

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandra D. Milošević

**Značaj rane koronarografije i
revaskularizacije u bolesnika sa akutnim
infarktom miokarda bez ST-elevacije**

doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Aleksandra D. Milošević

**Importance of early angiography and
revascularization in patients with acute
myocardial infarction without ST-elevation**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

MENTOR:

Prof. dr Zorana Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta u penziji.

KOMENTOR

Dopisni član SANU prof. dr Goran Stanković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju KCS.

ČLANOVI KOMISIJE:

1. Prof. dr Branislav Stefanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju KCS.
2. Doc. dr Vladan Vukčević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju KCS.
3. Prof. dr Mihailo Matić, profesor Medicinskog fakulteta u penziji.

Zahvaljujem se:

- Svojoj porodici na nesebičnoj podršci i razumevanju.
- Svom mentoru, prof. dr Zorani Vasiljević i komentoru prof. dr Goranu Stankoviću na nesebičnoj pomoći koju su mi pružili tokom svih faza izrade doktorske disertacije.
- Članovima svog kolektiva (Urgentna kardiologija) i lekarima iz sale za kateterizaciju na kolegijalnosti i saradnji, posebno dr Dejanu Milašinoviću.
- Članovima komisije, prof. dr Branislavu Stefanoviću, doc. dr Vladanu Vukčeviću i prof. dr Mihailu Matiću.
- Savu Pekoviću na nesebičnoj podršci i strpljenju.
- Svima ostalima koji su mi neposredno ili posredno pomogli u izradi doktorske disertacije, posebno Milenku Jelisavčiću na pomoći u tehničkoj izradi teze.

SAŽETAK

Uvod: Prethodne, kliničke, randomizovane studije su pokazale različite rezultate uticaja primene rane invazivne terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST-segmenta.

Cilj studije je bio da se ispita uticaj hitne u odnosu na odloženu invazivnu terapiju kod bolesnika sa infarktom miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI) na pojavu novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda posmatranih zajedno – primarni cilj; novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije posmatranih zajedno – sekundarni cilj tokom 30-dnevnog perioda praćenja.

Metodologija: u odnosu na vreme primene invazivne terapije randomizovana su 323 NSTEMI bolesnika u grupe za hitnu (<2h nakon randomizacije, n=162) i odloženu invazivnu terapiju (<72h nakon randomizacije, n=161).

Rezultati: mediana vremena od randomizacije do angiografije je u grupi za hitnu invazivnu terapiju iznosila 1,4h, a u grupi za odloženu 61,0h ($p < 0.001$). Upoređivane grupe su bile slične u pogledu osnovnih, kliničkih i angiografskih karakteristika. Nakon 30 dana, procenat smrtnog ishoda ili novog infarkta miokarda posmatranih zajedno je bio značajno niži kod bolesnika u grupi za hitnu, u odnosu na odloženu invazivnu terapiju (4,3% vs 13%, $p=0.008$). Postignuta razlika je rezultat značajno manjeg procenta novog infarkta miokarda u prekateterizacionom periodu (0 smrt + 0 IM u grupi za hitnu vs 1 smrt+10 IM u grupi za odloženu invazivnu terapiju). Takođe, hitna invazivna terapija je bila povezana sa nižom incidencom refraktarne ishemije. U pogledu pojave velikog krvarenja hitna invazivna terapija je bila sigurna kao i odložena (0,6% vs 0,6%), ali je bila povezana sa značajno većim procentom minimalnog krvarenja koje je uglavnom vezano za mesto punkcije (8,0% vs 3,7%, hitna vs odložena).

Zaključak: hitna primena invazivne terapije kod bolesnika sa NSTEMI povezana je sa nižim procentom smrtnog ishoda ili novog infarkta miokarda posmatranih zajedno, u poređenju sa odloženom invazivnom terapijom, usled smanjena rizika od novog novog infarkta u prekateterizacionom periodu.

Ključne reči: NSTEMI, hitna invazivna terapija, odložena invazivna terapija

Naučna oblast: kardiologija

Uža naučna oblast: invazivna terapija

ABSTRACT

Background: Previous, clinical, randomized studies provided heterogeneous results on the effects of earlier invasive intervention in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation.

The aim of this study was to assess the impact of immediate versus delayed invasive intervention in patients with non-ST-segment myocardial infarction (NSTEMI) on composite of new myocardial infarction or death – primary endpoint, and composite of new myocardial infarction, death or refractory ischaemia – secondary endpoint, during 30 day follow-up.

Methods: According to the time of performing invasive therapy were randomized 323 NSTEMI patients into immediate (<2h after randomization, n=162) and delayed-intervention group (<72h after randomization, n=161).

Results: Median time from randomization to angiography in the immediate group was 1,4h and 61,0h in the delayed group ($p < 0.001$). The immediate and delayed intervention group were well matched with respect to major baseline, clinical and angiography characteristic. At 30 days, the rate of the primary endpoint was lower in patients undergoing immediate versus delayed intervention (4,3% vs 13%, respectively; $p=0.008$). The observed results were mainly attributable to the occurrence of new MI in the pre-catheterization period (0 deaths + 0 MIs in the immediate-intervention vs 1 death + 10 MIs in the delayed-intervention group). Also, immediate invasive strategy was associated with low incidence of recurrent ischaemia. Immediate invasive strategy was safe as delayed in terms of major bleeding (0,6% vs 0,6%), but was associated with significantly higher non-major bleeding which were mostly puncture-related (8,0 % vs 3,7%).

Conclusion: Immediate invasive strategy in NSTEMI patients is associated with lower rates of death or new MI compared the delayed invasive strategy, mainly due to minimization of the risk of new MI in the pre-catheterization time.

Key Words: NSTEMI, immediate intervention, delayed intervention

Research area: cardiology

Special topics: invasive therapy

SADRŽAJ

1. UVOD:	1
1.1. Definicija akutnog infarkta	2
1.2. Karakteristike akutnog infarkta bez elevacije ST-segmenta	4
1.2.1. Patogeneza	4
1.2.2. Incidenca i prognoza	8
1.2.3. Dijagnoza	9
1.2.4. Stratifikacija ishemijskog rizika	11
1.3. Primena invazivne terapije u lečenju	12
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	29
3. ISPITANICI I METODOLOGIJA	30
3.1. Bolesnici i formiranje grupa	30
3.2. Protokol studije	32
3.3. Statistička analiza	37
3.3.1. Određivanje veličine grupe	37
3.3.2. Analiza podataka	37
4. REZULTATI	39
4.1. Karakteristike randomizovanih bolesnika	39
4.1.1. Klinička prezentacija bolesnika na prijemu	40
4.1.2. EKG-e karakteristike bolesnika	41
4.1.3. Kliničke, laboratorijske karakteristike ispitivanih bolesnika	41
4.1.4. Medikamentna terapija	43
4.2. Skorovi rizika za procenu ishemijskog rizika	44
4.3. Klinički tok	44
4.4. Angiografske i proceduralne karakteristike	46
4.4.1. Karakteristike "culprit" lezije	47
4.4.2. Tip revaskularizacije nakon dijagnostičke koronarografije	48
4.4.3. Karakteristike stenta ugrađenog u infarktenu arteriju	49
4.5. Neželjeni kardiovaskularni događaji	50
4.5.1. Primarni cilj – novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano	51
4.5.2. Sekundarni cilj – novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano	54

4.6. Podgrupna analiza vezana za pol.....	63
4.6.1. Muškarci.....	63
4.6.2. Žene	74
4.7. Krvarenje	82
4.7.1. Analiza faktora koji mogu da utiču na kvarenje	82
4.7.2. Klasifikacija krvarenja	84
5. DISKUSIJA	87
6. ZAKLJUČCI.....	107
7. LITERATURA	108

1. UVOD:

Akutni infarkt miokarda bez perzistentne elevacije ST-segmenta (NSTEMI) i sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta (STEMI), predstavljaju dve gradacije akutnog infarkta miokarda sa različitom incidencom i elektrokardiografskom prezentacijom, sličnom patoanatomskom osnovom i kliničkom slikom ali različitom prognozom a donedavno i načinom lečenja. Revidiranjem definicije akutnog infarkta miokarda od strane globalnih radnih grupa¹⁻³ jasno je definisan NSTEMI, a razvoj sve senzitivnijih markera nekroze srčanog mišićnog tkiva je doprineo preciznijoj dijagnostici⁴. Međutim, bez obzira što kod NSTEMI postoji nekroza srčanog mišića a kod nestabilne angine pectoris (APNS) ne postoji, u svim preporukama za dijagnostiku i lečenje razmatraju se zajedno u okviru akutnog koronarnog sindroma bez elevacije ST-segmenta (ACS-NSTE). Činjenica da se mortalitet bolesnika sa ACS-NSTE i bolesnika sa STEMI izjednačava nakon šest meseci od inicijalnog događaja,^{5, 6} skrenula je pažnju na ozbiljnost ACS-NSTE. Značaj primarne perkutane koronarne intervencije (PCI), kojom je unapređeno lečenje i prognoza bolesnika sa STEMI,⁷ usled čega je postala način lečenja ovih bolesnika,⁸ doprineo je da se ova metoda lečenja počne primenjivati kod bolesnika sa ACS-NSTE. Rezultati randomizovanih kliničkih studija,⁹⁻¹¹ kojima je dokazana prednost rutinske invazivne terapije u odnosu na medikamentnu, tj. selektivno invazivnu terapiju kod bolesnika sa ACS-NSTE, učinili su da invazivna terapija zauzme važno mesto u lečenju ovih bolesnika.¹² Prednost rane koronarografije se ogleda u ranom dijagnostikovanju promena na koronarnim arterijama i primeni revaskularizacije, bilo perkutane koronarne intervencije (PCI) ili hirurške revaskularizacije (CABG). Uvođenjem rutinske invazivne terapije u lečenje bolesnika sa ACS-NSTE, nametnulo se pitanje koje je optimalno vreme za primenu iste s obzirom na činjenicu da ovi bolesnici predstavljaju jednu heterogenu grupu sa različitim ishemijskim rizikom a samim tim prognozom. Da li kod svih bolesnika sa ACS-NSTE odmah po postavljanju dijagnoze, ili u različitim vremenskim intervalima zavisno od ishemijskog rizika? Naredne kliničke studije, koje su se bavile ovim problemom imale su različite rezultate te je pitanje optimalnog vremena za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE još uvek aktuelno.

1.1. Definicija akutnog infarkta

Prva definicija infarkta miokarda je postavljena od strane Svetske zdravstvene organizacije (WHO)¹³ sredinom prošlog veka. Infarkt miokarda je definisan kao kombinacija dva od tri kriterijuma: klinička slika, elektrokardiografske promene i povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima. Pod infarktom miokarda se uglavnom podrazumevao infarkt miokarda sa elevacijom ST-segmenta, tzv. transmuralni infarkt ili Q-infarkt. Kasnije, razvojem sve specifičnijih i selektivnijih kardijalnih markera, preciznih imidzing tehnika kojima se mogu registrovati mala oštećenja srčanog mišića, potrebom da se definišu okolnosti nastanka infarkta, kao i zahteva epidemioloških i kliničkih studija za što preciznijom definicijom, izvršene su reevaluacije definicije infarkta miokarda od strane globalnih radnih grupa što je doprinelo izdvajanju i definisanju infarkta miokarda bez elevacije ST-segmenta.

Prva redefinicija, urađena od strane globalne radne grupe Evropskog udruženja kardiologa (ESC) i Američkog udruženja kardiologa (AHA), objavljena je 2000. god.¹ Tada je uveden pojam akutnog koronarnog sindroma koji predstavlja akutnu formu koronarne bolesti čiji je osnovni klinički simptom bol u grudima i koji se na osnovu elektrokardiografskih promena deli na:

a) akutni koronarni sindrom sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta, tj. akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom (STEMI),

b) akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta (ACS-NSTE) koji se dalje na osnovu vrednosti kardiospecifičnih enzima deli na nestabilnu anginu pektoris (APNS), ukoliko nisu povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima, i akutni infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta (NSTEMI), ukoliko su vrednosti kardiospecifičnih enzima povišene.

Zatim je promovisan troponin I i T kao novi kardio biomarker, veće senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na postojeći biomarker kreatinin kinazu (CK) i izoenzim MB što je doprinelo preciznijem razgraničenju akutnog infarkta bez elevacije ST-segmenta i nestabilne angine pektoris.

Drugom redefinicijom pripremljenom od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), Američkog udruženja kardiologa (AHA), Fondacije Američkog koledža kardiologa (ACCF), Svetske federacije za srce (WHF) od 2007. god.² precizno je definisan akutni infarkt miokarda: kao povećanje i/ili pad srčanih biomarkera

(prevashodno troponina) sa najmanje jednom vrednosti preko 99-og percentila gornjeg limita referentne vrednosti, uz najmanje jedan od sledećih kriterijuma:

- simptomi ishemije,
- EKG-e promene koje ukazuju na ishemiju (promene ST-T- segmenta ili novi blok leve grane– LBBB),
- razvoj novih patoloških Q talasa na EKG-u,
- imidzing tehnikama dokaz novog gubitka vijabilnog miokarda ili novi regionalni poremećaji kinetike zida komore.

Takođe su precizno određene okolnosti nastanka infarkta miokarda te je definisano 5 tipova infarkta miokarda:

Tip 1 – Spontani infarkt miokarda.

Tip 2 – Infarkt miokarda usled ishemijskog disbalansa zbog povećanih zahteva ili smanjenog snabdevanja kiseonikom (npr. koronarni spazam, koronarna embolija, anemija, aritmije, hipertenzija, hipotenzija).

Tip 3 – Iznenadna, neočekivana srčana smrt sa simptomima koji ukazuju na infarkt miokarda, zajedno s novom elevacijom ST-segmenta, ili novim blokom leve grane, znacima svežeg tromba verifikovanog na angiografiji ili autopsiji, ali pre vremena za pojavu srčanih biomarkera u krvi.

Tip 4a – Infarkt miokarda povezan sa PCI.

Tip 4b – Infarkt miokarda uzrokovan trombozom stenta dokazana angiografski ili na autopsiji.

Tip 5 – Infarkt miokarda povezan sa CABG.

Usled sve veće primene PCI. kako elektivne tako i u akutnoj fazi infarkta miokarda, ukazala se potreba za definisanjem, tzv. periproceduralnog infarkta miokarda. U okolnostima elektivne PCI kada su vrednosti kardiospecifičnih enzima u fiziološkim granicama pre intervencije, periproceduralni infarkt je definisan porastom vrednosti enzima iznad gornjeg referentnog limita (URL) nakon intervencije. Međutim, u slučaju kada su vrednosti troponina povećane pre PCI, pogotovo ukoliko nisu stabilne u najmanje dva uzastopna merenja u razmaku od 6h, nisu precizirani biohemijski kriterijumu za definisanje periproceduralnog infarkta.¹⁴ Takođe je, naglašeno da se povećane vrednosti troponina mogu naći u različitim nekoronarnim kardiološkim i nekardiološkim obolenjima.

