМІ. Ефикасност pPCI у успостављању реваскуларизације код болесника са STEMI доказана је у више рандомизованих клиничких студија и мета анализа.^{78,79}

Секундарна PCI (sPCI) је рутинска инвазивна реперфузиона терапија а њена корист и ефективност су доказане у многобројним мета студијама у којима је објављено да sPCI смањује инциденцију реинфаркта и рекурентних исхемија.⁸⁰⁻⁸³ Студија GRACIA-1 показала је да је коронарна ангиографија реализована у временском оквиру од око 19.6 сати након тромболизе алтеплазом резултирала значајним смањењем морталитета, реинфаркта, рехоспитализације, реваскуларизације изазване исхемијом у односу на болеснике којима није урађена PCI.⁸² Препоруке упућују да ако се фибринолиза успешно изведе 2-6 сати од започињања симптома АМІ sPCI треба урадити унутар 3-24 сата након фибринолизе.⁷⁹ Такође, уочено је да се овом методом лечења смањује ризик од хеморагичне компликације и трајање хоспитализације. Посебно је значајна што хитнија примена sPCI уколико постоји тежак облик срчане инсуфицијенције, кардиогени шок, рекурентна исхемија, хемодинамска нестабилност и малигне аритмије.

Rescue PCI (rPCI) се ради након неуспешне фибринолизе, која се услед реоклузије и/или реинфаркта миокарда манифестује перзистентним ангинозним

болом (у трајању >60 минута) или неадекватном резолуцијом ST сегмента (<50%) или поновном елевацијом ST сегмента.

Значајна предност PCI у односу на фибринолитичку терапију (ФТ) је редукација ризика од интракранијалног крварења, смањење појаве нежељених кардиоваскуларних исхода, побољшање функције миокарда леве коморе и побољшање клиничког исхода. Примена PCI смањује морталитет АМИ за 4-6%,⁸⁴ а тридесетодневни морталитет за 30%, као и појаву реинфаркта миокарда, исхемијског можданог удара и интракранијалне хеморагије.⁸⁵

Примена рPCI је значајно кориснија терапијска метода у поређењу са ФТ када је реч о дугогодишњем преживљавању након АМИ.^{86,87} Једна од првих студија која је указала на већу корист инвазивне терапије у лечењу болесника са АМИ у односу на ФТ је студија „DANAMI“.⁸⁸ Ова студија је утврдила значајно смањење инциденције реинфаркта и тешког облика ангине пекторис, као и поновне хоспитализације након АМИ. Студија „PRAG 2“ је показала да код болесника са STEMI ентитетом АМИ код којих су тегобе трајале до 3 сата, урађена PCI је смањила стопу морталитета у поређењу са ФТ, тако да је примарна PCI чешће заступљена од тромболизе као реперфузионе терапије.⁸⁹ Примена PCI је, међутим, удружена са многим ограничењима као што су: време до почетка реперфузионе терапије, доступност центара за PCI, технички и кадровски ресурси. Прехоспитална фибролиза уз правовремену примену PCI која није могла да буде изведена унутар 60 минута доводи до успешне реперфузије, посебно код болесника са STEMI инфарктом миокарда.⁹⁰ Новија клиничка истраживања су утврдила да се интрахоспитални морталитет повећава уколико је дуже „door to balloon“ време (време од врата до дилатације коронарне артерије балоном) од 120 минута. Процена примене врсте реперфузионе терапије зависи од многих фактора: величине и локализације инфаркта, година старости, времена транспорта болесника до установе, претходне коронарне болести, фактора ризика за коронарну болест, клиничких карактеристика болесника, коморбидитета, техничких могућности пријемне болнице па је најбоље процену терапијских опција урадити индивидуално за сваког болесника. Успешност PCI у дугорочном праћењу повећала је и примена нове генерације стентова обложених леком (Drug-eluting stent- DES-II) која је значајно смањила појаву тромбозе стентова у поређењу са металним стентовима и DES I стентовима прве генерације.⁹¹

Клиничка истраживања су утврдила да се тридесетодневни морталитет STEMI болесника који су лечени рPCI креће од 4 до 8%, једногодишњи између 4 до 10%, док је петогодишњи морталитет између 15 и 20%.⁹²⁻⁹⁵ Интрахоспитални морталитет болесника са AMI лечених рPCI износи 0% до 13%, зависно од процене исхемијског ризика за примену ове терапијске стратегије.⁹⁶ Лоши клинички кардиолошки догађаји најчешће се јављају у току прве године након AMI што условљава и већи једногодишњи морталитет након PCI него морталитет у следећим годинама (5% у односу на 1%).⁹⁶

Хетерогеност процене исхемијског ризика код болесника са NSTEMI прати дилема у сагледавању користи примене инвазивне терапије, као и процене оптималног времена за примену PCI. Званична препорука за примену инвазивне терапије за лечење NSTEMI болесника помиње се у ESC водичима 2000. године.⁹⁷ Конзервативна, медикаментозна терапија је у претходном веку примењивана као главна терапијска стратегија за болеснике са NSTEMI ентитетом AMI. Међутим, бројна клиничка истраживања су показала предност рутинске инвазивне реперфузионе терапије у односу на медикаментну терапију код болесника са NSTEMI, у погледу појаве новог инфаркта или смртог исхода.^{98,99}

Како код NSTEMI патолошко нема потпуне оклузије коронарне артерије не препоручује се рPCI. Међутим, најновије препоруке ESC указују да је PCI такође терапијска стратегија за NSTEMI болеснике⁹⁸, и зависи од времена транспорта болесника и иницијалне стратификације ризика: ургентна (до 2 сата од почетка симптома; веома висок исхемијски ризик), рана (до 24 сата; висок исхемијски ризик) и одложена (унутар 72h; интермедијарни исхемијски ризик).⁹⁸

Ургентна PCI индикована је код болесника са веома високим исхемијским ризиком (2 - 15%) који имају рефрактарну или рекурентну ангину, срчану слабост, малигне аритмије и који су хемодинамски нестабилни пре или након пријема. Унутар 24 сата ради се рана PCI код болесника са NSTEMI који имају најмање један од примарних критеријума за високо ризичне болеснике (релевантни пораст/пад тропонина, динамика ST-T промена праћена симптомима или без *-silent облик*).

Одложена PCI је индикована код болесника са рекурентним симптомима и код оних који имају један од примарних или секундарних критеријума за високо ризичне болеснике. Секундарни критеријуми за болеснике са високим исхемијским ризиком су: дијабетес мелитус, ренална инсуфицијенција, ејекциона фракција леве коморе <40%, рана постинфарктна ангина, недавна PCI, претходни аортокоронарни

бајпас графт (*Coronary Artery Bypass Grafting- CABG*), интермедијарни и високи GRACE скор (*Global Registry of Acute Cardiac Events- GRACE*) ризик скор (109-140). За нискоризичне болеснике са NSTEMI препоручује се медикаментозна терапија.

Студије са NSTEMI болесницима које су упоређивале рану (време до PCI 1,16–14 сати) са касном (време до PCI 20,8–86 сати) инвазивном стратегијом показале су да је рана инвазивна стратегија била повезана са мањим ризиком од рекурентне исхемије, краћим трајањем хоспитализације, смањењем појаве обилних крварења и нежељених кардиогених догађаја.¹⁰⁰ Такође, рана (<24 сата) инвазивна стратегија, није показала значајно смањење морталитета или инциденције крварења у поређењу са одложеном инвазивном стратегијом,¹⁰¹ али је била повезана са мањим ризиком од рефрактарне исхемије.¹⁰¹ Кашњење PCI >24 сата је независни предиктор тридесетодневне и једногодишње смртности.¹⁰¹ С друге стране, „TIMASC“ студија која је укључила NSTEMI болеснике установила је да рана инвазивна терапија (≤24 сата) нема предност у односу на одложену (≤36 сати), али значајно утиче на појаву компликација: реинфаркт миокарда, мождани удар или смртни исход код болесника са високим GRACE скором (>140).¹⁰² Предност ране PCI код болесника са NSTEMI показала је и студија „ACUITY“ указујући да примена инвазивне терапије након 24 сата од појаве симптома инфаркта миокарда значајно повећава морталитет.¹⁰³

Избор праве терапијске стратегије наводи стручњаке на даља истраживања тако да су 2012. објављени у FAST-MI регистру резултати дуготрајног праћења исхода лечења болесника са NSTEMI инфарктом миокарда, а који су били на конзервативној и инвазивној терапији.¹⁰⁴ Испитано је 1.645 NSTEMI болесника који су лечени инвазивном терапијом (80%) или конзервативном терапијом (20%). CABG је урађен код 71%, а PCI код 65% болесника. Како би се добила сазнања о ефикасности PCI третмана а у функцији времена извођења процедуре праћени су болесници по групама: PCI урађена у првих 24 сата, између 48-72 сата и после 72 сата. У трогодишњем праћењу ових болесника установљен је значајан пад стопе укупног морталитета код болесника који су лечени инвазивом терапијом, са истовременим падом кардиоваскуларног морталитета, реинфаркта миокарда, шлога или реваскуларизације, чиме је потврђено да је инвазивна реперфузиона терапија, независно од година, пола, примењене медикаментозне терапије и GRACE скорa, удружена са мањим морталитетом независно од времена извођења.¹⁰⁴

Научно технолошки развој у протекле две деценије, значајно је унапредио технику и опрему PCI што је довело до повећане безбедности и успешности

поступка, смањене потребе за хитним операцијама (CABG) и пада морталитета од нежељених кардиоваскуларних догађаја.⁹⁸ Последњих година, усавршавање технике PCI проширило је спектар индикација тако да се повећао број старијих особа са више коморбидитета којима се изводи ова интервенција. Мултицентрична евиденција регистра стента и исхемијских догађаја (*Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events*) је показала да су стопе смртности због кардијалних и некардијалних узрока након PCI биле сличне после првог месеца до једне године од АМИ.¹⁰⁵

Компликације након PCI укључују смртни исход, реинфаркт, цереброваскуларни инсулт (CVI), хитну операцију CABG и разне васкуларне компликације (псеудоанеуризма, артериовенска фистула, ретроперитонеално крварење и др.). Карактеристике болесника повезане са повећаним ризиком од компликација укључују старосну доб, дијабетес, хроничну болест бубрега, срчану слабост, вишесудовну болест, клиничку презентацију акутним коронарним синдромом (NSTEMI или STEMI) и кардиогени шок.¹⁰⁶

1.7 Главни нежељени кардиоваскуларни догађаји након акутног инфаркта миокарда

Главни нежељени кардиоваскуларни догађаји немају конзистентну дефиницију, тако да се у клиничким истраживањима користе различите дефиниције МАСЕ исхода, са циљем процене сигурности и ефикасности процеса лечења болесника са акутним коронарним синдромом. Вишеструки нежељени догађаји који су укључени у клиничка истраживања као компоненте МАСЕ исхода су: слабост срца, нефатални реинфаркт, понављајући ангинозни бол, поновна хоспитализација због кардиоваскуларног узрока, поновљена перкутана коронарна интервенција, и морталитет.¹⁰⁷ Нежељени кардиоваскуларни догађаји такође могу укључивати непланирану коронарну реваскуларизацију, мождани удар, малигне аритмије и све кардиоваскуларне узроке смрти. Правовремено предвиђање МАСЕ исхода је веома корисно за побољшање ефеката третмана болесника са АМИ.¹⁰⁷

Упркос напретку у различитим терапијским модалитетима, једногодишња инциденција главних нежељених кардијалних догађаја STEMI инфаркта миокарда након имплантације ВМС (*Bare metal stents*- ВМС) стентова је 8.7%, док је примена DES повезана са мањом инциденцијом МАСЕ исхода (5.7%).^{108,109}

Бројна клиничка истраживања су испитивала инциденцију MACE након AMI¹¹¹ Уочено је да се код око 50% болесника са AMI који су лечени инвазивном методом, код 18.3% бележи појава реинфаркта миокарда, мозданог удара или кардиоваскуларне смрти у периоду праћења од годину дана.¹¹⁰ Међутим, болесници који су били стабилни током прве године након AMI и даље су имали велики дугорочни ризик тј. један од пет болесника је доживео MACE током следећих 36 месеци.¹¹⁰ Према овој студији независни предиктори реинфаркта миокарда, мозданог удара или кардиоваскуларне смрти у првој години након AMI су били: старија животна доб, слабост срца, историја претходних болести (диабетес мелитус, претходни AMI, моздани удар, нестабилна ангина или срчана слабост), изостанак реваскуларизације миокарда у акутној фази инфаркта миокарда. Према подацима „TIGRIS“ студије у којој су праћени болесници са AMI из 25 држава света, инциденција MACE исхода након две године од AMI износила је 6,9% (смртни исход 3,3%, реинфаркт 2,2%, нестабилна ангина 1,1% и моздани удар 0,6%),¹¹¹ док је у другим студијама утврђен једногодишњи морталитет након АКС услед MACE исхода у високом проценту, око 12%.^{112,113} У студији су утврђени главни предиктори MACE исхода: старије животно доба, нижа ејекциона фракција леве коморе (EF), лошији квалитет живота, повишен серумски креатинин, болничке срчане компликације, хронична опструктивна болест плућа, повишена глукоза у крви, мушки пол, изостанак PCI/CABG након NSTEMI, низак хемоглобин, болести периферних артерија, диуретска терапија, рани реинфаркт, вишесудовна болест, периферна артеријска болест, кардиоваскуларна хоспитализација (у претходних 6 месеци).^{111, 114} Уочено је да су MACE исходи чешћи код болесника са NSTEMI него са STEMI ентитетом AMI.¹¹⁴

Срчана слабост након AMI је главни узрок касног морталитета. Применом нових техника PCI и ране реперфузије значајно је смањена инциденција срчане слабости. Реперфузијом путем PCI смањује се напредовање некрозе и оштећење миокарда, смањује настанак потенцијалних механичких компликација и одржава функција леве коморе, док је инциденција постинфарктне срчане инсуфицијенције око 20%.^{115,116}

Клиничка истраживања су установила да појава акутне срчане инсуфицијенције у првих месец дана након AMI значајно повећава инциденцију постинфарктне срчане слабости, као и ризик краткорочног и дугорочног морбидитета и морталитета¹¹⁷ Инвазивна реперфузија смањује инциденцу срчане

инсуфицијенције тако да она у току хоспитализације износи 2%, док се код осталих терапијских стратегија креће од 8% до 10%.¹¹⁸

Кардиогени шок је један од најчешћих узрока смрти хоспитализованих болесника са АМІ. Утврђена инциденција кардиогеног шока код болесника са STEMI инфарктом миокарда пре примене рPCI је била 6% до 12%, са високом стопом морталитета од 30 до 60%.¹¹⁹

Многа клиничка истраживања су пратила предикторе за развој кардиогеног шока након АМІ и показала хетерогене резултате. Предиктори развоја кардиогеног шока у постинфарктном периоду су старост преко 65 година, касна реперфузија, неразвијене колатерале, *culprit* лезија на предњој силазној грани леве коронарне артерије, смањење почетног ТИМІ протока и вишесудовна болест.¹²⁰⁻¹²³ Студија која је укључила 1.333 болесника са кардиогеним шоком којима је претходно урађена PCI утврдила је да су ТИМІ проток <3 након PCI, тросудовна болест и болест главног стабла били независни предиктори смртности.¹²¹ Код болесника са АМІ и кардиогеним шоком који су имали болест предње силазне гране леве коронарне артерије са блоком десне гране Хисовог снопа и ниским нивоом бикарбоната у крви интрахоспитални морталитет је износио 60%.¹²² Такође, хронична тотална оклузија на неинфарктној артерији указује на већу укупну површину угрожености срчаног мишића и мањи број потенцијалних колатерала артерија повезаних са инфарктом.¹²⁴ Присуство хроничне тоталне оклузије неинфарктних артерија два пута повећава ризик од једногодишњег морталитета.¹²⁴ Такође, запажено је да ће PCI „culprit“ лезије, уз опцију поступне реваскуларизације „non culprit“ лезија, резултирати бољим клиничким исходима од извођења непосредних вишесудовних PCI међу болесницима који имају вишесудовну болест коронарних артерија и акутни инфаркт миокарда са кардиогеним шоком.¹²⁵

Посматрајући болеснике са оба типа инфаркта миокарда, STEMI и NSTEMI, уочено је да се кардиогени шок ређе развија код болесника са NSTEMI него код оних са STEMI ентитетом АМІ.¹²⁰ Савремена анализа Националног регистра кардиоваскуларних података (*National Cardiovascular Data Registry - NCDR*) показала је да су болесници са кардиогеним шоком код NSTEMI били старијег животног доба, чешће женског пола, са дијабетесом мелитусом, историјом претходног инфаркта миокарда, историјом реваскуларизације и конгестивном слабости срца у поређењу са STEMI болесницима коју су развили кардиогени шок.¹²⁶

Такође, акутна бубрежна инсуфицијенција је важан предиктор смртности, маркер тежине кардиогеног шока и директни посредник лоших исхода.¹²⁶ Болесници са АМИ и кардиогеним шоком који су старији, имају нижу ејекциону фракцију леве коморе или им је потребна механичка вентилација вероватније ће развити акутну инсуфицијенцију бубрега.^{125, 126} Развој акутне бубрежне инсуфицијенције у року од 24 сата од почетка кардиогеног шока повезан је са 87% смртности.¹²⁵ Маркер тежине кардиогеног шока са високом предиктивном вредношћу је серумски креатинин.¹²⁷

Реинфаркт након STEMI је веома озбиљна појава и доводи до високе смртности међу болесницима. Рекурентни инфаркт миокарда или реинфаркт се дефинише као рецидив клиничких знакова и симптома исхемије код болесника са претходно дијагностикованим АМИ, са пратећим електрокардиографским променама и повишеним нивоом биомаркера у серуму у складу са некрозом миокарда.⁵¹

Реинфаркт је један од главних узрока морбидитета и смртности код болесника са познатом срчаном болешћу.^{128, 129} Клиничка истраживања су показала да је учесталост поновног инфаркта значајно повезана са факторима који укључују пушење, претходне процедуре или операције као што су перкутана коронарна интервенција или бајпас и употреба појединих лекова¹²⁸. Ови предиктори утврђени су и у мултинационалној „HORIZONS-AMI“ студији која је обухватила око 3.000 болесника са АМИ, и по којој је инциденција реинфаркта износила 1.8% у 30 дана, 4.0% у 12 месеци и 6.9% у три године након АМИ.¹²⁸ Главни независни предиктори реинфаркта били су: године старости >65, дијабетес и неуспех реперфузионе терапије.¹²⁹

Многе студије су показале да повећан ризик од акутног исхемијског можданог удара (*Acute ischemic stroke- AIS*) након АМИ има највећу инциденцију у првим данима након АМИ.¹³⁰ Исхемијски мождани удар се јавио код 0,9% болесника са АМИ у року од једног месеца и код 3,7% у року од годину дана након АМИ са два пута већом смртношћу током једне године праћења у поређењу с онима који нису имали AIS.^{130, 131} Узрок AIS је обично емболија тромбом који се ствара у левој комори услед акинезије или хипокинезије дела миокарда после АИМ, као и због атријалне фибрилације која често компликује некрозу миокарда.¹³³ Учесталост појаве AIS услед настанка тромба у левој комори након АМИ се смањила у првим данима, са чак 46% на 15% код болесника са STEMI ентитетом АМИ. Овај пад аутори

су објаснили широко доступном примарном PCI, агресивнијим тромболитичким третманом и ослабљеним нежељеним ремоделирањем леве коморе.^{130, 131}

Вентрикуларна аритмија и накнадна изненадна срчана смрт у АМИ један су од најчешћих узрока смрти. Малигне вентрикуларне аритмије попут вентрикуларне фибрилације (ВФ) и вентрикуларне тахикардије (ВТ) јављају се у више од 10% свих случајева АМИ, а преживљавање код ових болесника је краће.¹³² Идентификација фактора ризика и механизма ВФ након АМИ, као и примена нових модела стратификације ризика и терапијских приступа представљају битне факторе смањења смртности код особа са високим кардиоваскуларним ризиком.

Ретроспективна студија на 607 болесника са STEMI инфарктом миокарда, који су подвргнути рPCI у периоду од 2006. до 2015, године, истиче инциденцију ВТ/ВФ од 11%, као и да је 91% болесника доживело ВТ/ВФ унутар 48 сати од тренутка појаве симптома.¹³³ Као независни фактори ризика идентификовани су: старији узраст, дијабетес мелитус, максимално повишење ST сегмента, дисбаланс калијума у серуму, „culprit“ лезија десне коронарне артерије, стеноза главног стабла леве коронарне артерије, класа Killip >I, и ТИМI проток.¹³³ Код болесника са NSTEMI ентитетом након PCI/CABG утврђена је инциденција ВТ/ВФ од око 8%, а 60% ВТ/ВФ догодило се у првих 48 сати након пријема у болницу.¹³⁴ Значајни предиктори ВТ/ВФ код болесника са NSTEMI ентитетом су били срчана слабост, појава блока леве гране, висок ниво тропонина и потреба за CABG.¹³⁴

1.8 Стратификација ризика нежељених исхода

У клиничкој пракси ради одређивања оптималног времена за примену инвазивне терапије АМИ неопходна је процена степена исхемијског ризика и одређивање предиктора нежељених исхода. Предвиђање исхода након АИМ се врши проценом и праћењем различитих клиничких, ангиографских, ехокардиографских или биохемијских индикатора. Стратификација болесника према степену ризика од нежељених догађаја се врши одмах по пријему болесника са АМИ, али и касније у даљем праћењу тока болести. Увођење терапијске стратегије PCI значајно је побољшало преживљавање болесника након АМИ код оба типа болести (STEMI и NSTEMI), међутим, поједине категорије болесника са АМИ лечени PCI показују висок ризик за нежељене исходе што се одражава на висок морбидитет и морталитет.¹³⁵⁻¹⁴⁰

Дефинисани су бројни скоринг системи који имају за циљ да предвиде како краткорочни, тако и дугорочни ризик од настанка MACE код болесника са STEMI и NSTEMI инфарктом миокарда.¹³⁵⁻¹⁴⁰ Предиктивна моћ скорова зависи у многоме од присутних кормобидитета оболелих, као и од карактеристика популације у којима се примењују. У савременој кардиологији обично се користи комбинација појединих скорова да би се праћењем што већег броја значајних клиничких, ангиографских, ехокардиографских и других важних параметара клиничког исхода код болесника спровеле најоптималне терапијске стратегије.¹³⁵⁻¹⁴⁰

Најчешће коришћени предиктивни скорови за краткорочни и дугорочни ризик појаве MACE исхода код болесника са STEMI и NSTEMI инфарктом миокарда су SYNTAX I и SYNTAX II скорови¹³⁷⁻¹³⁹ и GRACE скор.¹⁴⁰

1.8.1 GRACE скор

Global Registry of Acute Coronary Events посебно је дизајниран за стратификацију ризика код болесника са акутним коронарним синдромом, усклађен са препорукама за лечење и у поређењу са другим скоровима ризика од ACS има супериорне дискриминаторне перформансе.¹⁴¹ Овај скор је развијен у програму међународног регистра за предвиђање болничког и шестомесечног смртног исхода или нефаталног инфаркта миокарда код широког спектра болесника са ACS и потврђен за ове исходе код преко 42000 болесника.¹⁴² Валидност скорa је анализирана на 11.389 болесника GRACE регистра и на 12.142 болесника укључених у студију GUSTO. IIb. За клиничку употребу изведен је поједностављени модел који предвиђа ризик од смрти употребом GRACE скорa ризика, који је показао добре предиктивне карактеристике за смртност током две године праћења након отпуста болесника са ACS.¹⁴³

У GRACE скору се бодује осам независних варијабли на пријему: године старости, срчана фреквенција, систолни крвни притисак, серумски креатинин, Killip класа на пријему, присуство ST одступања, повишене вредности кардијалних биомаркера и срчани застој на пријему.¹⁴⁴ На отпусту из болнице бодују се: године старости, систолни крвни притисак, срчана фреквенца, серумски креатинин, срчана слабост (Killip класа), интрахоспитална PCI или аортокоронарни бајпас, ST

депресија и пораст кадиоспецифичних ензима (Скоринг систем GRACE скорa приказан је у табели 2).

Табела 2. Бодовање GRACE скорa

Killip класа	Бод .	СКП	Бод.	СФ	Бод .	Год. живота	Бод .	Серумски креатинин (mg/dl)	Бод .	Остали фактори	Бод.
I	3	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0-0.39	1	Сечана слабост на пријему	39
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0.40-0.79	4		
III	29	100-	43	70-89	9	40-49	25	0.80-1.19	7		
IV	50	119	34	90-	15	50-59	41	1.20-1.59	10		
		120-	24	109	24	60-69	58	1.60-1.99	13	СТ девијација	14
		139	10	110-	38	70-79	75	2.00-3.99	21		
		140-	0	149	46	80-89	91	>4.0	25		
		159		150-		≥90	100				
		160-199		199							
		≥200		≥200						Повише ни срчани ензими	

СКП – систолни крвни притисак; СФ – срчана фреквенца Извор: https://www.researchgate.net/figure/TiMi-score-and-GRACE-score-Abbreviations-ACS-acute-coronary-syndrome-Cr-creatinine_fig1_284215896

Категоризација GRACE скорa у групе са ниским (≤108; <1%), интермедијарним (109–140; 1-3%) и високим ризиком (>140;>3%) за интрахоспитални и категорије ниског (≤ 88; <3%), интермедијерног (89 - 118; 3 -8%) и високог ризика (>118; >8%) за шестомесечни морталитет.¹⁴⁵

У GRACE скор не улазе одређене клиничке варијабле као што је LVEF (*The left ventricular ejection fraction- LVEF*) која је значајан индикатор ризика нежељених исхода код болесника са STEMI. С друге стране, недостатак овог скорa је што не обухвата ангиографске параметре који су важни предиктори морбидитета и морталитета након АМИ.

Многобројне студије су указале на добру прогностичку валидност GRACE скорa када се ради о морталитету.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Смернице АНА/ACS⁵³ и ESC⁷ идентификовале су GRACE скор и ТИМI скор као најтачнији систем бодовања за процену ризика од смртог исхода током хоспитализације.^{145,146}

Проспективна лонгитудинална студија за процену валидности GRACE-а открила је да постоји простор за побољшање валидности скорa будући да се преко половине смрти које су се догодиле код болесника са ниским ризиком процењеним GRACE скором потенцијално могле спречити.¹⁴⁷

Шпанска студија утврдила је да су GRACE скор и AR-G (ACTION [*Acute Coronary Treatment and International Outcomes Network*] Registry- AR-G) код pPCI показали добру дискриминацију инхоспиталног морталитета (C-статистика: 0.91, 0.90 и 0.90) у поређењу са новијим скоровима ризика као што је NCDR (*National Cardiovascular Data Registry*- NCDR) и EHS (EuroHeart Score- EHS).¹⁴⁸

Ретроспективна студија из 2013. године показала је велику предиктивну вредност (0.630-0.718) TIMI и GRACE скорова у предикцији кардијалне смрти, нефаталног инфаркта миокарда, реваскуларизације циљног крвног суда.¹⁴⁹ Такође, упоредна анализа скорова GRACE, TIMI, Zwolle и PAMI (Primary Angioplasty in Myocardial Infarction) у предикцији MACE-a (укупан морталитет, мождани удар и нови AMI) током тридесетодневног праћења STEMI болесника након PCI показала је да су сва четири сора добри предиктори, при чему се GRACE скор показао као најбољи предиктор (C статистика 0.84).¹⁵⁰ Међутим, GRACE скор се није показао најбољим за процену једногодишњег морталитета након STEMI инфаркта миокарда.¹⁵¹

Дугорочна студија болесника са NSTEMI је утврдила да је GRACE скор значајан у предикцији исхода кардиоваскуларних болести или AMI у периоду хоспитализације (C-статистика 0,68).¹⁵² Eggers и сар.¹⁵³ утврдили су да је GRACE оцена ризика била значајно већа код умрлих болесника ($p < 0,001$). Ова студија је такође показала да је GRACE скор користан у предвиђању настанка ACS и у популацији ниског ризика од ACS и компликација.¹⁵³

1.8.2 Ангиографски скорови ризика

Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) ризик скор представља скоринг модел у који улазе ангиографске варијабле. Он описује анатомску комплексност коронарне болести. Овај ризик скор заснован је на комплексној анализи проширености, локализације и морфологије промена на коронарним артеријама.¹⁵⁴

Бодовни систем SYNTAX сора је првобитно осмишљен у SYNTAX студији за потребе стратификације болесника на оне којима је најбоља терапија PCI и оне којима је бољи избор CABG.¹⁵⁴ Он процењује квалитативне и квантитативне параметре коронарних артерија код болесника. Предиктивни потенцијал SYNTAX

ризик скора прво је доказан код болесника са стабилном вишесудовном коронарном болести.¹⁵⁵ Убрзо су клиничка истраживања показала значајну предиктивну вредност овог скора и код болесника са STEMI ентитетом AMI, где је високи SYNTAX скор био независни предиктор кардиоваскуларног морталитета након PCI.¹⁵⁶ Корелација високог скора SYNTAX (>32) са високом инциденцом MACE и тромбозе стента показана је у студији на 807 болесника са STEMI ентитетом AMI.¹⁵⁷

Заправо, SYNTAX скор је збир бодова додељених свакој појединачној лезији која је идентификована у коронарном стаблу са сужењем пречника већим од 50% у артеријама дијаметра већим од 1,5 mm.¹⁵⁵ Коронарно стабло је према АНА (American Heart Association) класификацији подељено у 16 сегмената.¹⁵⁸ Сваком сегменту се даје оцена 1 или 2 на основу присуства болести, а овај резултат се затим пондерира, на основу графикона, са вредностима од 3,5 за проксимални сегмент десцендетне гране леве коронарне артерије до 5,0 за леву коронарну артерију и 0,5 за мање гране. Гране пречника мањег од 1,5 mm, упркос тешким лезијама, нису укључене у оцену SYNTAX I скора. Фактор множења 2 користи се за неоклузивне лезије, а 5 се користи за оклузивне лезије.