Razvoj sve senzitivnijih eseja za markere nekroze miokarda zahtevao je dalje revizije definicije infarkta, posebno u slučajevima nekroze miokarda kod ozbiljno

bolesnih, zatim nakon PCI ili CABG. Treća, poslednja redefinicija, pripremljena od strane ESC/ACCF/AHA/WHF i objavljena 2012. god.³ integrisala je ova saznanja u tekući dokument. Podvučeno je da troponin ukazuje na nekrozu miokardne ćelije, ali ne ukazuje na mehanizam koji je doveo do nekroze. Stoga se povećanje vrednosti troponina I i T, preko gornjeg referentnog limita, može naći u različitim kliničkim stanjima udruženim sa neishemijskim oštećenjem miokarda i procedurama (tahi/bradikardije, hipertenzivna kriza, inflamatorne bolesti–miokarditis, perikarditis, teška kongestivna srčana insuficijencija, akutna ili hronična, pejsing, ablacija, kardioverzija), te ih ne treba označavati kao infarkt miokarda. Takođe je preciznije definisan periproceduralni infarkt miokarda (nakon PCI ili CABG) pa su pored porasta biomarkera uključeni klinički, EKG-e, imidzing i angiografski kriterijumi.

1.2. Karakteristike akutnog infarkta bez elevacije ST-segmenta

1.2.1. Patogeneza

Patoanatomska osnova akutnog infarkta sa i bez elevacije ST-segmenta je ista: aterosklerotski plak koji nastaje kao posledica akumulacije lipida, infiltracije inflamatornih i imunih ćelija (makrofage i T limfociti), migracije vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i formiranja velikih količina matriksa vezivnog tkiva (kolagena, elastičnih vlakana, proteoglikana).¹⁵ Lipidno jezgro, prisutno u odmaklim stadijumima ateroskleroze, uglavnom je hipocelularno, sa velikim sadržajem slobodnog holesterola u centru.¹⁶ Sadrži izuzetno trombogenični tkivni faktor TF,¹⁷ koji potiče iz penastih ćelija, zahvaljujući kojem je do 6 puta trombogeničniji od ostalih komponenti plaka.¹⁸ Fibrozna kapa, ranija intima, je adaptaciono zadebljana usled imigracije i proliferacije glatkih mišićnih ćelija koje sintetišu ekstraćelijski matriks – kolagen tip I i III, i odlikuje se različitim stepenom infiltracije makrofaga i limfocita. Ona odvaja lipidni bazen od lumena arterije– može biti deblja ili tanja i od njene debljine, između ostalog, zavisi stabilnost plaka.

Smanjena sinteza kolagena unutar fibrozne kape,¹⁹ kao i proteolitički enzimi makrofaga koji dezintegrišu ekstraćelijski matriks,^{20, 21} odgovorni su za degradaciju fibrozne kape i nestabilnost plaka.²²

Vulnerabilan plak se definiše kao aterosklerotski plak koji ima sklonost ka rupturi ili fisuri, čime se inicira stvaranje tromba. Plak komplikovan trombom koji se propagira u lumen krvnog suda se označava kao "culprit" lezija.²³

1.2.1.1. Vulnerabilni plak

Šta dovodi do vulnerabilnosti plaka? Step en suženja krvnog suda ili promena sastava tj. kompozicije plaka?

Studije su pokazale da veličina plaka ili veličina stenoze krvnog suda nije prediktor vulnerabilnosti plaka tj. sklonosti ka rupturi.²⁴ Naime, tokom razvoja ateroskleroze od masne pruge do ateroma, uvećanje plaka je praćeno tzv. pozitivnim remodelovanjem krvnog suda, tj. lamina eksterna se rasteže i na taj način se održava normalan promer krvnog suda.²⁵ Angiografske studije su otkrile da plak na mestu "culprit" lezije budućeg akutnog infarkta miokarda često ne sužava lumen krvnog suda do stepena za značajno smanjenje protoka,^{19, 26, 27} što znači da stenoza predstavlja "vrh ledenog brega" ateroskleroze. Luminalna stenoza se javlja relativno kasno tokom procesa aterogeneze, kada rast plaka prevaziđe kompenzatorne mogućnosti spoljašnjeg remodelovanja.²⁸

S druge strane evidentne su promene u građi plaka idući od stabilnog plaka do vulnerabilnog: stvaranje lipidnog jezgra i njegovo povećanje, zatim tanjenje fibrozne kape, smanjivanje procenta glatkih mišićnih ćelija. Vulnerabilni plak se morfološki odlikuje: 1) velikim lipidnim jezgom, 2) tankom fibroznom kapom, 3) velikom količinom inflamatornih ćelija (makrofaga i T limfocita), 4) smanjenjem količine kolagena i glatkih mišićnih ćelija, 5) neovaskularizacijom.²⁹ Veličina lipidnog jezgra u plaku direktno utiče na nestabilnost plaka.³⁰ U plakovima sa tankom fibroznom kapom dužina nekrotičnog jezgra je približno 2–7 mm (prosečno 8 mm) i na tom mestu je površina (area) krvnog suda sužena manje od 75% kod više od 75% slučajeva. Površina nekrotičnog jezgra u najmanje 75% slučajeva je $\leq 3\text{mm}^2$.³¹ Debljina fibrozne kape kod vulnerabilnog plaka u koronarnoj arteriji je $<65\mu\text{m}$ (Burk i Sar).³²

Inflamacija je sastavni deo svih formi plaka.^{33, 34} Dok se stabilni plak karakteriše hroničnom inflamacijom, u vulnerabilnom ili rupturiranom plaku postoji "aktivna" inflamacija koja aktivno učestvuje u tanjenju fibrozne kape stvarajući uslove za rupturu plaka.³⁵ Na značaj inflamatornih ćelija za rupturu plaka kod bolesnika sa fatalnim infarktomiokada je ukazao Van der Wall.³⁶ Makrofage i T limfociti luče citokine i litičke enzime koji dovode do tanjenja fibrozne kape predisponirajući je za rupturu.³⁷ Produkt aktiviranih T limfocita, γ -interferon, inhibira sintezu kolagenih vlakana od strane glatkih mišićnih ćelija koji su neophodni za reparaciju i održavanje integriteta fibrozne kape.³⁸ S druge strane, makrofage, stimulisane T limfocitima, tj. njegovim CD40 ligandom,³⁹ pojačano sekretuju tzv intersticijalne kolagenaze: matriksne

metaloproteinaze (MMP-1, MMP-8, MMP-13) koje razlažu kolagena vlakna u fibroznoj kapi.^{40, 41 42} Znači postoji smanjena sinteza kolegenih vlakana uz istovremeno razlaganje istih.

1.2.1.2 "Culprit" lezija

Aterosklerotični plak komplikovan trombom, koji se propagira u lumen krvnog suda označava se kao "culprit" lezija.²³ Tromb na plaku nastaje kao posledica:

a) **rupture plaka:** definiše se kao oštećenje fibrozne kape, kojom prilikom se uspostavlja komunikacija između lipidnog jezgra i krvotoka. Zbog trombogeničnosti lipidnog bazena se stvara (ne)okluzivni tromb.

b) **erozije plaka:** predstavlja oštećenje endotelnog sloja na plaku. Izložena intima se sastoji predominantno od glatkih mišićnih ćelija i proteoglikana; erodirano mesto sadrži mali broj inflamatornih ćelija.⁴³ Pojedine studije sugerišu da je erozija plaka povezana sa prisustvom mastocita u fibroznoj kapi i da se javlja kao rezultat dejstva proteaza iz mastocita.⁴⁴ Češće se javlja kod mlađih ljudi, kod žena, aktivnih pušača.²³

c) trombotična lezija **na kalcifikovanom nodulusu.**

Ruptura plaka je mehanički događaj, koji olakšava istanjena fibrozna kapa. Do rupture dolazi kada cirkumferentni stres koji trpi plak prevaziđe njegovu sposobnost da toleriše rastezanje. Ruptura ne mora da se širi iz lumena ka centru plaka već može da se širi suprotnim pravcem, iz plaka prema lumenu ukoliko se naglo poveća pritisak u plaku što se dešava kod npr. krvarenja unutar plaka. Ruptura plaka ne mora uvek da bude praćena kliničkom manifestacijom.⁴⁵ Naime, ukoliko su i volumen plaka i superponirani tromb relativno mali pa ne opstruiraju protok kroz lumen krvnog suda, čitav proces prođe neopaženo. Zalečenje takvog rupturiranog plaka jedan je od vidova napredovanja ateroskleroze.⁴⁶

Finn i Sar²² su autopsijom više od 800 umrlih od iznenadne srčane smrti pokazali da je uzok koronarne tromboze u 55–60% slučajeva ruptura plaka, u 30–35% erozija plaka, a u svega 3–7% slučajeva kalcifikovani nodul. Ruptura plaka je takođe, dominantan uzrok smrti utvrđen autopsijom, kod 75% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda dijagnostikovanog EKG promenama i porastom enzima.⁴⁷ Interesantno je da je erozija plaka uzrok akutnog infarkta značajno češće kod žena u odnosu na muškarce.⁴⁷ Primena intravaskularnog ultrazvuka (IVUS) je pokazala da je ruptura plaka uzročnik akutnog infarkta miokarda kod 60% bolesnika sa akutnim infarktom.^{48, 49}

Lokalizacija "culprit" lezije kod bolesnika sa infaktom miokarda je u oko 50% slučajeva u proksimalnom delu koronarne arterije (leva descendenta > cirkumfleksa > desna koronarna arterija), blizu odvajanja bočnih grana gde je turbulentan protok, zatim u trećini slučajeva u medijalnom delu, dok je mali procenat u distalnim segmentima, zaključak je autopsija i kliničkih studija.^{31, 50, 51}

Lediran plak provocira trombozu preko aktiviranja trombocita i koagulacije. Naime, kolagen iz plaka, inicira aktivaciju trombocita, a TF (tkivni faktor) koji potiče iz penastih ćelija (makrofaga i glatkih mišićnih ćelija ispunjenih masnim kapljicama) plaka aktivira koagulacionu kaskadu.⁵² Nastali tromb okludira ili subokludira krvni sud što se klinički manifestuje akutnim koronarnim sindromom.

1.2.1.3. Vizuelizacija plaka

Vizuelizacija plaka je omogućila bolje razumevanje morfologije plaka i unapredila lečenje. Koronarografijom se može proceniti stepen stenoze, zatim kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindrom mogu se otkriti kompleksne lezije, zahvaljujući iregularnom kontaktu između luminalne površine plaka i kontrastnog materijala.⁵³ Intravaskularni ultrazvuk (IVUS) je metoda kojom se snima zid krvnog suda i na taj način se dobijaju informacije o volumenu i morfologiji plaka kao i remodelovanju krvnog suda.⁵⁴ IVUS je najsenzitivniji *in vivo* metod za otkrivanje kalcijuma, i na osnovu jačine ultrazvučnog signala (hypo, low i hyperechoic) može se proceniti da li se u plaku nalazi veća količina lipida, ili je reč o fibroznom plaku.⁵⁵ Optička koherentna tomografija (OCT)⁵⁶ omogućava, zbog svoje velike rezolucije od 10µm⁵⁷ i dubine 1–2mm, indentifikaciju vulnerabilnog plaka. OCT identifikuje makrofage u fibroznoj kapi aterosklerotičnog plaka,⁵⁸ omogućava merenje debljine fibrozne kape,⁵⁹ lipidnog jezgra i kalcijuma kao i diferencijaciju crvenog i belog intrakoronarnog tromba. Takođe, OCT tenhikom je pokazano da je "culprit" lezija u venskim graftovima slična "culprit" leziji u nativnim koronarnim arterijama, tj. postoji lipidno jezgro, tanka fibrozna kapa, ruptura plaka sa stvaranjem tromba.⁶⁰

1.2.1.4. Angiografske razlike između ACS-NSTE i STEMI bolesnika

Da li postoji razlika u morfologiji "culprit" lezije između bolesnika sa STEMI i sa ACS-NSTEMI? Da li postoji razlika u angiografskom nalazu između bolesnika sa STEMI i bolesnika sa NSTEMI?

Yasushi i Sar⁶¹ su OCT snimanjem "culprit" lezije pokazali da je kod bolesnika sa STEMI u odnosu na bolesnike sa ACS-NSTE značajno češća ruptura plaka (70% vs

47%, $p=0.03$), veće lipidno jezgro u plaku (90% vs 70%, $p=0.03$), fibroaterom sa tankom kapom (78% vs 49%, $p=0.008$), tanja fibrozna kapa ($55\pm 20\mu\text{m}$ vs $109\pm 55\mu\text{m}$, $p<0.001$), češći crveni tromb (78% vs 27%, $p>0.001$). Takođe je, ali ne značajno, veća šupljina u plaku ($2.52 \pm 1.34\text{mm}^2$ vs $1.67\pm 1.37\text{mm}^2$, $p=0.25$). Kod bolesnika sa STEMI je češći proksimalni tip rupture (46% vs 17%, $p=0.04$) dok je kod bolesnika sa ACS-NSTEMI češći distalni tip rupture (11% vs 35%, $p=0.048$), što može da utiče na veličinu tromba jer kod proksimalnog tipa rupture krvna stuja posuvraćuje flap od rupturiranog plaka i samim tim povećava površinu lipidnog jezgra koje se izlaže krvotoku.

Kada su u pitanju angiografske razlike, pokazano je da je višesudovna bolest, preproceduralni TIMI protok 3, kao i "culprit lezija" u cirkumfleksnoj arteriji značajno češće zastupljena kod bolesnika sa NSTEMI u poređenju sa bolesnicima sa STEMI.^{62, 63} Zatim, analiza angiografskih karakteristika bolesnika sa STEMI i NSTEMI, publikovanih u okviru **CADILLAC studije**⁶⁴ pokazala je da čak 48,5% bolesnika sa NSTEMI imaju bazalni TIMI protok 0–1 kroz infarktnu arteriju što je u koliziji sa ustaljenim mišljenjem da bolesnici sa NSTEMI imaju veoma retko okludiranu infarktnu arteriju.

1.2.2. Incidenca i prognoza

Incidenca bolesnika sa NSTEMI (na /100 000 stanovnika), poslednjih deceniju i po, beleži postepen porast za razliku od incidence bolesnika sa STEMI koja ima pad. Tako prema podacima iz **The Worcester Heart Attac Study**⁶⁵ od 1997. do 2005. god prati se porast incidence bolesnika sa NSTEMI, od 126 na 132 bolesnika, dok se u istom periodu registruje pad incidence bolesnika sa STEMI sa 121 na 77 bolesnika. Prema podacima registra **Kaiser Permanente Northern California**,⁵ od 1999. god do 2004. god. se takođe registruje porast incidence bolesnika sa NSTEMI od 155 na 202 bolesnika, od kada beleži diskretan pad, dok incidenca bolesnika sa STEMI pada od 133 bolesnika 1999. god. na 55 bolesnika 2008. god. Povećanje incidence NSTEMI poslednjih godina^{6, 66, 67} jednim delom je posledica upotrebe visokosenzitivnih esej za troponin kojim mogu da se registruju vrlo mala oštećenja srčanog mišića do 1 gr, pa mnogi bolesnici koji su ranije dijagnostikovani kao APNS sada se definišu kao NSTEMI.

Kada je u pitanju prognoza ovih bolesnika situacija je sledeća: bolesnici sa ACS-NSTE imaju manji intrahospitalni mortalitet u odnosu na bolesnike sa STEMI (7% vs 3–5%), dok se nakon 6 meseci stopa mortaliteta za STEMI i ACS-NSTE gotovo

izjednačava (12% vs 13%).^{5, 6} Dugotrajno praćenje pokazuje da je stopa mortaliteta veća kod bolesnika sa ACS-NSTE u odnosu na bolesnike sa STEMI sa dvostrukom razlikom nakon 4 godine.⁶⁸ Ovako neočekivano visok mortalitet kod bolesnika sa ACS-NSTE se može objasniti nepovoljnijim osnovnim karakteristikama ovih bolesnika (veća prosečna starost, veća zastupljenost dijabetes melitusa, hipertenzije)⁶ a delom i činjenicom da su ovi bolesnici neretko terapijski "potcenjeni" u smislu primene savremene medikamentne i invazivne terapije.⁶⁹

1.2.3. Dijagnoza

Bolesnici sa NSTEMI čine heterogenu grupu bolesnika u pogledu kliničke simptomatologije, elektrokardiografskih promena, porasta kardiospecifičnih enzima te postavljanje dijagnoze povremeno može biti otežano pogotovo u okolnostima atipične kliničke slike i EKG prezentacije. Atipična prezentacija se sreće kod starijih pacijenata (>75 god), kod žena, dijabetičara, bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i dementnih bolesnika.⁷⁰

1.2.3.1. Elektrokardiografske promene

EKG-e promene pored dijagnostičkog imaju i prognostički značaj. Čak potpuno normalan EKG nalaz, u okviru tipične kliničke slike ne isključuje mogućnost NSTEMI jer 1–6% bolesnika sa povišenim kardiospecifičnim enzimima nemaju promene u inicijalnom EKG-u.⁷¹ Depresija ST segmenta u odnosu na inverziju T talasa je lošiji prognostički znak,^{72,73} pogotovo ukoliko se smenjuju depresija i elevacija ST-segmenta.⁷⁴ Inverzija T talasa je češća kod normalnog koronarografskog nalaza, dok depresija ST-segmenta u više odvoda ukazuje na višesudovnu bolest.⁷⁴ Broj odvoda u kojima se registruje depresija ST-segmenta kao i dubina ST-depresije su prediktori lošeg ishoda.^{75,76} Depresija ST-segmenta >2 mm ukazuje na šest puta veći rizik dok depresija ST-segmenta >2 mm u više od jednog regiona na čak deset puta veći rizik od smrtnog ishoda tokom jednogodišnjeg praćenja u odnosu na normalan EKG-e nalaz.⁷⁷ Elevacija ST-segmenta u odvodu aVR, ukazuje na značajno suženje glavnog stabla ili 3-sudovnu bolest⁷⁸ i povezana je sa povećanim rizikom od intrahospitalnog mortaliteta.⁷⁹

1.2.3.2. Srčani biomarkeri

Troponin I i T imaju skoro apsolutnu specifičnost za srčani mišić,⁸⁰ veliku senzitivnost za ishemiju miokarda,⁸¹ specifičniji i senzitivniji su marker nekroze miokarda od izoenzima CK- MB, jer oko 28% bolesnika sa NSTEMI koji imaju povišen

troponin nemaju povišen CK-MB.⁸² Takođe je veoma pouzdan marker za stratifikaciju rizika⁸³ i nezavistan je faktor rizika.⁸⁴ Troponin je 2000. god. promovisan od strane globalne radne grupe ESC i ACC⁸⁵ kao biomarker za dijagnozu akutnog infarkta miokarda.

U srčanim ćelijama, u citosolu se nalazi mala količina slobodnog tj. nevezanog troponina (6% troponina T i 3% troponina I)^{86, 87} tako da se prilikom oštećenja miocita prvo se u cirkulaciju oslobađa slobodni troponin pa tek onda troponin vezan za miofilamente.^{88,89} Vrednosti plazma troponina u zdravih osoba je oko 0.1–0.2 ng/l zbog kontinuiranog mikroskopskog gubitka srčanih ćelija,⁹⁰ poluvreme života je oko 2 sata.⁹¹ Ukoliko se za merenje troponina koriste standarni eseji, za troponin se može reći da nije rani biomarker miokardne nekroze jer se detektuje u krvi nakon 4–10h od početka simptoma. Stoga negativan rezultat na prvom merenju, ukoliko je prošlo manje od 4h od početka bola, ne isključuje dijagnozu NSTEMI već merenje treba ponoviti nakon 3h.⁹² Vrednosti troponina dostižu pik vrednosti tokom 12–48h, ostaju povišeni 4–7 dana troponin I i 10–14 dana troponin T.⁹³ Poslednjih godina su dostupni tzv ultrasenzitivni eseji za merenje troponina koji imaju 10–100 puta niži limit za detekciju troponina u odnosu na standarne eseje. Pomoću njih se mogu otkriti povišene vrednosti troponina u ranoj fazi početka bola. Negativna prediktivna vrednost ovih eseja je >95%, a ponovljenim merenjem nakon 3h imaju 100% senzitivnost za infarkt miokarda. Sa napretkom tehnologije sada je omogućeno merenje tzv. "high-sensitivity" troponina (hs-troponin) čiji se povišene vrednosti mogu detektovati kod bolesnika sa akutnim infarktom u prvih sat vremena od početka bola. Stoga je u najnovijim ESC preporukama za ACS-NSTE,⁹⁴ od septembra 2015.god., uveden tzv. algoritam 0h/1h⁹⁵ kao alternativna za 0h/3h algoritam za potvrđivanje/isključivanje infarkta miokarda kod bolesnika sa bolom u grudima u najranijoj fazi a koji se zasniva na merenju hs-troponina.

S obzirom na sve senzitivnije eseje kojima se mogu meriti veoma niske vrednosti troponina, uvek treba imati na umu da povišene vrednosti troponina ukazuju na oštećenje miokarda, ali ne ukazuju na uzrok oštećenja^{80,96} i rezultate treba uvek tumačiti u okviru kliničke slike jer se u različitim neishemijskim kardiološkim i ne-kardiološkim bolestima mogu se naći povišene vrednosti troponina.

1.2.4. Stratifikacija ishemijskog rizika

Stratifikacija bolesnika prema stepenu ishemijskog rizika je neophodna radi procenjivanja rizika od dalje progresije ishemijske bolesti i određivanja optimalnog vremena za primenu invazivne terapije. Skorovi za procenu ishemijskog rizika su razvijeni i ispitani u kliničkim studijama na velikom broju bolesnika. Danas se uglavnom koristi GRACE i TIMI skor, dok se FRISC i PURSUIT skor redje koriste.

GRACE skor rizika⁹⁷ je razvijen iz velike neselektivne populacije bolesnika sa ACS, sa i bez elevacije ST-segmenta, uključenih u GRACE registar (Global Registry of Acute Cardiac Events) od aprila 1999. do marta 2001. god. Validacija skora je rađena u narednoj kohorti bolesnika uključenju u GRACE registar kao i na bolesnicima iz studije GUSTO-IIb (Global use of strategies to open occluded coronary arteries IIb).⁹⁸ GRACE skor obuhvata 8 nezavisnih prediktora. Na osnovu vrednosti skora bolesnici se kategorizuju u grupe sa niskim (≤ 108), srednjim (109–140) i visokim rizikom (>140) u odnosu na intrahospitalni i šestomesečni mortalitet.⁹⁹ GRACE skor je nakon objavljivanja rezultata subanalize TIMASC studije¹⁰⁰ uveden kao skor rizika za selekciju bolesnika za ranu i odloženu invazivnu terapiju u ESC preporukama za ACS-NSTE iz 2011. Godine.¹⁰¹

TIMI skor rizika za nestabilnu anginu/infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta je razvijen iz kohorte bolesnika iz TIMI 11B studije¹⁰² koji su bili randomizovani u odnosu na primenu nefrakcionisanog-UFH i niskomolekularnog heparina-LMWH, a proveren je u 3 kohorte bolesnika i to jedne sa LMWH-enoxaparin iz studije TIMI 11B i dve kohorte bolesnika (grupa sa UFH i LMWH-enoxaparin) iz ESSENCE studije.¹⁰³ TIMI risk skor¹⁰⁴ obuhvata 7 nezavisnih prediktora i zavisno od broja bodova bolesnici se kategorizuju kao nisko (0–2), srednje (3–4) i visoko rizični (5–7). TIMI skorom se procenjuje rizik od ukupnog mortaliteta, novog ili ponovnog infarkta miokarda ili ozbiljne rekurentne ishemije koja zahteva urgentnu revaskularizaciju unutar 14 dana nakon inicijalnog događaja.

PURSUIT skor rizika¹⁰⁵ je izveden iz PURSUIT studije (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor Suppression Using Integrilin Therapy)¹⁰⁶ u kojoj su bolesnici sa ACS-NSTE (n=9461) randomizovani u odnosu na primenu inhibitora GPIIb/IIIa – eptifibatida ili placebo. Primarni cilj studije je bio kombinovano smrtni ishod i nefatalni infarkt miokarda u periodu praćenja od 30 dana. Selektivna koronarografija nije bila obavezna u sklopu lečenja pa je izvedena kod 59% bolesnika u grupi sa blokatorom GpIIb/IIIa receptora i kod 59.9% bolesnika u placebo grupi. Pet

nezavisnih prediktora su uključeni u skor rizika kojima se procenjuje rizik od mortaliteta i nefatalnog infarkta miokarda u periodu praćenja od 30-dana.

FRISC skor rizika¹⁰⁷ je proistekao iz studije FRISC II,⁹ kao skor za selekciju bolesnika za ranu invazivnu terapiju. U FRISC studiji su bolesnici sa ACS-NSTE randomizovani u odnosu na primenu invazivne terapije: na grupu za ranu rutinsku invazivnu terapiju i grupu za medikamentnu, tj. selektivno invazivnu terapiju. Zatim su kod bolesnika u grupi za selektivno invazivnu terapiju multivarijantnom analizom izračunati nezavisni prediktori mortaliteta i infarkta miokarda u jednogodišnjem praćenju koji su kasnije uključeni u skor rizika. Skor se sastoji od sedam varijabli i u zavisnosti od broja bodova definiše se kao niski (0–2 boda), srednji (3–4 boda) i visoki ishemijski rizik (5–7 bodova). Upoređivanjem incidence mortaliteta i infarkta miokarda tokom perioda praćenja od godinu dana, kod bolesnika sa niskim, srednjim i visokim rizikom u randomizovanim grupama zaključeno je da invazivna terapija smanjuje rizik od mortaliteta i infarkta miokarda kod bolesnika sa srednjim i visokim rizikom dok kod onih sa niskom rizikom nema redukcije.

1.3. Primena invazivne terapije u lečenju

Na početku važno je naglasiti da su, u svim dosadašnjim preporukama za dijagnostiku i lečenje, NSTEMI i APNS su razmatrani zajedno u okviru ACS-NSTE, bez obzira što postojanje nekroze srčanog mišića kod bolesnika sa NSTEMI ove bolesnike čini rizičnijim. Osnovni vid lečenja bolesnika sa ACS-NSTE dugo godina je bila konzervativna tj. medikamentna terapija. Zahvaljujući rezultatima randomizovanih kliničkih studija^{9,10,108} u kojima je ispitivana i dokazana prednost primene rutinske invazivne (dijagnostička koronarografija i revaskularizacija) u odnosu na medikamentnu, tj. selektivnu invazivnu terapiju, u pogledu pojave novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano, invazivna terapija je počela da se rutinski primenjuje u lečenju ovih bolesnika. Međutim, ubrzo se postavilo pitanje da li kod svih bolesnika sa ACS-NSTE neselektivno, ili ukoliko ne, kada i kod kojih primeniti invazivnu terapiju, s obzirom na činjenicu da ovi bolesnici u pogledu ishemijskog rizika predstavljaju jednu heterogenu grupu. Vremenom, kako su objavljivani rezultati randomizovanih studija u kojima je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije u lečenju bolesnika sa ACS-NSTE, tako su menjane preporuke evropskog udruženja kardiologa (ESC) kada je u pitanju vreme za primenu invazivne terapije. Međutim, bez obzira na tekuće ESC

preporuke za lečenje bolesnika sa ACS-NSTE, u praksi ovi bolesnici su često terapijski "potcenjeni" po pitanju pravovremene primene invazivne terapije.^{65, 69}

Invazivna terapija se prvi put zvanično pominje u ESC preporukama za lečenje ACS-NSTE pacijenata 2000. god.¹⁰⁹ Studije, čiji su rezultati uticali na početak primene invazivne terapije, su TIMI IIb, VANQWISH i FRISC II.

Studija TIMI -IIb¹⁰⁸ (The Thrombolysis in myocardial Ischaemia) je jedna od prvih studija u kojoj je ispitivana primena trombolitičke i invazivne terapije kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris i non-q infarktom miokarda. U studiji su, u periodu od oktobra 1989.god. do juna 1992. god., uključena 1473 bolesnika koji su randomizovani u 2x2 faktorskom dizajnu: a) trombolitička terapija (tkivni plazmin activator) verzus placebo i b) invazivna verzus konzervativna terapija. Bolesnici koji su randomizovani za invazivnu terapiju koronarografisani su u periodu od 18–48h nakon randomizacije a zavisno od koronografskog nalaza rađena je PCI ili CABG. Bolesnici koji su randomizovani za konzervativno lečenje su koronarografisani samo u slučaju dalje progresije koronarne bolesti ili pozitivnog testa opeterećenja pri otpustu. Svi bolesnici su lečeni nefrakcionisanim heparinom (UFH), aspirinom 325 mg od drugog dana hospitalizacije i antiishemijskom terapijom: beta-blokatorima Ca-antagonistima i dugodelujućim nitratima. Značaj ove studije ogledao se u sledećem:

- pokazala je da fibrinolitička terapija niti je efikasna niti bezbedna kod bolesnika sa nestabilnom anginom i non-q infarktom miokarda. Naime u 6-nedeljnom periodu praćenja, procenat infarkta miokarda (7,4% vs 4,9% $p=0.04$), smrtnog ishoda i infarkta miokarda (8,8% vs 6,2% $p=0.05$) bio je značajno više zastupljen kod bolesnika u grupi sa fibrinolitičkom terapijom nego u grupi sa placebo, kao i procenat hemoragijskih komplikacija (intrakranijalna hemoragija je registrovana jedino kod bolesnika sa fibrinolitičkom terapijom – 4 bolesnika).