У SYNTAX I ризик скору бодује се 12 параметара ангиограма: доминантност, број лезија, локализација, тотална оклузија, бифуркација, трифуркација, тромбоза, дужина лезије, тортуозност, тежа калцификација, дифузна болест и лезије на аортном остијуму.¹⁵⁵ Категоризација бодова је распоређена у три нивоа: ниски (≤ 22), интермедијарни (23 - 32) и високи (>33) ризик.^{159, 160}

Како SYNTAX I скор не узима у обзир клиничке предикторе нежељених исхода након AMI препоручује се комбиновање овог скора са осталим клиничким скоровима ради утврђивања оптималне терапијске стратегије.¹⁶¹ Клиничко истраживање комбинације SYNTAX скора са PAMI или Zwolle скором показало је значајно побољшања предикције морталитета и MACE-а код болесника након PCI.¹⁶¹ Предиктивну вредност SYNTAX скора за морталитет и MACE исход након PCI показале су и новије студије.^{162,163}

SYNTAX II бодовни систем обухвата исте ангиографске параметре као SYNTAX I уз додавање још једног параметра – „незаштићено главно стабло” (*unprotected left main coronary artery*) и клиничких параметара: женски пол, узраст, клиренс креатинина (eGFR/mL/min), ејекциону фракцију леве коморе, периферну васкуларну болест и хроничну обструктивну болест плућа. На основу SYNTAX II скора болесници се категоризују у три ризичне групе: низак морталитетни ризик

(SYNTAX II \leq 22), умерен mortalitetni rizik (SYNTAX II 23 - 32) и високи mortalitetni rizik (SYNTAX II \geq 33).^{160, 164}

Недавно је развијен SYNTAX скор III, још један софистициранији алат који комбинује анатомске и клиничке варијабле заједно да би предвидео пост-процедуралне исходе.¹⁶⁵ Овај нови скор није клинички довољно испитан. Студија Yang и сар.¹⁶⁴ на 9.443 болесника са коронарном болести који су подвргнути PCI показала је да је mortalitetni rizik код болесника са високим SYNTAX II скором (SS>17) био значајно већи (RR: 2.65, 95% CI: 1.05 – 6.73; p = 0.04) него код болесника са нижим вредностима овог скорa (SS<17). У истраживању „EXCEL“ на болесницима са болешћу главног стабла леве коронарне артерије, четворогодишња смртност предвиђена SYNTAX II ризик скором превазишла је уочену смртност.¹⁶⁶ Рандомизовани болесници из „EXCEL“ студије лечени PCI имали су већи тренд смртности у поређењу са онима који су лечени методом CABG (14,1% према 5,3%, P = 0,07).¹⁶⁶

Скорови ризика, SYNTAX I и II, обухватају значајне клиничке параметре којих нема у GRACE скору: клиренс креатинина који боље процењује бубрежну функцију од серумског креатинина у GRACE скору, ејекциону фракцију леве коморе која је значајан независни предиктор mortalитета и MACE исхода код болесника са AMI. Комбиновањем ових скорова добија се значајно већи спектар параметара за предикцију нежељених исхода.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Општи циљ ове тезе био је да се процене супериорне дискриминаторне перформансе три модела ризик скорова на појаву MACE исхода код хоспитализованих болесника са STEMI и NSTEMI инфарктом миокарда током једногодишњег праћења.

Специфични циљеви били су:

1. Испитати учесталост STEMI и NSTEMI ентитета код оболелих од акутног инфаркта миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом
2. Проценити иницијални ризични профил применом клиничког GRACE скорa болесника са STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда леченим перкутаном коронарном интервенцијом
3. Одредити оптималну cut-off вредност GRACE скорa која може да предвиди значајну коронарну оклузивну болест
4. Проценити комплексност и екстензивност коронарне оклузивне болести применом ангиографских скорова SYNTAX I и SYNTAX II код болесника са STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда леченим перкутаном коронарном интервенцијом
5. Испитати корелацију између GRACE скорa и ангиографских SYNTAX I и SYNTAX II скорова
6. Испитати учесталост великих кардиоваскуларних MACE исхода и време до њихове појаве код болесника са STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда након перкутане коронарне интервенције
7. Утврдити предиктивни значај GRACE скорa, као и SYNTAX I и SYNTAX II скорова на настанак једногодишњег MACE исхода
8. Испитати разлику у предиктивној моћи између SYNTAX I и SYNTAX II скорова у односу на једногодишњи MACE исход код болесника са STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда леченим перкутаном коронарном интервенцијом

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Тип студије

Истраживање је дизајнирано по типу ретроспективне кохортне студије.

3.2. Место и период истраживања

Студијом су обухваћени болесници који су се у периоду од 01. 01. 2018. до 31. 12. 2018. године лечили у Клиничко болничком центру Звездара у Београду, на одсеку интервентне кардиологије, под дијагнозом акутног инфаркта миокарда. У Клиничко болничком центру Звездара на одељењу за кардиоваскуларне болести се годишње хоспитализује и лечи преко 3500 болесника са просечном дужином хоспитализације 5-7 дана, и у потпуности задовољава кадровске и материјалне ресурсе за реализовање планиране студије.

3.3 Селекција испитаника

Као извор података користила се постојећа електронска база података, медицински протоколи болесника и медицинска документација болесника. У студију су били укључени болесници оба пола, који су се јављали на одељење интервентне кардиологије у дефинисаном периоду и којима је на пријему постављена дијагноза STEMI и NSTEMI акутног инфаркта миокарда, а који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом. Дијагноза акутног инфаркта миокарда (STEMI и NSTEMI) је била постављана на основу критеријума за акутни инфаркт миокарда дефинисаним консензусом радне групе Европског удружења кардиолога, Америчке кардиолошке колеџ фондације, Америчког удружења за срце и Светске кардиолошке фондације.² У студију су укључени и болесници са дијагнозом STEMI-а којима је пре перкутане коронарне интервенције администрирана фибринолитичка терапија по стандардном протоколу. Према уобичајеном протоколу, болесници су редовно контролисани на месечном нивоу током првих 12 месеци од датума постављања дијагнозе. У студију је укључено 400 болесника, а ова величина узорка је репрезентативна за посматрану популацију и у складу је са израчунатом потребном величином узорка за потребе ове студије узимајући у обзир величину популације у

ризик да развије акутни инфаркт миокарда: 1.690.193 становника (популација Београда за 2018. годину),¹⁶⁷ алфа грешку од 5% и интервал поверења од 95% што је дало оптималну величину узорка од 385 болесника.

3.4 Критеријуми за укључивање болесника у студију

Критеријуми за укључивање болесника у студију били су: први инфаркт миокарда STEMI и NSTEMI презентације, реализована коронарна ангиографија унутар 12 сати од постављања дијагнозе и адекватна комплијанса болесника (податак о редовној примени двојне антиагрегационе терапије ацетил салицилном киселином и инхибиторима P2Y₁₂ рецептора (Клопидогрел/Тикагрелор/Прасугрел) током 12 месеци од ревакуларизационе перкутане коронарне интервенције.

3.5 Критеријуми за искључивање болесника из студије

Критеријуми за искључивање болесника из студије били су: одбијање лечења и контролних праћења, узраст болесника <18 и >80 година, неприхватање предложене ревакуларизационе процедуре, стања која могу утицати на комплијансу болесника, летални исход у интрахоспиталном периоду, кардиогени шок на пријему, тешке валвуларне срчане мане, интрацеребрални тумор/анеуризма, активно или скорашње унутрашње крварење, позната хеморагијска дијатеза, контраиндикације за примену хепарина и антиромбоцитне терапије, прекид примене двојне антиромбоцитне терапије пре истека 12 месеци од реализовања перкутане коронарне интервенције, инфламаторна и друга стања која могу довести до повећања вредности срчаног тропонина, терминална фаза хроничне бубрежне слабости, претходни цереброваскуларни инсулт, претходни инфаркт миокарда и ревакуларизационе процедуре, малигнитети.

3.6 Инструменти мерења

3.6.1 Електронска база података, медицински протоколи и медицинска документација болесника.

Из електронске базе података, медицинских протокола и медицинске документације болесника прикупљени су основни социодемографски подаци о болеснику, подаци о животним навикама, познатим факторима ризика за настанак акутног инфаркта миокарда, серумским вредностима лабораторијских параметара, информације о иницијалној клиничкој презентацији болести, подаци о медикаментној терапији и ангиографским параметрима.

Основни социодемографски подаци, као и подаци о животним навикама болесника укључивали су: пол, старосно доба, информације о брачном статусу, степену образовања, типу насеља где болесник живи (сеоска или градска средина), као и податке о пушачком статусу и употреби алкохола.

Лабораторијски параметри болесника укључених у студију укључивали су податке о серумским вредностима лабораторијских параметара на пријему болесника: С реактивни протеин (CRP), фибриноген, хемоглобин (Hgb), леукоцити и леукоцитарна формула и израчунат однос неутрофила/лимфоцита, уреа, креатинин, клиренс креатинина, гликемија, гликозилирани хемоглобин (HbA1c), укупни холестерол, HDL и LDL холестерол, триглицериди, вредности серумских електролита Na и K, срчани маркер некрозе миокарда - тропонин (cTn). Високо сензитивни тропонин I је одређиван на пријему ако је од почетка бола у грудима прошло најмање 6 сати, а уколико то није био случај, крв је за ову анализу узимана након истека поменутог временског периода.

Комплетна крвна слика је анализирана на хематолошком анализатору AL 816 (Graz, Austria), док су биохемијски параметри испитивани у серуму стандардним процедурама на биохемијском анализатору Olympus AU680, Beckman Coulter, Brea, USA. Концентрације CRP и hsTnI су одређиване према упутствима произвођача: CRP (Beckman Coulter, Brea, USA), hsTnI (Architect Stat High sensitive Troponin-I assay, Abbott Diagnostics, USA). Креатинин клиренс је израчунат на пријему помоћу формуле по Cockcroft and Gault-у (CrCl) која је препоручена у свакодневној клиничкој пракси и рутински се користи: $CrCl (ml/min) = (140 - \text{године}) \times \text{телесна тежина} / 72 \times \text{концентрација креатинина (mg/dl)}$. Код жена се добијени креатинин клиренс множи са 0,85.

Подаци о познатим факторима ризика за настанак акутног инфаркта миокарда укључивали су податке о: артеријској хипертензији (mm/Hg), дијабетес мелитусу, mmol/L, поремећају липида, индексу телесне масе (*Body mass index- BMI kg/m²*), наследном оптерећењу за исхемијску болест срца и присуству неколико

коморбидитета (диабетес мелитус, артеријска хипертензија, гастроезофагеална рефлуксна болест, хронична обструктивна болест плућа, хипотироидизам).

Иницијална клиничка презентација укључивала је податке о:

- ангинозном болу или његовом еквиваленту (гушење, омаглица, синкопа);
- начину доласка у установу (самоиницијативно или службом хитне медицинске помоћи);
- времену од појаве симптома до PCI;
- срчаној фреквенци (мерена ЕКГ дијагностиком);
- систолном крвном притисаку (средња вредност три мерења на обе руке мерачом за мерење крвног притиска Richter, Немачка);
- ејекционој фракцији леве коморе (LVEF %) одређеној ехокардиографски на апарату GE Vivid 7 i Essaote My lab 70;
- дужини хоспитализације (број дана хоспитализације);
- Killip класи I - IV (Killip класа I - непостојање срчане инсуфицијенције; Killip класа II - постојање конгестивне срчане инсуфицијенције са влажним шушњевима испод половине плућних поља или трећи срчани тон; Killip класа III - едем плућа, Killip класа IV- кардиогени шок);
- ЕКГ промене по типу AMI (STEMI - у најмање два суседна одвода налази се новоформирана ST елевација $>1\text{mm}$ ($0,1\text{mV}$). Изузетак чине одводи V2-V3 у којима ST елевација за мушкарце млађе од 40 година треба да је $>2,5\text{mm}$ ($0,25\text{mV}$), за мушкарце старије од 40 година $>2,0\text{mm}$ ($0,20\text{mV}$), а за жене генерално $>1,5\text{mm}$ ($0,15\text{mV}$) или појава патолошког Q зубца или новонастали комплетни блок леве гране Хисовог снопа; NSTEMI - новонастала хоризонтална или силазна ST денивелација већа или једнака од 0.05 mV у два суседна одвода или инверзија T таласа једнака или већа од 0.1mV у два суседна одвода са позитивним R зупцем ($R/S >1$)).
- врсти медикамената које је болесник користио у периоду дужем од 6 месеци пре манифестног акутног инфаркта миокарда и укључивали су податке о употреби: антиагрегационе терапије (ацетил салицилна киселина) антихипертензивне терапије (инхибитор ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ инхибитор), бета блокатор, антагониста калцијумских канала, инхибитор ангиотензин 2 рецептора, диуретик, антагониста алдостеронских рецептора) и хиполипемика.

- ангиографским параметрима који су укључивали податке из налаза коронарографије: број оболелих коронарних артерија, број значајних лезија у инфарктној артерији, број имплантираних стентова.

3.7 Тестови

Свим болесницима укљученим у студију су одређени: GRACE скор, SYNTAX I и SYNTAX II скор, а на основу података добијених из база података и података након урађене перкутане коронарне интервенције.

3.7.1 GRACE скор

Скор GRACE је бодовни скор формиран на основу података о осам фактора ризика.¹⁴¹ GRACE скор обједињује специфичне хемодинамске и лабораторијске параметре, као и показатеље конгестивне срчане слабости (*Killip* класа) и то: старост, срчана фреквенца/мин на пријему, систолни крвни притисак на пријему (mmHg), вредност серумског креатинина, *Killip* класа (I-IV), ST сегмент девијација, елевирани тропонин и срчани застој на пријему. Свих осам параметара се засебно бодује. Рачуна се сабирањем нумеричких вредности односно бодова додељених сваком параметру односно фактору, а збирна вредност скорa се креће од минималне 2 до максималне 372.¹⁴⁴ У зависности од вредности GRACE скорa болеснике смо поделили у три ризичне групе: са ниским ризиком (GRACE скор 1 - 108), умереним ризиком (GRACE скор 109 - 140) и високим ризиком (GRACE скор >140).

3.7.2 SYNTAX I и SYNTAX II скорови

Перкутана коронарна интервенција (коронарна ангиографија) као интегративни део дијагностичког алгорита болесника са акутним инфарктом миокарда је реализована свим болесницима са постављеном дијагнозом акутног инфаркта миокарда (STEMI и NSTEMI) унутар 12 сати од постављања дијагнозе, применом стандардних пројекција, од стране искусног интервентног кардиолога, и уз претходну *loading* дозу (почетна доза је иницијална већа доза лека која се примењује на почетку лечења, пре него што се пређе на нижу, одржавајућу дозу) двојне антиромбоцитне терапије.

Такође, ејекциона фракција (EF%) је испитивана током првих 24 сата хоспитализације трансторакалним ехокардиографским прегледом из стандардних ехокардиографских пројекција. Методом по Симпсону процењена је систолна функција леве коморе, изражена ејекционом фракцијом. Ејекциона фракција је процењивана на три нивоа: редукована (LVEF<40%), благо редукована (LVEF 40-49%) и очувана (LVEF >50%).¹⁶⁸

Захваљујући подацима о урађеној коронарној ангиографији израчунат је SYNTAX I и SYNTAX II скор.¹⁵⁵ У израчунавање SYNTAX I скорa укључено је 11 параметара: хронична тотална оклузија, трифуркациона лезија, бифуркациона лезија, аорто-остијална лезија, доминантност коронарне циркулације, дужина лезија, тешка калцификована лезија, присуство тромба, дифузна атеросклеротска болест, број оболелих сегмената, тортуозитет.¹⁵⁶ Болесници су на основу вредности SYNTAX I скорa класификовани у три ризичне групе: низак ризик (SYNTAX I ≤ 22), умерени ризик (SYNTAX I 23 - 32) и висок ризик (SYNTAX I ≥ 33).^{155, 160}

SYNTAX скор II је изведен редефинисањем алгоритма за SYNTAX I скор,¹⁶¹ тј. анатомском SYNTAX I скору додате су клиничке карактеристике у циљу побољшања и индивидуализације терапијске одлуке као и поправљања предикције леталног исхода.¹⁶⁴ Додавање клиничких варијабли анатомском скору пружа бољу стратификацију ризика и бољу предиктивну моћ новог скорa. SYNTAX II скор садржи осам предиктора: два анатомска (базални анатомски SYNTAX I скор и „незаштићено главно стабло” (*unprotected left main coronary artery*)) и шест клиничких предиктора (женски пол, узраст, клиренс креатинина (eGFR/ml/min), ејекциона фракција леве коморе, периферна васкуларна болест и хронична обструктивна болест плућа).^{159,163} На основу вредности SYNTAX II скорa болесници су категорисани у три ризичне групе: низак морталитетни ризик (SYNTAX II ≤ 22), умерен морталитетни ризик (SYNTAX II 23 - 32), и високи морталитетни ризик (SYNTAX II ≥ 33).^{160, 164}

3.8 Праћење исхода

Подаци о великим кардиоваскуларним нежељеним догађајима, MACE, прикупљани су из медицинске документације. Исход означен као MACE се односи на кардијалне и цереброваскуларне догађаје: морталитет, поновни инфаркт миокарда, поновна реваскуларизациона процедура и мождани удар.¹⁰⁷ Подаци су

прикупљани на месечном нивоу током 12 месеци колико је и трајало праћење сваког болесника укљученог у ово истраживање

У ситуацијама да подаци о одређеном болеснику нису постојали у бази података и медицинској документацији, болесници су контактирани путем телефона, а у случају леталног исхода болесника, подаци су добијани од чланова породице, а све у циљу употпуњавања медицинске документација о MACE исходу.

3.9 Статистичка анализа

Подаци су анализирани у корисничком пакету SPSS Windows, verzije 19. Ниво статистичке значајности је постављен за $p < 0,05$. Дистрибуција је процењена употребом Колмогоров-Смирновим (Kolmogorov - Smirnov) тестом. За приказ резултата дескриптивне статистике и опис испитиване популације коришћене су мере централне тенденције, мере варијабилитета и релативни бројеви.

За испитивање разлика између испитиваних варијабли коришћени су ANOVA и Kruskal - Wallis - KW χ^2 тест. Корелација између скорова испитана је Spearman's correlation coefficient тестом. Све варијабле које су показале значајну повезаност са исходним варијаблама у униваријантној регресионој анализи укључене су у мултиваријантну регресиону анализу.

Линеарна и COX регресиона анализа примењене су ради идентификације фактора повезаних са исходним варијаблама у нашем истраживању (SYNTAX I и SYNTAX II, MACE). ROC (Receiver Operating Characteristic-ROC) анализа криве коришћена је у циљу испитивања валидности GRACE у предикцији значајне коронарне оклузивне болест, као и валидности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II у предикцији појаве MACE исхода код особа са STEMI и NSTEMI ентитета инфаркта миокарда.

4. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

4.1 Опште, клиничке и лабораторијске карактеристике испитиване популације

Нашом студијом обухваћено је 400 болесника који су се током 2018. године лечили у Клиничко болничком центру Звездара на одељењу интервентне кардиологије са дијагнозом инфаркта миокарда леченог перкутаном коронарном интервенцијом. Међу оболелима, 68,5% је имало STEMI ентитет инфаркта миокарда, док је код 31,5% болесника дијагностикован NSTEMI ентитет. Социо-демографске карактеристике оболелих приказане су у Табели 3.

Табела 3. Социо–демографске карактеристике оболелих

Варијабле		NSTEMI	STEMI	УКУПНО	p
		Број (%)	Број (%)	Број (%)	
		126 (31,5%)	274 (68,5)	400 (100,0)	
Пол	мушки	83 (31,2)	183 (68,8)	266 (100,0)	0,857
	женски	43 (32,1)	91 (67,9)	134 (100,0)	
Степен образовања	основна школа	5 (15,6)	27 (84,4)	32 (100,0)	0,068
	средња школа	86 (31,3)	189 (68,7)	275 (100,0)	
	факултет	35 (37,6)	58 (62,4)	93 (100,0)	
Брачни статус	слободан	23 (38,3)	37 (61,7)	60 (100,0)	0,216
	у браку	103 (30,3)	237 (69,7)	340 (100,0)	
Место живљења	село	8 (2,9)	54 (87,1)	62 (100,0)	0,001
	град	117 (34,7)	220 (65,3)	337 (100,0)	
Пушачки статус	непушач	41 (28,5)	103 (71,5)	144 (100,0)	0,298
	бивши пушач	39 (29,8)	92 (70,2)	131 (100,0)	
	пушач	46 (36,8)	79 (63,2)	125 (100,0)	
Конзумирање алкохола	не	121 (31,7)	261 (68,3)	382 (100,0)	0,728
	да	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100,0)	
Позитивна породична анамнеза	не	32 (26,2)	90 (73,8)	122 (100,0)	0,133
	да	94 (33,8)	184 (66,2)	278 (100,0)	
Присуство хроничних болести	не	15 (31,9)	32 (68,1)	47 (100,0)	0,026
	дијабетес	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	
	хипертензија	66 (37,5)	110 (62,5)	176 (100,0)	
	ГЕРБ	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)	
	хипотиреоза	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	
	ХОБП	2 (66,7)	1 (33,3)		
	више хроничних болести	40 (24,0)	127 (76,0)	167 (100,0)	

ГЕРБ-гастроезофагеална рефлуksна болест; ХОБП -хронична опструктивна болест плућа

Просечна старост оболелих била је $62,6 \pm 10,8$ година (средња вредност \pm стандардна девијација (СД)). Болесници са NSTEMI инфарктом миокарда били су статистички значајно ($p = 0.015$) млађи ($60,7 \pm 10,2$ година) у поређењу са оболелима од STEMI инфаркта миокарда ($63,5 \pm 11,0$ година). Особе мушког пола чиниле су већину (66,5%) оболелих, две трећине оболелих (68,8%) имали су завршену средњу школу, док је 85,0% оболелих било у браку.

Једна трећина оболелих, 31,3%, били су пушачи, док је 4,5% оболелих пријавило да редовно конзумира алкохол. Позитивну породичну анамнезу имало је 69,0% оболелих, а особе са STEMI ентитетом су имале статистички значајно више придружених хроничних болести ($p = 0.026$).

Табела 4. Клиничке карактеристике оболелих

Варијабле		NSTEMI	STEMI	УКУПНО	p
		Број (%)	Број (%)	Број (%)	
		126 (31,5%)	274 (68,5)	400 (100,0)	
Ангинозни бол или његов еквивалент	не	22 (36,1)	39 (63,9)	61 (100,0)	0,404
	да	104 (30,7)	235 (69,3)	339 (100,0)	
Килип класа на пријему	један	123 (33,3)	246 (66,7)	369 (100,0)	0,006
	два	3 (9,7)	28 (90,3)	31 (100,0)	
Срчани застој на пријему	не	123 (32,4)	257 (67,6)	380 (100,0)	0,103
	да	3 (15,0)	17 (85,0)	20 (100,0)	
Изолована болест главног стабла	не	125 (31,5)	272 (68,5)	397 (100,0)	0,945
	да	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)	
Број оболелих коронарних артерија	једна	84 (48,6)	89 (51,4)	173 (100,0)	0,001
	две	29 (24,6)	89 (75,4)	118 (100,0)	
	три и више	13 (11,9)	96 (88,1)	109 (100,0)	
Број имплантираних стентова	један	64 (43,8)	82 (56,2)	146 (100,0)	0,001
	два	35 (28,2)	89 (71,8)	124 (100,0)	
	три	18 (24,7)	55 (75,3)	73 (100,0)	
	четири и више	9 (15,8)	48 (84,2)	57 (100,0)	
	да	93 (33,7)	183 (66,3)	276 (100,0)	
Претходна терапија	не	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0.181
	антиагрегациона	54 (28,0)	139 (72,0)	193 (100,0)	
	антиагрегациона + антихипертензивна	22 (42,3)	30 (57,7)	52 (100,0)	
	антиагрегациона + хиполипемична	41 (35,3)	75 (64,7)	116 (100,0)	
	тројна (антиагрегациона, антихипертензивна, хиполипемична)	9 (23,7)	29 (76,3)	38 (100,0)	

Подобљане вредности означавају статистичку значајност; p–ниво вероватноће

Просечни индекс телесне масе код обе групе оболелих указивао је на одсуство гојазности (NSTEMI $23,3 \pm 2,2$; STEMI $23,3 \pm 2,5$) без значајне разлике између ове две групе оболелих ($p = 0,827$).

Када су у питању клиничке карактеристике оболелих уочено је да су особе са STEMI ентитетом инфаркта миокарда статистички значајно чешће имале Killip класу II, већи број оболелих коронарних артерија и већи број имплантираних стентова (Табела 4).

Табела 5. Клиничке и лабораторијске карактеристике оболелих

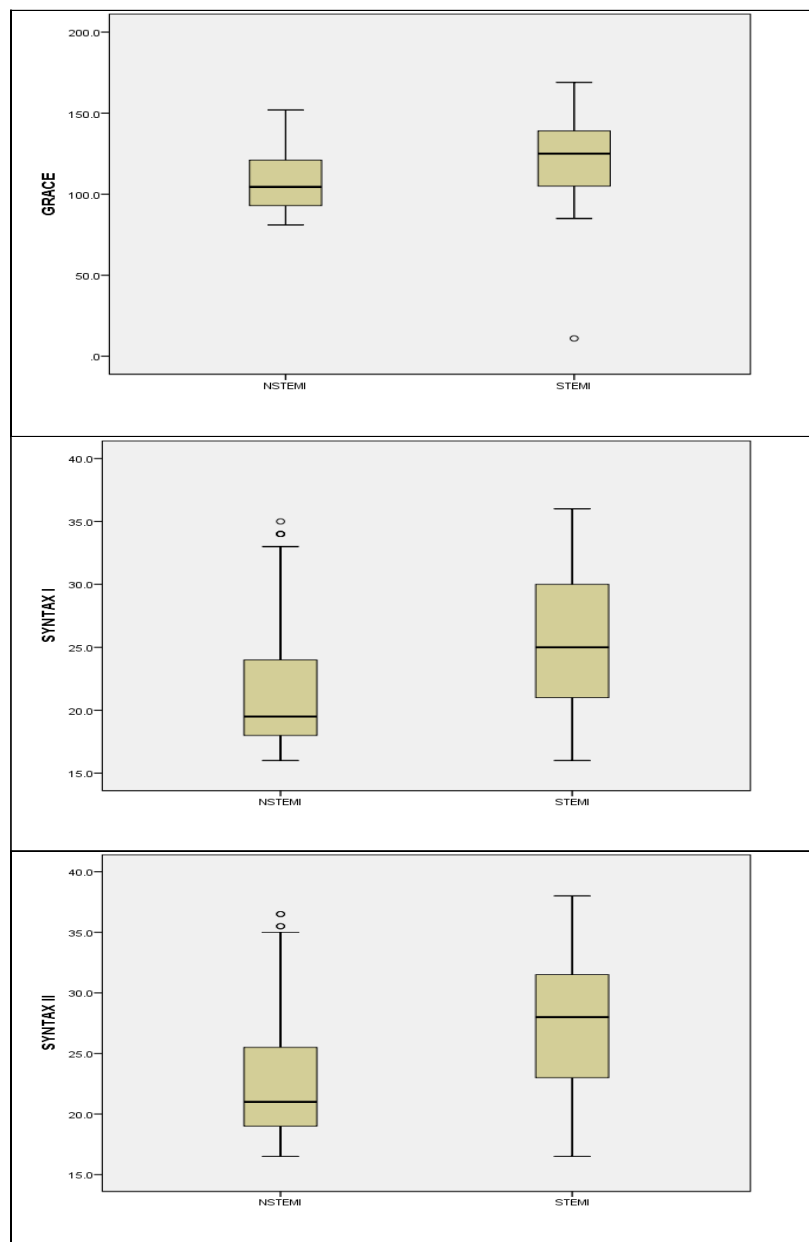
Варијабле	NSTEMI 126 (31,5%)	STEMI 274 (68,5%)	p
	средња вредност±СД	средња вредност±СД	
Време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције	126,6±37,4	130,0±37,0	0,386
Дужина хоспитализације (у данима)	7,5±2,0	8,0±2,4	0,018
Срчана фреквенца	79,6±16,3	83,6±18,8	0,030
Систолни притисак на пријему (mmHg)	132,1±19,6	130,4±20,7	0,429
Индекс телесне масе	23,31±2,24	23,25±2,53	0,827
Укупни холестерол	5,3±1,3	5,2±1,4	0,800
LDL	3,2±1,1	3,2±1,2	0,779
HDL	1,2±0,4	1,3±0,5	0,419
Триглицериди	1,8±1,1	1,8±0,9	0,753
Тропонин (hsTnl)	18,3±15,6	23,5±16,0	0,003
ЦРП	14,8±17,4	17,5±20,8	0,196
Гликемија	6,8±2,5	7,5±3,3	0,009
Na	141,1±4,4	140,5±9,0	0,518
K	4,3±0,5	4,4±0,6	0,454
Клиренс креатинина	115,4±17,2	119,2±17,9	0,045
Фибриноген	4,6±3,1	5,1±3,4	0,213
HbA1c	5,8±0,9	6,1±1,5	0,004
Хемоглобин	14,2±1,2	13,7±1,8	0,001
Леукоцити	9,2±2,4	10,1±2,9	0,001
Неутрофили/лимфоцити	2,4±0,9	2,7±1,0	0,001
LVEF %	48,2±8,4	41,9±9,2	0,001

Подобљане вредности означавају статистичку значајност; p–ниво вероватноће; СД- стандардна девијација

Болесници са STEMI ентитетом су више дана били хоспитализовани услед потреба лечења.