- zatim, iako studija TIMI-IIb nije dokazala prednost invazivne terapije u odnosu na medikamentnu u pogledu smanjenja incidence infarkta miokarda (5,1% vs 5,7%) i mortaliteta (2,4% vs 2,5%) u 6-nedeljnom periodu praćenja kod svih bolesnika, podgrupna analiza je pokazala da bolesnici stariji od 65 god imaju značajno manji procenat smrtnog ishoda ili infarkta (7,9% vs 14,8%, $p=0.02$) ukoliko su lečeni invazivnom terapijom. Studija je rađena pre ere primene stentova u invazivnoj terapiji.

Studija FRISC II^{9, 110} (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators) je pokazala da su bolesnici lečeni rutinski invazivnom terapijom (unutar 4 dana PTCA ili unutar 8 dana CABG), u poređenju sa

onim lečenim konzervativnom, tj. selektivno invazivnom terapijom, imali značajno niži procenat smrtnog ishoda 2,2% vs 3,9% (RR:0,57, 95% CI 0,36–0,90) i infarkta miokarda 8,6% vs 11,6%, (RR:0,74, 95% CI 0,59–0,94) tokom 1-godišnjeg praćenja.¹¹⁰ U studiju je uključeno 2457 bolesnika sa APNS I NSTEMI, u periodu od juna 1996. do maja 1998. god., koji su randomizovani: invazivna vs konzervativna terapija. Zatim je svaka grupa podeljena u dve podgrupe u odnosu na terapiju LMWH–dalteparin; dalteparin vs placebo koju su primali naredna 3 meseca (prvih 5 dana su svi primali dalteparin). Svim bolesnicima je ordiniran aspirin (udarna doza 300–600mg, a zatim doza održavanja 75–300mg), beta-blokatori kao i GpIIb/IIIa blokatori zavisno od nalaza na koronarografiji. Važno je napomenuti da kod bolesnika kod kojih je rađena PCI su ugrađeni stentovi. Takođe, studija^{111,112} je pokazala da invazivna terapija značajno redukuje infarkt ili smrtni ishod u 12-mesečnom praćenju kod bolesnika sa ST-depresijom i povišenim troponinom T od 22,1% do 13,2% (RR:0,60, 95% CI 0,43–0,82, p=0.001).

VANQWISH studija¹¹³ (The Veterans Affairs Non-QWave Infarction strategies in Hospital) je imala potpuno suprotne rezultate od prethodne dve studije. U studiji je uključeno 920 bolesnika sa non-q infarktom miokarda, u periodu od aprila 1993. do decembra 1995. god., koji su randomizovani u grupe za invazivnu i za konzervativnu terapiju. Svim bolesnicima je ordiniran aspirin 325 mg, UFH uz ostalu antiishemijsku terapiju. Rezultati studije su pokazali da tokom prosečnog vremena praćenja od 23 meseca, nije bilo značajne razlike u pogledu primarnog cilja: smrtni ishod ili nefatalni infarkt miokarda, između grupe za invazivnu i grupe za medikamentnu terapiju (152 vs 139 događaja, HR:0,87, 95% CI 0,68–1,10) i ukupnog mortaliteta (HR:0,72, 95% CI 0,51–1,01). Međutim, postojala je razlika kada je u pitanju bilo rano praćenje do 12 meseci. Naime, bolesnici koji su lečeni invazivnom terapijom, u odnosu na bolesnike lečene konzervativnom terapijom, imali su značajno veći procenat nefatalnog infarkta ili smrtnog ishoda tokom hospitalizacije (36 vs 15 događaja, p=0.004), tokom 30 dana (48 vs 26 događaja, p=0,012) i 1-godišnjeg praćenja (111 vs 85 događaja, p=0,05), kao i procenta smrtnog ishoda tokom hospitalizacije (21 vs 6, p=0,007), 30 dana (23 vs 9, p=0,21) i 1-godišnjeg praćenja (58 vs 36, p=0,025). Kod tumačenja rezultata ove studije treba imati na umu da je studija dizajnirana tako da su u nju uključeni bolesnici sa non-q infarktom, tj. oni koji u periodu 24–72h od početka simptoma nisu imali na EKG-u novi q zubac (poslednji kontrolni EKG je rađen 48h nakon prijema) bez obzira da li je na prijemnom EKG-u bila depresija ili elevacija ST-segmenta ili inverzija T talasa. Tako

da je elevaciju ST-segmenta na prijemnom EKG-u imalo 29,8% vs 29,5% , depresiju 38,5% vs 39,1%, inverziju T talasa 48,7% vs 48,9% bolesnika (invazivna vs konzervativna grupa).¹¹⁴

Bez obzira na različite rezultate pomenutih studija, prepoznat je značaj primene invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE te je, u ESC smernicama za lečenje ACS-NSTE iz 2000. god. invazivna terapija prihvaćena i preporučena za bolesnike sa visokim rizikom za progresiju infarkta miokarda ili smrtni ishod, i to onih sa:

- rekurentnom ishemijom (ili rekurentni bolovi u grudima ili dinamske promene ST segmenta, produblјivanje ST depresija ili prolazna ST elevacija)
- povišenim vrednostima troponina
- hemodinamskom nestabilnošću
- ventrikularnim poremećajima ritma (VT ili VF)
- ranom postinfarktomb anginom

Tako je kod bolesnika sa malignim poremećajima ritma, hemodinamskom nestabilnošću, post-infarktomb anginom, nestabilnom anginom ili onih sa prethodnim CABG, invazivna terapija savetovana što je pre moguće tokom inicijalne hospitalizacije.

Za bolesnike sa ACS-NSTE sa niskim rizikom (bolesnici bez rekurentnih bolova u grudima, bez povišenog troponina, sa inverzijom T talasa ili normalnim nalazom na EKG-u) preporuka je konzervativno, tj. medikamentno lečenje. Ukoliko test opterećenja, pre otpusta iz bolnice, bude pozitivan za ishemiju, indikovana je koronarografija.

Naredne ESC preporuke za lečenje ASC-NSTE bolesnika su objavljene 2002. god.¹¹⁵ i novina u odnosu na prethodne je šira primena invazivne terapije, tj. definisana su dva različita vremenska intervala za primenu invazivne terapije, kao i uvođenje drugog antiagregacionog leka klopidoorela u farmakoterapiju. Na promene u ovim preporukama su uticali pre svega rezultati TACTICS studije.¹⁰

TACTICS studija¹⁰ (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invavasive or Conservative Strategy) je obuhvatila 2220 bolesnika sa APNS i NSTEMI u periodu od decembra 1997. god. do decembra 1999. god, koji su randomizovani: rana invazivna terapija (4–48h po randomizaciji) vs konzervativna terapija. Svim bolesnicima je ordiniran aspirin, blokator GIIb/IIIa–tirofiban u kombinaciji sa UFH. Ova studija je pokazala da rana invazivna terapija u odnosu na selektivno konzervativnu terapiju značajno smanjuje incidencu nefatalnog infarkta ili smrtnog ishoda kako tokom 30-dnevnog 4,7% vs 7,0% (OR:0,65, 95 Cl 0,45–0,95,

p=0,02), tako i tokom 6-mesečnog perioda praćenja 7,3% vs 9,5% (OR:0,74, 95% CI 0,54–1,00, p<0,05). Naročito značajan efekat invazivne terapije je zabeležen kod bolesnika sa povišenim vrednostima troponina (smanjenje rizika za primarni cilj za 39% p<0,001), znači kod bolesnika sa NSTEMI.

Kada su u pitanju novine u medikamentnoj terapiji zahvaljujući rezultatima **CURE studije**¹¹⁶⁻¹¹⁸ (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurent Events trial investigations) klopidogetrel, blokator P₂Y₁₂ receptora na trombocitima, je počeo da se primenjuje u lečenju bolesnika sa ACS-NSTE, zajedno sa aspirinom kao drugi antiagregacioni lek. Naime, u CURE studiji je pokazano da kod bolesnika sa ACS-NSTE kombinacija dvojne antiagregacione terapije: klopidogetrel (udarna doza od 300 mg uz doze održavanja od 75 mg) i aspirin u odnosu na monoterapiju aspirinom (bez klopidogetrela), u trajanju 3–12 meseci od incijalnog događaja, značajno smanjuje pojavu smrtnog ishoda i infarkta miokarda ili moždanog udara (RR:0,80, 95% CI 0,72–0,90, p>0,001). Nakon **PCI-CURE studije**^{119,120} u kojoj je dokazan koristan učinak primene dvojne antiagregacione terapije (klopidogetrel i aspirin), uz invazivnu terapiju (pre invazivne terapije kao i u dugotrajnoj terapiji nakon ugradnje stenta), dvojna antiagregaciona terapija je postala standardna terapija pre i nakon invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE. U PCI-CURE studiji, bolesnici sa ACS-NSTE iz studije CURE kojima je urađena PCI su randomizovani u grupu klopidogetrel+aspirin i grupu aspirin+placebo. Rezultati su pokazali da je u periodu praćenja od 30 dana, u grupi klopidogetrel+aspirin NKVD –smrtni ishod, infarkt miokarda i urgentna revaskularizacija target-arterije su registrovani kod 4,5% bolesnika u poređenju sa 6,4% bolesnika u placebo grupi, što je bilo statistički značajno (RR:0,70, 95% CI 0,50–0,97, p=0,03). Takođe, tokom jednogodišnjeg praćenja (pacijenti su u klopidogetrel grupi uzimali klopidogetrel 12 meseci) smrtni ishod ili infarkt miokarda je bio značajno niži u grupi sa klopidogetrelom 6,0%vs 8,0 % (RR:0,75, 95% CI 0,56–1,00, p=0,047).

Stoga je u ESC preporukama iz 2002. god. za lečenje ACS-NSTE savetovano:

1. kada je u pitanju klopidogetrel :

a) za lečenje akutne faze i produženo lečenje najmanje 9–12 meseci

b) kod bolesnika koji su indikovani za koronarografiju ukoliko ne postoji verovatnoća da će se raditi hitna CABG (unutar 5 dana).

2. kada je u pitanju primena invazivne terapije kod bolesnika sa visokim rizikom (rekurentna ishemija ili rekurentni bolovi u grudima, ili promene ST-segmenta, rana postinfarktna angina, povećane vrednosti troponina, hemodinamska nestabilnost,

maligni poremećaji ritma, dijabetes melitus, EKG-e nalaz koji onemogućava procenu promene ST-segmenta) i to:

a) U **prvim satima** po prijemu kod visokorizičnih bolesnika, tj. onih sa rekurentnim anginoznim tegobama, sa hemodinamskom nestabilnošću ili sa ventrikularnim poremećajima ritma.

b) **Unutar 48 sati** ili tokom hospitalizacije za bolesnike sa visokim rizikom (oni sa postinfarktnom anginom, sa dinamičnim promenama ST-segmenta, sa povišenim vrednostima troponina, dijabetičari).

c) **Konzervativna terapija** je rezervisana za niskorizične bolesnike, a ukoliko je pozitivan test opterećenja onda koronarografija.

U sledećim preporukama za lečenje ASC-NSTE iz 2007. god.¹²¹ se pored TIMI skora¹⁰⁴ uvodi i GRACE skor,⁹⁷ za procenu ishemijskog rizika, i definišu se tri vremenska intervala za primenu invazivne terapije, zavisno od ishemijskog rizika.

Do 2007. god. su objavljeni rezultati sledećih studija u kojima je ispitivan korist/rizik primene rutinske invazivne terapije u odnosu na medikamentnu terapiju:

U **VINO studiji**,¹²² (Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an Open multicenter randomized trial), objavljenoj 2002. god. su randomizovana 132 bolesnika sa NSTEMI za ranu invazivnu terapiju – na dan prijema (medijana vremena: 6.2h) i konzervativnu, tj. selektivno invazivnu terapiju. Svim bolesnicima je ordiniran aspirin, UFH a nakon ugradnje stenta ticlodix 2x1 tbl narednih mesec dana. Primarni cilj je bio smrtni ishod ili novi infarkt kombinovano za period praćenja 6 meseci. Studija je pokazala da je u grupi za ranu invazivnu terapiju registrovan u značajno manjem procentu smrtni ishod ili novi infarkt nego u grupi za konzervativnu terapiju (6,2% vs 22,3%, $p < 0,001$), smrtni ishod (3,1% vs 13,4%, $p < 0,03$) i novi infarkt miokarda (3,1% vs 14,9% $p < 0,02$) pojedinačno.

RITA 3 studija¹¹ (Third Randomized Intervention Trial of unstable Angina), čiji su rezultati takođe objavljeni 2002. god., je u periodu od novembra 1997. god. do oktobra 2001. god. obuhvatila 1810 bolesnika sa NSTEMI-ACS, koji su randomizovani: rutinska invazivna terapija (unutar 48h po randomizaciji) verzus konzervativna terapija. Svim bolesnicima je ordiniran aspirin i LMWH-enoxaparin s.c. Primarni cilj je bio smrtni ishod, nefatalni infarkt ili refraktarna angina tokom kombinovano 4 meseca praćenja i smrtni ishod ili nefatalni infarkt kombinovano tokom jednogodišnjeg praćenja. Nakon 4 meseca praćenja primarni cilj je dostiglo 9,6% bolesnika u grupi za invazivnu terapiju i 14,5% bolesnika u grupi za konzervativnu terapiju (RR:0,66, 95%

CI 0,51–0,85, $p=0,001$). Razlika je postignuta zahvaljujući većem procentu bolesnika sa refraktarnom anginom pectoris, u grupi za konzervativnu terapiju, jer se incidenca infarkta i smrtnog ishoda nije razlikovala između grupa. Nakon godinu dana praćenja smrtni ishod ili nefatalni infarkt miokarda su bili slično zastupljeni u obe upoređivane grupe 7,6% vs 8,3% (RR:0,91, 95% CI 0,67–1,25, $p=0,58$). Podgrupna analiza u odnosu na pol je pokazala da je kod muškaraca incidenca smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta miokarda ili refraktarne angine tokom 4 meseca veća u konzervativnoj grupi nego u invazivnoj grupi (17,3% vs 8,8%), dok je kod žena incidenca bila slična u obe grupe (9,6% vs 10,9%) p -interakcije 0,004.