На пријему код болесника са STEMI ентитетом уочена је статистички значајно бржа срчана фреквенца, а вредности лабораторијских параметара код особа са STEMI ентитетом указивале су на значајно веће вредности тропонина, гликемије, клиренса креатенина, HbA1c, леукоцита, односа неутрофила/лимфоцита, GRACE скоро, као и вредности SYNTAX I и SYNTAX II скоро (Табела 5).

С друге стране, болесници са STEMI ентитетом имали су ниже вредности хемоглобина и LVEF %.



Слика 2. Вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова код оболелих

Просечна вредност GRACE скорa код болесника са NSTEMI ентитетом износила је $107,9 \pm 18,2$, док је просечна вредност SYNTAX I и SYNTAX I I скорова код исте групе испитаника износила редом $21,3 \pm 4,9$ и $22,8 \pm 5,0$ (Слика 2).

Код болесника са STEMI ентитетом просечна вредност GRACE скорa износила је $122,7 \pm 20,8$, док је просечна вредност SYNTAX I и SYNTAX II скорова код исте групе испитаника износила редом $25,8 \pm 4,9$ и $27,5 \pm 4,9$. Статистички значајно ($p = 0,001$) болестици са STEMI ентитетом су имали веће вредности сва три скорa (GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II).

4.2. GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорови код коронарне оклузивне болести срца

Просечна вредност GRACE скорa код болесника са две, три или више оболелих коронарних артерија је значајно већа ($p = 0,001$) (Табела 6).

Табела 6. Разлика у GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скоровима у односу на број оболелих коронарних артерија (значајну оклузивну коронарну болест)

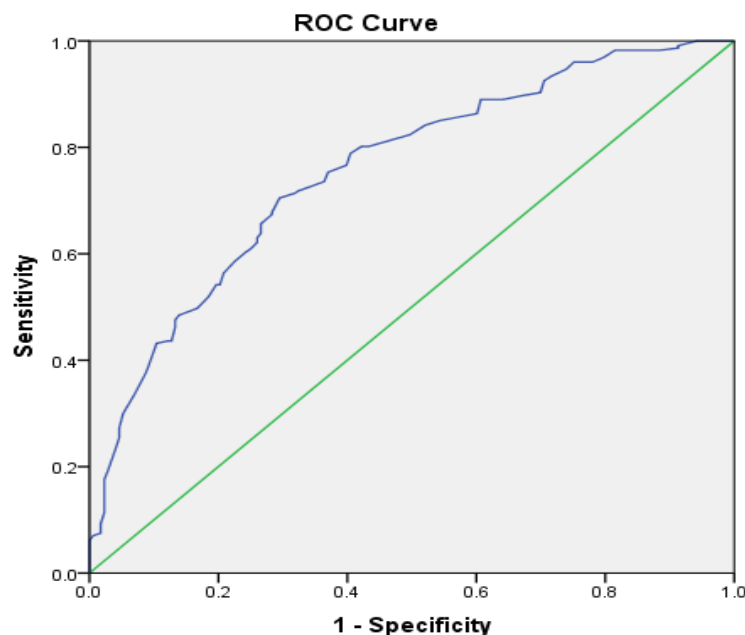
Варијабле		Број оболелих коронарних артерија			P
		ЈЕДНА	ДВЕ	ТРИ И ВИШЕ	
		173 (100%)	118 (100%)	109 (100%)	
GRACE	низак ризик	103 (59,5)	33 (28,0)	15 (13,8)	0,001
	умерени ризик	62 (35,8)	65 (55,1)	53 (48,6)	
	висок ризик	8 (4,6)	20 (16,9)	41 (37,6)	
SYNTAX I	низак ризик	152 (87,9)	17 (14,4)	1 (0,9)	0,001
	умерени ризик	21 (12,1)	100 (84,7)	67 (61,5)	
	висок ризик	0 (0,0)	1 (0,8)	41 (37,6)	
SYNTAX II	низак ризик	103 (59,5)	5 (4,2)	0 (0,0)	0,001
	умерени ризик	69 (39,9)	98 (83,1)	31 (28,4)	
	висок ризик	1 (0,6)	15 (12,7)	78 (71,6)	
GRACE скор	средња вредност \pm СД	107,4 \pm 19,00	121,1 \pm 18,3	131,6 \pm 18,5	0,001*
SYNTAX I скор	средња вредност \pm СД	19,8 \pm 2,7	25,4 \pm 3,1	30,5 \pm 3,2	0,001*
SYNTAX II скор	средња вредност \pm СД	21,4 \pm 2,9	27,2 \pm 3,2	32,2 \pm 2,7	0,001*

Подобљане вредности означавају статистичку значајност; p–ниво вероватноће; СД- стандардна девијација; * означава да значајна разлика ($p=0,001$) постоји између група

Очекивано, статистички значајно ($p = 0,001$) код оклузије већег броја коронарних артерија израчунате су и веће просечне вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорова (Табела 6).

Занимљиво је да је највећи проценат болесника са болешћу две коронарне артерије имао сва три сора у вредности која указује на умерени ризик од нежељеног исхода болести, док је највећи проценат болесника који су имали три или више оболеле коронарне артерије имао вредности GRACE и SYNTAX I скорова које су указивале на умерени до висок ризик од нежељеног исхода, док су вредности SYNTAX II скорова указивале на висок ризик од нежељеног исхода (Табела 6).

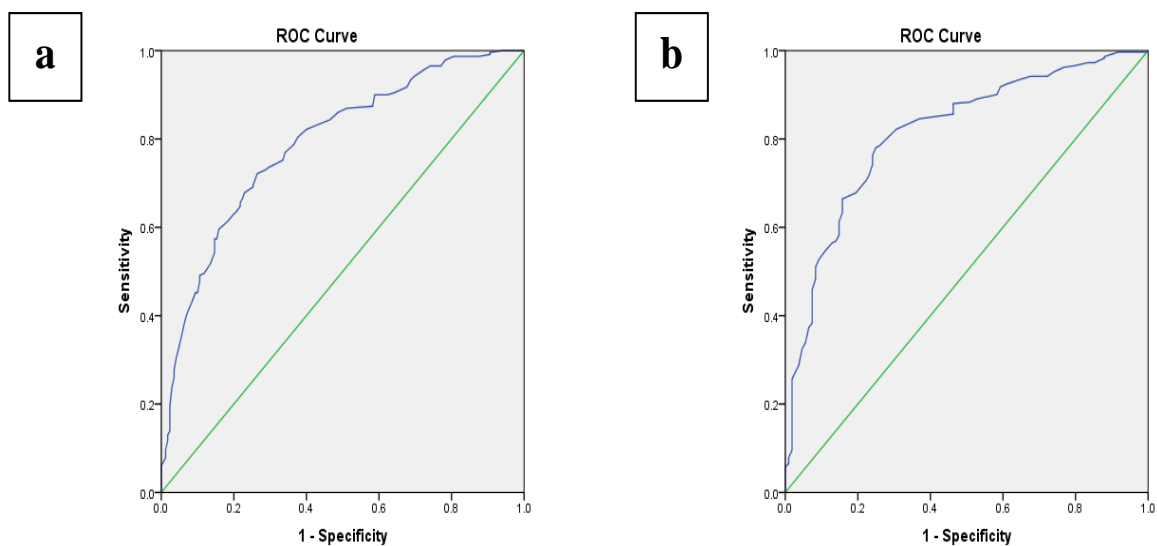
Према ROC анализи GRACE скорова код болесника са две или више оболелих коронарних артерија, површина испод ROC криве износила је 0,757 (интервал поверења (ИП) 0,746 – 0,834; $p = 0,001$). Вредност GRACE скорова од 114 је имала исте вредности сензитивности (70,5%) и специфичности (70,5%). Већи GRACE скор имао је мању сензитивност али и мањи проценат лажно позитивних резултата када је у питању валидност процене вишеструке оклузије коронарних артерија. (Слика 3).



Слика 3. ROC крива GRACE скорова за предикцију значајне коронарне оклузивне болести код испитиваних болесника (две или више оболелих коронарних артерија)

ROC анализом за процену валидности предикције SYNTAX I скорова ≥ 23 употребом GRACE скорова, добијена је површина испод ROC криве од 0,790 (ИП 0,710 – 0,804; $p = 0,001$) (Слика 4а). Вредност GRACE скорова од 114,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање SYNTAX I скорова ≥ 23 са

сензитивношћу од 72,2% и специфичношћу од 73,5%. Када је у питању валидност GRACE скорa у предикцијк SYNTAX II скорa >21,5 добијена је површина испод ROC криве од 0,815 (ИП 0,769 – 0,861; $p = 0,001$) (Слика 4б). Вредност GRACE скорa од 110,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање SYNTAX II скорa >21,5 код наших болесника са сензитивношћу од 71.9% и специфичношћу од 76.9%. У оба случаја већи GRACE скор имао је мању сензитивност али и мањи проценат лажно позитивних резултата када је у питању валидност процене SYNTAX I скорa ≥ 23 и SYNTAX II скорa >21,5.



Слика 4. ROC крива GRACE скорa (а) предикција SYNTAX I скорa ≥ 23 ; (б) предикција SYNTAX II скорa >21,5

4.3 Корелација GRACE скорa са SYNTAX I и SYNTAX II скоровима

Испитивањем међусобних разлика и односа у испитиваним скоровима уочено је да су болесници који су према вредностима GRACE скорa сврстани у групу високог ризика за развој нежељених исхода имали статистички значајно ($p > 0.01$) и највише вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорa.

Такође, болесници који су према вредностима SYNTAX I и SYNTAX II скорa сврстани у групу високог ризика за развој нежељених исхода имали су значајно ($p > 0.01$) највише вредности GRACE скорa (Табела 7).

Табела 7. Разлике између GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова

Варијабле		GRACE скор			GRACE скор
		низак ризик	умерени ризик	висок ризик	средња вредност±СД
SYNTAX I	низак ризик	106 (70,2%)	58 (32,2%)	6 (8,7%)	105,92±18,20
	умерени ризик	40 (26,5%)	10 (57,2%)	45 (65,2%)	125,34±18,02
	висок ризик	5 (3,3%)	19 (10,6%)	18 (26,1%)	134,43±19,70
SYNTAX II	низак ризик	82 (54,3%)	24 (13,3%)	2 (2,9%)	102,10±15,29
	умерени ризик	59 (39,1%)	115(63,9%)	24 (34,8%)	118,75±19,03
	висок ризик	10 (6,6%)	41 (22,8%)	43 (62,3%)	134,85±17,48
SYNTAX I скор	средња вредност±СД	21,00±4,18	25,29±4,79	29,25±4,13	/
SYNTAX II скор	средња вредност±СД	22,48±4,30	27,05±4,64	31,18±3,74	/

Исто тако, болесници који су према GRACE скору сврстани у групу ниског ризика су статистички значајно, у већем проценту, сврстани у исту групу и према вредностима SYNTAX I (70,2%) и SYNTAX II (54,3%) скорa. Исти резултат је добијен и за болеснике са средњим ризиком за развој нежељених исхода процењеним према вредностима сва три скорa.

Када је у питању процена високог ризика, болесници који су GRACE скором сврстани у групу високог ризика су статистички значајно у већем проценту сврстани у исту групу и према вредностима SYNTAX II (62,3%) скорa, док су према вредностима SYNTAX I скорa статистички значајно у већем проценту означени као болесници умереног ризика (65,2%) (Табела 7).

Корелације између испитиваних варијабли и GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова приказане су у Табели 8.

Табела 8. Корелација GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова у односу на испитиване варијабле

Варијабле	Корелација			
	Коефицијент корелације	GRACE скор	SYNTAX I скор	SYNTAX II скор
Ентитет инфаркта миокарда	rho	0,341	0,415	0,416
	p	0,001	0,001	0,001
Пол	rho	-0,017	0,026	0,040
	p	0,732	0,607	0,421
Године старости	rho	0,036	0,253	0,298
	p	0,001	0,001	0,001
Степен образовања	rho	-0,292	-0,223	-0,260
	p	0,001	0,001	0,001
Брачни статус	rho	0,056	0,118	0,120
	p	0,263	0,018	0,016
Место живљења	rho	-0,146	-0,157	-0,147
	p	0,003	0,002	0,003
Пушачки статус	rho	-0,177	-0,160	-0,184
	p	0,001	0,001	0,001
Конзумирање алкохола	rho	0,037	-0,041	-0,037
	p	0,463	0,415	0,462
Индекс телесне масе	rho	-0,051	-0,079	-0,064
	p	0,309	0,113	0,202
Позитивна породична анамнеза	rho	-0,228	-0,174	-0,206
	p	0,001	0,001	0,001
Присуство хроничних болести	rho	0,234	0,188	0,224
	p	0,001	0,002	0,001
Хронична опструктивна болест плућа	rho	0,158	0,254	0,249
	p	0,077	0,004	0,005
Периферна артеријска болест	rho	0,256	0,390	0,407
	p	0,004	0,001	0,001
Ангинозни бол или његов еквивалент	rho	0,037	0,070	0,048
	p	0,457	0,160	0,337
Килип класа на пријему	rho	0,367	0,210	0,230
	p	0,001	0,001	0,001
Срчани застој на пријему	rho	0,280	0,137	0,139
	p	0,001	0,006	0,005
Изолована болест главног стабла	rho	-0,033	0,009	0,020
	p	0,510	0,859	0,694s
Број оболелих коронарних артерија	rho	0,478	0,827	0,831
	p	0,001	0,001	0,001
Број имплантираних стентова	rho	0,177	0,365	0,395
	p	0,001	0,001	0,001
Претходна терапија	rho	-0,115	-0,149	-0,157
	p	0,021	0,003	0,002
Време од почетка бола до перкутане коронарне	rho	0,156	0,142	0,149
	p	0,002	0,004	0,003

интервенције				
Дужина хоспитализације (у данима)	rho	0,228	0,188	0,210
	p	0,001	0,001	0,001
Срчана фреквенца	rho	0,292	0,217	0,208
	p	0,001	0,001	0,001
Систолни притисак на пријему (mmHg)	rho	-0,037	-0,013	-0,010
	p	0,459	0,791	0,847
Укупни холестерол	rho	-0,163	-0,092	-0,099
	p	0,001	0,065	0,049
LDL	rho	-0,141	-0,056	-0,060
	p	0,005	0,263	0,567
HDL	rho	-0,058	-0,073	-0,061
	p	0,247	0,144	0,224
Триглицериди	rho	-0,047	-0,010	-0,010
	p	0,349	0,844	0,844
Тропонин (hsTnl)	rho	0,325	0,228	0,215
	p	0,001	0,001	0,001
ЦРП	rho	0,206	0,257	0,269
	p	0,001	0,001	0,001
Гликемија	rho	0,261	0,163	0,171
	p	0,001	0,001	0,001
Na	rho	0,019	-0,007	0,003
	p	0,702	0,896	0,959
K	rho	0,030	-0,042	-0,048
	p	0,555	0,404	0,339
Клиренс креатенина	rho	0,116	0,126	0,126
	p	0,020	0,012	0,012
Фибриноген	rho	0,207	0,164	0,182
	p	0,001	0,001	0,001
HbA1c	rho	0,197	0,118	0,139
	p	0,001	0,019	0,005
Хемоглобин	rho	-0,192	-0,124	-0,140
	p	0,001	0,013	0,005
Леукоцити	rho	0,278	0,289	0,284
	p	0,001	0,001	0,001
Неутрофили/лимфоцити	rho	0,382	0,338	0,339
	p	0,001	0,001	0,001
LVEF %	rho	-0,609	-0,557	-0,610
	p	0,001	0,001	0,001
GRACE	rho	1	0,586	0,619
	p	/	0,001	0,001
SYNTAX I	rho	0,586	1	0,978
	p	0,001	/	0,001
SYNTAX II	rho	0,619	0,978	1
	p	0,001	0,001	/

Подебљане вредности означавају статистичку значајност; p – ниво вероватноће; rho – коефицијент корелације

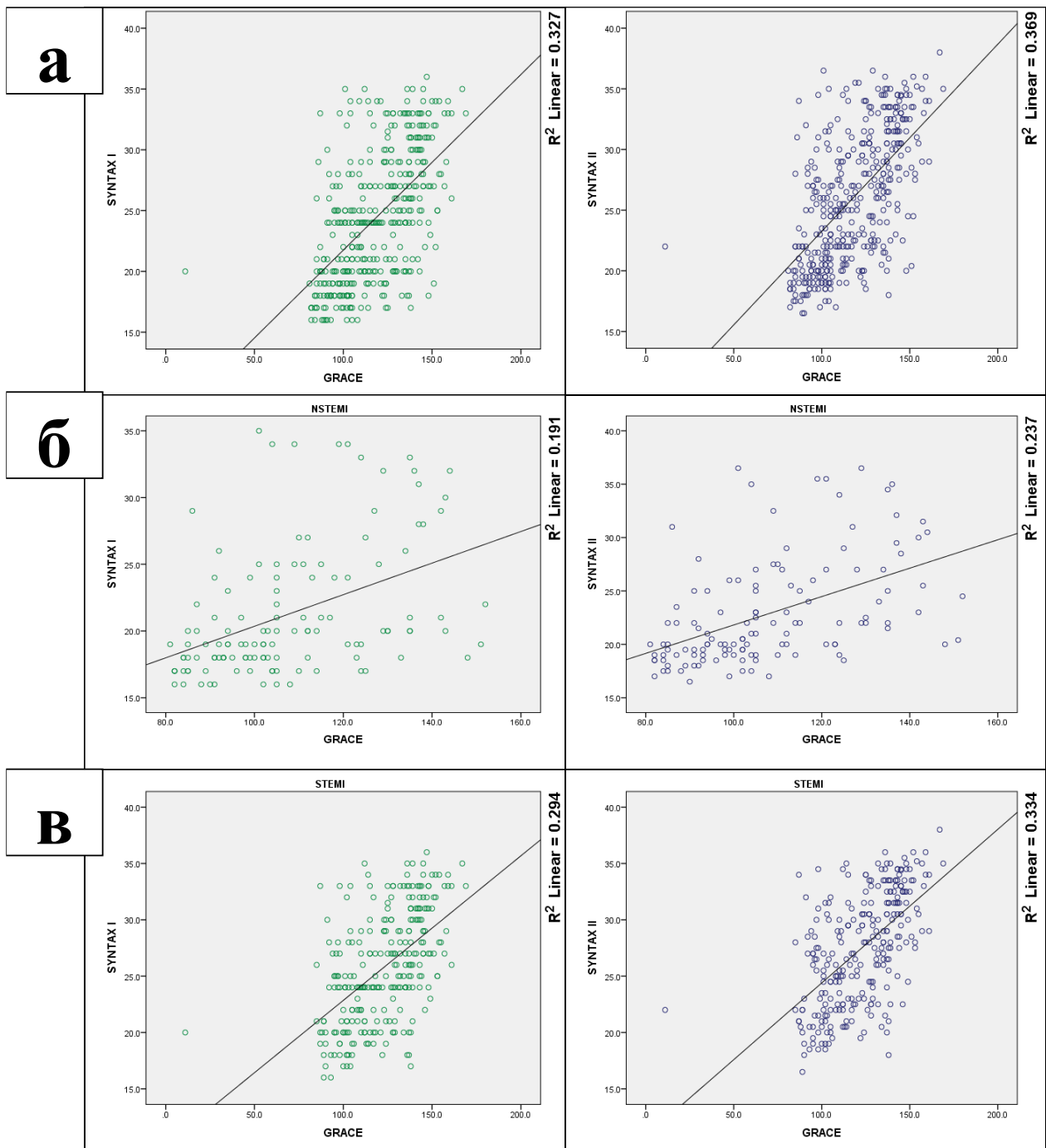
Виши GRACE скор је корелирао са старијом животном доби, нижим степеном образовања, животом на селу, непушачким статусом и негативном породичном анамнезом. Такође, виши GRACE скор су имали болесници са STEMI ентитетом инфаркта миокарда, присуством придружених хроничних болести и периферне артеријске болести, срчаном застојем на пријему, већом Killip класом, већом срчаном фреквенцом, већим бројем оболелих коронарних артерија и уграђених стентова, дужом хоспитализацијом, дужим временом од почетка бола до перкутане коронарне интервенције и болесници који су пре инфаркта миокарда били без кардиолошке терапије.

Пратећи лабораторијске параметре, виши GRACE скор корелирао је са нижим вредностима укупног холестерола, LDL -а, хемоглобина и LVEF%. С друге стране виши GRACE скор корелирао је са вишим вредностима тропонина, CRP, гликемије, HbA1c, клиреном креатенина, фибриногеном, леукоцитима и односом неутрофила/лимфоцита (Табела 8).

Исти испитивани параметри су били у корелацији и са SYNTAX I и SYNTAX II, с тим да је додатно уочена статистички значајна корелација између виших вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорa и живота у брачној или другој емотивној заједници и присуства хроничне опструктивне болести плућа, док је уочен губитак корелације између SYNTAX I скорa и укупног холестерола.

Гледајући вредности коефицијента корелације, већи степен повезаности са вишим вредностима испитиваних скорова уочен је са вишим вредностима LVEF % и већег броја оболелих коронарних артерија ($\rho > 0,5$), умерен степен корелације виших вредности сва три скорa уочен је са STEMI ентитетом инфаркта миокарда и присуством периферне артеријске болести ($0,3 < \rho < 0,5$), док су остали параметри имали низак степен повезаности ($0,1 < \rho < 0,3$) са вишим вредностима испитиваних скорова (Табела 8).

Такође, уочен је значајан висок степен корелације између GRACE скорa са SYNTAX I и SYNTAX II скором ($\rho > 0,5$; $p = 0,001$) (Слика 5).



Слика 5 . Корелација GRACE скора са SYNTAX I и SYNTAX II скоровима: а) цело узорак оболелих, б) код оболелих са NSTEMI ентитетом инфаркта миокарда, в) код оболелих са STEMI ентитетом инфаркта миокарда

Табела 9. Резултати линеарне регресије за испитивање предикције SINTAX I скорa употребом GRACE скорa код оболелих особа

Варијабле	ЦЕО УЗОРАК модел		NSTEMI модел		STEMI модел	
	В (95% CI)	р	В (95% CI)	р	В (95% CI)	р
Константа	12,44 (5,44; 1945)	0,001	27,31 (12,60; 42,01)	0,001	8,47 (-0,29; 17,34)	0,058
GRACE скор	0,05 (0,03; 0,07)	0,001	0,03 (-0,00; 0,08)	0,091	0,05 (0,02; 0,07)	0,001
Године старости	-0,02 (-0,05; 0,03)	0,472	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,570	-0,02 (-0,07; 0,03)	0,523
Степен образовања	-0,52 (-1,82; 0,78)	0,433	-0,14 (-3,50; 3,23)	0,936	-0,48 (-1,98; 1,01)	0,525
Брачни статус	0,50 (-0,42; 1,41)	0,286	0,35 (-1,24; 1,93)	0,666	0,65 (-0,55; 1,84)	0,286
Место живљења	-0,89 (-1,81; 0,02)	0,056	-2,09 (-4,97; 0,80)	0,154	-0,59 (-1,61; 0,44)	0,260
Пушачки статус	-0,45 (-1,19; 0,28)	0,224	-0,32 (-1,61; 0,97)	0,623	-0,59 (-1,53; 0,35)	0,217
Породична анамнеза	-0,33 (-1,07; 0,52)	0,443	0,33(-1,15; 1,81)	0,657	-0,65 (-1,72; 0,41)	0,229
Хроничних болести	0,26 (-0,79; 1,31)	0,623	-0,04 (-1,86; 1,78)	0,965	0,57 (-0,75; 1,88)	0,397
Хронична опструктивна болест плућа	-0,66 (-1,81; 0,49)	0,261	-0,67 (-3,49; 2,15)	0,639	-0,91 (-2,24; 0,41)	0,176
Периферна артеријска болест	1,43 (-0,50; 2,37)	0,003	3,35 (0,70; 6,00)	0,014	1,20 (0,15; 2,25)	0,026
Килип класа	-0,09 (-1,62; 1,45)	0,912	1,74 (-3,02; 6,49)	0,470	0,042 (-1,66; 1,74)	0,961
Срчани застој	-0,30 (-2,07; 1,48)	0,742	-0,03 (-3,35; 4,29)	0,989	-0,59 (-2,66; 1,47)	0,573
Срчана фреквенца	0,01 (-0,01; 0,03)	0,282	-0,02 (-0,06; 0,03)	0,440	0,02 (-0,00; 0,04)	0,109
Број коронарних	6,00 (5,16; 6,83)	0,001	6,41 (4,74; 8,08)	0,001	5,59 (4,51; 6,66)	0,001
Број имплантираних стентова	0,17 (-0,58; 0,94)	0,650	-0,11 (-1,24; 1,47)	0,873	0,31 (-0,66; 0,29)	0,528
Терапија	-0,33 (-1,01; 0,35)	0,333	-0,60 (-1,88; 0,68)	0,356	-0,17 (-1,01; 0,67)	0,686
Време од почетка бола до интервенције	0,01 (0,00; 0,02)	0,042	-0,01 (-0,02; 0,01)	0,700	0,01 (0,00; 0,02)	0,061
Хоспитализација	0,10 (-0,06; 0,26)	0,230	-0,09 (-0,02; 0,01)	0,611	0,07 (-0,13; 0,26)	0,511
Укупни холестерол	0,17 (-0,29; 0,63)	0,472	-0,00 (-0,86; 0,85)	0,994	0,26 (-0,33; 0,84)	0,393
LDL	-0,18 (-0,73; 0,37)	0,525	-0,03 (-1,05; 0,98)	0,948	-0,34 (-1,03; 0,36)	0,343
Тропонин	0,00 (-0,02; 0,02)	0,862	-0,04 (-0,06; 0,01)	0,079	0,02 (-0,01; 0,05)	0,216
ЦРП	0,00 (-0,03; 0,03)	0,991	0,02 (-0,06; 0,09)	0,628	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,754
Гликемија	-0,10 (-0,25; 0,04)	0,164	-0,32 (-0,64; -0,01)	0,058	0,03 (-0,20; 0,14)	0,752
Клиренс креатенина	0,01 (-0,01; 0,03)	0,237	0,01 (-0,03; 0,05)	0,743	0,02 (-0,00; 0,05)	0,088
Фибриноген	-0,11 (-0,27; 0,05)	0,189	0,02 (-0,34; 0,39)	0,299	-0,11 (-0,30; 0,08)	0,265
HbA1c	0,13 (-0,21; 0,47)	0,463	0,89 (-0,05; 1,82)	0,059	-0,04 (-0,41; 0,37)	0,931

Хемоглобин	0,10 (-0,11; 0,31)	0,347	-0,52 (-1,15; 0,12)	0,111	0,22 (-0,02; 0,45)	0,073
Леукоцити	0,09 (-0,08; 0,27)	0,299	-0,12 (-0,52; 0,28)	0,558	0,08 (-0,13; 0,29)	0,450
Неутрофили / лимфоцити	0,12 (-0,42; 0,66)	0,651	-0,06 (-1,36; 1,24)	0,927	0,24 (-0,40; 0,86)	0,464
LVEF %	-0,05 (-0,10; 0,00)	0,056	-0,06 (-0,15; 0,02)	0,154	-0,01 (-0,09; 0,04)	0,459

Подебљане вредности означавају статистичку значајност; CI - confidence interval (интервал поверења); p - ниво вероватноће

У циљу анализе GRACE скорa као предиктора SYNTAX I и SYNTAX II скорова коришћена је линеарна регресија (Enter method). У модел линеарне регресионе анализе увршћене су све варијабле које су показале статистички значајну корелацију са испитиваним скоровима (Табеле 9 и 10). Сви модели су показали статистичку значајност ($p = 0,001$) у испитивању предикције SYNTAX I и SYNTAX II скорова.