U **ICTUS studiji**¹²³ (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes), čiji su rezultati objavljeni 2005. god., randomizovano je u periodu od jula 2001. god. do avgusta 2003. god. 1200 bolesnika sa ACS-NSTE i povišenim vrednostima troponina T, praktično NSTEMI bolesnika, za ranu invazivnu terapiju (unutar 24–48 h) i konzervativnu, tj. selektivno invazivnu terapiju. Primarni cilj studije je bio: smrtni ishod, nefatalni infarkt ili rehospitalizacija zbog anginoznih tegoba tokom kombinovano perioda praćenja od godinu dana. Bolesnicima je ordiniran aspirin, LMWH-enoxaparin 48 sati i blokator GpIb/IIIa receptora–abciximab za vreme PCI. Klopidoogrel udarna doza od 300 mg, uz dozu održavanja od 75 mg, u kombinaciji sa aspirinom bila je preporučena nakon što je lek odobren 2002. god. za lečenje bolesnika sa ACS-NSTE. Takodje je preporučena ali nije bila obavezna, intenzivirana terapija statinima–atorvastatin 80 mg ili ekvivalenta, što ranije nakon randomizacije. Primarni cilj je dostiglo 22,7% bolesnika u grupi za ranu invazivnu terapiju i 21,2% bolesnika u grupi za konzervativnu terapiju (RR:1,07; 95% CI 0,87–1,33, $p=0,33$). Mortalitet je bio jednak u obe grupe 2,5 % vs 2,5% (RR:0,99; 95% CI 0,49–2,00, $p=0,97$), dok je nefatalni infarkt bio značajno češći u grupi za ranu invazivnu terapiju 15,0% vs 10,0%; (RR:1,5; 95% CI 1,10–2,04, $p=0,005$). Važno je napomenuti da se procenat spontanog nefatalnog infarkta između grupe za invazivnu i grupe za medikamentnu terapiju nije razlikovao 3,7% vs 4,6% (RR:0,80; 95% CI 0,46–1,34, $p=0,45$), dok je procenat periproceduralnog infarkta nakon PCI ili CABG bio značajno veći u grupi za invazivnu terapiju 11,3% vs 5,4% (RR:1,09; 95% CI 1,39–3,14, $p=0,001$, invazivna vs medikamentna grupa). Nakon 5 godina praćenja smrtni ishod i nefatalni infarkt je imalo 22,3% bolesnika u grupi za ranu invazivnu i 18,1% u grupi za konzervativnu terapiju (HR:1,29; 95% CI, 1,00–1,66, $p=0,053$). Takodje nije bilo razlike u mortalitetu između

upoređivanih grupa (HR:1,13; 95% CI 0,80–1,60, p=0,49) ili nefatalnom infarktu (HR:1,24; 95% CI 0,90–1,70, p=0,20).¹²⁴

Metaanaliza (publikovana 2005. god)¹²⁵ do tada objavljenjih 7 randomizovanih kliničkih studija (TIMI IIIB, MATE, VANQWISH, FRISC II, TACTIS, VINO i RITA 3) znači obuhvaćene su i studije pre raširene upotrebe stentova i savremene antitrombocitne terapije (aspirin+klopidogrel i Gp IIb/IIIa blokatori), u kojima je upoređivana rutinski invazivna (n=4608 pacijenata) i konzervativna, tj. selektivno invazivna terapija (n=4604 pacijenta), pokazala je da je smanjenja incidenca smrtnog ishoda ili infarkta kombinovano kod bolesnika lečenih rutinski invazivnom terapijom na kraju perioda praćenja (12,2% vs 14,4%, OR:0,82; 95% CI 0,72–0,93, p=0,001). Važno je naglasiti da mortalitet nije bio značajno smanjen (5,5% vs 6,0%, OR:0,92; 95% CI 0,77–1,09, p>0,05) ali je bila značajno smanjena incidenca infarkta miokarda 7,3% vs 9,4% (OR:0,75; 95% CI 0,65–0,88, p<0,001) kod bolesnika lečenih rutinski invazivnom terapijom. Ovaj rezultat je dobijen uprkos povećanom riziku od smrtnog ishoda 1,8% vs 1,1% (OR:1,6; 95% CI 1,14–2,25, p = 0,007), i smrtnog ishoda ili infarkta 5,2% vs. 3,8%, (OR:1,36; 95% CI 1,12–1,66, p= 0,002) tokom hospitalnog perioda kod bolesnika lečenih rutinski invazivnom terapijom. To praktično znači da je korist od rutinski invazivne terapije registrovana u periodu od izlaska iz bolnice do kraja perioda praćenja za smrtni ishod 3,8% vs. 4,9%, (OR:0,76; 95% CI 0,62–0,94, p= 0,01;) i za smrtni ishod ili infarkt 7,4% vs. 11,0% (OR:0,64; 95% CI 0,55–0,75, p = 0,001). Važno je naglasiti da su visokorizični bolesnici sa povišenim vrednostima troponina imali korist od rutinski invazivne terapije, što znači bolesnici sa NSTEMI, dok niskorizični bolesnici sa negativnim vrednostima troponina nisu.

Dugogodišnje praćenje od 5 godina u studiji RITA 3¹²⁶ kao i 2 i 5 godina studiji u FRISC II,^{112, 127,111} potvrdilo je značajno smanjenje kombinovano smrtnog ishoda i infarkta miokarda kod bolesnika lečenih rutinski invazivnom terapijom. Metaanaliza individualnih podataka pacijenata iz studija FRISC II, RITA 3 i ICTUS, nakon 5-godišnjeg perioda praćenja, pokazala je da invazivna terapija dovodi do smanjenja rizika od kardiovaskularne smrti ili infarkta za 2,0% kod niskorizičnih, 3,8% kod srednjerizičnih i 11,1% kod visokorizičnih bolesnika.¹²⁸ Takođe, metaanaliza individualnih podataka dobijenih iz studija FRISC II, RITA 3 i ICTUS je pokazala, nakon 5-godišnjeg praćenja, korist od invazivne terapije u pogledu kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda registrovana je isključivo kod muškaraca.¹²⁹

Bez obzira na različit dizajn gorepomenutih studija, različite vremenske intervale u kojima je rutinski invazivna terapija primenjivana, različitu primenu antitrombotične i antikoagulantne terapije, kao i ugradnju stentova, rutinski invazivna terapija je u većini studija pokazala prednost u odnosu na medikamentnu, tj. selektivno invazivnu terapiju, kako u kratkoročnom tako i dugoročnom praćenju. Međutim, najveću korist od ove terapije su uglavnom imali visokorizični bolesnici sa povišenim vrednostima troponina, tj. bolesnici sa NSTEMI.

Ovde je značajno pomenuti rezultate kliničkih studija u kojima bolesnici sa ASC-NSTE nisu bili primarno randomizovani u odnosu na primenu rutinski invazivne vs konzervativne terapije. Godine 2004. su objavljeni rezultati opservacione **CRUSADE studije**¹³⁰ (Can Rapid risk stratification of Unstable angina pectoris Suppress Adverse outcome with early implementation of the ACC-AHA Guidelines) koja je obuhvatila 17926 visokorizičnih bolesnika sa ACS-NSTE, od kojih je kod 8037 (44,8%) primenjena invazivna terapija u prvih 48h. Zadatak studije je bio da ispita koliko se preporuke za lečenje bolesnika sa ACS-NSTE primenjuju u "realnom" životu kao i prediktore intrahospitalnog mortaliteta. Studija je nedvosmisleno pokazala da se rana invazivna terapija ne primenjuje kod većine visokorizičnih bolesnika sa ACS-NSTE kao i da bolesnici lečeni ranom invazivnom terapijom imaju manji intrahospitalni mortalitet – u analizu su uključene razlike u kliničkim karakteristikama; urađeno je upoređivanje propensiti mečovanih parova (2,5% vs 3,7%, $p < 0,001$). Prednost primene rane invazivne terapije je pokazala takođe **SYNERGY studija**¹³¹ (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) čiji su rezultati objavljeni 2007. godine. Naime, u ovoj studiji je upoređivan ishod kod visokorizičnih bolesnika sa ACS-NSTE, koji su lečeni sa LMWH-enoxaparinom vs UFH a kod kojih je primenjena rana invazivna terapija. Primarni cilj studije je bio smrtni ishod ili nefatalni infarkt miokarda tokom perioda praćenja od 30 dana. Subanaliza je urađena kod bolesnika kod kojih je primenjena rana invazivna terapija (9188 od 10 027 bolesnika). U odnosu na vreme primene invazivne terapije, od trenutka randomizacije, bolesnici su podeljeni u 8 grupa (<6h, 6–12h, 12–18h, 18–24h, 24–30h, 30–36h, 36–42h i 42–48h). Analiza je pokazala da što je kraće vreme do primene invazivne terapije, to je manji rizik od smrtnog ishoda ili nefatalnog infarkta kombinovano (11,8% vs 14,0% vs 14,6% vs 14,7% vs 13,4% vs 15,6% vs 16,7% vs 15,5%), tako da su bolesnici kod kojih je invazivna terapija primenjena u prvih 6 sati imali najveću redukciju rizika. Takođe, analiza je pokazala da se, kako vreme odmiče

od momenta prijema, smanjuje procenat primene PCI nakon dijagnostičke koronarografije, kao definitivnog načina lečenja infarktne arterije. Veoma značajan rezultat studije je podatak da krvarenje, kao komplikacija, nije bilo povezano sa vremenom primene invazivne terapije.

U **CADILLAC studiji**⁶⁴ (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) je ispitivana prognoza bolesnika sa akutnim infarktom kod kojih je urađena mehanička reperfuzija, tj. primarna PCI. U studiji je bilo uključeno 1725 bolesnika sa STEMI i 239 bolesnika sa NSTEMI. Analiza je pokazala da je mortalitet kod bolesnika sa NSTEMI bio manji u odnosu na bolesnike sa STEMI, kako tokom 30-dnevnog praćenja (0,4% vs 2,2%, $p=0,06$), tako i nakon godinu dana (3,4% vs 4,4%, $p=0,43$). Podsetiću da je prema podacima **The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes**⁶ mortalitet kod bolesnika sa ACS-NSTE nakon 6 meseci oko 13 %. Podaci iz registra **National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry**⁶³ ukazuju da su kod bolesnika sa NSTEMI i STEMI, kod kojih je rađena PCI, angiografski uspeh i periproceduralne komplikacije slične kod oba tipa infarkta.

Nakon rezultata pomenutih studija–randomizacionih, opservacionih kao i metaanaliza više nije bilo dileme o prednosti invazivne u odnosu na medikamentnu terapiju kod bolesnika sa ASC-NSTE, te je ovaj metod lečenja je postao način lečenja ovih bolesnika. Međutim, sada se postavilo pitanja koje je optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE, koji nemaju indikacije za urgentnu invazivnu terapiju tako da su se naredne kliničke studije bavile ovim pitanjem.

Prva objavljena studija koja je ispitivala optimalno vreme za primenu invazivne terapije (rana vs odložena), kod ACS-NSTE bolesnika, bila je studija **ISAR-COOL**)¹³² (Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off), čiji su rezultati objavljeni 2003. god. U studiji je, u periodu od februara 2000. do aprila 2002. god., randomizovano 410 bolesnika u grupe za ranu (unutar 6h) i odloženu invazivnu terapiju (nakon predtretmana antitrombocitnom terapijom, od 72–96h). Studija je pokazala da su bolesnici kod kojih je primenjena rana invazivna terapija imali manju incidencu velikog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano u odnosu na bolesnike kod kojih je invazivna terapija primenjena između 72–96 sata 5,9 % vs. 11,6% (RR:1,95, 95% CI 1.01–3.82, $p=0.04$).

Novine u medikamentnoj terapiji kod bolesnika sa ACS-NSTE su se odnosile na primenu LMWH-enoxaparina kod ovih bolesnika, i posledica su rezultata, pre svega

SYNERGY studije kao i metaanalize 6 velikih randomizovanih studija: (**ESSENCE** (Efficacy and Safe of angiografskih karakteristika na Subcutaneous Enoxaparin in non-q-wave Coronary Events), **TIMI 11B** (Thrombolysis in miocardial Infarction 11B), **ACUTE II** (Anti-Thrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin), **INTERACT** (Integrilling and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome treatment), **A to Z** (Aggrastat to Zocor) i **SYNERGY** (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization, and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors)). **SYNERGY** studija¹³³ je pokazala da enoxaparin nije superioran u odnosu na UFH, ali nije ni inferioran u lečenju visokorizičnih pacijenata sa ACS-NSTE. Značajna poruka ove studije je da smanjenje LMWH–enoxaparina sa UFH ili *vice versa* povećava procenat krvarenja i smanjuje korisni efekat enoxaparina. Podgrupna analiza bez *cross-overa* između LMWH i UFH, pokazala je da primena enoxaparina dovodi do značajnog smanjenja smrtnog ishoda i infarkta miokarda tokom 30-dnevnog praćenja (OR:0,82; 95%CI 0,72–0,94). Metaanaliza¹³⁴ 6 velikih randomizovanih studija u kojima je kompariran LMWH–enoxaparin i UFH kod 21946 bolesnika sa ACS-NSTE je pokazala:

- statistički značajno smanjenje smrtnog ishoda ili infarkta miokarda tokom 30-dana kod bolesnika koji su dobijali enoxaparin (10,1% vs 11%, OR:0,91; 95% CI 0,83–0,99),

- nije nađena razlika u primeni transfuzije krvi (OR:1,01; 95%CI 0,89–1,14) niti procenta velikog krvarenja (OR:1,01, 95% CI 0,83–1,30) tokom 7 dana nakon randomizacije. Stoga je LMWH-enoxaparin preporučen za lečenje bolesnika planiranih kako za invazivnu terapiju tako i za konzervativnu terapiju (klasa IIa, nivo dokaza B).

Preporuke ESC iz 2007. God. lečenje ACS-NSTE savetuju primenu invazivne terapije kao:

Urgentna invazivna terapija u roku 2h – kod bolesnika sa rekurentnom anginom, sa dinamičnim promenama ST-segmenta, sa hemodinamskom ili ritmološkom nestabilnošću. (klasa I, nivo dokaza C)

Rana invazivna terapija do 72h – kod srednje ili visokorizičnih bolesnika, tj. onih koji sa povećanim vrednostima troponina, dinamičnim promenama ST-segmenta ili T talasa, dijabetes melitusom, smanjenom bubrežnom funkcijom (GFR< 60 mL/min/1.73 m²), smanjenom EF (<40%), ranom postinfarktnom anginom, PCI u prethodnih 6 meseci, prethodnim CABG). (klasa I, nivo dokaza A)

Rutinska invazivna terapija kod niskorizičnih bolesnika se ne preporučuje (klasa III, nivo dokaza C), bez prethodnog neinvazivnog stres testa.

Značaj hitne/rane u odnosu na odloženu invazivnu terapiju kod bolesnika sa ACS-NSTE koji nemaju indikaciju za hitnu invazivnu terapiju bila je tema narednih kliničkih, randomizovanih studija: TIMASC,¹⁰⁰ ABOARD,¹³⁵ OPTIMA.¹³⁶

Rezultati, najveće od pomenutih studija, **TIMASC studije**¹⁰⁰ (The Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes), objavljeni 2009. god., su uticali na promenu ESC preporuka za lečenje ASC-NSTE iz 2011. god. U TIMASC studiji, u kojoj je bilo uključeno 3031 bolesnika sa ASC-NSTE, u periodu od aprila 2003. do juna 2008. god., je upoređivan uticaji rane (≤ 24 h nakon randomizacije) i odložene (≥ 36 h nakon randomizacije) invazivne terapije. Primarni cilj je bio infarkt miokarda, smrtni ishod ili moždani udar kombinovano tokom perioda od šest meseci. Studija je pokazala da rana invazivna terapija nema prednost u odnosu na odloženu 9,6% vs 11,3% (HR:0,85%, 95% CI 0,68–1,06, $p=0,15$), ali je subanaliza ukazala da bolesnici sa GRACE skorom >140 imaju značajno manju incidencu infarkta miokarda, moždanog udara ili smrtnog ishoda ukoliko je invazivna terapija primenjena u prva 24 sata 13,9 vs 21%, (HR:0,65, 95% CI 0,48–0,89, $p=0,006$).

U **ABOARD studiji**¹³⁵ (The Angioplasty to Blunt the rise Of troponin in Acute coronary syndromes Randomized for an immediate or Delayed Intervention), objavljenoj 2009. god., u periodu od avgusta 2006. do septembra 2008. god., su randomizovana 352 bolesnika sa ASC-NSTE i TIMI skorom > 3 , u grupu za hitnu (neposredno po prijemu), u grupu za odloženu invazivnu terapiju (narednog radnog dana, tj. između 8 i 60 sati po randomizaciji). Primarni cilj studije je bio maksimalne vrednosti troponina tokom hospitalizacije a sekundarni cilj smrtni ishod, infarkt miokarda ili urgentna revaskularizacija kombinovano tokom 1-mesečnog perioda praćenja. Studija nije pokazala da postoji razlika u vrednosti pika troponina između upoređivanih grupa. Takođe nije pokazala da hitna invazivna terapija ima prednosti u odnosu na odloženu kada je u pitanju sekundarni cilj (13,7% vs 10,2%, $p=0,31$).

U **OPTIMA studiji**,¹³⁶ objavljenoj 2008. god, uključeno je svega 142 bolesnika (prekinuta je ranije zbog sporog uključivanja bolesnika) koji su da bi ispunili kriterijume za ulazak u studiju prvo koronarografisani pa su ukoliko su imali lezije pogodne za ugradnju stenta su randomizovani u grupu za hitnu (odmah po randomizaciji) i grupu za odloženu (24–48h nakon randomizacije) invazivnu terapiju. Primarni cilj studije je bio smrtni ishod, nefatalni infarkt ili neplanirana

revaskularizacija kombinovano tokom perioda od 30 dana. Studija je pokazala da je infarkt miokarda bio značajno češći u grupi bolesnika sa hitnom invazivnom terapijom 60% vs 38% (RR:1.6; 95% CI 1.12–2.28, p=0,005).

Metaanaliza¹³⁷ 4155 bolesnika sa ACS-NSTE iz pet randomizovanih studija (ISAR-COOL, TIMASC, OPTIMA, ABOARD i ELISA) je pokazala da rana invazivna terapija ne dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta u poređenju sa odloženom invazivnom terapijom (primarni cilj metaanalize) (OR:0,81, 95% CI 0,60–10,9, p=0,179).

Za razliku od napred pomenutih studija i metaanalize kojima nije dokazana prednost hitne/rane invazivne terapije u **ACUITY studiji** (Acute Catherization and Urgent Intervention Triage Strategy) u kojoj primarno bolesnici sa ACS-NSTE nisu randomizovani u odnosu na vreme primene invazivne terapije, podgrupna analiza bolesnika kod kojih je urađena PCI je ukazala na prednost rane invazivne terapije. Godine 2010. su objavljeni rezultati **ACUITY studije**¹³⁸ u kojoj su bolesnici ACS-NSTE sa umerenim do visokim rizikom a kod kojih je rađena rana koronarografija (u roku od 72h), randomizovani u tri grupe zavisno od primenjene antitrombotične terapije: 1) UFH ili LMWH + blokator GpIIb/IIIa, 2) bivalirudin + blokator GpIIb/IIIa, c) bivaluridin sam. Cilj studije je bio da se ispita optimalna strategija za primenu GpIIb/IIIa blokatora pa su bolesnici koji su randomizovani za blokator GpIIb/IIIa receptora dalje randomizovani u odnosu na vreme primanja istog na grupu gde je GpIIb/IIIa blokator ordiran pre koronarografije (tzv. "upstream") i na grupu u kojoj je ordiniran tokom PCI. Kod bolesnika (n=7749) kod kojih je PCI bila definitivna metoda lečenja, analiziran je uticaj vremena izvođenja invazivne terapije na pojavu smrtnog ishoda ili novog infarkta kombinovano tokom 30 dana praćenja.¹³⁹ Stoga su bolesnici kod kojih je urađena PCI u odnosu na vreme primene invazivne terapije podeljeni u 3 grupe :<8h, 8h do 24h, i >24h. Analiza je pokazala da je primena invazivne terapije nakon 24h povezana sa značajnim povećanjem mortaliteta (0,8% vs 0,5% vs 1,7%, p<0,0001; <8h vs 8h–24h vs >24h), infarkta miokarda (4,9% vs 5,6% vs 8,0%, p<0,001; <8h vs 8–24h vs >24h), kao i smrtnog ishoda, infarkta ili neplanirane revaskularizacije (7,9% vs 7,9% vs 10,4%, p=0,02; <8h vs 8–24h vs >24h).

Ovde je važno pomenuti zaključke **FAST-MI registra**¹⁴⁰ (French Registry of acute Coronary Syndrome), objavljene 2012. god., o prednostima rutinski invazivne terapije u odnosu na konzervativnu terapiju kod bolesnika sa NSTEMI tokom dugotrajnog praćenja. Naime, da bi prikazali kakva je zaista primena ESC preporuka za

lečenje bolesnika sa ACS-NSTE, u "realnom životu" kod bolesnika NSTEMI, i analizirali uticaj načina lečenja na incidencu NKVD tokom intrahospitalnog i dugoročnog praćenja, analizirano je 1645 bolesnika sa NSTEMI uključenih tokom jednog meseca 2005. god u Francuskoj. Invazivnom terapijom je lečeno 80% bolesnika a preostalih 20% konzervativnom terapijom. Invazivna terapija je primenjena u prvih 24h kod 38%, između 48–72h kod 37% i nakon 72h kod 25% bolesnika. PCI, kao definitivna metoda lečenja infarktne arterije, je izvedena kod 65% bolesnika a PCI ili CABG kod 71% bolesnika. Analiza je pokazala da su bolesnici lečeni konzervativnom terapijom bili stariji, imali su veći GRACE skor, manju ejekcionu frakciju i veće vrednosti kreatinina. U grupi koja je lečena konzervativnom terapijom bio je značajno veći intrahospitalni mortalitet (13,1% vs 2,0%; $p<0,001$) Nakon 3 godine praćenja kod bolesnika lečenih invazivnom terapijom registrovana je značajno manja stopa ukupnog mortaliteta (HR:0,44, 95% CI, 0,35–0,55), zatim kardiovaskularnog mortaliteta (HR:0,37 95% CI: 0,27–0,50) smrtnog ishoda ili nefatalnog infarkta miokarda (HR:0,50, 95% CI 0,40–0,61), smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta ili šloga (HR:0,54, 95% CI 0,43–0,66) kao i smrtnog ishoda, nefatalnog infarkta, šloga ili revaskularizacije (HR:0,61, 95% CI 0,50–0,70). Invazivna terapija je, takođe, bila povezana sa manjim mortalitetom u svim podgrupama; bez obzira na godine (uključujući i bolesnike >75 godina), pol, primenjenu medikamentnu terapiju kao i kod svih GRACE skor kategorija, sa većim smanjenjem relativnog rizika kod bolesnika sa nižim skorom rizika.

S ciljem da se ispita povezanost angiografskog nalaza i mortaliteta kod bolesnika sa NSTEMI i bolesnika sa STEMI, kod kojih je primenjena rana invazivna terapija, analizirano je 1486 bolesnika sa NSTEMI i 4392 bolesnika sa STEMI, uključenih u periodu novembar 2005–janur 2008. godine u **KAMIR registar**⁶² (Korea Acute Myocardial Infarction Registry). Pokazano je da bolesnici sa NSTEMI tokom perioda praćenja od 12 meseci imaju značajno niži mortalitet u odnosu na bolesnike sa STEMI (3,8% vs 6,7%, $p<0,001$), pri čemu su nezavisni prediktori mortaliteta kod bolesnika sa NSTEMI bili višesudovna bolest i postproceduralni TIMI protokol.

Ipak glavni uticaj na izmene u ESC preporukama za lečenje bolesnika sa ASC-NSTE iz 2011. god.¹² su imali rezultati podgrupne analize TIMASC studije. Prema vremenu izvođenja invazivne terapije razlikuju se:

Urgentna invazivna terapija unutar 2h je indikovana kod bolesnika sa veoma visokim ishemijskim rizikom, tj. onih sa perzistentnim anginoznim tegobama uprkos punoj medikamentnoj terapiji, sa hemodinamskom nestabilnošću – šokom ili sa životno-

ugrožavajućim komorskim poremećajima ritma (ventrikularna fibrilacija ili ventrikularna tahikardija).

Rana invazivna terapija u okviru 24h je indikovana kod bolesnika sa visokim rizikom: GRACE skor >140 ili prisustvo najmanje jednog primarnog kriterijuma visokog rizika.

Invazivna terapija u toku 72h je indikovana kod bolesnika sa nižim rizikom: GRACE skor <140 i najmanje jedan kriterijumom visokog rizika.

U narednom periodu su objavljeni rezultati randomizovanih studija koje nisu pokazale prednost hitne u odnosu na odloženu invazivnu terapiju. Godine 2012. su publikovani rezultati **LIPSIA-NSTEMI** studije¹⁴¹ (The Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI) u kojoj su bolesnici sa NSTEMI randomizovani u odnosu na vreme izvođenja invazivne terapije u grupe za hitnu (<2h), ranu (10–48h) i selektivnu invazivnu terapiju. Primarni cilj studije je bio vrednosti pika izoenzima kreatin kinaze MB (CK-MB) a sekundarni cilj: smrtni ishod, nefatalni infarkt, refraktarna ishemija ili rehospitalizacija zbog nestabilne angine kombinovano tokom praćenja od 6 meseci. Studija nije pokazala da postoji razlika između hitne u odnosu na ranu ili selektivnu invazivnu terapiju u pogledu veličine infarkta procenjene preko pika vrednosti CK-MB. Takođe je pokazano da je procenat posmatranih NKVD bio sličan između upoređivanih grupa nakon 6-meseci praćenja; smrt ili infarkt miokarda: 21,0% vs 16,0% vs 14,5%; $p=0,17$, smrt, infarkt miokarda ili refraktarna ishemija :20,9% vs 21,5% vs 22,0%, $p=0,98$; smrt, infarkt miokarda, refraktarna ishemija ili rehospitalizacija: 26,0% vs 26,5% vs 24,5%, $p=0,91$ (hitna vs rana vs konzervativna terapija).

U metaanalizi četiri randomizovane studije (ELISA, ABOARD, TIMASC i ISAR-COOL) sa ukupno 4013 pacijenata sa ACS-NSTE, upoređivana je rana (vreme do angiografije 1,16–14h) sa odloženom (vreme do angiografije 20,8–86h) invazivnom terapijom. Analiza je pokazala da nema značajnih razlika između dve strategije u pogledu smrtnog ishoda ili infarkta miokarda kombinovano. Međutim, rana invazivna strategija povezana sa značajno manjim rizikom od rekurentne ishemije (RR:0.59, 95% CI 0.38–0.92, $p=0.02$) i kraćom hospitalizacijom za čak 28% (95% CI 22–35, $p<0,001$), kao i manjim trendom ka krvarenju (RR 0,78, 95% CI 0,57–1,07, $p=0,13$).¹⁴²

Poslednja multicentrična studija koja je publikovana 2013. god. je **ELISA-3 studija**¹⁴³ (Early or Late Intervention in unstable Angina 3), u njoj su randomizovana, 542 bolesnika sa ACS-NSTEMI, u grupu za ranu (unutar 12h) i odloženu invazivnu

terapiju (>48h). Primarni cilj studije je bio smrtni ishod, novi infarkt ili rekurentna ishemijska kombinovano tokom perioda praćenja od mesec dana. Studija nije pokazala prednost rane invazivne terapije (9,9% vs 14,2%, $p=0,135$).

U metanalizi 10 randomizovanih, kliničkih studija, koja je obuhvatila 6089 bolesnika sa ACS-NSTE, je kompariran uticaj rane (vreme varira od 0,5h–24h) i odložene (vreme varira od 20,5h–86h) invazivne terapije. Rezultati su pokazali da nije bilo značajne razlike u mortalitetu (OR:0,83, 95% CI 0,64–1,08, $p=0,16$), slična je incidence novog infarkta miokarda (OR:1,02, 95% CI 0,63–1,64, $p=0,94$) ali da je značajno redukovana incidenca rekurentne ishemijske kod bolesnika u grupi za ranu invazivnu terapiju (OR:0,56, 95% CI 0,40–0,79, $p=0,001$). Međutim, podgrupna analiza je pokazala da stopa novog infarkta miokarda zavisi od toga kako je infarkt definisan u svakoj studiji ponaosob, dok metaregresiona analiza je ukazala na povezanost stope novog infarkta sa unutarstudijskim vremenom odlaganja izvođenja koronarografije.¹⁴⁴

Poslednje ESC preopuke za dijagnostiku i lečenje ACS-NSTE bolesnika objavljene septembra 2015. god.,⁹⁴ nisu donele promene kada je u pitanju vreme primene invazivne terapije, ali su malo izmenjeni kriterijumi za definisanje ishemijskog rizika. Tako da:

–**Veoma visok rizik** podrazumeva: hemodinamsku nestabilnost ili kardiogeni šok, ponavljane ili kontinuirane anginozne tegobe refraktarne na medikamentnu terapiju, maligne poremećaje ritma ili srčani arrest, mehaničke komplikacije infarkta, akutnu srčanu insuficijenciju, ponavljane promene ST-segmenta (posebno intermitentna elevacija ST-segmenta).

–**Visoki rizik** podrazumeva porast ili pad troponina kompatibilnog sa infarktom, promene ST-T segmenta (simptomatske ili asimptomatske) GRACE skor >140.

–**Intermedijalni rizik** podrazumeva bubrežnu slabost ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), $EF < 40\%$ ili kongestivnu srčanu insuficijenciju, ranu postinfarktnu anginu, predhodni PCI ili CABG, GRACE skor >109 i <140.

–**Nizak rizik** podrazumeva: nijednu gorepomenutu karakteristiku.

U skladu sa procenjenim ishemijskim rizikom invazivna terapija se primenjuje kao:

Urgentna invazivna terapija < 2h kod bolesnika sa veoma visokim rizikom

Rana invazivna terapija u okviru 24h kod bolesnika sa najmanje jednim od kriterijuma za visoki rizik..