На основу резултата линеарне регресионе анализе уочено је да се статистички значајно око 60% SYNTAX I скорa може објаснити варијаблама које чине моделе приказане у табелама 7 и 8 (ЦЕО УЗОРАК модел / $R^2 = 0,672$; F Change = 25.153; $p = 0,001$; NSTEMI модел / $R^2 = 0,718$; F Change = 8.059; $p = 0,001$; STEMI модел / $R^2 = 0,619$; F Change = 13.137; $p = 0,001$) и SYNTAX II скорa (ЦЕО УЗОРАК модел / $R^2 = 0,712$; F Change = 30.432; $p = 0,001$; NSTEMI модел / $R^2 = 0,670$; F Change = 16.414; $p = 0,001$; STEMI модел / $R^2 = 0,719$; F Change = 23,299; $p = 0,001$) употребом GRACE скорa уз контролу за потенцијалне конфундирајуће варијабле .

У регресионој анализи GRACE скорa као предиктора SYNTAX I скорa уочено је да је виши GRACE скор значајан предиктор виших вредности SYNTAX I скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених PCI, код болесника са STEMI ентитетом инфаркта миокарда, док то није случај у групи болесника са NSTEMI ентитетом инфаркта миокарда. Поред GRACE скорa значајни предиктори SYNTAX I скорa како у целом узорку, тако и код болесника са NSTEMI и STEMI ентитетом инфаркта миокарда били су и већи број оболелих коронарних артерија и присуство периферне артеријске болести. Као значајан предиктор виших вредности SYNTAX I скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених PCI било је дуже време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције (Табела 9).

Табела 10. Резултати линеарне регресије за испитивање предикције SINTAX II скорa употребом GRACE скорa код оболелих особа

Варијабле	ЦЕО УЗОРАК		NSTEMI		STEMI	
	B (95% CI)	p	B (95% CI)	P	B (95% CI)	p
Константа	15,69 (9,10; 2,28)	0,001	28,53 (14,31;42,75)	0,001	12,91 (4,79; 1,03)	0,002
GRACE skor	0,05 (0,03; 0,07)	0,001	0,05 (0,00; 0,09)	0,033	0,05 (0,02; 0,07)	0,001
Године старости	-0,00 (-0,04; 0,04)	0,953	-0,01 (-0,08; 0,06)	0,851	-0,00 (-0,05; 0,04)	0,958
Степен образовања	-0,62 (-1,84; 0,61)	0,323	-1,08 (-4,34; 2,18)	0,511	-0,35 (-1,74; 1,03)	0,617
Брачни статус	0,53 (-0,33; 1,39)	0,223	0,28 (-1,25; 1,81)	0,717	0,73 (-0,38; 1,83)	0,196
Место живљења	-0,58 (-1,44; 0,29)	0,189	-1,57 (-4,36; 1,22)	0,268	-0,30 (-1,25; 0,65)	0,533
Пушачки статус	-0,43 (-1,12; 0,26)	0,221	-0,20 (-1,45; 1,04)	0,745	-0,57 (-1,43; 0,30)	0,199
Породична анамнеза	-0,44 (-1,24; 0,35)	0,275	0,25 (-1,17; 1,68)	0,728	-0,76 (-1,75; 0,22)	0,129
Хроничних болести	0,34 (-0,65; 1,33)	0,497	0,29 (-1,46; 2,05)	0,741	0,58 (-0,63; 1,80)	0,345
Хронична опструктивна болест плућа	-0,34 (-1,42; 0,74)	0,537	-1,11 (-3,84; 1,61)	0,420	-0,38 (-1,60; 0,85)	0,541
Периферна артеријска болест	1,62 (0,74; 2,49)	0,001	3,92 (1,36; 6,49)	0,003	1,32 (0,34; 2,29)	0,008
Килип класа	0,15 (-1,29; 1,59)	0,836	1,71 (-2,88; 6,31)	0,461	0,26 (-1,32; 1,83)	0,750
Срчани застој	-0,41 (-2,07; 1,26)	0,633	0,26 (-3,91; 4,43)	0,902	-0,65 (-2,57; 1,26)	0,502
Срчана фреквенца	0,01 (-0,01; 0,03)	0,313	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,512	0,02 (-0,01; 0,04)	0,163
Број коронарних	5,54 (4,76; 6,33)	0,001	5,68 (4,07; 7,30)	0,001	5,20 (4,20; 6,19)	0,001
Број стентова	0,34 (-0,37; 1,06)	0,347	0,55 (-0,76; 1,87)	0,405	0,29 (-0,61; 1,20)	0,524
Терапија	-0,33 (-0,97; 0,31)	0,316	-0,58 (-1,81; 0,66)	0,356	-0,17 (-0,75; 0,60)	0,664
Време од почетка бола до интервенције	0,01 (0,00; 0,02)	0,031	0,00 (-0,01; 0,02)	0,794	0,01 (0,00; 0,02)	0,117
Хоспитализација	0,08 (-0,07; 0,23)	0,293	0,06 (-0,30; 0,41)	0,748	0,06 (-0,12; 0,24)	0,515
Укупни холестерол	0,22 (-0,22; 0,66)	0,321	0,21 (-0,61; 1,04)	0,611	0,23 (-0,32; 0,77)	0,415
LDL	-0,19 (-0,71; 0,33)	0,472	-0,21 (-1,19; 0,77)	0,676	-0,28 (-0,93; 0,37)	0,396
Тропонин	-0,01 (-0,03; 0,01)	0,315	-0,05 (-0,08; -0,01)	0,022	0,01 (-0,02; 0,03)	0,794
ЦРП	0,00 (-0,03; 0,03)	0,847	0,01 (-0,06; 0,08)	0,778	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,550
Гликемија	-0,10 (-0,24; 0,04)	0,156	-0,38 (-0,70; -0,07)	0,019	-0,00 (-0,16; 0,16)	0,991
Клиренс креатенина	0,01 (-0,01; 0,03)	0,349	0,00 (-0,04; 0,04)	0,978	0,02 (-0,00; 0,04)	0,123
Фибриноген	-0,08 (-0,19; 0,09)	0,385	0,10 (-0,25; 0,45)	0,582	-0,07 (-0,25; 0,11)	0,430
HbA1c	0,12 (-0,20; 0,44)	0,460	0,95 (0,05; 1,84)	0,038	-0,06 (-0,42; 0,31)	0,763
Хемоглобин	0,07 (-0,12; 0,27)	0,474	-0,50 (-1,12; 0,12)	0,111	0,18 (-0,03; 0,40)	0,097
Леукоцити	0,09 (-0,8; 0,25)	0,297	-0,16 (-0,54; 0,23)	0,424	0,08 (-0,11; 0,27)	0,403
Неутрофили/лимфоцити	0,11 (-0,40; 0,62)	0,679	-0,04 (-1,28; 1,22)	0,955	0,25 (-0,33; 0,84)	0,391
LVEF %	-0,09 (-0,13; -0,04)	0,001	-0,10 (-0,18; -0,02)	0,024	-0,07 (-0,13; -0,01)	0,018

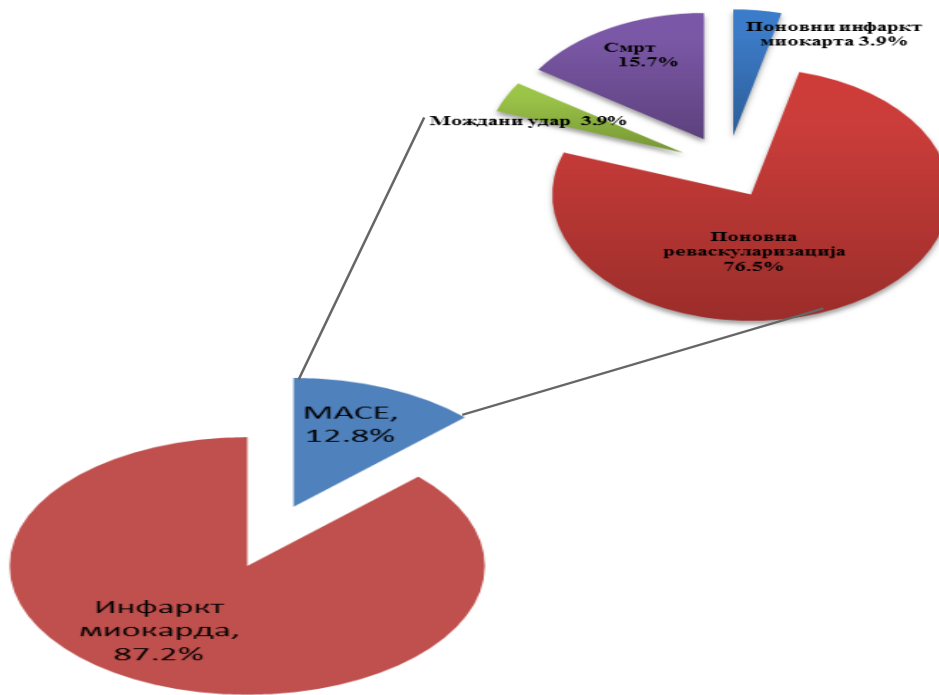
Подебљане вредности означавају статистичку значајност; CI - confidence interval (интервал поверења); p - ниво вероватноће

Када је у питању предикција SYNTAX II скорa уочено је да је виши GRACE скор значајан предиктор виших вредности SYNTAX II скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда леченог PCI, као и код болесника са оба ентитета инфаркта миокарда (NSTEMI и STEMI). Поред GRACE скорa значајни предиктори SYNTAX II скорa у сва три модела (ЦЕО УЗОПАК, NSTEMI и STEMI) били су и већи број оболелих коронарних артерија, присуство периферне артеријске болести и ниже вредности LVEF %.

Као значајан предиктор виших вредности SYNTAX II скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда леченог перкутаном коронарном интервенцијом било је дуже време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције, док су код болесника са NSTEMI ентитетом инфаркта миокарда значајни предиктори вишег SYNTAX II скорa биле ниже вредности тропонина и гликемија, а више вредности HbA1c (Табела 10).

4.4 MACE исход код болесника са првим акутним инфарктом миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом током једногодишњег праћења

Од укупно 400 болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом, запажено је да је 51 болесник (12,8%) имао један од великих кардиоваскуларних MACE исхода током једногодишњег периода праћења. Од великих кардиоваскуларних MACE исхода најчесталија је била поновна реваскуларизација, код 39 болесника (75,6%). Смртни исход је регистрован код 8 (15,7%) болесника, док је два (3,9%) болесника доживело поновни инфаркт миокарда и мождани удар (Слика 6).



Слика 6. Учесталост једногодишњег MACE исхода код ACS PCI болесника

Међу оболелима, 68,5% болесника је имало STEMI ентитет инфаркта миокарда, док је код 31,5% болесника дијагностикован NSTEMI.

У групи болесника са STEMI инфарктом миокарда, старијег узраста, без позитивне породичне анамнезе, са хипертензијом, Killip класом II, срчаном застојем на пријему, већом срчаном фреквенцом, већим бројем оболелих коронарних артерија, дужим временом од почетка бола до перкутане коронарне интервенције и дужом хоспитализацијом, учесталост великих кардиоваскуларних MACE исхода била је статистички значајно чешћа у поређењу са групом болесника који нису имали изражене претходно наведене параметре (Табела 11).

Такође, ниже вредности тропонина и LVEF %, више вредности CRP-а, гликемије, леукоцита, неутрофили/лимфоцити односа уочене су статистички значајно чешће код болесника са великим кардиоваскуларним MACE исходима у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне MACE исходе (Табела 11).

Табела 11. Разлике у социо-демографским, клиничким карактеристикама и лабораторијским параметрима између оболелих који су током годину дана праћења развили MACE исход

Варијабле		MACE		p
		НЕ Број (%)	ДА Број (%)	
Ентитет инфаркта миокарда	NSTEMI STEMI	117 (92,9) 232 (84,7)	9 (7,1) 42 (15,3)	0,023
Пол	мушки женски	232 (87,2) 117 (87,33)	34 (12,8) 17 (12,7)	0,978
Степен образовања	основна школа средња школа факултет	26 (81,3) 236 (85,8) 87 (93,5)	6 (18,8) 39 (14,2) 6 (6,5)	0,088
Брачни статус	слободан у браку	55 (91,7) 294 (86,5)	5 (8,3) 46 (13,5)	0,266
Место живљења	село град	51 (82,3) 297 (88,1)	11 (17,7) 40 (11,9)	0,413
Пушачки статус	непушач бивши пушач пушач	122 (84,7) 115 (87,8) 112 (89,6)	22 (15,3) 16 (12,2) 13 (10,4)	0,477
Конзумирање алкохола	не да	333 (87,2) 16 (88,9)	49 (12,8) 2 (11,1)	0,831
Позитивна породична анамнеза	не да	99 (81,8) 250 (89,9)	23 (18,9) 28 (10,1)	0,015
Присуство хроничних болести	не	44 (93,6)	3 (6,4)	0,007
	дијабетес	3 (100,0)	0 (0,0)	
	хипертензија	163 (92,6)	13 (7,4)	
	ГЕРБИ	2 (100,0)	0 (0,0)	
	хипотиреоза	2 (100,0)	0 (0,0)	
	ХОБП	3 (100,0)	0 (0,0)	
Ангинозни бол или његов еквивалент	не	52 (85,2)	9 (14,8)	0,610
	да	297 (87,6)	42 (12,4)	
Килип класа на пријему	један два	331 (89,7) 18 (58,1)	38 (10,3) 13 (41,9)	0,001
Срчани застој на пријему	не да	336 (88,4) 13 (65,0)	44 (11,6) 7 (35,0)	0,002
Изолована болест главног стабла	не да	347 (87,4) 2 (66,7)	50 (12,6) 1 (33,3)	0,283
Број оболелих коронарних артерија	једна две три и више	172 (99,4) 108 (91,5) 69 (63,3)	1 (0,6) 10 (8,5) 40 (36,7)	0,001
Број имплантираних стентова	један два три	132 (90,4) 110 (88,7) 58 (79,5)	14 (9,6) 15 (11,3) 15 (20,5)	0,131

	четири и више	49 (86,0)	8 (14,0)	
Претходна терапија	не	1 (0,3)	0 (0,0)	
	антиагрегациона	165 (85,5)	28 (14,5)	
	антиагрегациона + антихипертензивна	44 (84,6)	8 (15,4)	
	антиагрегациона + хиполипемична	106 (91,4)	10 (8,6)	
	тројна (антиагрегациона, антихипертензивна, хиполипемична)	33 (86,8)	5 (13,2)	
Године старости	средња вредност СД	62,17 10,68	65,53 11,26	0,038
Индекс телесне масе	средња вредност СД	23,28 2,40	23,20 2,72	0,817
Време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције	средња вредност СД	127,53 36,73	138,43 38,44	0,050
Дужина хоспитализације (у данима)	средња вредност СД	7,55 1,88	9,92 3,59	0,001
Срчана фреквенца	средња вредност СД	81,03 17,01	91,35 22,67	0,003
Систолни притисак на пријему (mmHg)	средња вредност СД	130,79 20,35	131,76 20,73	0,750
Укупни холестерол	средња вредност СД	5,22 1,32	5,24 1,50	0,920
LDL	средња вредност СД	3,22 1,15	3,15 1,02	0,692
HDL	средња вредност СД	1,25 0,43	1,30 0,66	0,645
Триглицериди	средња вредност СД	1,78 1,00	1,95 0,84	0,253
Тропонин (Tnl ultra troponin)	средња вредност СД	20,88 15,38	20,64 18,88	0,001
CRP	средња вредност СД	15,70 19,15	23,21 22,81	0,011
Гликемија	средња вредност СД	7,11 2,76	8,57 4,53	0,029
Na	средња вредност СД	140,81 8,20	140,13 4,87	0,568
K	средња вредност СД	4,40 0,57	4,22 0,70	0,086
Клиренс креатенина	средња вредност СД	117,82 17,19	119,06 20,77	0,685
Фибриноген	средња вредност СД	4,82 3,46	5,89 4,03	0,077
HbA1c	средња вредност	5,95	6,34	0,054
	СД	1,31	1,49	
Хемоглобин	средња вредност	13,88	13,46	0,093
	СД	1,65	1,78	
Леукоцити	средња вредност	9,68	10,78	0,008

	СД	2,81	2,44	
Неутрофили/лимфоцити	средња вредност	2,57	3,03	0,002
	СД	0,99	0,92	
LVEF %	средња вредност	44,92	36,84	0,001
	СД	8,99	9,28	

Подебљане вредности означавају статистичку значајност; *p* – ниво вероватноће; СД - стандардна девијација

Болесници који су на основу вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова сврстани у групу високог ризика за развој великих кардиоваскуларних MACE исхода су значајно чешће исте и имали у поређењу са групом болесника који нису имали велике MACE исходе и који су у великом проценту припадали групи ниског или умереног ризика за развој великих кардиоваскуларних MACE исхода (Табела 12).

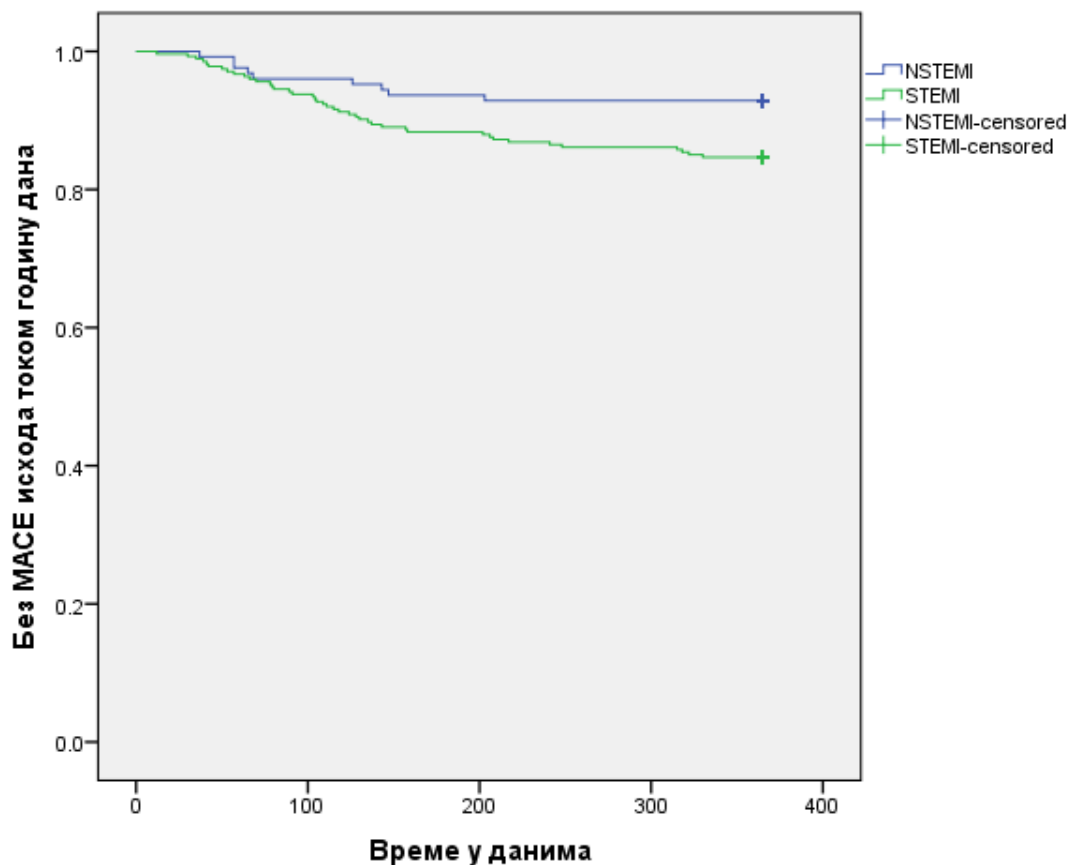
Табела 12. Разлике у вредностима GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова између оболелих који су током годину дана праћења развили MACE исход и оних који нису

Варијабле		MACE		p
		НЕ Број (%)	ДА Број (%)	
SYNTAX I скор	низак ризик	169 (99,4)	1 (0,6)	0,001
	умерени ризик	161 (85,6)	27 (14,4)	
	висок ризик	19 (45,2)	23 (54,8)	
SYNTAX II скор	низак ризик	108 (100,0)	0 (0,0)	0,001
	умерени ризик	189 (95,5)	9 (4,5)	
	висок ризик	52 (55,3)	42 (44,7)	
GRACE скор	низак ризик	141 (93,4)	10 (6,6)	0,001
	умерени ризик	163 (90,6)	17 (9,4)	
	висок ризик	45 (65,2)	24 (34,8)	
SYNTAX I скор	средња вредност±СД	23,37±4,85	31,11±3,32	0,001
SYNTAX II скор	средња вредност±СД	25,04±4,89	32,87±3,08	0,001
GRACE скор	средња вредност±СД	115,78±19,99	133,51±22,73	0,001

Подебљане вредности означавају статистичку значајност; *p* – ниво вероватноће; СД - стандардна девијација

Такође, болесници који су имали велике кардиоваскуларне МАСЕ исходе статистички значајно су имали више вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорa у поређењу са групом болесника који нису развили велике кардиоваскуларне МАСЕ исходе.

Просечно време до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода код болесника наше студије код којих је постављена дијагноза инфаркта миокарда и који су лечени перкутаном коронарном интервенцијом током једногодишњег праћења износило је $334,4 \pm 4,3$ дана. Статистички значајно код болесника са STEMI инфарктом миокарда просечно време до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода било је краће ($329,0 \pm 5,5$ дана) у поређењу са болесницима са NSTEMI инфарктом миокарда ($346,1 \pm 6,2$ дана) (Log Rank (Mantel-Cox: $\chi^2=5,005$, $p = 0,025$; Breslow: $\chi^2 = 4,872$, $p = 0,027$; Tarone-Ware: $\chi^2 = 4,940$, $p = 0,026$) (Слика 7).



Слика 7. Каплан-Мајерова крива времена до појаве МАСЕ исхода код оболелих од инфаркта миокарда лечених PCI у периоду од годину дана

У циљу анализе предиктора времена до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода коришћена је COX регресиона анализа (Enter method) (Табела 13). Креирана су три модела (Основни модел, Скор модел, Свеобухватан модел) у које су увршћене све варијабле које су показале статистички значајну разлику у учесталости код болесника са и без великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода (Табеле 11 и 12). Сви модели су показали статистичку значајност ($p = 0,001$) у испитивању предикције времена до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода.

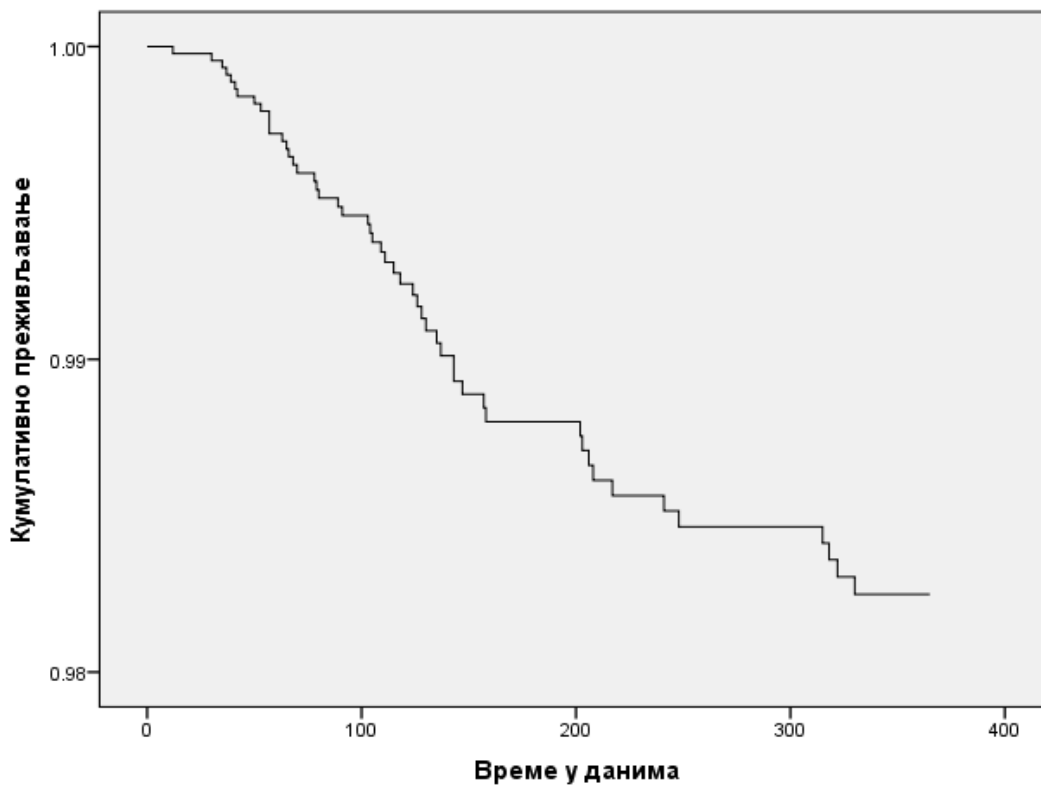
Табела 13. Резултати COX регресионе анализе предиктора времена појаве MACE исхода код оболелих

Варијабле	Основни модел			Скор модел			Свеобухватан модел		
	Exp (B)	95% CI	p	Exp (B)	95% CI	p	Exp (B)	95% CI	P
Ентитет инфаркта миокарда NSTEMI/STEMI	0,449	0,219; 0,923	0,029	1,158	0,528; 2,538	0,715	1,236	0,515; 2,965	0,635
GRACE скор				1,001	0,984; 1,020	0,878	0,992	0,968; 1,016	0,496
SYNTAX I скор				0,950	0,778; 1,160	0,616	0,887	0,687; 1,146	0,359
SYNTAX II скор				1,527	1,208; 1,930	0,001	1,527	1,140; 2,043	0,004
Године старости							0,949	0,907; 0,994	0,027
Присуство хроничних болести									
Не							0,717	0,196; 2,619	0,615
Дијабетес							0,000	0,000; /	0,990
Хипертензија							0,536	0,251; 1,144	0,107
ГЕРБИ							0,000	0,000; /	0,987
Хипотиреоза							0,000	0,000; /	0,995
ХОБП							0,000	0,000; /	0,986
Више хроничних болести								Референтна категорија	
Породична анамнеза (нема/има)							1,817	0,800; 4,128	0,154
Време од почетка болести до перкутане коронарне интервенције							1,009	1,000; 1,017	0,039
Дужина хоспитализација (у данима)							1,076	0,968; 1,197	0,176
Број оболелих коронарних артерија									
Једна							0,211	0,021; 2,103	0,185
Две							0,782	0,299; 2,045	0,617
Три и више								Референтна категорија	
Килип класа на пријему (I/II)							0,563	0,205; 1,544	0,264
Срчани застој на пријему (не/да)							0,787	0,269; 2, 301	0,662
Срчана фреквенца							1,011	0,994; 1,027	0,200
Тропонин (Tnl ultra troponin)							1,000	0,981; 1,020	0,979
ЦРП							1,005	0,991; 1,020	0,491
Гликемија							1,054	0,995; 1,162	0,297
Леукоцити							0,990	0,868; 1,129	0,879
Неутрофили/лимфоцити							0,907	0,619; 1,344	0,626
LVEF %							1,000	0,956; 1,045	0,993
χ^2/ p целог модела	5,003; 0,025			104,125; 0,001			162,254; 0,001		
χ^2/ p промене у односу на претходни модел	5,572; 0,018			106,684; 0,001			25,387; 0,321		

Подебљане вредности означавају статистичку значајност; CI - confidence interval (интервал поверења); p - ниво вероватноће

У COX регресионој анализи у првом моделу „Основни модел“, NSTEMI ентитет инфаркта миокарда био је значајан предиктор дужег времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода. Након убацивања GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорa у наредни „Скор модел“, NSTEMI ентитет инфаркта миокарда губи значајност у предикцији времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода, а једино SYNTAX II скор остаје значајан предиктор времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода (Табела 13).

Наиме, са сваким повећањем SYNTAX II скорa за једну јединицу, ризик за скраћење времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода расте за 52,7%.



Слика 8. COX регресионе линија преживљавања до појаве MACE исхода код оболелих од инфаркта миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом

На крају, у последњем свеобухватном моделу извршена је контрола на остале потенцијалне конфаундере времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода. У последњем моделу, већи SYNTAX II скор и дуже време од почетка болести до

перкутане коронарне интервенције били су једини фактори ризика који утичу на скраћење времена до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода. Старија животна доб се статистички значајно у последњем моделу издвојила као протективни фактор када је у питању дужина времена до појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода (Табела 13).

4.5 GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорови као предиктори једногодишњег МАСЕ исхода

Као што је уочено, болесници који су имале велике кардиоваскуларне МАСЕ исходе статистички значајно су имали више вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне МАСЕ исходе.

У циљу анализе предиктора појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода спроведена је логистичка регресиона анализа (Enter method) (Табела 14). Појединачно, креирана су три модела према испитиваним скоровима (GRACE модел, SYNTAX I и SYNTAX II модел) са контролом потенцијалних конфаундера, тј. свих варијабли које су показале статистички значајну разлику у учесталости код болесника са и без великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода (Табеле 11 и 12).