Invazivna terapija u toku 72h kod bolesnika sa intemedijalnim rizikom.

Neinvazivni testovi pre primene invazivne terapije su indikovani kod bolesnika sa niskim rizikom.

Na osnovu pregleda savremene literature očigledno je da je invazivna terapija postala metoda lečenja bolesnika sa ACS-NSTE. Međutim, još uvek je prisutna dilema da li kod svih bolesnika koji nemaju indikacije za hitnu invazivnu terapiju primeniti invazivnu terapiju u prvim satima po postavljanju dijagnoze, ili zavisno od ishemijskog skora, u različitim vremenskim intervalima.

Imajući u vidu činjenicu da bolesnici sa NSTEMI i bolesnici sa APNS nemaju isti ishemijski rizik zbog postojanja nekroze srčanog mišića kod bolesnika sa NSTEMI, osmišljena je studija koju su činili bolesnici sa NSTEMI da bi se dao odgovor da li primena invazivne terapije u prvim satima po satima po postavljanju dijagnoze, kao kod bolesnika sa STEMI, ima kliničku korist u smisli smanjenja pojave NKVD – novog infarkta, smrtnog ishoda i refraktarne ishemije.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi rada su:

1. primarni cilj je da se ispita da li je kod bolesnika sa akutnim infarktom bez elevacije ST-segmenta hitna invazivna terapija, u toku 2h, u odnosu na odloženu invazivnu terapiju, unutar 72h, povezana sa manjim procentom novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda posmatranih zajedno tokom 30-dnevnog perioda praćenja,
2. sekundarni cilj je da se ispita da li je kod bolesnika sa akutnim infarktom bez elevacije ST-segmenta hitna u odnosu na odloženu invazivnu terapiju povezana sa manjim procentom novog infarkta, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije posmatranih zajedno i pojedinačno tokom 30-dnevnog perioda praćenja,
3. da se ispita da li je kod bolesnika sa akutnim infarktom bez elevacije ST-segmenta hitna primena invazivne terapije povezana sa smanjenjem procenta novog infarkta ili smrtnog ishoda posmatranih zajedno, novog infarkta, smrtnog ishoda i refraktarne ishemije posmatranih zajedno i pojedinačno jednako kod muškaraca i žena tokom 30-dnevnog praćenja,
4. da se ispita da li je kod bolesnika sa akutnim infarktom bez elevacije ST-segmenta hitna u odnosu na odloženu primenu invazivne terapije bezbedna u pogledu rizika od krvarenja.

3. ISPITANICI I METODOLOGIJA

Studija je klinička, prospektivna, randomizovana, akademska. Sprovedena je u koronarnoj jedinici Urgentnog centra (gde su bolesnici bili hospitalizovani) i u sali za kateterizaciju (gde je urađena koronarografija i perkutana koronarna intervencija) Klinike za kardiologiju, Kliničkog centra Srbije. Protokol ispitivanja je odobren od strane etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu 13. jula 2009.godine (broj 440/VII/1).

Studija je registrovana pod nazivom RIDDLE-NSTEMI (Randomized study of ImmeDiate versus DeLayedInvasivE intervention in patients with Non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction) na ClinicalTrials.gov (NCT02419833).

3.1. Bolesnici i formiranje grupa

U studiji su uključena 323 bolesnika sa NSTEMI u periodu od septembra 2009. do februara 2013. godine.

Kriterijumi za uključanje u studiju su bili:

- a) najmanje jedna epizoda bola u grudima u prethodnih 24h uz
- b) povećane vrednosti troponina I (≥ 0.3 mg/l) i
- c) EKG-e promene u smislu depresije ST-segmenta i/ili negativnih T talasa u najmanje dva kontinuirana odvođa.

Kriterijumi za isključivanje iz studije su bili:

- a) srčana insuficijencija Killip III/IV,
- b) maligni poremećaji ritma,
- c) starost < 18 i > 80 godina,
- c) kontraindikacije za antikoagulantnu i antiagregacionu terapiju,
- d) hemoragijski moždani udar u prethodnih 6 meseci,
- f) komorbiditeti sa očekivanom dužinom života < 6 meseci.

Svi uključeni bolesnici su potpisali pristanak za ulazak u ispitivanje.

U odnosu na vreme primene invazivne terapija bolesnici su randomizovani u dve grupe:

- u grupu za ranu odnosno hitnu invazivnu terapiju unutar 2 sata i
- u grupu za odloženu invazivnu terapiju u okviru 72 sata od randomizacije

Selekcija bolesnika za ranu ili odloženu invazivnu terapiju je urađena pomoću randomizacionog koda koji je sastavljen na osnovu tabele slučajnih brojeva. Vreme randomizacije se računa kao nulta tačka za dalje praćenje.

Svim bolesnicima je ordinirana antiagregaciona i antikoagulantna terapija prema preporukama ECS za lečenje ACS-NSTE iz 2007. god.¹²¹ Bolesnicima koji su randomizovani u grupu za ranu invazivnu terapiju po prijemu je ordinirana "udarna" doza dvojne antiagregacione terapije: aspirin 300 mg i klopidogetrel 600mg, u daljem toku doze održavanja: aspirin 100 mg, klopidogetrel 75 mg, a nakon intervencije antikoagulatna terapija LMWH–enoxaparin. Bolesnicima randomizovanim u grupu za odloženu invazivnu terapiju po prijemu je ordinirana dvojna antiagregaciona terapija u dozi: aspirin 300 mg, klopidogetrel 300 mg, a u daljem toku aspirin 100 mg , klopidogetrel 75, uz antikoagulantnu terapiju LMWH–enoxaparin. Ukoliko su bolesnici prethodno bili na antiagregacionoj terapiji date su doze održavanja tj.. aspirin 100 mg, klopidogetrel 75 mg. Bolesnicima kojima je nakon koronarografije urađena PCI sa ugradnjom stenta, kao i onima koji su indikovani za konzervativni tretman nastavljena je dvojna antiagregaciona terapija narednih godinu dana. U obe grupe je ordinirana antiishemijska terapija (beta-blokatori, nitrati, ACE-inhibitori i statini), ukoliko nije bilo kontraindikacija.

Cilj u obe grupe je bio revaskularizacija, odmah nakon dijagnostičke koronarografije, i to prvenstveno PCI sa ugradnjom stenta u "culprit" leziju. U slučaju višesudovne bolesti odluka o revaskularizaciji je donesena nakon dijagnostičke koronarografije u zavisnosti od kompleksnosti koronarne bolesti i u skladu sa preporukama o miokardnoj revaskularizaciji u dogovoru interventnog kardiologa, neinvazivnog kardiologa i kardiohirurga (srčani tim).¹⁴⁵ Odluka o vrsti ugrađenog stenta (metalni ili stenta sa lekom), kao i za ordiniranje blokatora GpIIb/IIIa receptora bila je diskreciono pravo interventnog kardiologa na osnovu koronarografskog nalaza i pratećih komorbiditeta. U slučaju potrebe za hirurškom revaskularizacijom (CABG), vreme intervencije je planirano u zavisnosti od koronarografskog nalaza bez obzira na randomizacionu grupu. Ukoliko su bolesnici randomizovani u grupu za odloženu invazivnu terapiju, bez obzira na punu primenu medikamentne terapije, imali ponavljane anginozne tegobe sa/bez elektrokardiografskih promena (produblјivanje depresije ST-segmenta ili pojava elevacije ST-segmenta) odmah su upućivani u salu za kateterizaciju.

3.2. Protokol studije

Podaci koji su prikupljeni i korišćeni za statističku analizu su sledeći:

1. Kliničke karaktersitike koje obuhvataju demografske, anamnestičke i podatke dobijene objektivnim pregledom. U njih spadaju: pol, starost (godine), telesna visina i težina, body mass index (BMI), prethodna koronarna bolest: angina pektoris, infarkt miokarda, kao i način revaskularizacije miokarda (PCI ili CABG), postojanje komorbiditeta (anemija, hronična opstruktivna bolest pluća HOBP, hronična bubrežna insuficijencija-HBI, prethodni moždani udar-CVI, anemija hipo/hipertireoza, psihoza, prethodna aritmija apsoluta), faktori rizika za koronarnu bolest (hipertenzija-HTA, pušenje-aktivni pušači, povišeni lipidi, šećerna bolest-DM, porodično opterećenje za koronarnu bolest), karakteristike anginoznog bola (prisustvo bola na prijemu, kontinuirani bol ili ponavljani, prisutvo kratkotrajnih epizoda bola u prethodnih 5 dana), EKG-e karakteristike na prijemnom EKG-u (depresija ST-segmenta i/ili promene T talasa), visina krvnog pritiska i srčane frekfence na prijemu, vreme od randomizacije do početka intervencije, skorovi rizika GRACE, TIMI, PURSUIT i FRISC.

2. Laboratorijske karakteristike: max. vrednosti troponina I, prijemne vrednosti glikemije, kreatinina, kalijuma, lipidni status: ukupni holesterol HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, C-reaktivni protein-CPR, BNP, IL6, kompletna krvna slika. Svim bolesnicima je izračunat klirens kreatinina (CrCl) po prijemu korišćenjem formule po Cockroft and Gault-u: $CrCl (ml/min) = (140 - \text{godine}) \times \text{tel.težina} / 72 \times \text{konc. kreatina u mg/dl}$. Kod žena dobijeni količnik se množi sa 0,85. Ova formula je preporučena za svakodnevni klinički rad za procenu bubrežne funkcije u cilju modifikovanja doze lekova. Vrednost $CrCl < 60 ml/min$ smatra se bubrežnom disfunkcijom.¹⁴⁶

3. Koronarografski nalaz: broj obolelih krvnih sudova sa suženjem >50%, infarktna arterija, lokalizacija "culprit" lezije, broj značajnih lezija u infarktnoj arteriji, stepen suženja "culprit" lezije, TIMI (TIMI = *Thrombolysis in Myocardial Infarction*) protok pre intervencije.

4. Način revaskularizacije infarktne arterije nakon dijagnostičke koronarografije: PCI sa ugradnjom stenta ili balon dilatacija (POBA), CABG ili nastavak medikamentnog lečenja. Zatim karakteristike ugrađenog stenta u infarktnu arteriju: vrsta (metalni stent-BM ili stent sa lekom-DES), broj, širina i ukupna dužina ugrađenih stentova.

5. Karakteristike hospitalnog toka: pojava srčanog popuštanja (Killip II-IV), pojava aritmija: aritmija apsoluta, komorski poremećaji ritma.

6. Krvarenje koje je definisano prema klasifikacijama:

TIMI (The Thrombolysis in myocardial Infarction)¹⁴⁷ klasifikacija prema kojoj se krvarenje definiše kao:

- Veliko krvarenje:
 - ♦ svako intrakranijalno krvarenje (izuzev mikrohemoragija <10 mm evidentiranih jedino na MRI)
 - ♦ klinički očigledno krvarenje sa padom u hemoglobinu za ≥ 5 g/dl
 - ♦ fatalno krvarenje (koje dovodi do smrtnog ishoda unutar 7 dana)
- Malo krvarenje :
 - ♦ Klinički očigledno krvarenje sa padom hemoglobina od 3 do 5 g/dl

koje zahteva medicinsku pažnju:

- ♦ svako očigledno krvarenje koje ispunjava jedan od sledećih kriterijuma, ali ne ispunjava kriterijume za veliko ili malo krvarenje, definisanih prethodno:
 - zahteva intervenciju (prema preporukama medikamentnu ili hiruršku radi stopiranja ili lečenja krvarenja, uključujući privremeni ili trajni prekid, ili menjanje doze lekova ili studijskog leka)
 - uzrokuje ili prolongira hospitalizaciju
 - hitna evaluacija (nepredviđene posete lekara kao i dijagnostičke procedure, bilo laboratorijske ili imidzing).
- Minimalno krvarenje:
 - ♦ Svako očigledno krvarenje koje ne ispunjava prethodne kriterijume.

GUSTO (The Global use of Strategies to Open Occluded Arteries)¹⁴⁸ klasifikacija definiše krvarenja kao:

- Ozbiljno ili životno ugrožavajuće :
 - ♦ moždana hemoragija,
 - ♦ uzrokuje značajni hemodinamski poremećaj koji zahteva lečenje.
- Umereno:
 - ♦ zahteva transfuziju krvi, ali ne dovodi do hemodinamskog poremećaja
- Blago:
 - ♦ krvarenje koje ne ispunjava prethodne kriterijume

7. Praćenje: bolesnici su telefonski pozivani na kontrolne preglede mesec dana od datuma uključenja u studiju. Nije bilo „izgubljenih“ bolesnika u toku praćenja.

Registrovna je i analizirana pojava sledećih neželjenih kardiovaskularnih događaja tokom 30-dnevnog praćenja:

a) Novi-infarkt miokarda: definicija novog infarkta miokarda je zavisila od vremena javljanja nakon randomizacije. Rani novi infarkt miokarda, unutar 24 sata od randomizacije, definisan je kao novi početak simptoma miokardne ishemije koja perzistira duže od 20 minuta uz novonastalu ST-elevaciju ili depresiju >0.1 miliovolt u ≥ 2 susednih odvoda. Kasni novi infarkt miokarda, koji se javio od 24h do 7 dana nakon randomizacije, definisan je pojavom novonastalih simptoma ishemije koji traju >20 minuta uz 20% povećanje troponina, ako su inicijalno povećane vrednosti bile stabilne, ili u padu, i/ili nova ili rekurentna ST- elevacija ili depresija >0.1 mV ili novi Q talas u ≥ 2 susedna odvoda koji su različiti od inicijalnog događaja. Nakon PCI, novi infarkt miokarda je definisan kao nova elevacija ST-segmenta ili q zubac u ≥ 2 susedna odvoda i/ili povećanje troponina $>20\%$ ukoliko su inicijalno povišene vrednosti bile stabilne ili u padu.^{3, 100} Kod bolesnika kod kojih se nivo troponina vratio na normalu, novi infarkt miokarda je definisan kao najmanje jedna vrednost troponina $>ULN$ u prisustvu simptoma ishemije, EKG-e promene u smislu ishemije, imidzing poremećaja regionalne kontraktilnosti zida leve komore i/ili angiografske/autopsije potvrde intrakoronarne tromboze.³

b) Smrtni ishod – mortalitet (datum na osnovu otpusnih listi iz bolnice ili potvrda o smrti). Podatak o smrtnom ishodu dobijen je od porodice bolesnika telefonskim kontaktom.

c) Refraktarna ishemija koja je definisana kao ponavljani bolovi u grudima kraći od 5 minuta, sa produblјivanjem promena u EKG-u bez porasta kardiospecifičnih enzima.