Значајност сва три модела у предикцији појаве великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода код болесника наше студије потврђена је логистичком регресионом анализом (Enter method): („GRACE модел“, $\chi^2 = 114.800$; $p = 0,001$; $B = -1,923$; Wald = 164,591; Exp(B) = R^2 Nagelkerke = 0,467; classification % = 90,8; „SYNTAX I модел“, $\chi^2 = 135.355$; $p = 0,001$; $B = -1,923$; Wald = 164,591; Exp (B) = 0,146; R^2 Nagelkerke = 0,538; classification % = 89,8; „SYNTAX II модел“, $\chi^2 = 143,053$; $p = 0,001$; $B = -1,923$; Wald = 164,591; Exp(B) = 0,146; R^2 Nagelkerke = 0,563; classification % = 90,8).

Табела 14. Резултати логистичке регресије предиктора великих кардиоваскуларних MACE исхода

Варијабле	GRACE модел			SYNTAX I модел			SYNTAX II модел		
	Exp (B)	95% CI	p	Exp (B)	95% CI	p	Exp (B)	95% CI	P
Константа	0,705	/	0,903	0,001	/	0,014	0,000	/	0,001
GRACE скор	1,000	0,971; 1,030	0,991		/			/	
SYNTAX I скор		/		1,369	1,179; 1,590	0,001		/	
SYNTAX II скор		/			/		1,547	1,283; 1,866	0,001
Ентитет инфаркта миокарда NSTEMI/STEMI	1,428	0,495; 4,124	0,510	1,331	0,431; 4,105	0,619	1,223	0,337; 3,961	0,737
Године старости	0,950	0,903; 0,999	0,046	0,944	0,897; 0,993	0,025	0,931	0,883; 0,981	0,007
Присуство хроничних болести									
Не	0,581	0,136; 2,484	0,464	0,532	0,122; 2,324	0,401	0,628	0,141; 2,789	0,541
Дијабетес	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999
Хипертензија	0,566	0,224; 1,433	0,230	0,359	0,133; 0,974	0,044	0,378	0,138; 1,034	0,058
ГЕРБ	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999
Хипотиреоза	0,000	0,000; /	1,000	0,000	0,000; /	1,000	0,000	0,000; /	1,000
ХОБП	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999	0,000	0,000; /	0,999
Више хроничних болести	Референтна категорија			Референтна категорија			Референтна категорија		
Породична анамнеза (нема/има)	2,144	0,807; 5,694	0,126	2,524	0,890; 7,158	0,082	2,760	0,949; 8,025	0,062
Време од почетка болести до перкутане коронарне интервенције	1,009	0,999; 1,079	0,070	1,004	0,994; 1,015	0,438	1,005	0,995; 1,016	0,338
Дужина хоспитализација (у данима)	1,197	1,039; 1,380	0,013	1,142	0,989; 1,317	0,070	1,144	0,991; 1,321	0,067
Број оболелих коронарних артерија									
Једна	0,017	0,002; 0,138	0,001	0,243	0,022; 2,710	0,250	0,371	0,033; 4,119	0,424
Две	0,187	0,077; 0,452	0,001	0,823	0,271; 2,500	0,731	0,970	0,322; 2,925	0,957
Три и више	Референтна категорија			Референтна категорија			Референтна категорија		
Килип класа на пријему (I/II)	0,371	0,093; 1,490	0,162	0,317	0,067; 1,491	0,146	0,334	0,070; 1,605	0,171
Срчани застој на пријему (не/да)	1,287	0,249; 6,637	0,763	0,927	0,143; 5,990	0,936	0,845	0,130; 5,505	0,860
Срчана фреквенца	1,013	0,993; 1,034	0,197	1,010	0,990; 1,031	0,319	1,010	0,989; 1,031	0,364
Тропонин (hsTnl troponin)	0,998	0,974; 1,024	0,889	1,000	0,973; 1,028	0,985	1,001	0,974; 1,029	0,931
ЦРП	1,005	0,986; 1,024	0,624	1,009	0,990; 1,029	0,342	1,010	0,991; 1,029	0,317
Гликемија	1,041	0,926; 1,170	0,505	1,049	0,931; 1,183	0,430	1,064	0,944; 1,200	0,306
Леукоцити	1,036	0,872; 1,231	0,686	1,021	0,860; 1,212	0,813	1,011	0,851; 1,201	0,905
Неутрофили/лимфоцити	0,869	0,506; 1,493	0,611	0,728	0,422; 1,255	0,253	0,711	0,406; 1,245	0,232
LVEF %	0,981	0,929; 1,036	0,499	0,989	0,939; 1,041	0,663	1,010	0,957; 1,065	0,729

Подобљане вредности означавају статистичку значајност; CI - confidence interval (интервал поверења); p - ниво вероватноће

У логистичкој регресионој анализи у првом моделу GRACE скор није био статистички значајан предиктор појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених перкутаном коронарном интервенцијом. Значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода у GRACE моделу били су старије животно доба и дужа хоспитализација, док је протективни фактор био мањи број оболелих коронарних артерија.

У моделу SYNTAX I значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода били су већи SYNTAX I скор, старије животно доба и присуство артеријске хипертензије.

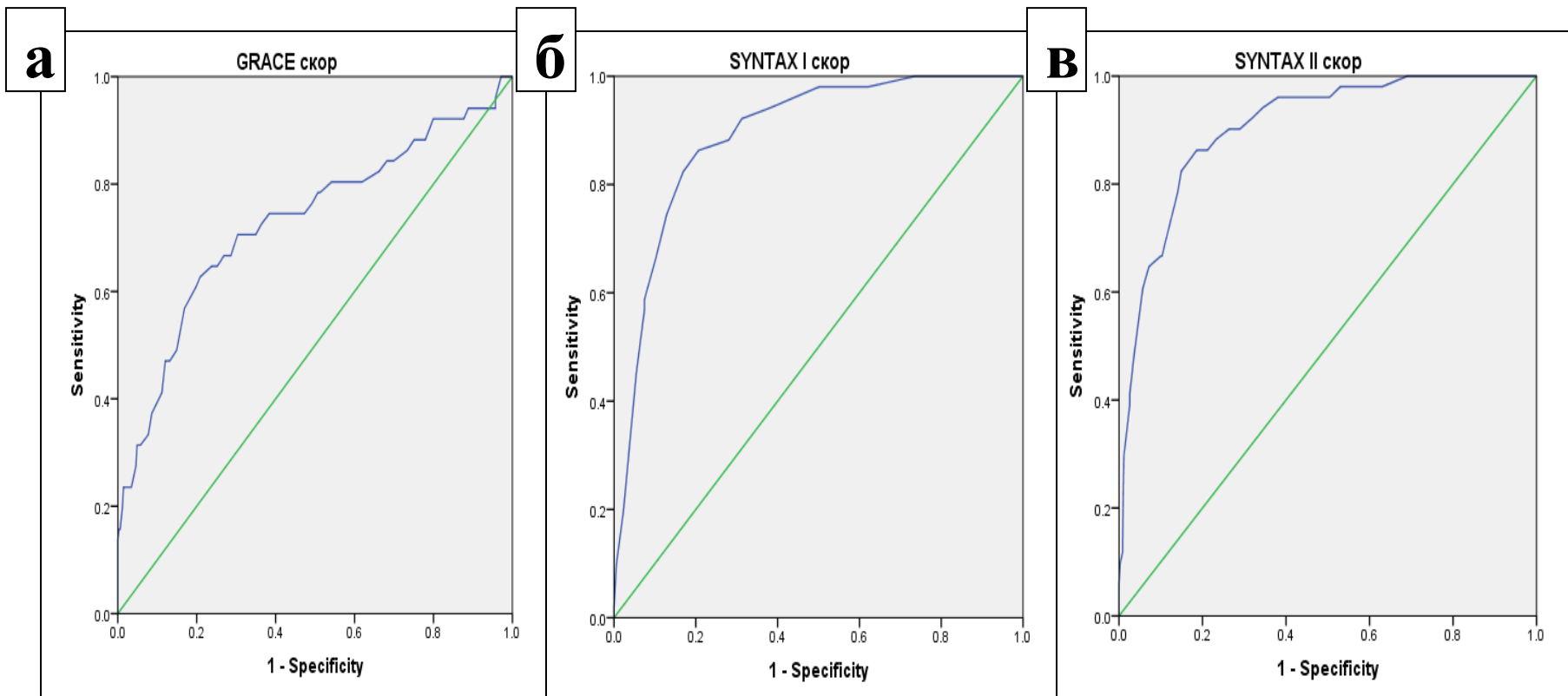
У моделу SYNTAX II значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода били су већи SYNTAX II скор и старије животно доба. (Табела 14).

За процену валидности предикције појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода употребом GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова коришћена је ROC анализа (Слика 9).

Према ROC анализи, GRACE скор је објаснио појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода код 73,0% болесника наше студије (AUC (area under curve) = 0,730; 95% ИП 0,644 – 0,815; $p = 0,001$). Вредност GRACE скорa од 123,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 74,5% и специфичношћу од 61,6%.

Скор SYNTAX I тачно објашњава до 89,1% (AUC = 0,891; 95% ИП 0,849 – 0,932; $p = 0,001$) појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника. Вредност SYNTAX I скорa од 27,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 86,3% и специфичношћу од 79,4%.

На крају, пема ROC анализи, SYNTAX II скор је објаснио појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода код 90,5% болесника наше студије (AUC = 0,905; 95% ИП 0,865 – 0,946; $p = 0,001$). Вредност SYNTAX II скорa од 29,3 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 88,2% и специфичношћу од 76,8% (Слика 9).



Слика 9. ROC крива предикције великих кардиоваскуларних MACE исхода (а) GRACE скором; б) SYNTAX I скором ; в) SYNTAX II скором

5. ДИСКУСИЈА

Наши резултати указују да је учесталост великих нежељених кардиоваскуларних исхода, односно MACE исхода код болесника са инфарктом миокарда са и без ST елевације лечених перкутаном коронарном интервенцијом 12,8%. Најучесталији MACE исход била је поновна реваскуларизација. Наши болесници са развијеним MACE исходом статистички значајно су имали више вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорa у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне MACE исходе. Утврђено је да су скорови SYNTAX I и SYNTAX II значајни предиктори MACE исхода код болесника након акутног инфаркта миокарда и урађене перкутане коронарне интервенције, док то није случај са GRACE скором. Само је виши SYNTAX II био значајни предиктор краћег времена до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода. Између високих вредности сва три скорa уочена је значајна корелација, а доказано је да су вредности GRACE скорa значајан предиктор SYNTAX I и SYNTAX II скорa. Такође, предиктори појаве MACE исхода у нашем узорку били су и старија животна доб болесника, дијагноза артеријске хипертензије, већи број оболелих коронарних артерија, и дужа хоспитализација.

Публиковане научне студије до сада истичу значајну учесталост компликација током прве године након прељаног акутног инфаркта миокарда.^{139,165,169-175} Велики нежељени кардиоваскуларни догађаји представљају главни исход болесника са STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда.¹⁰⁸ Према подацима из научне литературе уочено је да се инциденција MACE догађаја код особа са AMI креће у дијапазону од 4,2% - 51%, независно од терапијског протокола.^{111,176} Ретроспективном анализом података из националног шведског регистра уочено је да преваленција MACE исхода код болесника са инфарктом миокарда, од којих је 48.1% лечено инвазивним методама била 18.3% што је нешто више него што је уочено у нашој студији.¹¹⁰ Када је у питању једногодишњи морталитет код болесника са АИМ након PCI уочено је да се он креће око 12%.^{112, 113} Мултинационална HORIZONS-AMI студија која је укључила 3.000 болесника са АИМ утврдила је инциденцију реинфаркта од око 4% током прве године, што је приближно нашим резултатима.¹²⁸

Правовремено предвиђање MACE-a је од посебног значаја за побољшање ефеката третмана болесника са AMI. У нашој студији је утврђено да су болесници са развијеним MACE исходом значајно имали више вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова, а да су скорови SYNTAX I и SYNTAX II значајни предиктори MACE исхода након урађене PCI, док то није био случај за GRACE скор.

Код наших болесника просечна вредност GRACE скорa код болесника са NSTEMI ентитетом износила је $107,9 \pm 18,2$, док је просечна вредност SYNTAX I и SYNTAX II скорa код исте групе испитаника износила редом $21,3 \pm 4,9$ и $22,8 \pm 5,0$. У различитим студијама су испитиване вредности GRACE скорa код болесника са NSTEMI на пријему и утврђене су варијабилне просечне вредности.^{177,178,179} Просечне вредности за SYNTAX I и SYNTAX II скор у скорашњој студији на 734 болесника са ACS су износиле 17.56 ± 9.3 и 27.7 ± 10.3 .¹⁸⁰ У студији Sinan и сарадника средња вредноста SYNTAX I скорa је била 16.9 што је слично резултатима наше студије.¹⁷⁸ Разлике у вредностима скорова у студијама могу се објаснити различитим карактеристикама испитиване популације као и дизајном студије. У нашој студији код болесника са STEMI ентитетом просечна вредност GRACE скорa износила је $122,7 \pm 20,8$, док је просечна вредност SYNTAX I и SYNTAX II скорa код исте групе испитаника износила редом $25,8 \pm 4,9$ и $27,5 \pm 4,9$. Статистички значајно болестици са STEMI ентитетом су имали веће вредности сва три скорa (GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II). Сличне вредности GRACE скорa на пријему нађене су и у досадашњим студијама^{123-127,179,180}

Наши болесници који су на основу вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорa сврстани у групу високог ризика за развој великих кардиоваскуларних MACE исхода су их значајно чешће и имали. Међу скоровима, SYNTAX II скор се показао као најбољи предиктор MACE исхода и његове раније појаве током једногодишњег праћења. Наша студија није једина којом се дошло до оваквих резултата. Супериорност SYNTAX II скорa као независног предиктора морталитета након једне године праћења болесника лечених због акутног коронарног синдрома, и боља дискриминација ризика у поређењу са конвенционалним анатомским SYNTAX I и GRACE скором је доказана у претходним студијама.^{41, 181} У студији Obeid и сарадника SYNTAX II скор је показао бољу прогностичку вредност морталитета и осталих MACE исхода код болесника са

AMI након PCI у односу на SYNTAX I скор.¹⁸¹ С друге стране, предиктивна моћ SYNTAX I скорa на једногодишњи MACE исход је доказана у групи болесника са тросудовном болешћу подвргнутих перкутаној коронарној интервенцији и имплантирању стентова.¹⁸¹ Многа клиничка истраживања предикторне моћи SYNTAX I и SYNTAX II скорa у процени тежине и сложености атеросклеротске болести коронарних артерија су показале да је високи скор значајно повезан са бројем и комплексношћу лезија коронарних артерија код АИМ.^{138,139} Студија Morice и сарадника је показала да SYNTAX скорови представљају важан предиктор код болесника са болешћу главног стабла леве коронарне артерије, и да су након PCI високи SYNTAX скорови предиктори лошије прогнозе.¹³⁸ Управо је додавање клиничких карактеристика SYNTAX I скору био обећавајући корак у побољшању стратификације ризика преквалификавањем болесника у прецизније категорије ризика. До сада је SYNTAX II скор валидиран код болесника са болешћу главног стабла леве коронарне артерије и вишесудовном болести, водећи прецизнијој стратификацији болесника у ризичне категорије у односу на SYNTAX I скор.^{137, 183} Овакав резултат се може објаснити значајном предикцијом вишесудовне болести коронарних артерија за појаву MACE исхода чија се прецизна процена приписије управо овом скору. Веома је значајно да SYNTAX II скор има јаку предикторну моћ и за групу болесника са АИМ који имају интермедијарни резултат скорa јер ова група нема изражену тежину промена на коронарним артеријама, а имају упркос томе велики ризик за развој MACE исхода.. То су болесници са вишеструким факторима ризика код којих примена секундарне превенције након PCI може имати вишеструку корист.

Иако није потврђено у резултатима наше студије, претходне студије указују да улога GRACE скорa у предвиђању високо ризичне коронарне анатомије код болесника са инфарктом миокарда није занемарљива.^{177, 178, 184} Авси и сарадници показали су повезаност између високо ризичне коронарне анатомије и GRACE скорa.¹⁸⁴ У њиховој студији, болесници са високо ризичном коронарном анатомијом, односно високим SYNTAX I скором (≥ 33) имали су виши и GRACE скор.¹⁸⁴ Наиме, добру предиктивну моћ GRACE скор је показао и у предикцији сложености исхемијске болести срца, односно већег обима и тежине коронарне болести.^{177, 185} У студији која је изучавала исходе који су настали након свих облика акутног коронарног синдрома на великом

узорку болесника, GRACE скор је био добар предиктор интрахоспиталног морталитета независно од SYNTAX I скорa.¹⁸⁶ С друге стране, студија код NSTEMI болесника, без претходне *bypass* хирургије је показала да иако је клинички GRACE скор био у значајној позитивној корелацији са ангиографским SYNTAX I скором, није био доказан предиктивни значај GRACE скорa на тежину и екстензивност коронарне артеријске болести.¹⁸⁵ У другој студији у којој је уочена позитивна корелација TIMI и GRACE скорa са SYNTAX I скором, такође је уочено да је GRACE скор добар предиктор умерене коронарне обструкције, са сензитивношћу од 57% и специфичношћу од 61,8%, али не и тешке и екстензивне коронарне лезије.¹⁸¹ Наиме студије указују да је GRACE скор инсуфицијентан у предикцији ангиографских резултата, *left main* стеноза, као и мултиваскуларне обструктивне артеријске болести.^{187,188} У једној од студија је уочено да је једини предиктор SYNTAX I скорa ≥ 32 била ејекциона фракција (EF) која није интегративни део GRACE скорa.¹⁸⁸

Резултати неше студије потврђују могућност синергијске употребе клиничких и ангиографских ризик скорова доказујући значајну позитивну корелацију између GRACE скорa са SYNTAX I и SYNTAX II скором. Код наших болесника утврђена је значајна повезаност високих вредности GRACE скорa са високим вредностима SYNTAX I и SYNTAX II скорова. Исто тако, утврђено је да статистички значајно GRACE скор коректно класификује болеснике у ризичне групе, тачније, у поређењу са SYNTAX I тачно класификује 70,2%, односно у поређењу са SYNTAX II њих 54,3%. Исти резултат је добијен и за болеснике са средњим ризиком за развој нежељених исхода процењеним према вредностима сва три скорa. Када је у питању процена високог ризика, болесници који су GRACE скором сврстани у групу високог ризика су статистички значајно у већем проценту сврстани у исту групу и према вредностима SYNTAX II (62,3%) скорa, док су према вредностима SYNTAX I скорa статистички значајно у већем проценту означени као болесници умереног ризика (65,2%).

Линеарном регресијом у нашој студији утврђено је да је GRACE скор значајан предиктор SYNTAX I и SYNTAX II скорова, а такође је утврђена статистички значајна позитивна корелација између испитиваних скорова. Сви модели су показали статистичку значајност ($p = 0,001$) у испитивању предикције SYNTAX I и SYNTAX II скорова. Такође, код наших болесника, у регресионој анализи GRACE скорa као

предиктора SYNTAX I скорa уочено је да је виши GRACE скор значајан предиктор виших вредности SYNTAX I скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда леченог перкутаном коронарном интервенцијом и болесника са STEMI ентитетом инфаркта миокарда, док то није случај у групи болесника са NSTEMI ентитетом инфаркта миокарда. Такође, утврђено је да је SYNTAX I скор значајан предиктор исхода како у целом узорку, тако и код болесника са NSTEMI и STEMI инфарктом миокарда, и то већи број оболелих коронарних артерија и присуство периферне артеријске болести. Додатно, као значајни предиктор виших вредности SYNTAX I скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда леченог перкутаном коронарном интервенцијом било је дуже време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције. Када је у питању предикција SYNTAX II скорa у нашем узорку уочено је да је виши GRACE скор значајан предиктор виших вредности SYNTAX II скорa у целом узорку болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених PCI, као и код болесника са оба ентитета инфаркта миокарда (NSTEMI и STEMI). Поред GRACE скорa значајни предиктори SYNTAX II скорa у сва три модела били су и већи број оболелих коронарних артерија, присуство периферне артеријске болести и ниже вредности LVEF %. Додатно, као значајан предиктор виших вредности SYNTAX II скорa код свих болесника са дијагнозом инфаркта миокарда лечених PCI било је дуже време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције, док су код болесника са NSTEMI ентитетом инфаркта миокарда значајни предиктори вишег SYNTAX II скорa биле ниже вредности тропонина и гликемије, и више вредности HbA1c.

Резултати студије Viana и сарадника показали су да су високе вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорова у корелацији са старијим животним добом, женским полом, Killip класом III-IV, STEMI, хипертензијом, дијабетесом мелитусом и кардиоваскуларним болестима.¹⁸³ Значајна корелација односа неутрофила и лимфоцита нађена је код AMI са GRACE¹⁸⁹, као и са SYNTAX I и SYNTAX II скором.¹⁹⁰ Такође, GRACE скор је значајан предиктор депресије LVEF % код болесника са AMI који су лечени PCI.¹⁹¹ Код болесника са AMI и претходном срчаном инсуфицијенцијом нижа вредност LVEF% удружена је са високим вредностима SYNTAX I и II скорa.¹⁹² Студија Obeid и сарадника која је испитивала прогностичку валидност SYNTAX II скорa код АИМ установила је значајну повезаност ниже LVEF %, периферне васкуларне болести,

хроничне опструктивне болести плућа, болести главног стабла леве коронарне артерије, високог нивоа креатинина и старости са овим скором у предикцији нежељених кардиоваскуларних догађаја.¹⁸¹

Перзистентност тешке дисфункције леве коморе после АМІ има важне прогностичке импликације и повезана је са повећаним морбидитетом и морталитетом од тешких облика срчаног попуштања и изненадне срчане смрти. У нашој студији код STEMI болесника значајно су ниже вредности LVEF у односу на болеснике са NSTEMI ($41,9 \pm 9,2$ vs $48,2 \pm 8,4$; $p = 0.001$). У REFINЕ студији, болесници без опоравка LVEF имали су 5,8 пута већи ризик од изненадног срчаног застоја и 3,9 пута већи ризик од смрти, независно од реваскуларизације, иницијалне LVEF и медикаменте терапије у поређењу са болесницима који су се опоравили.¹⁹³ Souza са ауторима је у својој студији показао да је LVEF (процењена ехокардиографским прегледом на пријему) једна од независних варијабли која је у сигнификантној вези са појавом срчане слабости током болничког лечења код болесника са првим STEMI и $LVEF < 0.45$.¹⁹⁴

Резултати наше студије имају клиничке импликације јер је показано да је GRACE скор добар предиктор SYNTAX I и II скорова, и самим тим добар предиктор сложености и тежине болести коронарних артерија, па се на овај начин могу издвојити болесници који имају користи од ране инвазивне стратегије већ при пријему и то само на основу вредности GRACE скорa. Предвиђање високо ризичне коронарне анатомије пре коронарне ангиографије је од великог значаја јер је са утицајем на модалитет лечења. Додатно, сублимацијом клиничког GRACE скорa и ангиографског SYNTAX I скорa истраживачи су добили јединствени скор SYNTAX II са бољом предикцијом MACE исхода и интрахоспиталне смртности од самог ангиографског. Синергијском употребом клиничких и ангиографских ризик скорова у клиничкој пракси код болесника који су прележали АМІ и подвргнути PCI добија се снажан клинички стратификациони алат који може да предвиди појаву главних нежељених кардиоваскуларних догађаја прецизније него примена ових скорова појединачно, а у циљу избора најбоље терапијске стратегије и побољшања прогнозе и исхода АМІ.

Наиме, просечна вредност GRACE скорa код наших болесника са две, три или више оболеле коронарне артерије је била значајно већа. Очекивано, статистички значајно и код наших болесника код оклузије већег броја коронарних артерија

израчунате су и веће просечне вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорова. Актуелне смернице препоручују примену скорa SYNTAX I за идентификацију потенцијалних кандидата за операцију међу болесницима са ACS, нарочито међу онима са NSTEMI.⁹⁸
¹⁸¹ Према садашњим европским смерницама SYNTAX I скор ≥ 33 показује изузетно сложену коронарну артеријску болест која захтева примену хируршке реваскуларизације (класа IA).^{98, 181} Првобитно је SYNTAX I скор уведен за предвиђање клиничких исхода код стабилних болесника са болешћу три коронарне артерије и/или са променама на главном стаблу леве коронарне артерије који су подвргнути PCI, односно аортокоронарном премошћавању.¹³⁷ Касније је овај скор примењен на различитим популацијама болесника са различитим клиничким модалитетима, укључујући и оне са ACS који су подвргнути примарној PCI.¹⁹⁵

У нашем истраживању највећи проценат болесника са болешћу две коронарне артерије имао је сва три скорa у вредности која указује на умерени ризик од нежељеног исхода болести. Болесници који су имали три или више оболеле коронарне артерије су имали GRACE и SYNTAX I скор који указује на умерени или високи ризик од нежељеног исхода, и SYNTAX II скор који указује на високи ризик од нежељеног исхода. Сличне резултате су показале и скорашње студије. Студија Сакар и сарадника спроведена код болесника са NSTEMI инфарктом миокарда показала је да су нормалне коронарне артерије и некритична болест коронарних артерија знатно чешћи налаз код болесника из групе са нискоризичним GRACE скором, а вишесудовна болест или болест главног стабла леве коронарне артерије су чешће дефинисани код болесника у групи са високим ризиком процењеним GRACE скором.¹⁸⁸ Конкретно, болесници са ниским ризиком чешће ће имати нормалне коронарне артерије или некритичну коронарну болест, док ће болесници са средњим и високим ризиком чешће имати вишесудовну болест (> 2 суда или болест главног стабла леве коронарне артерије) што указује да и GRACE скор има предикторну моћ у одређивању степена тежине промена на коронарним крвним судовима.¹⁸⁸ Преваленција вишесудовне болести у описаној студији била је 28% у групи са ниским ризиком GRACE скорa, 30% у групи са средњим ризиком и 42% у групи са високим ризиком,¹⁸⁸ са утврђеном статистичком разликом између група са високим и ниским ризиком ($p < 0,01$).

Студије код болесника са STEMI инфарктом миокарда показале су значајну асоцијацију високог GRACE скорa са тежином атеросклеротских промена на коронарним артеријама.^{196, 197} Студија Chotechuang и сарадника указала је да високи GRACE скор указује на већу преваленцу вишесудовне и комплексне болести коронарних артерија у групи болесника са STEMI инфарктом миокарда.¹⁹⁶ У складу са резултатима наше студије, где је ROC анализом утврђена сензитивност GRACE скорa од 70,5% у предикцији вишесудовне болести, су и резултати студије Bekler и сарадника који су израчунали сензитивност GRACE скорa од око 65% у предикцији тежине обољења коронарних артерија.¹⁹⁷ Тиме је утврђено да је GRACE скор добар предиктор тежине болести коронарних артерија.

У нашој студији је уочено да предикцију ризика за развој MACE исхода можемо вршити употребом SYNTAX I и SYNTAX II скорова, али су битни предиктори MACE исхода и старије животно доба, артеријска хипертензија, већи број оболелих коронарних артерија и дужа хоспитализација.

У различитим студијама нађени су различити фактори ризика за појаву MACE исхода код болесника са AMI након PCI.^{113, 114} Студија EPICOR идентификовала је 12 високо значајних независних предиктора MACE исхода (по редоследу предиктивне снаге): старост, нижа ејекциона фракција леве коморе, лошији квалитет живота, повишен серумски креатинин, болничке срчане компликације, хронична опструктивна болест плућа, повишена глукоза у крви, мушки пол, изостанак PCI/CABG након NSTEMI, низак хемоглобин, болести периферних артерија, терапија диуретицима.¹¹⁴ Schmucker и сарадници су утврдили да су предиктори једногодишњег морталитета и MACE код болесника из Бременског регистра AMI управо: старост > 65 година (21% vs. 6%), дијабетес (16% vs 10%), акутна ренална слабост (49% vs 7%), стеноза главног стабла леве коронарне артерије (25% vs 11%), бубрежна слабост (30% vs. 9%), непушачи (16% vs. 8%), женски пол (17% vs. 11%) и индекс телесне масе (BMI) <30 кг/м² (13% vs. 10%).¹¹³ Такође, ниже вредности тропонина и LVEF %, а више вредности CRP-а, гликемије, леукоцита, неутрофил/лимфоцит односа уочене су статистички значајно чешће код болесника са великим кардиоваскуларним MACE исходима у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне MACE исходе. У EPICOR студији показано је да су MACE исходи значајније чешћи код

болесника са NSTEMI него са STEMI.¹¹⁴ Такође, уочено је да се током праћења у периоду од 10 година након првог STEMI инфаркта учесталост MACE догађаја повећава.¹⁷⁶

Према извештају *American Heart Association* просечне године живота за први инфаркт миокарда за мушкарце су 65.1, а за жене 70,3 година.¹⁹⁸ Слични резултати су добијени и у студијама спроведеним у Италији¹⁹⁹, САД²⁰⁰ и у Србији²⁰¹. Просечно ниже године живота за први инфаркт миокарда забележене су у Азији: Иран (58,8 за мушкарце и 64,1 за жене),²⁰⁰ и у Индији, Бангладешу, Непалу и Шри Ланки и то просечно за жене 58.6 ± 11.6 и за мушкарце 53.0 ± 11.2 .²⁰² Старосна доб представља независни фактор ризика за појаву MACE исхода након АИМ што је установљено у многобројним студијама^{110-112, 114, 203} У финској опсервационој студији установљено је да се инциденција MACE исхода повећава за 5% са старосну у периоду од 90 дана након инфаркта миокарда, тако је у првој године праћења остала <10% код најмлађих болесника, а повећала се на 25% код најстаријих болесника.²⁰³ Утицај година старости на развој MACE исхода повезан је са узрапредовалом атеросклерозом, микроваскуларним променама, као и дужим трајањем бројних коморбидитета код старијих особа што отежава опоравак болесника са АМІ подвргнутим PCI.

Хипертензија се у групи наших болесника показала као независни предиктор MACE исхода. У нашој студији особе са STEMI инфарктом миокарда су имале статистички значајно више придружених хроничних болести, укључујући и хипертензију, што је у складу са подацима о преваленцији хипертензије у општој популацији која износи око 30 - 50%.^{204, 205, 206} Коморбидитети су важан независни предиктор обољевања од АМІ и лоших исхода након њега.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Клиничке студије показују да особе са АМІ и мултиплим хроничним обољењима захтевају веће ангажовање здравствене заштите због веће склоности за развој нежељених кардиоваскуларних исхода.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Највећи ризик од леталног исхода током акутне хоспитализације и развоја клинички значајних компликације имали су болесници са три или више кардијалних и једним или више некардијалних стања.²¹⁰ Уочено је да је ризик од леталног исхода током хоспитализације код особа са три или више хроничних стања двоструко већи у поређењу са онима који немају коморбидна стања.¹² Иначе, у стручној литератури и клиничким студијама хипертензија се наводи као најчешћи независни

предиктор кардиоваскуларних болести и АМІ.^{209, 205} Према националном регистру САД код хоспитализованих болесника са АМІ у 2016. години заступљеност хипертензије износила је 54%.²¹¹ Chen и сарадници су код хоспитализованих болесника са АМІ старости изнад 65 година пронашли преваленцију хипертензије од 75%.²¹² У националном регистру Србије наводи се да је преваленција хипертензије у популацији са исхемијском болести срца 73,4%.¹⁶⁷ Повишен крвни притисак је добро утврђен фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести, а према недавној метаанализи снижење крвног притиска за 13,6 mmHg током 4,9 година резултирало је смањењем ризика од можданог удара за 38% и ризика од инфаркта миокарда за 16%.²¹³ Велике циркадијалне варијације систолног крвног притиска (СКП) или пад систолног притиска у току ноћи су повезани са већим ризиком од кардиоваскуларних догађаја.²¹⁴ Посебно се сугерише да јутарњи скок СКП има узрочно-последичну везу са појавом акутног инфаркта миокарда. Стога би развој терапијског режима за минимизирање варијабилности циркадијалног СКП или за смањење јутарњег пораста могао бити користан за даље смањење кардиоваскуларног ризика.

Занимљиво, учесталост дијабетес мелитуса у нашој студији је била изузетно ниска и износила је 0,75% и он није био предиктор МАСЕ исхода у нашој студији. Диабетични болесници у нашој студији су највећим делом припадали групи са истовремено присутним више фактора ризика, што и није издвојило дијабетес мелитус као предиктор једногодишњег МАСЕ исхода. Иначе, дијабетес мелитус је изузетно значајан предиктор обољевања од АМІ и удружен је са повећаном инциденцом МАСЕ исхода након АМІ.^{205, 206} Предикторна моћ дијабетес мелитуса за развој АМІ доказана је у бројним студијама у којима је установљена већа учесталост овог коморбидитета од 10%²⁰⁶ до 27%²⁰⁴⁻²⁰⁶. Дијабетес мелитус, а нарочито тип 2, према *Copenhagen City Heart Study* три пута повећава релативни ризик од АМІ и шлога, а двоструко повећава морталитет од кардиоваскуларних болести.²¹⁵ Такође, дијабетес тип 2 је често удружен са другим коморбидитетима, а посебно са хипертензијом, тако да удруженим деловањем повећава ризик настанка АМІ.²¹⁵ Популација болесника са дијабетес мелитусом тип 2 има већи ризик од кардиоваскуларних болести и показује лошије исходе од опште популације.^{204-206, 215} Могући разлози могу бити дисфункција ендотела и система коагулације уз погоршање инфламације која је узрокована лошом

гликемијском контролом.²¹⁶ Контролни статус гликемије је у значајној корелацији са прогнозом АМІ и у недијабетичној популацији, што се може приписати оштећењу васкуларних структура узрокованом лошим гликемијским статусом, које се може јавити пре почетка дијабетес мелитуса. Недавна студија међу болесницима недијабетичара са АМІ је показала да је само HbA1c (али не и гликемија) повезана са појавом МАСЕ, што није уочено у нашој студији.²¹⁷ Ово се објашњава чињеницом да је HbA1c постојани биомаркер за који је мање вероватно да ће бити поремећен исхраном у тренутку пријема као што може бити ниво глукозе у крви. Неколико студија је известило да повишена гликемија указује на акутну фазу болести, док HbA1c представља дугорочне метаболичке поремећаје.²¹⁸ Код болесника без дијабетеса, нивои глукозе на пријему су повезани са акутном и краткорочном прогнозом АМІ и тридесетодневним морталитетом, у поређењу са HbA1c.²¹⁸ Међутим, након приближно три године праћења само је HbA1c дефинисан као предиктор морталитета код болесника са АМІ.²¹⁸ Лоша контрола гликемије код дијабетичара је повезана са лошијим исходима након АМІ, али није дефинисано да ли строга контрола гликемије током АМІ у индексној хоспитализације побољшава исходе. Три студије, ADVANCE²¹⁹, ACCORD²²⁰ и VADT²²¹ показале су позитиван ефекат интензивног смањења гликемије након АМІ на појаву нежељених кардиоваскуларних догађаја. С друге стране, студија UKPDS није показала значајно смањење макроваскуларних догађаја током интензивног лечења хипергликемије, истовремено указујући на користи од интензивне стратегије за контролу нивоа глукозе у крви 10 година након завршетка третмана.²²²

Слично дијабетесу, историја бубрежне инсуфицијенције или повећане вредности креатинина нису у нашој студији показале повезаност са МАСЕ исходом. Претходне студије су супротно нашој студији, показале да су историја бубрежне инсуфицијенције или повећане вредности креатинина при пријему повезани са лошим исходима код болесника са АСS. Према подацима Глобалног регистара акутних коронарних догађаја (GRACE) нивои креатинина у серуму при пријему сматрају се најважниим маркерима интрахоспиталног морталитета код болесника са АСS.¹⁴² Иако бубрежна инсуфицијенција у великој мери повећава ризик од коронарне болести, није било довољно студија о утицају благог оштећења бубрега на преживљавање код болесника са АИМ. Међутим, мање тешка бубрежна дисфункција, дефинисана смањењем клиренса

креатинина или брзином гломеруларне филтрације, без обзира на основни узрок, такође може довести до значајног повећања смртности након акутног коронарног синдрома. Резултати студије Сакар и сарадника су показали да је једногодишњи морталитет значајно већи у групама са вишим нивоом креатинина у серуму.²²³ Повећање нивоа креатинина у серуму повезано је са нежељеним исходима, укључујући повећани ризик од болничке смртности код болесника са АМИ који су подвргнути примарној перкутаној коронарној интервенцији.²²⁴ Сматра се неопходним усвајање интервенција које могу да смање пораст креатинина чиме би се побољшао исход лечења болесника са АМИ.²²⁵

Као што је претходно наведено, одређене клиничке карактеристике су такође биле значајан предиктор МАСЕ исхода код наших болесника. Анализом клиничких карактеристика болесника установљено је да су особе са већим бројем оболелих коронарних артерија и дужа хоспитализација били значајни предиктори МАСЕ исхода.

Ангиографски предиктори се односе на број захваћених крвних судова, локализацију главне лезије и друге анатомске карактеристике коронарних артерија. Вишесудовна болест представља постојање стенозе $\geq 50\%$ у најмање две коронарне артерије. У нашој студији је утврђено да је 29.5% болесника имало две оболеле коронарне артерије, 27,3% три или више оболелих артерија и утврђена је статистичка значајност више оболелих коронарних артерија са STEMI инфарктом миокарда. Вишесудовна болест коронарних артерија је често дијагностикована код оболелих у САД и епидемиолошки подаци показују да око 40% до 50% болесника са STEMI има овај ангиографски налаз.²²⁶ Значајни атеросклеротски плакови на више коронарних артерија значајно погоршавају ток и прогнозу АМИ. Учесталост вишесудовне болести код болесника са АМИ у другим студијама показује варијабилне вредности. У данској студији која је испитивала утицај тежине коронарне атеросклеротске болести на једногодишње нежељене исходе АМИ нађена је преваленција вишесудовне болести код 41% болесника.²²⁷ Слична студија праћења болесника са ACS забележила је присуство вишесудовне болести код 38% испитаника.²²⁸ Подаци клиничких истраживања су различити, пријављујући код болесника са STEMI инфарктом заступљеност вишесудовне болести у распону од 41 до 67% ,^{229,230} док поједине клиничке студије показују високу учесталост вишесудовне болести код NSTEMI болесника и то у распону између 40% и 70%.^{231,232} Присуство вишесудовне болести значајно повећава

ризик од настанка МАСЕ исхода. Ранија клиничка истраживања указују да је вишесудовна болест код болесника са АМІ који су примали тромболизу већи предиктор интрахоспиталног морталитета од ејекционе фракције леве коморе, ТИМИ протока или старости.²³³ Савремене студије су показале да је вишесудивна болест коронарних артерија, а посебно болест три коронарне артерије, повезана са већом преваленцијом поновљених АМІ, исхемијског можданог удара и кардиоваскуларне смрти у првој години након АМІ.²³⁴ У данском регистру који обухвата 55.747 болесника са акутним инфарктом миокарда, кључни предиктори нежељених догађаја током једногодишњег и четворогодишњег праћења били су већи број коронарних крвних судова са озбиљним лезијама у проксималном сегменту и захваћеност главног стабла леве коронарне артерије.²²⁷ Лоши исходи су такође присутни и у популацији са NSTEMI инфарктом миокарда. Мултицентрична рандомизована студија АСUITY установила је да код болесника који имају NSTEMI и који нису у потпуности реваскуларизовани, постоји већа стопа инфаркта миокарда и реваскуларизације изазване исхемијом након прве године болести.¹⁰³ У опсервационој студији популације болесника са NSTEMI и вишесудовном болешћу, уочено је да они који су примали медикаментозну терапију су имали већу инциденцу морталитета и нефаталног инфаркта миокарда током две године праћења за разлику од оних који су лечени PCI или бајпасом коронарних артерија.²³⁵ Ове студије сугеришу да степен и начин реваскуларизације може да утиче на прогнозу АИМ што је значајна тема даљих истраживања.

Једна студија утврдила је да је степен ангиографских промена предиктор морталитета код болесника са АИМ и кардиогеним шоком (STEMI или NSTEMI) након PCI,¹²⁵ и да ће PCI „culprit“ лезије, уз примену поступне реваскуларизације „non-culprit“ лезија, резултирати бољим клиничким исходима од непосредних вишесудовних PCI међу болесницима који имају вишесудовну болест коронарних артерија и АИМ са кардиогеним шоком. Сходно томе алгоритми лечења АИМ постају сложенији у присуству вишесудовне коронарне болести. Примарна перкутана коронарна интервенција је стандард лечења болесника са STEMI уз спровођење два начина приступа PCI: вишесудовна (потпуна), и реваскуларизација само крвног суда са „culprit“ лезијом. Код око 30% болесника током индексне ангиографије запажају се значајне стенозе у једној или више неинфарктних артерија,²³⁶ што с обзиром на

различита искуства, оставља отворено питање да ли у таквим ситуацијама треба предузети потпуну реваскуларизацију или одложenu потпуну реваскуларизацију.²³⁶ И даље постоји несигурност у погледу оптималног лечења, али треба узети у обзир резултате недавно спроведене PRAMI студије, која је показала корист од потпуне реваскуларизације током поступка индексирања.²³⁷ Показало се да је нереваскуларизована вишесудовна болест код АИМ повезана са већом учесталошћу понављајуће исхемије и смрти након једне године у поређењу са болесницима са једносудовном болешћу.²³⁴ Иако опције лечења процењене код STEMI популације показују супериорност вишеструке перкутане коронарне интервенције, постоји недостатак доказа у приступу код NSTEMI болесника који би пружили већу сигурност. Користи коронарног стентирања (на супрот балонске ангиопластике и само тромбектомије) у време примарне PCI, углавном су довели до побољшања стабилне коронарне болести и квалитета живота, јер се у клиничкој пракси показало да стентирање смањује потребу за накнадном реваскуларизацијом, али без утицаја на смањење смртности.²³⁸ Од ере балонске ангиопластике, стентови су показали да су у основи сигурни и ефикасни у лечењу тешке болести коронарних артерија на пољу интервентне кардиологије. Употреба стента који садрже лекове (*drug eluting stent*, DES) смањује рестенозу у стенту и потребу за новим поступцима реваскуларизације у поређењу са конвенционалним стентовима од голог метала (*bare metal stent*, BMS).⁹¹ Код болесника са вишесудовном болешћу и АИМ потребно је да се за само једну лезију имплантирају по 2 стента.²³⁹

У свакодневној пракси PCI, број болесника са вишесудовним или мултиплим лезијама које захтевају имплантацију више стентова се последњих деценија повећава. Тренутно је мало студија које се баве утицајем броја стентова на учесталост нежељених исхода након АМИ. Студија Vin и сарадника је показала да број стентова није предиктор МАСЕ-а и морталитета, али је зато независни предиктор поновне PCI.²³⁹ У нашој студији имплантација једног стента била је заступљена код 36,5% болесника, док је два или више стентова имплантирано код 63,5% испитаника. Више стентова је уграђено код болесника са STEMI инфарктом миокарда и утврђена је статистички значајна разлика у односу на број стентова имплантираних NSTEMI болесницима. Сличне резултате су добили Кукреја и сарадници код болесника са ACS.²⁴⁰ Многе клиничке

студије рађене у протеклим деценијама повезују број стентова по лезији са појавом ране тромбозе стента (до 30 дана) након PCI код болесника са AMI.²⁴¹ Осим овог фактора, на учесталост тромбозе стента утичу и дизајн стента, материјал, дужина стента и друге карактеристике стента. Шведски регистар коронарне ангиографије и ангиопластике известио је о 2,5 пута повећаном ризику од тромбозе стента код болесника са STEMI у односу на NSTEMI болеснике,²⁴² као и да стопа инциденције раних тромбоза стента варира од 0,5 до 2,0%.

Предиктор MACE исхода у нашој студији је и дужина хоспитализације. Болесници са STEMI инфарктом су значајно дуже били хоспитализовани услед потреба лечења ($8,0 \pm 2,4$) у поређењу са NSTEMI болесницима ($7,5 \pm 2,0$). У кохортној студији ACTION 16,8% болесника са АИМ је имало продужену хоспитализацију (≥ 7 дана), а 7,8% је отпуштено на рехабилитацију или кућно лечење.²⁴³ У кинеској студији медијана дужине хоспитализације је била већа него код наших испитаника и износила је 9.2 до 18.1 дан.²⁴⁴ Дужина хоспитализације након АИМ годинама се значајно смањивала. Седамдесетих година просечна дужина хоспитализације након инфаркта миокарда била је око 2-3 недеље.²⁴⁵ Неколико алата је дизајнирано за процену ризика болесника хоспитализованих због акутног инфаркта миокарда, а један од њих који се препоручује према важећим ESC смерницама за лечење болесника са инфарктом миокарда са елевацијом СТ сегмента садржан је у критеријумима РАМИ II.²⁴⁶ Смернице препоручују разматрање отпуста из болнице у року од 48–72 сата код болесника са ниским ризиком. Краћи боравак у болници повезан је са мањим ризиком од болничких инфекција, бржим повратком у редован живот болесника и повољнијим односом трошкова и користи.

Занимљиво је да остале социодемографске карактеристике наших болесника, као и већина клиничких и лабораторијских параметра нису били повезани са појавом MACE исхода, али су зато већи број оболелих коронарних артерија, присуство периферне артеријске болести, дуже време од почетка бола до интервенције, нижа LVEF %, виши HbA1c, ниже вредности тропонина и гликемије били значајни предиктори већих вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорова код болесника са дијагнозом оба ентитета инфаркта миокарда.

Полна дистрибуција у нашој студији показује да је АИМ двоструко више заступљен код мушког пола, при чему пол није био значајан предиктор МАСЕ исхода као ни већих вредности скорова ризика. У досадашњим студијама забележена је 2.5 пута већа преваленција оболевања код мушкараца у односу на жене.¹⁰ Уочен је значајан раст инциденције АМІ у периоду од 1978. до 2012. године за оба пола у свим старосним категоријама.²⁴⁷ Прецизније, запажен је пораст инциденце АИМ код мушкараца млађих од 50 година, и жена старијих од 60 година, као и код оба пола у старосној категорији преко 90 година.²⁴⁷ Millett и сарадници су код болесника са АМІ утврдили да је инциденција АМІ код жена 7,37, а код мушкараца 24.35.²⁴⁸ У групи STEMІ инфаркта миокарда забележена је двоструко мања преваленција оболевања код жена него код мушкараца (36:64%).²⁴⁹ Такође, АСС/АНА смернице за лечење STEMІ инфаркта указују на преваленцију овог ентитета од око 30% код жена.⁷⁸ У Србији у 2017. години према националном регистру 62% мушкараца и 38% жена је било хоспитализовано због АИМ у јединицама интензивне неге.¹⁶⁷ Сличне резултате је показала студија Мирковића из 2019,¹⁷¹ као и истраживање Вулина из 2015. године у коме је запажено да мушкарци имају три пута већу преваленцију АИМ од жена.¹⁷² Учесталија појава првог АИМ код мушкараца повезана је са њиховом већом изложеношћу мултипним факторима ризика, али и због протективног утицаја естрогена на процес атеросклерозе.

Када је у питању место становања уочено је да се оба облика инфаркта миокарда (STEMІ и NSTEMІ) чешће јављају код урбане популације што се може објаснити постојањем нездравих животних навика и деловањем више фактора ризика у урбаним срединама.^{250, 251} Сходно томе више од трећине са дијагнозом првог АМІ су пушачи.²⁰⁶ Тако је у групи пушача учесталост оболевања од STEMІ инфаркта скоро два пута већа у односу на NSTEMІ инфаркт миокарда.^{250, 251} У Србији је према националном регистру за 2017. годину забележено да је 35.3% оболелих од ACS упражњавало навику конзумирања дувана.¹⁶⁷

Наследни фактор и позитивна породична анамнеза представљају значајан независни фактор ризика АИМ и епидемиолошки подаци показују да је њихова инциденција на глобалном нивоу 40-50% ACS.¹⁵ Национални регистар Србије за 2017. годину показује да је појава хередитета забележена код 52,9% оболелих од ACS.¹⁶⁷

Међутим, у интерпретацији овог резултата наше студије не сме се игнорисати непоузданост у прикупљању овог податка

Дуже време од почетка бола до интервенције је био значајан предиктор већих вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорова у нашим резултатима. Студија Liu и сарадника је праћењем болесника са АИМ након PCI установила да је бол у грудима био чешће присутан код болесника са STEMI, али разлика није достигла статистичку значајност.²⁵² У нашој студији просечно време од почетка бола до перкутане коронарне интервенције (тотално исхемијско време) је код болесника са NSTEMI било $126,6 \pm 37,4$ минута, а код STEMI болесника $130,0 \pm 37,0$ минута. Тотално исхемијско време је неопходан индикатор за извођење примарне PCI. Новија клиничка истраживања су утврдила да се интрахоспитални морталитет повећава уколико је „door to balloon“ време дуже од 120 минута. То је време од запохињања коронарног догађаја до отварања инфарктнеартерије. У студији Henderson и сарадника добијени су слични резултати као и у нашој студији, односно да је време од појаве симптома до PCI-а износило у просеку 133 минута код STEMI болесника.²⁵³ С друге стране, у студији Lee и сарадника уочено је краће време, односно да је време од појаве симптома до „врата“ износило око 60-90 минута, док се тотално исхемијско време кретало у распону од 120-180 минута.²⁵⁴ Неколико резултата из претходних студија је указало на важност укупног исхемијског времена и његову корелацију са укупном краткорочном и дугорочном кардиоваскуларном прогнозом од тренутка појаве симптома, до првог медицинског контакта и интервенције (*First Medical Contact – FMC*).²⁵⁵ Дуже трајање прекида крвотока било је директно повезано са степеном трансмуралне некрозе миокарда у експериментима на псима,²⁵⁶ када је запажено да је проценат трансмуралне некрозе порастао са 38% у трајању од 40 минута на 85% у трајању од 24 сата. Стога се може закључити да корист од реперфузије значајно зависи од исхемијског времена. Слични резултати су забележени приликом процене кардиоваскуларних исхода код болесника са STEMI који примају фибринолизу. Током праћења у периоду од месец дана запажено је спасавање 15 живота на сваких 1.000 болесника са сваким сатом ранијег администрирања фибринолитика.²⁵⁷ Наиме, уочено је да рана фибринолиза постигнута унутар једног сата од појаве симптома, резултира са 65 смртних случајева мање на сваких 1.000 болесника у поређењу са одлагањем фибринолизе.²⁵⁸ Већа између укупног

исхемијског времена и кардиоваскуларних исхода такође је проучавана код болесника са STEMI инфарктом који су подвргнути примарној PCI. Сваких 30 минута кашњења у реперфузији резултира са 7,5% повећаним морталитетом током једне године,²⁵⁵ што сугерише да укупно исхемијско време одређује и краткорочну и дугорочну прогнозу. Важност укупног исхемијског времена такође је истакнута у студијама снимања срчане магнетне резонанце (MR). Трансмурална некроза, идентификована MR-ом, била је директно повезана са трајањем исхемијског времена код болесника са STEMI инфарктом. За сваких 30 минута одлагања лечења ризик од трансмуралне некрозе се повећавао за 37%.²⁵³ Према препорукама ESC и ACC/AHA за лечење АИМ потребно је применити реперфузиону терапију до 12 сати од почетка симптома и предност има PCI у односу на фибринолизу уколико је време мање од 120 минута.^{78, 79} У новије време се препоручује да време *door to balloon* буде 90 минута, чак и 60 минута за компликованије STEMI болеснике. До које мере PCI кашњење умањује предност PCI над фибринолизом тема је бројних разматрања. Искуства су различита, тако да истраживање Miuga и сарадника указује да болесници са АИМ и PCI који имају тотално исхемијско време до 240 минута имају бољу прогнозу.²⁵⁹

Претходна клиничка истраживања потврдила су повезаност срчане фреквенце и кардиоваскуларних догађаја што није показала наша студија. Објављено је да је срчана фреквенца у мировању у корелацији са ризиком од кардиоваскуларних болести како у општој популацији тако и у популацији са ACS, срчаном инсуфицијенцијом и стабилном коронарном болести, али је и значајан предиктор MACE исхода у једногодишњем периоду након АИМ и PCI.²⁶⁰ Болесници са срчаном фреквенцом > 76/минути имају већи ризик од MACE исхода у поређењу са онима који имају срчану фреквенцу између 61 и 76 у минути.²⁶⁰ Врло мало студија говори о повезаности срчане фреквенце и MACE исхода код болесника са АИМ након PCI. Испитивање OPUS-TIMI показало је да виша срчана фреквенца повећава морталитет код болесника са ACS.²⁶¹ Новија студија Timóteo и сарадника показала је да се једногодишњи морталитет од свих узрока прогресивно повећавао са срчаном фреквенцом ≥ 80 откуцаја у минути код болесника са ACS (са и без елевације СТ сегмента).²⁶² Код наших болесника са STEMI инфарктом на пријему уочена је статистички значајно већа срчана фреквенца ($83,6 \pm 18,8$) у односу на NSTEMI болеснике ($79,6 \pm 16,3$). Слично нашим резултатима, за

болеснике са STEMI који су лечени PCI, Antoni и сарадници су показали да су болесници са срчаном фреквенцом ≥ 70 /минути имали двоструко повећан ризик од кардиоваскуларног морталитета током једногодишњег и четворогодишњег праћења у поређењу са болесницима са срчаном фреквенцом < 70 / минути.²⁶³ Убрзана срчана фреквенца може да иницира малигне вентрикуларне аритмије и у позитивној је корелацији са калцификацијом коронарних артерија.²⁶⁴ Студије су показале да исхемија миокарда изазвана коронарном болести промовише хиперкатехоламинемiju и мења равнотежу између симпатичке и парасимпатичке стимулације.²⁶⁵ Вишеструки индекси срчане фреквенце у временском и фреквенцијском домену код болесника са коронарном болести срца су значајно смањени, а функција аутономног нерва нарушава у различитом степену и дисање ових болесника, тако да тренинг дубоког дисања може олакшати симптоме хроничне болести плућа код болесника са хроничном срчаном инсуфицијенцијом.²⁶⁶ Кинеске смернице из 2018. за дијагнозу и лечење стабилне исхемијске болести срца указују да током лечења ове болести треба одржавати срчану фреквенцу на око 55–60 /мин како би се смањили метаболички захтеви миокарда и побољшала толеранција напора.²⁶⁷ Стога је контрола срчане фреквенце једна од најважнијих мера у секундарној превенцији коронарне болести.

Исто тако, срчани застој на пријему код болесника са АИМ који је удружен са високом стопом морталитета је знатно чешћи код STEMI ентитета и креће се између 5–10% у односу на NSTEMI где је учесталост мања и износи око 3%.^{268, 269} Многа клиничка истраживања су показала да је Killip класа, која указује на срчану слабост, важан предиктор обољевања од АИМ и појаве нежељених исхода након АИМ. Killip класа је уједно и варијабла GRACE скорa. Појава срчане слабости на пријему код болесника са АИМ удружена је са већом стопом морталитета и инциденцом MACE исхода, већом дужином хоспитализације и бројем рехоспитализација. Студија Taguchi и сарадника установила је учесталост Killip класе 1, 2, 3 и 4 код оболелих од АМI од 88%, 6.4%, 2.2%, и 3.4%, редом.²⁷⁰ Учесталост срчане слабости Killip класе 2 и 3 код оболелих од ACS на пријему је око 13%, и ове класе су повезане са четири пута већим ризиком од смрти током тридесетодневног праћења, односно три пута већим ризиком од смрти током шестомесечног праћења.¹¹⁶ Срчана слабост је посебно важан предиктиван фактор постинфарктног морталитета и појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја код

STEMI болесника.^{106, 111, 203} Бразилска кохортна студија је показала да је Killip класификација поуздани предиктор у процени mortalитета и код NSTEMI болесника.²⁷¹

У нашој студији није уочена повезаност лабораторијских параметара са MACE исходом. Међутим, утврђено је да су виши HbA1c, нижи тропонин и ниже вредности гликемије били значајни предиктори већих вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорова. Супротно нашим резултатима, у претходним студијама је утврђено да су виши нивои cTnI у циркулацији болесника након STEMI АИМ повезани са клиничким исходима и сматрају се предиктором главних нежељених кардиоваскуларних догађаја.^{272, 273} Новија клиничка истраживања фокусирана су на откривање високо сензитивног тропонина у крви болесника са АИМ, али и на однос концентрације тропонина након и пре PCI. Код болесника са STEMI АИМ уочено је да је максимални пик промене концентрације тропонина cTnI повезан са значајно већом тромбозом плака, потпуном оклузијом циљне лезије, ТИМИ степеном протока 0 и већом стопом mortalитета.²⁷⁴ Резултати студије EVOLVE су истакли да мерење cTnI 72 сата након rPCI снажно корелира са величином АИМ и сниженом ејекционом фракцијом леве коморе (LVEF<40%) и независно предвиђа исход првог STEMI инфаркта миокарда.²⁷⁵ Овако мерени тропонин има сензитивност 90%. Тропонин на пријему представља независни предиктор смртности хоспитализованих болесника, а било која вредност изнад референтног опсега била је повезана са повећаним mortalитетом.²⁷⁶ Болесници са највећим предвиђеним ризиком за смртност (13% предвиђених) у групи са највећим нивоом тропонина на пријему имали су већи летални исход тј. 19,5% од предвиђеног. Болесници у групама са ниским вредностима тропонина су показивали нижи mortalитет од предвиђеног на основу њиховог клиничког и демографског профила ризика.

Такође је у претходним истраживањима уочена повезаност нивоа леукоцита и односа неутрофила и лимфоцита са појавом MACE исхода код болесника са АИМ, али не и у нашој студији. Леукоцити играју кључну улогу у патофизиологији ACS, с обзиром на њихов утицај на нестабилност атеросклеротичних плакова. У почетној фази леукоцити прожимају ендотелне ћелије и активирају се када дођу до тунике интима индукујући стварање микроваскуларне инфламације чинећи плакове подложнијим руптури. Многа истраживања су показала да је леукоцитоза повезана са повећаном

стопом кардиоваскуларног морталитета и добар је прогностички маркер нежељених клиничких исхода. У студији Sabatine и сарадника утврђено је да је повишени број леукоцита релевантан фактор ризика од смрти током првих 30 дана до 6 месеци након АИМ код болесника са ACS.²⁷⁷ Такође, леукоцитоза је повезана са прогресивнијом исхемијском болести срца, као и поремећајима перфузије епикарда и миокарда.²⁷⁸ У другој студији, леукоцити > 10.000 указали су на повећан морталитет међу болесницима са АИМ.²⁷⁹ Многе проспективне студије су показале да је повећана концентрација леукоцита на пријему повезана не само са развојем погоршања микроваскуларних повреда, конгестивне срчане инсуфицијенције и шока, већ и са повишеном стопом морталитета код болесника са ACS.²⁸⁰

Комбинација параметара неутрофила и лимфоцита има бољу прогностичку вредност од сваког параметра посебно.²⁷⁹ Однос неутрофила и лимфоцита се лако одређује дељењем броја неутрофила бројем лимфоцита у диференцијалном узорку белих крвних зрнаца, и један је од најбоље процењених хематолошких биомаркера, који пружа прогностичке и дијагностичке информације у ACS. Његова улога у кардиоваскуларним болестима опсежно је проучавана у последњих неколико година.²⁷⁹ Студија Sezer и сарадника је указала да је повећани број неутрофила код болесника са АМІ предњег зида снажно и независно повезан са развојем микроваскуларне реперфузијске повреде након реканализације артерије одговорне за инфаркт.²⁸⁰ Такође, однос неутрофила и лимфоцита повезан је са напредовањем коронарне атеросклерозе, процеса који је снажан и независан предиктор будућих коронарних догађаја.²⁸¹ У метаанализи однос неутрофила и лимфоцита се показао као значајан предиктор смртности и великих кардиоваскуларних догађаја код болесника који су подвргнути ангиографији или реваскуларизацији срца.²⁸² Последњих година објављени су бројни радови о вредности односа неутрофила и лимфоцита у предвиђању краткорочног и дугорочног морталитета код болесника са STEMI²⁸³ и са NSTEMI²⁸⁴ инфарктом миокарда. Препроцедурално повишен однос неутрофила и лимфоцита такође је повезан са повећаним ризиком од значајних вентрикуларних аритмија током PCI.^{282, 284} Уочено је да код STEMI групе болесника лечених перкутаном коронарном интервенцијом однос неутрофила и лимфоцита, у корист неутрофила, има предиктивну моћ у погледу једногодишњег MACE исхода. Ови резултати истичу инфламацију као фактор ризика у

настанку васкуларних лезија.²⁸⁵ Однос неутрофила и лимфоцита, у корист неутрофила, био је повезан са лошим интрахоспиталним исходом, независно од вредности GRACE скорa.²⁸⁶

Такође и анемија при пријему, што није био случај код наших болесника, је чест налаз код болесника са акутним коронарним синдромом и примећена је код приближно 15% болесника са инфарктом миокарда, достижући 43% код старијих болесника.²⁸⁷ У нашој студији испитаници оба типа АИМ нису били анемични, али су статистички значајно нађене ниже концентрације хемоглобина код STEMI болесника. Анемија може негативно утицати на прогнозу ACS болесника различитим механизмима, смањењем садржаја кисеоника у крви која исхрањује угрожени миокард, повећањем потребе за кисеоником у миокарду уз последично повећање минутног волумена и срчане фреквенце. У многим студијама показало се да је анемија независни фактор ризика за нежељене кардиоваскуларне исходе код болесника са срчаном инсуфицијенцијом и код болесника који су подвргнути PCI, док друге студије указују да је анемија повезана са компликацијама крварења и има лошу прогнозу, продужава време хоспитализације и повећава трошкове лечења.²⁸⁷

Нашом студијом су обухваћени болесници са акутним инфарктом миокарда лечени перкутаном коронарном интервенцијом у једној од седам PCI катетеризационих лабораторија на територији града Београда. У овом Клиничко-болничком центру се лече болесници како са територије Београда тако и из других делова Србије па као такав наш узорак је репрезентативан и резултати наше студије се могу генерализовати и на остале болеснике са акутним инфарктом миокарда лечене перкутаном коронарном интервенцијом на територији наше земље. Оваквим одабиром узорка и анализом више фактора ризика омогућено је да уз контролу великог броја конфаундинг фактора издвојимо главне предикторе појаве MACE исхода током једногодишњег праћења ових болесника. Такође, анализом три главна ризик скорa за процену појаве MACE исхода током једногодишњег праћења уз контролу на главне конфаундинг факторе, дошли смо до података о граничним вредностима сва три скорa и њиховој валидности на основу којих можемо предвидети већи ризик од појаве MACE исхода током прве године након интервенције и на основу тога планирати терапијски протокол. Предност наше студије односи се на дизајн кохортне студије, по којој смо у могућности да пратимо редослед

појаве догађаја код болесника, што омогућава доношење закључака о смеру повезаности између испитиваних фактора, па можемо говорити о узрочности и поузданој предикцији МАСЕ исхода код болесника.

Ограничења наше студије односе се на могућу непрецизност података из личне анамнезе када су у питању болесници иницијално презентовани тешким општим стањем, па су неки од података добијени од чланова породице. Такође, при анализи присуства хроничних болести нисмо могли прецизно испитати утицај једног изолованог коморбидитета јер се најчешће ради о пацијентима са више хроничних болести и стања.

6. ЗАКЉУЧАК

Кардиоваскуларне болести представљају значајан узрок морбидитета и морталитета у свету.

Половину смртних исхода ових болести представља акутни инфаркт миокарда који је удружен са многобројним компликацијама и узрок је инвалидности, смањења квалитета живота болесника, повећања дужине хоспитализације и трошкова здравствене заштите. Значајан проблем представљају главни нежељени кардиоваскуларни догађаји који су повезани са многобројним факторима ризика који имају различити предиктивни потенцијал. Стратификацијом ових фактора применом ризик скорова обезбеђује се предвиђање нежељених исхода након АИМ и примене перкутане коронарне интервенције, а у циљу одабира оптималне терапијске стратегије и превенирања нежељених великих кардиоваскуларних исхода.

Новија клиничка истраживања дала су свој допринос у проучавању предиктивног значаја комбинације појединих клиничких и ангиографских скорова као што су GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорови. Нашом студијом обухваћено је 400 болесника који су имали први акутни инфаркт миокарда и били подвргнути перкутаној коронарној интервенцији. Болесници су праћени у току једногодишњег периода. Истраживање је имало за циљ да испита предиктивну моћ комбинације GRACE,

SYNTAX I и SYNTAX II скорова у предвиђању главних нежељених кардиоваскуларних догађаја. На основу резултата истраживања изведени су следећи закључци:

- Више вредности SYNTAX I и SYNTAX II скорa су биле значајни предиктори главних кардиоваскуларних (MACE) исхода у периоду једногодишњег праћења након акутног инфаркта миокарда и урађене перкутане коронарне интервенције, што није утврђено за GRACE скор. Такође, SYNTAX II скор је био значајни предиктор краћег времена до појаве MACE исхода. Овим резултатима је потврђена хипотеза да ће предложени скоринг системи, клинички и ангиографски, показати добру предиктивну моћ једногодишњег исхода дефинисаног нежељеним кардиоваскуларним догађајима (MACE) код оба клиничка ентитета акутног инфаркта миокарда (STEMI и NSTEMI).
- Највећу вредност као предиктор MACE исхода показао је SYNTAX II скор. Вредност SYNTAX II скорa од 29,3 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 88,2% и специфичношћу од 76,8%.
- Вредност SYNTAX I скорa од 27,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 86,3% и специфичношћу од 79,4%.
- Вредност GRACE скорa од 123,5 је идентификована као оптимална вредност за предвиђање појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код наших болесника са сензитивношћу од 74,5% и специфичношћу од 61,6%.
- GRACE скор представља значајан предиктор SYNTAX I и SYNTAX II скорa, односно постоји двосмерна корелација између вредности високих резултата сва три скорa.
- У регресионом моделу SYNTAX II значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода били су поред већег SYNTAX II скорa и старије животно доба.
- У регресионом моделу SYNTAX I значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних MACE исхода били су поред већег SYNTAX I скорa, старије животно доба и присуство артеријске хипертензије.

- Значајни фактори ризика за појаву великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода у GRACE регресионом моделу били су старије животно доба и дужа хоспитализација, док је протективни фактор био мањи број оболелих коронарних артерија.
- У испитиваној групи било је значајно више болесника са STEMI него са NSTEMI инфарктом миокарда чиме је доказана друга хипотеза студије,
- Болесници са NSTEMI инфарктом миокарда били су статистички значајно млађи у поређењу са оболелима од STEMI инфаркта миокарда.
- Особе са STEMI ентитетом су имале статистички значајно више придружених хроничних болести, Killip класу II, већи број оболелих коронарних артерија, већи број имплантираних стентова, дужу хоспитализацију, већу срчану фреквенцу на пријему веће вредности тропонина, гликемије, клиренса креатенина, HbA1c, леукоцита, односа неутрофила/лимфоцита и ниже вредности хемоглобина и LVEF %.
- Болесници са STEMI ентитетом имали су значајно веће вредности GRACE скорa, SYNTAX I и SYNTAX II скорa.
- Највећи проценат болесника са болешћу две коронарне артерије имао је сва три скорa у вредности која указује на умерени ризик од нежељеног исхода болести, док је највећи проценат болесника који су имали три или више оболеле коронарне артерије имао GRACE и SYNTAX I скор који су указивали на умерени до висок ризик од нежељеног исхода, као и SYNTAX II скор који је указивао на висок ризик од нежељеног исхода.
- Учесталост великих нежељених кардиоваскуларних исхода у нашем узорку је била 12,8%. Од великих кардиоваскуларних МАСЕ исхода најучесталија је била поновна ревакуларизација 39 (75,6%). Смртни исход је регистрован код 8 (15,7%) болесника а по два (3,9%) болесника су доживела поновни инфаркт миокарда и мождани удар.
- Главни предиктори повећања ризика за развој МАСЕ исхода, поред виших SYNTAX I SYNTAX II скорова били су и старија животно доб болесника, артеријска хипертензија, већи број оболелих коронарних артерија и дужа хоспитализација.

- Наши болесници са развијеним MACE исходом статистички значајно су имали више вредности GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II скорa у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне MACE исходе.
- Просечно време до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода код болесника наше студије током једногодишњег праћења износило је $334,4 \pm 4,3$ дана. Статистички значајно код болесника са STEMI ентитетом инфаркта миокарда просечно време до појаве великих кардиоваскуларних MACE исхода било је краће ($329,0 \pm 5,5$ дана) у поређењу са болесницима са NSTEMI ($346,1 \pm 6,2$ дана).
- Ниже вредности тропонина и LVEF %, а више вредности CRP-а, гликемије, леукоцита, неутрофили/лимфоцити односа уочене су статистички значајно чешће код болесника са великим кардиоваскуларним MACE исходима у поређењу са групом болесника који нису имали велике кардиоваскуларне MACE исходе.

Закључује се да је корелација скорова GRACE, SYNTAX I и SYNTAX II у процени ризика за настанак MACE исхода код болесника са првим STEMI и NSTEMI акутним инфарктом миокарда лечених методом перкутане коронарне интервенције довољно јака да предвиди озбиљност, обим и сложеност ангиографске болести коронарних артерија, што оправдава препоруку за њихово дефинисање у клинички протокол лечења ове популације болесника..

Резултати наше студије налажу обазривост у детекцији и третману ризичних фактора који имају предиктивну снагу за настанак једногодишњег MACE исхода.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Kucharska Newton AM, Monda KL, Campbell S, et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaque morphology. The ARIC Study. *Circ Res.* 2013; 112: 118 - 147.
2. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 959 - 969.
3. Ahaun Sentera. A new precise definition of acute myocardial infarction. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2009; 76: 3159 - 166.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. *Eur Heart J.* 2015; 37 (3): 265 - 315.
5. Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, Cupples M, Deaton C, Doherty P, Giannuzzi P, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23 (18): 1994 - 2006.
6. WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. WHO. 2015.
7. Writing Group Members. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M I sar. American Heart Association Statistics Committee. Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): 38- 360.
8. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016 Jul; 4 (13): 256.
9. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012; 33 (20): 2569 - 619.
10. Jayaraj JC, Davatyan K, Subramanian SS, Priya J. Epidemiology of Myocardial Infarction. Intech Open, London. 2018.
11. Thorgeirsson G, Masdottir BB, Gudnason T, Heimisdottir M. Acute coronary syndromes in Landspítali 2003-2012. *Laeknabladid.* 2019;105 (2):79 - 84.

12. Erne P, Bertel O, Urban P, Pedrazzini G, Lüscher TF, Radovanovic D; AMIS Plus Investigators. Inpatient versus outpatient onsets of acute myocardial infarction. *Eur J Intern Med.* 2015; 26 (6): 414 - 419.
13. Bailleul C, Aissaoui N, Cayla G, Dillinger JG, Jouve B, Schiele F, Ferrières J, Simon T, Danchin N, Puymirat E, et al. Prognostic impact of prepercutaneous coronary intervention TIMI flow in patients with ST-segment and non-ST-segment elevation myocardial infarction: Results from the FAST-MI 2010 registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111 (2): 101 - 8.
14. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. 2011; Izveštaj br. 6:1-107.
15. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filip-patos 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.
16. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA.* 2001; 285 (4): 430 - 6.
17. Alhabib KF, Sulaiman K, Al-Motarreb A, Almahmeed W, Asaad N, Amin H, Hersi A, Al-Saif S, AlNemer K, Al-Lawati J, Al-Sagheer NQ, AlBustani N, Al Suwaidi J, Gulf RACE-2 investigators. Baseline characteristics, management practices, and long-term outcomes of Middle Eastern patients in the Second Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *Ann Saudi Med.* 2012; 32 (1): 9 - 18.
18. Kleopatra K, Muth K, Zahn R, Bauer T, Koeth O, Jünger C, Gitt A, Senges J, Zeymer U, Acute Coronary Syndromes Registry (ACOS) investigators. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome and one-year mortality in women with non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2011; 153 (3): 291 - 5.
19. Ruano-Ravina A, Aldama-López G, Cid-Álvarez B, Piñón-Esteban P, López-Otero D, Calviño-Santos R, Ocaranza-Sánchez R, Vázquez-González N, Trillo-Nouche R, López-Pardo E. Radial vs femoral access after percutaneous coronary intervention for ST-

segment elevation myocardial infarction. Thirty-day and one-year mortality results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66 (11): 871 - 8.

20. Piva e Mattos LA, Berwanger O, Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, Sousa AC, Neuenschwander FC, Guimarães JI, Andrade JP. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100 (1): 6 - 13.

21. Cutlip DE, Fischman DL. Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018; 11 (7): e006488

22. Brener SJ, Tarantini G, Leon MB, Serruys PW, Smits PC, von Birgelen C, Crowley A, Ben-Yehuda O, Stone GW. Cardiovascular and noncardiovascular death after percutaneous coronary intervention: insights from 32 882 patients enrolled in 21 randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018; 11:e006488.

23. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105 (1): 53- 64.

24. Massberg S, Polzin A. [Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy]. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2018;143 (15): 1090 -1093.

25. Sedding DG, Boyle EC, Demandt JAF, Sluimer JC, Dutzmann J, Haverich A, Bauersachs J. Vasa Vasorum Angiogenesis: Key Player in the Initiation and Progression of atherosclerosis and Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2018; 9: 706.

26. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015; 116 (2): 307 - 11.

27. Tousoulis D., Kampoli A. M., Tentolouris C., Papageorgiou N., and Stefanadis C., “ The role of nitric oxide on endothelial function,” *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2012; 10, 4 - 18.

28. Zhou J., Li Y. S., and Chien S., “ Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function,” *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol*. 2014; 34, 2191 - 2198.

29. He M, Martin M, Marin T, Chen Z, Gongol B. Endothelial mechanobiology. *APL Bioengineering*. 2020; 4 (1): 010904.

30. Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015, 35 (2): 253 – 257.
31. Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, Salvayre R. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biol*. 2017; 12:18 - 34.
32. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (3): e005543.
33. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang H: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980; 303: 897 - 902.
34. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R: Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 2013, 34:719 - 28.
35. Song YB, Hahn JY, Kim JH, Lee SY, Choi SH, Choi JH, Lee SH, Yoon J, Kim YJ, Jeong MH, Gwon HC. Comparison of angiographic and other findings and mortality in non-ST-segment elevation versus ST-segment elevation myocardial infarction in patients undergoing early invasive intervention. *Am J Cardiol*. 2010;106:1397 – 1403.
36. Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Zimetbaum PJ, Tcheng JE, Turco M, Garcia E, Guagliumi G, Iwaoka RS, Mehran R, O'Neill WW, Lansky AJ, Griffin JJ. Comparative early and late outcomes after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial). *Am J Cardiol*. 2006; 98: 331 – 337.
37. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H, Kato K, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1748 - 58.
38. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324 (7329): 71 - 86.
39. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the Evidence for the Clinical Utility of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 as a Cardiovascular Risk Marker. *American Journal of Cardiology*. 2008; 101(12): S41-S50
40. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996; 94: 928 – 931.

41. Ota H, Magalhaes MA, Torguson R, Negi S, Kollmer MR, Spad MA, Gai J, Satler LF, Suddath WO, Pichard AD, Waksman R. The influence of lipid-containing plaque composition assessed by near-infrared spectroscopy on coronary lesion remodelling. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17: 821 - 831.
42. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW, Colombo A, Stefanadis C, Ward Casscells S, Moreno PR, Maseri A, van der Steen AF. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a 111 meeting on the vulnerable plaque, june 17 and 18, 2003, santorini, greece. *Eur Heart J*. 2004; 25: 1077 – 1082.
43. Mayranpaa MI, Heikkila HM, Lindstedt KA, Walls AF, Kovanen PT. Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: Implications for plaque erosion. *Coron Artery Dis*. 2006; 17: 611 – 621.
44. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, Jacobs AK, Stamato NJ, Venditti FJ, Holmes DR Jr, Sharma S, King SB III. Staged versus one-time complete revascularization with percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease patients without ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013; 6: 12 – 20.
45. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, et al. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011; 4: 76 – 82.
46. Maznyczka A, Sen S, Cook C, Francis DP. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart*. 2015; 2 (1): 178.
47. 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 (7): 779 – 788.
48. Conti CR, Bavry AA, Petersen J. Silent ischemia: clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59: 435 – 41.
49. Gaziano JM, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Saunders; 2007: chap 45.

50. Becker RC, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133 (6): 776 - 814.
51. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 78 - 140.
52. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2569 –2619.
53. Thygesen K, et al. Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction: Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2551 - 67.
54. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*. 1989; 64: 1087 – 1092.
55. Barrabes JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic significance of st segment depression in lateral leads i, aVL, V5 and V6 on the admission electrocardiogram in patients with a first acute myocardial infarction without ST segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1813 – 1819.
56. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 905 – 915.
57. Savonitto S, Cohen MG, Politi A, Hudson MP, Kong DF, Huang Y, Pieper KS, Mauri F, Wagner GS, Califf RM, Topol EJ, Granger CB. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2005; 26: 2106 – 2113.

58. Piérard L A, Lancellotti P. Determinants of persistent negative T waves and early versus late T wave normalisation after acute myocardial infarction. *Heart*. 2005; 91:1008 – 1012.
59. Lopes RD, Siha H, Fu Y, Mehta RH, Patel MR, et al. Diagnosing acute myocardial infarction in patients with left bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2011; 108: 782 – 788.
60. Gierlotka M, et al. 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.
61. Lee-Lewandrowski E, et al. Evaluation of First-Draw Whole Blood, Point-of-Care Cardiac Markers in the Context of the Universal Definition of Myocardial Infarction: A Comparison of a Multimarker Panel to Troponin Alone and to Testing in the Central Laboratory. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135 (4): 459 - 63.
62. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, mb-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: An undertreated but high-risk patient group: Results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and 117 Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) registry. *Am Heart J*. 2010; 160: 819 – 825.
63. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med*. 2009; 53 (3): 321 - 8.
64. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin t or troponin i. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1648 – 1653.
65. Yurttas T, Hidvegi R, Filipovic M. Biomarker-Based Preoperative Risk Stratification for Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *J. Clin. Med*. 2020; 9 (2): 351.
66. Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, Zellweger C, Moehring B, Ziller R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Haaf P, Potocki M, Wildi K, Balmelli C, Freese M, Stelzig C, Freidank H, Osswald S, Mueller C. One-hour rule-out and rule-in of

acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin t. *Arch Intern Med.* 2012; 172: 1211 – 18.

67. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1 – 16.

68. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1879 – 87.

69. Bagai A, Dangas GD, Stone GW, Granger CB. Reperfusion strategies in acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014; 114 (12): 1918 - 28.

70. Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia / Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators Inflamm.* 2017;7018393. Available at <https://doi.org/10.1155/2017/7018393>

71. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994; 343: 311 - 322.

72. Lenderick T, Simoons ML, Van Es G-A, Van de Werf F, Verstrate M, Arnold AER. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. *Circulation.* 1995; 92: 1110 - 1116.

73. Jolicœur EM, Tanguay JF. From primary to secondary percutaneous coronary intervention: the emerging concept of early mechanical reperfusion with delayed facilitated stenting-when earlier may not be better. *Can J Cardiol.* Sep-Oct 2011;27(5):529-33. doi: 10.1016/j.cjca.2011.06.010)

74. 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.

75. 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.
76. 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 – 407.
77. 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.
78. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 29; 61 (4): 78 - 140.
79. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39 (2): 119 - 177.
80. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, et al. 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, randomized, multicentre trial. *Lancet*. 2008; 371: 559 -568.
81. Bohmer E, Arnesen H, Abdelnoor M, Mangschau A, Hoffmann P, Halvorsen S. The Norwegian study on district treatment of STElevation myocardial infarction (NORDISTEMI). *Scand Cardiovasc J* 2007; 41: 32 – 8.

82. Fernandez-Aviles F, Alonso J, Castro-Beiras A, Vazquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, et al for the GRACIA group. 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 - 53.
83. 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 Cardio.* 2005; 46 (3): 417 – 424.
84. Magliano CADS, Monteiro AL, Tura BR, et al. Patient and physician preferences for attributes of coronary revascularization. *Patient Prefer Adherence.* 2018; 12: 757 – 64.
85. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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 (23): 2909 - 45.
86. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MK, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van'tHof AW, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1413 – 9.
87. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, Thérioux P. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation.* 2009; 119: 3101 - 9.
88. Nielsen PH, Maeng M, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT et al. Primary Angioplasty Versus Fibrinolysis in Acute Myocardial Infarction. Long-Term Follow-Up in the Danish Acute Myocardial Infarction 2 Trial. *Circulation.* 2010; 121: 1484 – 91.
89. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, Groch L, Zelizko M, Aschermann M, et al. “PRAGUE” Study Group. Longdistance transport for primary angioplasty vs. Immediate

thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multi-centre trial—PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003; 24: 94 – 104.

90. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1379 – 87.

91. Bavry AA, Kumbhani D, 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.

92. Martinoni A, De Servi S, Politi A, Palmerini T, Musumeci G, Etti F, Zanini R, et al. Defining high-risk patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A comparison among different scoring systems and clinical definitions. *Int J Cardiol.* 2012; 157: 207 - 11.

93. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, V Porizka, Groch L et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *Eur Heart J.* 2007; 28: 679 – 84.

94. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, Kralisz P, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores--do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol.* 2011; 148: 70 - 5.

95. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, Kikkert WJ, van de Hoef TP, Grundeken MJ, Harskamp RE, et al. Short - and long - term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST - segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardio.l* 2013; 26: 8 - 13.

96. Garcia E, Moreno R, Abeytua M, Marco J. Mechanical reperfusion in AMI searching for optimal myocardial perfusion. *The Paris Course on Revascularization.* 2003: 219 - 41.

97. Hamm CW, BassandJP, Agewall S, BaxJ, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, et al. 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.

98. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37 (3): 267 - 315.

99. Gilutz H, Shindel S, Shoham-Vardi I. Adherence to NSTEMI Guidelines in the Emergency Department: Regression to Reality. *Crit Pathw Cardiol*. 2019;18 (1): 40 - 46.

100. Katritsis DG Siontis GC Kastrati A van't Hof AW Neumann FJ Siontis KC Ioannidis JP . Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2011; 32: 32 – 40.

101. Navarese EP Gurbel PA Andreotti F Tantry U Jeong YH Kozinski M Engstrom T Di Pasquale G Kochman W Ardissino D Kedhi E Stone GW Kubica J . Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 261 – 70.

102. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2165 – 175.

104. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: The ACUITY timing trial. *JAMA*. 2007; 297: 591 – 602.

104. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, et al. Use of invasive strategy in non-st-segment elevation myocardial infarction is a major determinant of improved long-term survival: FAST-MI (French Registry of Acute Coronary Syndrome). *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 893 – 902.

105. Stolker JM, Cohen DJ, Lindsey JB, Kennedy KF, Kleiman NS, Marso SP. Mode of death after contemporary percutaneous coronary intervention: a report from the Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events registry. *Am Heart J*. 2011; 162: 914 – 921.

106. E.D. Peterson, D. Dai, E.R. DeLong, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry *J Am Coll Cardiol*, 55 (2010), pp. 1923-1932
107. Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, Chung FM, Hsu CC, Lee YJ, Yu TH. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17 (1): 1.
108. MacKenzie TA, Malenka DJ, Olmstead EM, Piper WD, Langner C, Ross CS, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Prediction of survival after coronary revascularization: modeling short-term, mid-term, and long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009; 87 (2): 463 - 72.
109. Slottow TL, Steinberg DH, Roy P, Javaid A, Buch AN, Okabe T, Xue Z, Smith K, Torguson R, Pichard AD, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Waksman R. Drug-eluting stents are associated with similar cardiovascular outcomes when compared to bare metal stents in the setting of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2008; 9 (1): 24 - 8.
110. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36: 1163 – 70.
111. Pocock SJ, Brieger D, Gregson J, Chen JY, Cohen MG, Goodman SG, Granger CB, Grieve R, Nicolau JC, Simon T, et al. Predicting risk of cardiovascular events 1 to 3 years post-myocardial infarction using a global registry. *Clin Cardiol*. 2020; 43 (1): 24 -32.
112. Santos IS, Goulart AC, Brandão RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, Pereira AC, Pastore CA, Samesima N, Lotufo PA, et al. One-year Mortality after an Acute Coronary Event and its Clinical Predictors: The ERICO Study. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105 (1): 53 - 64.
113. Schmucker, J. Wienbergen, H. Seide, S. Guenther, K. Fach, A. Fiehn, A. Ahrens, W. Hambrecht, R. Identification of predictors of 1-year mortality after ST-elevation myocardial infarction-results from the Bremen STEMI-registry. *European Heart Journal*. 2013; 34 (1): 1317.
114. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, Medina J, Zeymer U. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1

year after an acute coronary syndrome: Results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol.* 2019 Jan; 42(1):111-119.

115. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2002; 105: 2605 – 10.

116. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation.* 2004; 109: 494 – 9.

117. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation.* 2008; 118: 2057 - 62.

118. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 780 - 5.

119. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:431-5.

120. Acharya, D. Predictors of Outcomes in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock, *Cardiology in Review.* 2018; 26 (5): 255 – 266.

121. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J.* 2004; 25: 322 – 328.

122. Sakakura K, Kubo N, Hashimoto S, et al Determinants of in-hospital death in left main coronary artery myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *J Cardiol.* 2008; 52: 24 – 29.

123. De Felice F, Guerra E, Fiorilli R, et al One-year clinical outcome of elderly patients undergoing angioplasty for ST-elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the importance of 3-vessel disease and final TIMI-3 flow grade. *J Invasive Cardiol.* 2014; 26: 114 – 18.
124. Hoebers LP, Vis MM, Claessen BE, et al The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2013;15: 425 – 32.
125. Anderson ML, Peterson ED, Peng SA, et al Differences in the profile, treatment, and prognosis of patients with cardiogenic shock by myocardial infarction classification: A report from NCDR. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013; 6: 708 – 15.
126. Hochman JS, Katz S Back to the future in cardiogenic shock initial PCI of the culprit lesion only. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2486 – 88.
127. Fuernau G, Poenisch C, Eitel I, et al Prognostic impact of established and novel renal function biomarkers in myocardial infarction with cardiogenic shock: a biomarker substudy of the IABP-SHOCK II-trial. *Int J Cardiol.* 2015;191:159 – 66.
128. Stone SG, Serrao GW, Mehran R, Tomey MI, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Möckel M, Brener SJ, Dangas G, Stone GW. Incidence, predictors, and implications of reinfarction after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment-elevation myocardial infarction: the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7 (4): 543 - 51.
129. Cao CF, Li SF, Chen H, Song JX. Predictors and in-hospital prognosis of recurrent acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2016; 13 (10): 836 - 39.
130. Brammas A, Jakobsson S, Ulvenstam A, Mooe T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke.* 2013; 44: 3050 – 55.
131. Putaala J, Nieminen T. Stroke Risk Period After Acute Myocardial Infarction Revised. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (22): e011200.
132. Mehta R, Yu J, Piccini J, Tcheng J, Farkouh M, Reiffel J, et al. Prognostic significance of postprocedural sustained ventricular tachycardia or fibrillation in patients

undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol.* 2012; 109: 805 – 12.

133. Huang J, Peng X, Fang Z, Hu X, Zhou S. Risk assessment model for predicting ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients who received primary percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (4): e14174.

134. Gupta S, Figuerdo VM. Incidence of, predictors for, and mortality associated with malignant ventricular arrhythmias in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Coronary artery disease* 2010; 21 (8): 460 – 5.

135. Yan F, Liu H, Jiang W. Prevalence and associated factors of mortality after percutaneous coronary intervention for adult patients with ST elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (26): e16226.

136. Littnerova S, Kala P, Jarkovsky J, et al. GRACE SCORE among SIX RISK SCORING SYSTEM (CADILAC, PAMI, TIMI, Dynamic TIMI, ZWOLLE) demonstrated the best predictive value for Prediction of long Term Mortality in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Plos one* 2015; 10 (4): e0123215.

137. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360: 961 - 972.

138. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 12 (24): 2645 - 53.

139. Choudhary S. Association of syntax score with short-term outcomes among acute ST-elevation myocardial infarction patients undergoing primary PCI. *Indian Heart J.* 2017; 69 (1): 20 - 23.

140. De Araujo, Goncalves P, Ferreira J, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-AK. *Europ Heart Journal*. 2005; 26: 865 - 72.

141. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009; 95 (3): 221 - 7.
142. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. . Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2345 – 53.
143. Alnasser SM, Huang W, Gore JM, et al. . Late consequences of acute coronary syndromes: global registry of acute coronary events (GRACE) Follow-up. *Am J Med* 2015; 128: 766 – 75.
144. Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS *Eur Heart J*. 2005; 26: 865 - 72.
145. Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, et al. . Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort. *Am J Cardiol*. 2016; 118: 1105 – 10.
146. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction?: A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores *PLoS ONE*. 2009; 4 (11): e7947.
147. Ciambrone G, Higa CC, Gambarte J, Novo F, Noguez I, Borracci RA. Continuous monitoring of coronary care mortality using the Global Registry for Acute Coronary Events (GRACE) score. *Crit Pathw Cardiol*. 2020;19 (3): 126 - 130.
148. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandío P, Agra-Bermejo RM, Gestal-Romari S, Pereira-López E, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5 (11): 1117 - 25.
149. Scruth EA, Cheng E, Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with STelevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013; 12: 330 - 6.

150. Abelin AP, David RB, Gottschall CA, Quadros AS. Accuracy of dedicated risk scores in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in daily clinical practice. *Can J Cardiol.* 2014; 30: 125 - 31.
151. Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, Pérez-Pérez AJ, Estévez-Loureiro R, Piñón-Esteban P, Aldama-López G, et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risks cores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65 (3): 227- 33.
152. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J.*, 2010; 31: 2755 – 64.
153. Eggers KM, Kempf T, Venge P et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J.* 2010; 160: 88 –94.
154. Serruys P. W., Onuma Y., Garg S., et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention.* 2009; 5 (1): 50 – 56.
155. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005; 1: 219 – 27.
156. Kul S, Akgul O, Uyarel H, Kucukdagli OT, Tasal A, Erdogan E, Bacaksiz A, et al. High SYNTAX score predicts worse in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2012; 23: 542 - 8.
157. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, De Cesare N, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2011; 4: 66 -75.
158. Morton J. K. Use of the SYNTAX Score to Describe PCI Risk Versus CABG. in: *The Interventional Cardiac Catheterization Handbook (Fourth Edition)*, 2018

159. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013; 381: 639 – 50.
160. The SYNTAX Score 2020. Доступно на: https://syntaxscore2020.com/syntax_score_terms_and_conditions.php
161. Kul S, Uyarel H, Turfan M, Ertas G, Vatankulu MA, Kucukdagli OT, Ergelen M, et al. A new prognostic evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: combined Zwolle and Syntax score. *Kardiol Pol*. 2014; 72:146 - 54.
162. Chen J. et al. Validation of the Ability of SYNTAX and Clinical SYNTAX Scores to Predict Adverse Cardiovascular Events After Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2016; 67 (9): 820 – 8.
163. Shiomi H. et al.. Comparison of Percutaneous Coronary Intervention With Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Artery Disease - 5-Year Outcome From CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Circ J*. 2015; 79 (6): 1282 – 9.
164. Yang H, Zhang L, Xu CH. Use of the SYNTAX Score II to predict mortality in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98 (2): e14043.
165. Campos CM, van Klaveren D, Farooq V, Simonton CA, Kappetein AP2 Sabik JF , Steyerberg EW, Stone GW, Serruys PW; EXCEL Trial Investigators. Long-term forecasting and comparison of mortality in the Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization (EXCEL) trial: prospective validation of the SYNTAX Score II. *Eur Heart J*. 2015; 36 (20): 1231 - 41.
166. Campos CM, Stanetic BM, Farooq V, Walsh S, Ishibashi Y, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Escaned J, Banning A, Serruys PW, et al. Risk stratification in 3-vessel coronary artery disease: Applying the SYNTAX Score II in the Heart Team Discussion of the SYNTAX II trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 86 (6): 229 - 38.

167. Republika Srbija, Republički zavod za statistiku. Procena stanovništva, 2018. Dostupno na : <https://www.stat.gov.rs/sr-Latn/oblasti/stanovnistvo/procene-stanovnistva>.
168. Ponikowski P, Voors AA, Auken SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016; 37 (27): 2129 – 200.
169. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 961 - 72.
170. De Araujo, Goncalves P, Ferreira J, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: Sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-AKI. *European Heart Journal*. 2005; 26: 865 - 72.
171. Mirković MR. Prognoza bolesnika sa diabetes melitusom i višesudovnom koronarnom arterijskom bolešću lečenih perkutanom koronarnom intervencijom. Doktorska disertacija. Beograd, 2019.
172. Vulin A. Jung varijabla u predikciji jednogodišnjeg mortaliteta i akutne srčane slabosti kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Doktorska disertacija. Novi Sad, 2015.
173. Vorkapić M, Krljanac G. Korelacija RISK – PCI i SYNTAX skora rizika kod bolesnika sa STEMI i njihov prognostički značaj. *Medical Youth*. 2015; 66 (1): 47 - 51.
174. Savić L, Mrdović I, Ašanin M, et al. Using the RISK . PCI Score in the Long Term Prediction of Major Adverse Cardiovascular Events and Mortality after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Interventional Cardiology* 2019; 2019: 1 - 9.
175. Mrdović I, Savić L, Krljanac G, et al. Predicting 30. day major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention. The RISK – PCI score. *Interventional Journal of Cardiology*. 2013; 162 (3): 220 - 27.
176. Poudel I, Tejpal C, Rashid H, et al. Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST elevation myocardial infarction? A Literature Review. *Cureus*. 2019; 11 (7): e5280.

177. Sinan UY, Cetinarslan O, Oktay V, et al. GRACE scor also predicts anatomic complexity of coronary artery disease patients presenting with non STEMI. *Current Research Cardiology*. 2017; 4 (3): 52 - 4.
178. Abu-Assi E, García-Acuña JM, Peña-Gil C, González-Juanatey JR. Validation of the GRACE risk score for predicting death within 6 months of follow-up in a contemporary cohort of patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (6): 640 - 8.
179. Chen YH, Huang SS, Lin SJ. TIMI and GRACE Risk Scores Predict Both Short-Term and Long-Term Outcomes in Chinese Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Cardiol Sin*. 2018; 34 (1): 4 - 12.
180. Chen X, Shao M, Zhang T, Zhang W, Meng Y, Zhang H, Hai H, Li G. Prognostic value of the combination of GRACE risk score and mean platelet volume to lymphocyte count ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Exp Ther Med*. 2020; 19 (6): 3664 - 74.
181. Obeid S, Frangieh AH, Räber L, et al. Prognostic Value of SYNTAX Score II in Patients with Acute Coronary Syndromes Referred for Invasive Management: A Subanalysis from the SPUM and COMFORTABLE AMI Cohorts. *Cardiol Res Pract*. 2018; 2018: 9762176.
182. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, et al. The Syntax Score can Predict Major Adverse Cardiac Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Heart Views* 2014; 15 (4): 99 - 105.
183. Viana MDS, Lopes F, Cerqueira Junior AMDS, et al. Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data Into Coronary Anatomy Data in Acute Coronary Syndromes: SYNTAX-GRACE Score. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109 (6):52 -32.
184. Avci BK, Ikitimur B, Ozdentok O, et al. The role of Grace score in the prediction of high risk coronary anatomy in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiologia Polska*. 2015; 73 (8): 592 - 97.
185. Bastawesy RB, Kabil HM, Ramzy AM, et al. Comparison between GRACE and TIMI risk scores in predicting the Severity and Extent of coronary artery disease in patients with NSTEMI. *International Journal of Cardiovascular Research*. 2018; 7: 3.
186. dos Santos Viana M, Lopes F, dos Santos Cerqueiras Junior AM, et al. Incremental Prognostic Value of the Incorporation of Clinical Data into Coronary Anatomy Data in

Acute Coronary Syndromes: Syntax – Grace Score. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109 (6): 527 - 32.

187. Barbosa CE, Viana M, Brito M, et al. Accuracy of the GRACE and TIMI scores in predicting the angiographic severity of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 99: 818 - 24.

188. Cakar MA, Sahinkur S, Aydin E, et al. Relation between the Grace score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2014; 63: 24 - 28

189. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, Akdemir B, Yanikoglu A, Gulcan AR, Altekin RE, Demir I. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015; 21 (4): 383 - 8.

190. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, dell'Avvocata F, Marcantoni L, Pastore G, Carraro M, Nanjundappa A, Faggian G, Roncon L. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017; 18 (8): 565 - 71.

191. Syyli N, Hautamäki M, Antila K, et al. Left ventricular ejection fraction adds value over the GRACE score in prediction of 6-month mortality after ACS: the MADDEC study. *Open Heart.* 2019; 6 (1): e001007.

192. Minamisawa M, Miura T, Motoki H, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with prior heart failure undergoing percutaneous coronary intervention: sub-analysis of the SHINANO registry. *Heart Vessels.* 2017; 32 (4): 399 - 407.

193. Brooks GC, Lee BK, Rao R, et al. Predicting Persistent Left Ventricular Dysfunction Following Myocardial Infarction: The PREDICTS Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (10): 1186- 1196.

194. Souza LP, Campos O, Peres CA, Machado CV, Carvalho AC. Echocardiographic predictors of early in-hospital heart failure during first STElevation acute myocardial infarction: does myocardial performance index and left atrial volume improve diagnosis over conventional parameters of left ventricular function? *Cardiovascular ultrasound.* 2011; 9 (1): 170 - 78.

195. Caixeta A., Genereux P., Palmerini T., et al. Prognostic utility of the SYNTAX score in patients with single versus multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy [ACUITY] trial) *American Journal of Cardiology*. 2014; 163 (3): 203 – 10.
196. Chotechuang Y, Phrommintikul A, Muenpa R, et al. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive cardiovascular event rate in STEMI patients with successful fibrinolysis and delay intervention in non PCI-capable hospital: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16 (1): 212.
197. Bekler A, Altun B, Gazi E, et al. Comparison of the GRACE risk score and the TIMI risk index in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015;15 (10): 801 - 6.
198. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute myocardial infarction in women: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2016; 133 (9): 916 – 47.
199. De Luca L, Marini M, Gonzini L, et al. Contemporary Trends and Age-Specific Sex Differences in Management and Outcome for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (12): e004202.
200. Sharif Nia H, Sivarajan-Froelicher E, Haghdoost AA, et al. The estimate of average age at the onset of acute myocardial infarction in Iran: A systematic review and meta-analysis study. *ARYA Atheroscler*. 2018;14 (5): 225 - 32.
201. Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovi Batut". Incidence and mortality of Acute Coronary Syndrome in Serbia. 2017. Available at: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/2017Akutni%20koronarni%20sindrom.pdf>
202. Joshi P, Islam S, Pais P, Reddy S, Dorairaj P, Kazmi K, et al. Risk factors for early myocardial infarction in South Asians compared with individuals in other countries. *JAMA*. 2007; 297 (3): 286 – 94.
203. Kytö V, Prami T, Khanfir H, Hasvold P, Reissell E, Airaksinen J. Usage of PCI and long-term cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: a nationwide registry cohort study from Finland. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019; 19 (1): 123.

204. Singh S, Shankar R, Singh GP. Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. *Int J Hypertens*. 2017; 2017: 5491838.
205. Yadegarfar ME, Gale CP, Dondo TB, Wilkinson CG, Cowie MR, Hall M. Association of treatments for acute myocardial infarction and survival for seven common comorbidity states: a nationwide cohort study. *BMC Med*. 2020;18 (1): 231.
206. Yusuf S, Hawkins S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937.
207. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med*. 2007; 22 (3): 391 – 95.
208. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, et al. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59 (5): 797 – 805.
209. McManus DD, Nguyen HL, Saczynski JS, et al. Multiple cardiovascular comorbidities and acute myocardial infarction: temporal trends (1990–2007) and impact on death rates at 30 days and 1 year. *Clin Epidemiol*. 2012; 4: 115 – 23.
210. Tisminetzky M, Gurwitz JH, Miozzo R, et al. Impact of cardiac- and noncardiac-related conditions on adverse outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *J Comorb*. 2019; 9: 2235042X19852499.
211. Teng C, Li P, Wu L, Howes C. An update examination of comorbidities among patients presenting with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (11 Supplement 1): 166.
212. Chen HY, Saczynski JS, McManus DD, et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Clin Epidemiol*. 2013; 5: 439 - 48.
213. MacMahon S, Neal B, Rodgers A . Blood pressure lowering for the primary and secondary prevention of coronary and cerebrovascular disease *Schweiz Med Wochenschr*. 1995; 125: 2479 – 86.

214. Otsuka K, Cornélissen G, Halberg F, Oehlerts G . Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischemic stroke and nephropathy *J Med Eng Technol* 1997 21: 23–30
215. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1422.
216. Ferreiro GF, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation.* 2011; 123: 798 – 813.
217. Chen CL, Yen DH, Lin CS, et al. Glycated hemoglobin level is an independent predictor of major adverse cardiac events after nonfatal acute myocardial infarction in nondiabetic patients: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(18):e6743.
218. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et al. 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 – 11.
219. The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM.* 2008; 358 (24): 2560 – 72.
220. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *NEJM.* 2008; 358 (24): 2545 – 59.
221. Duckworth W., Abaira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM.* 2009; 360 (2): 129 – 39.
222. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *The Lancet.* 1998; 352 (9131): 837 – 53.
223. Cakar MA, Gunduz H, Vatan MB, Kocayigit I, Akdemir R. The effect of admission creatinine levels on one-year mortality in acute myocardial infarction. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012: 186495.
224. Vignoli A.; Tenori L.; Giusti B.; Takis P. G.; Valente S.; Carrabba N.; Balzi D.; Barchielli A.; Marchionni N.; Gensini G. F.; et al. NMR-Based Metabolomics Identifies

Patients at High Risk of Death within Two Years after Acute Myocardial Infarction in the AMI-Florence II Cohort. *BMC Med.* 2019; 17 (1):3.

225. Auer J.; Verbrugge F. H.; Lamm G. Editor's Choice- What Do Small Serum Creatinine Changes Tell Us about Outcomes after Acute Myocardial Infarction?. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2018; 7: 739 – 42.

226. Pimor A, Auffret V, Didier R, Delaunay R, Filippi E, Hacot JP, Saouli D, Rouault G, Druelles P, Bot E, Coudert I, Boulanger B, Le Guellec M, Boulmier D, Leurent G, Bedossa M, Gilard M, Le Breton H. Immediate complete revascularization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease treated by primary percutaneous coronary intervention: Insights from the ORBI registry. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111 (11): 656 - 65.

227. Özcan C, Deleskog A, Schjerning Olsen AM, Nordahl Christensen H, Lock Hansen M, Hilmar Gislason G. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018; 4 (1): 25 - 35.

228. Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, Gonzalez-Salvado V, Redondo-Dieguez A, Pena-Gil C, Bouzas-Cruz N, Raposeiras-Roubín S, Riziq-Yousef Abumuaileq R, García-Acuña JM, González-Juanatey JR.. The risk of cardiovascular events after an acute coronary event remains high, especially during the first year, despite revascularization. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69: 11 – 18.

229. Bajaj NS, Kalra R, Aggarwal H, et al. Comparison of Approaches to Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Meta-analyses of Randomized Control Trials. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4 (12): e002540.

230. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, Fu Y, O'Neill WW, Holmes DR, Jr, Hamm CW, Granger CB, Armstrong PW for the APEX-AMI Investigators. 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 – 07.

231. Thiele H, Rach J, Klein N, et al. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late

Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J* 2012; 33: 2035 – 43.

232. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2165 – 75.

233. Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, Sigmon KN, Lee K, Califf RM. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. Am Heart J*. 1991; 121 (4 Pt 1): 1042 - 9.

234. Baumann AAW, Mishra A, Worthley MI, Nelson AJ, Psaltis PJ. Management of multivessel coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a complex path to precision medicine. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020; 11: 2040622320938527.

235. Desperak P, Hawranek M, Gasior P, et al. Long-term outcomes of patients with multivessel coronary artery disease presenting non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol. J* 2019; 26: 157 – 68.

236. Gershlick AH, Banning AS, Parker E, Wang D, Budgeon CA, Kelly DJ, Kane PO, Dalby M, Hetherington SL, McCann GP, Greenwood JP, Curzen N. Long-Term Follow-Up of Complete Versus Lesion-Only Revascularization in STEMI and Multivessel Disease: The CvLPRIT Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (25): 3083 - 94.

237. Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J., for the PRAMI Investigators Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1115 – 23.

238. Arnold SV. Current Indications for Stenting: Symptoms or Survival CME. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2018; 14 (1): 7 - 13.

239. Bin QS, Wen LS, Bo X, Jue C, Bo LG, Jin YY, Lin CJ, Lin GR, Clinical Outcomes for Single Stent and Multiple Stents in Contemporary Practice. *Clin. Cardiol*. 2009; 32 (9): 33 – 9.

240. Kukreja N, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, Daemen J, van Domburg R, Serruys PW; Interventional Cardiologists of the Thoraxcenter (2000 to 2005). The risk of stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with bare-metal and drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009; 2 (6): 534 - 41.

241. Tariq S, Kumar R, Fatima M, Saghir T, Masood S, Karim M. Acute and sub-acute stent thrombosis: Frequency, predictors and features in patients undergoing primary percutaneous intervention at a tertiary care cardiac centre. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020. 26: 100427.
242. Lagerqvist B., Carlsson J., Fröbert O. Stent thrombosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2009; 2 (5): 401 – 8.
243. Wasfy JH, Kennedy KF, Masoudi FA, et al. Predicting Length of Stay and the Need for Postacute Care After Acute Myocardial Infarction to Improve Healthcare Efficiency. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018; 11 (9): e004635.
244. Li, Q., Lin, Z., Masoudi, F.A. et al. National trends in hospital length of stay for acute myocardial infarction in China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15: 9.
245. Węgiel M, Dziewierz A, Wojtasik-Bakalarz J, et al. Hospitalization Length after Myocardial Infarction: Risk-Assessment-Based Time of Hospital Discharge vs. Real Life Practice. *J Clin Med.* 2018; 7 (12): 564.
246. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur. Heart J.* 2018; 39: 119 – 77.
247. Alzuhairi KS, Søgaard P, Ravkilde J, Gislason G, Køber L, Torp-Pedersen C. Incidence and outcome of first myocardial infarction according to gender and age in Denmark over a 35-year period (1978–2012), *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2015; 1 (2): 72 – 78.
248. Millet ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants, *BMJ.* 2018; 363 : k4247.
249. Zachura M, Wilczek K, Kurzawski J, Gierlotka M, Gąsior M, Sadowski M. Gender-related differences in men and women with ST-segment elevation myocardial infarction and incomplete infarct-related artery flow restoration: a multicenter national registry. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej.* 2018; 14 (4): 356 - 62.

250. Wanezaki M, Watanabe T, Nishiyama S, Hirayama A, Arimoto T, Takahashi H, Miyamoto T, Kawasaki R, Fukao A, Kubota I. Trends in the incidences of acute myocardial infarction in coastal and inland areas in Japan: The Yamagata AMI Registry. *Journal of Cardiology*, 2016; 68 (2): 117 - 24.
251. Vavouranakis I, Fanioudaki A, Lamprogiannakis E, Baltzakis I, Sidiropoulou K, Porfiri E, Ganotakis E. Delays incurred during acute myocardial infarction: a comparative study of rural and urban populations in Greece. *Rural and Remote Health*. 2010; 10: 1271.
252. Liu CH, Huang YC. Comparison of STEMI and NSTEMI patients in the emergency department. *Journal of Acute Medicine*. 2011; 1(1): 1 - 4.
253. Greulich S, Mayr A, Gloekler S, Seitz A, Birkmeier S, Schäufele T, Bekeredjian R, Zuern CS, Seizer P, Geisler T, Müller KAL, Krumm P, Nikolaou K, Reinstadler S, Pamminer M, Reindl M, Wahl A, Traupe T, Seiler C, Metzler B, Gawaz M, Windecker S, Mahrholdt H. Time-dependent myocardial necrosis in patients with ST-elevation myocardial infarction without angiographic collateral flow visualized by cardiac magnetic resonance imaging: results from the multicenter STEMI-SCAR Project. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012429.
254. Lee SH, Kim HK, Jeong MH, et al. Pre-hospital delay and emergency medical services in acute myocardial infarction. *Korean J Intern Med*. 2020; 35 (1): 119 - 32.
255. Khalid U, Jneid H, Denktas AE. The relationship between total ischemic time and mortality in patients with STEMI: every second counts. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7 (2): 119 - 24.
256. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, et al. The wave front phenomenon of ischemic cell death: 1. Myocardial infarct size vs. duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56: 786 - 94.
257. The European Myocardial Infarction Project Group Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329: 383 - 9.
258. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, et al. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1229 - 35.

259. Miura H, et al. Limitation of infarct size and ventricular remodeling in patients with completely reperfused anterior acute myocardial infarction – the potential role of ischemia time. *Clin Cardiol.* 2002; 25: 566 – 71.
260. Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Resting heart rate associates with one-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241 (5): 478 -84.
261. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, Charlesworth A, Rogers WJ. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol.* 2004; 27: 80 – 6.
262. Timóteo AT, Toste A, Ramos R, Oliveira JA, Ferreira ML, Ferreira RC. Admission heart rate as a predictor of mortality in patients with acute coronary syndromes. *Acute Cardiac Care.* 2011; 13: 205 – 10.
263. Antoni ML, Boden H, Delgado V, Boersma E, Fox K, Schalij MJ, Bax JJ. Relationship between discharge heart rate and mortality in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2012; 33: 96 – 102.
264. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Yoon ES, Choi YH, Fernhall B, et al. Relation of heart rate recovery after exercise testing to coronary artery calcification. *Ann Med.* 2017; 49 (5): 404 – 10.
265. Xue RQ, Sun L, Yu XJ, Li DL, Zang WJ. Vagal nerve stimulation improves mitochondrial dynamics via an M3 receptor/CaMKK β /AMPK pathway in isoproterenol-induced myocardial ischaemia. *J Cell Mol Med.* 2017; 21 (1): 58 – 71.
266. Ferrari R, Fox K. Heart rate reduction in coronary artery disease and heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13 (8): 493 – 501.
267. The interventional cardiology group of the cardiovascular branch of the Chinese medical association. the atherosclerosis and coronary heart disease group of the cardiovascular branch of the Chinese medical association. the professional committee of the prevention and treatment of thrombosis of the cardiovascular physicians branch of the Chinese medical association. Editorial board of the Chinese journal of cardiovascular disease Guidelines for diagnosis and treatment of stable coronary artery disease. *Chin J Cardiovasc Dis.* 2018; 46 (9): 680 – 94.

268. Karam N, Marijon E and Jouven X. Long-Term Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Young Patients With Myocardial Infarction: Partners YOUNG-MI Registry, *Circulation*. 2019; 139:21, (e994-e995).
269. Kontos MC, Fordyce CB, Chen AY, et al. Association of acute myocardial infarction cardiac arrest patient volume and in-hospital mortality in the United States: Insights from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment And Intervention Outcomes Network Registry. *Clin Cardiol*. 2019;42 (3): 352 - 57.
270. Taguchi E, Konami Y, Inoue M, Suzuyama H, Kodama K, Yoshida M, Miyamoto S, Nakao K, Sakamoto T. Impact of Killip classification on acute myocardial infarction: data from the SAIKUMA registry. *Heart Vessels*. 2017; 32: 1439 – 447.
271. Mello, et al. Validation of the Killip–Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103 (2): 107 - 17.
272. Chin CWL, Shah ASV, McAllister DA et al., High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis, *European Heart Journal*. 2014; 34 (35): 2312 – 21.
273. Feldman DN, Minutello RM, Bergman G, Moussa I, Wong SC. Relation of troponin I levels following nonemergent percutaneous coronary intervention to short- and long-term outcomes. *The American Journal of Cardiology*. 2009; 104 (9): 1210 – 15.
274. Zhao X, Wang Y, Liu C, Zhou P, Sheng Z, Li Y, Zhou J, Chen R, Chen Y, Zhao H, Ya H. Association between Variation of Troponin and Prognosis of Acute Myocardial Infarction before and after Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Intervention Cardiology*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/4793178>
275. Chia S, Senatore F, Raffel OC, Lee H, Frans JT, Jang IK, et al. Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2008;1 (4) :415 – 23.
276. Wanamaker BL, Seth MM, Sukul D, et al. Relationship Between Troponin on Presentation and In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (19): e013551.

277. Madjid, M Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 44 (10): 1945 – 56.
278. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes, *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 40 (10): 1761 – 68.
279. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2017; 2017: 3041565.
280. Sezer M., Okcular I., Goren T., et al. Association of haematological indices with the degree of microvascular injury in patients with acute anterior wall myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2007; 93 (3): 313 – 18.
281. Kalay N., Dogdu O., Koc F., et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012; 63 (3): 213 – 17.
282. Wang X., Zhang G., Jiang X., Zhu H., Lu Z., Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (1): 206 – 13.
283. Yaylak B., Ede H., Baysal E., et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with right ventricular dysfunction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiology Journal*. 2016; 23 (1): 100 – 6.
284. Azab B., Zaher M., Weiserbs K. F., et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 2010; 106 (4): 470 – 76.
285. Han Yc, Yang TH, Kim DL, et al. Neutrophil to lymphocyte Ratio Predicts Long Term Clinical Outcomes in patients with ST segment elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Corean Circ J*. 2013; 43 (2): 93 - 99.

286. Oncel RC, Ucar M. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with GRACE risk score to in hospital cardiac events in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21 (4): 383 - 88.

287. Ferreira R, Mendes SL, Soares F, Gonçalves F, Monteiro P, Monteiro S, Pêgo M. Is hemoglobin variation a linear predictor of mortality in acute coronary syndrome? *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology*, 2016; 19: 9 -12.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Кандидат др Александар Давидовић рођен је 05. 08. 1971. године у Београду. Основну и средњу школу завршио је у Београду одличним успехом. Основне академске студије медицине завршио је 1999. године у Београду, са просечном оценом 9,43. Специјалистички испит из Интерне медицине положио је 2005. године оценом 5. Испит из уже научне области кардиологија положио је 2017. године оценом 5.

Запошљен је у Клиничко – болничком центру Звездара у Београду, Клиничко одељење за кардиоваскуларне болести од 2000. године. На одељењу интервентне кардиологије је од 2007. године.

Самосталан је у извођењу интервентне методе лечења коронарне болести срца – перкутане коронарне интервенције од 2009. године (едукација у УКЦС, Београд). Влада методом интраваскуларног ултразвука (едукација у Варшави 2016. године), као и методом ротаблације за коју се усавршавао у Атини 2017. године. Савладао је методу имплантације и електронске контроле пејсмејкера (едукација у УКЦС, 2007. године).

Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици уписао је 2017/2018. године.

Аутор је једног рада категорије М23, коаутор једног рада категорије М22. Коаутор је једног поглавља у уџбенику “Кардиологија – клинички водич”, Београд 2020. Излагао је на бројним домаћим и иностраним конгресима из области интервентне кардиологије.

Учесник је у изради водича СТЕМИ мреже у Србији, као и водича за лечење плућне тромбоемболије.

Од 2018. године је у звању асистента на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду.

Активно се служи енглеским језиком.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани: Александар Давидивић

број индекса 241/2017

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом: “Клинички и ангиографски скорови ризика у предикцији једногодишњег исхода болесника са инфарктом миокарда са и без ST елевације лечених перкутаном коронарном интервенцијом”

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанта

У Косовској Митровици, 21.06.2021. године

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : Александар Давидовић

Број индекса: 241/2017

Студијски програм: Докторске академске студије

Наслов рада “ Клинички и ангиографски скорови ризика у предикцији једногодишњег исхода болесника са инфарктом миокарда са и без ST елевације лечених перкутаном коронарном интервенцијом”

Ментор Проф. др Снежана Лазић

Потписани/а : Александар Давидовић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици.

Потпис докторанта

У Косовској Митровици, 21.06.2021. године

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини, са привременим седиштем у Косовској Митровици унесе моју докторску дисертацију под насловом: "Клинички и ангиографски скорови ризика у предикцији једногодишњег исхода болесника са инфарктом миокарда са и без ST елевације лечених перкутаном коронарном интервенцијом".

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанта

У Косовској Митровици, 21.06.2021. године

1. Ауторство - Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. Ауторство – без прераде. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.