Prilog 1:

Tabela br.1 GRACE skor rizika

Prediktor	bodovi
Starost	
≤30	0
30–39	8
40–49	25
50–59	41
60–69	58
70–79	75
80–89	91
≥90	100
Srčana frekvencija (otkucaj/min)	
≤50	0
50–69	3
70–89	9
90–109	15
110–149	24
150–199	38
>200	46
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	
<80	58
80–99	53
100–119	43
120–139	34
140–159	24
160–199	10
>200	0
Kreatinin (μmol/L)	
0–34	1
35–70	4
71–105	7
106–140	10
141–176	13
177–353	21
≥354	28
Killip klasa	
I	0
II	20
III	39
IV	59
Srčani zastoj pri prijemu	39
Povišeni srčani markeri	14
Promene ST-segmenta	28

Tabela br.2 TIMI skor rizika

Prediktor	bodovi
Godine starosti >65	1
≥3 faktora rizika za koronarnu bolest	1
Upotreba aspirina (najamane 7 dana)	1
Poznata koronarna bolest (stenoza >50%)	1
≥1 epizoda bolova u miru tokom 24h	1
ST-segment devijacija	1
Povišeni kardiospecifični enzimi	1

Tabela br.3 PURSUIT skor rizika

Prediktori	Bodovi (UA/IM)
Starost (po dekadama)	
60	9 (12)
70	10 (13)
80	12 (14)
Pol	
Muški	1
Ženski	0
Pogoršanje CCS-klase u prethodnih 6 nedelja	
Bez angine ili CCS-I/II	0
CCS III/IV	2
Znaci srčanog popuštanja	2
ST- depresija na inicijalnom EKG	1

Tabela br.4 FRISC skor rizika

Predictor	bodovi
Starost >70	1
Muški pol	1
Diabetes mellitus	1
Prethodni IM	1
ST- depresija na prijemu	1
Povišen troponin	1
IL6 >5 pg/ml ili CRP >10 mg/l	1

3.3. Statistička analiza

3.3.1. Određivanje veličine grupe

Broj bolesnika u studiji je izračunat da omogući poređenje hitne i odložene invazivne terapije u odnosu na primarni cilj – kumulativnu incidencu novog infarkta miokarda i smrtnog ishoda tokom praćenja od 30 dana. Kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju, incidenca primarnog cilja od 16% bazirana je na rezultatima prethodno publikovane studije sa bolesnicima sa ACS-NSTE.¹³² Pretpostavljeno apsolutno smanjenje rizika primenom hitne invazivne terapije je bilo 11%, pri čemu je očekivana incidenca primarnog cilja kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju bila 5%. Uz alfa grešku od 0,05 i moć studije od 80% ($1-\beta=0,20$) izračunat broj jedinica posmatranja je 139 bolesnika po grupi. S obzirom na mogući gubitak 10% bolesnika iz evidencije tokom 30-dnevnog praćenja, odlučeno je da najmanji broj bolesnika po grupi bude 154.

3.3.2. Analiza podataka

Dobijeni podaci su analizirani klasičnim metodama deskriptivne i analitičke statistike. Normalnost raspodele numeričkih obeležja testirana je testom po Kolmogor-Smirnow-u. Kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom prikazana su kao aritmetička sredina ($\bar{X}$) i standardna devijacija (SD). Numeričke varijable koje nisu imale normalnu raspodelu prikazane su kao medijana (median) i odnos između kvartila (25th i 75th). Kategorijska obeležja su prikazana kao apsolutna učestalost (n) i prorocentualne vrednosti (%). Kontinuirana obeležja sa normalnom raspodelom testirana su pomoću Studentovog t testa, a za kontinuirane varijable koje nisu imale normalnu raspodelu korišten je Man-Whitney test. Za testiranje kategorijskih obeležja korišćen je Pirsonov Hi-kvadrat test.

Za procenjivanje da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja (NKVD): smrtni ishod, novi infarkt, refraktarna ishemija, u 30-dnevnom praćenju, korišćen je Cox-ov proporcionalni hazard model (*Backward Wald model*). Prvo je univarijantnom Cox-ovom analizom ispitana značajnost hitne invazivne terapije kao i varijabli za koje je smatrano da mogu imati uticaj na ishod lečenja. Zatim su varijable, koje je univarijantna analiza označila kao prediktore ($p<0.05$), uključene u

Cox-ovu multivarijantnu analizu da bi se utvrdilo da li hitna invazivna terapija ostaje nezavisni prediktor.

Da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom imaju uticaj na značajnost hitne invazivne terapije urađena je uporedna analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i drugih dobijenih nezavisnih prediktora. Ova analiza predstavlja moć tj. diskriminacionu sposobnost izračunatih Cox-ovih proporcionalnih regresionih modela.

Kaplan-Meier-ovim krivima je prikazano vreme do nastupanja NKVD kod obe grupe bolesnika (hitna vs odložena grupa) tokom perioda praćenja od 30 dana a za ispitivanje razlike između njih je korišćen log-rank test.

Da bi se ispitalo da li hitna invazivna terapija ima isti značaj kod muškaraca i žena, prvo je testirano da li postoji razlika između upoređivanih grupa (hitna vs odložena) kod žena i muškaraca, a zatim je Cox-ovom analizom testirano da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor za pojavu NKVD posebno kod oba pola.

Na kraju je analiziran koliki je procenat krvarenja prema TIMI i GUSTO klasifikaciji kod obe upoređivane grupe bolesnika.

Svi podaci su prikazani u tabelama i grafikonima uz propratnu diskusiju istih. Sve statističke analize su urađena uz korišćenje programa IBM SPSS 22 i MedCalc 15.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike randomizovanih bolesnika

Od 323 bolesnika sa NSTEMI uključenih u našu studiju, 162 bolesnika su randomizovana u grupu za hitnu i 161 bolesnik u grupu za odloženu invazivnu terapiju.

Tabela br. 5 Osnovne karakteristike bolesnika u upoređivanim grupama

Obeležje, n (%)		Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Demografski podaci	Godine starosti mediana (IQ1–IQ3)	60,5 (59–62)	63,0 (55–71)	0,112
	Žene 103(31,9)	48 (29,6)	55 (34,2)	0,382
Faktori rizika	HTA 222 (68,7)	106 (65,4)	116 (72,0)	0,200
	DM 87 (26,9)	35 (21,6)	52 (32,3)	0,030
	Pušači 146 (45,2)	84 (51,9)	62 (38,5)	0,016
	HLP 240 (74,3)	121 (74,7)	119 (73,9)	0,873
	HR 102 (31,6)	53 (32,7)	49 (30,4)	0,659
Preth. koro. bolest	Pret IM 65 (20,1)	31 (19,1)	34 (21,1)	0,657
	Pret AP 109 (33,7)	53 (32,7)	56 (34,8)	0,69
Preth. revaskul.	Pret PCI 32 (9,9)	17 (10,5)	15 (9,3)	0,723
	Pret CABG 20 (6,2)	8 (4,9)	12 (7,5)	0,348

CABG=aortokoronarni by-pass, PCI=perkutana koronarna intervencija, CVI=cerebrovaskularni insult, IM=infarkt miokarda, DM=dijabetes melitus, HLP=hiperlipoproteinemija, HR=hereditet

Prosečna starost bolesnika je iznosila 61-u godinu (54–70); bolesnici u grupi za odloženu invazivnu terapiju su bili stariji, ali razlika nije bila statistički značajna. Žene su činile trećinu bolesnika 103 (31,9%). Analizom faktora rizika uočava se da je najčešće zastupljen faktor rizika u obe grupe bolesnika bila hiperlipoproteinemija, zatim da su aktivni pušači bili značajno brojniji u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je dijabetes melitus bio značajno češće prisutan kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Upoređivane grupe su bile slične po pitanju zastupljenosti prethodne koronarne bolesti (infarkt miokarda, angina pectoris) kao i prethodne revaskularizacije, bilo da je u pitanju PCI ili CABG.

Tabela br. 6 Pridružene bolesti

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
CVI-raniji 25 (7,7)	9 (5,6)	16 (9,9)	0,141
HBI 12 (3,7)	6 (3,7)	6 (3,7)	0,991
Anemija 24 (7,4)	12 (7,4)	12 (7,5)	0,987
HOBP 14 (4,3)	10 (6,2)	4 (2,5)	0,104
Psihoza 7 (2,2)	6 (3,7)	1 (0,62)	0,121
Hipotireoza 18 (5,6)	10 (6,2)	8 (5,0)	0,637
Hipertireoza 3 (0,9)	0 (0,0)	3 (1,9)	0,123
Aritmija apsoluta 11 (3,4)	3 (1,9)	8 (5,0)	0,123

HBI=hronična bubrežna insuficijencija, CVI=moždani udar, HOBP=hronična opstruktivna bolest pluća

Raniji moždani udar je bio zastupljeniji kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Hroničnu anemiju je imao podjednak broj bolesnika u obe upoređivane grupe, s tim što je jedna bolesnica u grupi za hitnu invazivnu terapiju zbog iste dobila transfuziju krvi.

4.1.1. Klinička prezentacija bolesnika na prijemu

Tabela br. 7 Karakteristike bola u grudima

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Bol na prijemu	Da 145 (44,9)	80 (49,4)	0,104
	Ne 178 (55,1)	82 (50,6)	
Kontinuiran bol	Da 219 (67,8)	107 (66,0)	0,499
	Ne 104 (32,2)	55 (34,0)	
Povremeni bolovi prethodnih 5 dana	Da 152 (47,1)	75 (46,3)	0,783
	Ne 171 (52,9)	87 (53,7)	

Što se tiče kliničke prezentacije na prijemu situacija je bila sledeća: 44,9% bolesnika je imalo bol u grudima pri prijemu u koronarnu jedinicu. Povremene,

kratkotrajne, anginozne tegobe, uglavnom pri naporu, tokom 5 dana pre hospitalizacije imalo je čak 47,4% bolesnika.

4.1.2. EKG-e karakteristike bolesnika

Kod naših bolesnika bio je zastupljeniji infarkt donjeg zida leve komore ali učestalost infarkta prednjeg i donjeg zida je bila ravnomerna između upoređivanih grupa bolesnika.

Tabela br. 8 EKG-e karakteristike na prijemnom EKG-u

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Lokalizacija infarkta			
Prednji infarkt 152 (47,05)	76 (46,9)	76 (47,2)	0,958
Inferiorni infarkt 171 (52,94)	86 (53,1)	85 (52,8)	
EKG-e promene, n (%)			
ST-depresija 255 (78,9)	125 (77,2)	130 (80,7)	0.429
Inverzija T talasa 64 (19,9)	34 (21,1)	30 (18,6)	0.576
Normalan nalaz 4 (1,23)	3 (1,9)	1 (0,6)	0.623
Broj odvoda sa depresijom ST segmenta			
2–3 odvoda 39 (15,2)	20 (16,0)	19 (14,6)	0,878
4–6 odvoda 139 (54,5)	69 (55,2)	70 (53,8)	
≥7odvoda 77 (30,2)	36 (28,8)	41 (31,1)	

U obe grupe najveći broj bolesnika je imao depresiju ST- segmenta na prijemnom EKG-u, dok je bez promena bilo svega 1,23% bolesnika. Kod bolesnika sa depresijom ST-segmenta, kod čak 30,2% bolesnika depresija ST segmenta je registrovana u više od 7 odvoda.

4.1.3. Kliničke, laboratorijske karakteristike ispitivanih bolesnika

Upoređivane grupe se nisu razlikovale u odnosu na vrednosti arterijskog pritiska, pulsa na prijemu. Funkcija leve komore je EHO-kardiografski procenjena preko

ejekcione frakcije. Nije bilo razlike između upoređivanih grupa u veličini EF; svega je 10% bolesnika je imalo EF <40%.

Tabela br. 9 Osnovne kliničke i biohemijske karakteristike

Obeležja, n, (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Sist.TA, median (IQ1–IQ3)	147 (130–160)	150 (130–160)	0,375
SF/min, median (IQ1–IQ3)	77 (70–88)	80 (72–90)	0,187
EF median (IQ1–IQ3)	53 (45–62)	54 (45–60)	0,257
EF <40% n (%)	13 (8,0)	20 (12,4)	0,195
BMI, median (IQ1–IQ3)	26,7 (24,7–29,7)	26,9 (25,1–29,0)	0,699
Glikemija, median (IQ1–IQ3)	6,4 (5,5–7,8)	6,5 (5,4–8,8)	0,400
Holesterol, X±SD	5,77 (1,41)	5,80 (1,38)	0,819
LDL, X±SD	3,73 (1,27)	3,76 (1,08)	0,837
HDL, median (IQ1–IQ3)	1,05 (0,92–1,29)	1,05 (0,89–1,29)	0,377
Trigliceridi, median (IQ1–IQ3)	1,73 (1,18–2,50)	1,69 (1,22–2,34)	0,26
Trp I. max, median (IQ1–IQ3)	5,3 (1,8–13,6)	3,60 (1,7–12,0)	0,184
Hgb, median (IQ1–IQ3)	142 (134–151)	142 (133–150)	0,972
Trombociti, median (IQ1–IQ3)	219 (183,2–264,2)	227 (193,5–226,5)	0,376
Kreatinin, median (IQ1–IQ3)	77,0 (66,5–88,2)	82,0 (67,5–96,5)	0,052
CrCl, median (IQ1–IQ3)	88,6 (69,6–111,8)	84,2 (60,5–102,8)	0,074
CrCl<60, n (%)	24 (14,8)	36 (22,4)	0,081
BNP, median (IQ1–IQ3)	127,3 (55,3–375,2)	164,5 (75,6–389,2)	0,171
CRP, median (IQ1–IQ3)	5,4 (3,0–9,5)	6,7 (4,1–11,5)	0,017
Leukociti, median (IQ1–IQ3)	9,4 (7,8–11,1)	9,2 (7,4–11,2)	0,400
IL–6, median (IQ1–IQ3)	5,6 (3,9–12,1)	8,2 (4,1–14,8)	0,078

TA=krvni pritisak, SF=srčana frekvenca, BMI=body mass index, Hgb=hemoglobin g/l, crCl=klirens kreatinina, Tr I=troponin I, EF=ejekciona frakcija, CRP C-reaktivni protein mg/l, IL-6=interleukin 6 pg/ml, BNP:B-tip natriuretskog peptide pg/ml, kreatinin:μmol/l, kolesterol mmol/l,

Između upoređivanih grupa nije bilo razlike u vrednostima lipidnog statusa kao ni BMI. Maksimalne vrednosti Troponina I su bile veće kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju ali razlika nije bila značajna. Veće vrednosti klirensa kreatina su registrovane kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju. CRP je jedini marker

zapaljenja (CRP, Interleukin-6, leukociti) koji je bio značajno veći kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu intervenciju.

4.1.4. Medikamentna terapija

Tabela br. 10 Medikamentna terapija pre i tokom hospitalizacije

Obeležja, n, (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Pre hospitalizacije			
Aspirin 140 (43,3)	69 (42,6%)	71 (44,1%)	0,785
Klopidogrel 20 (6,2)	13 (8,0%)	7 (4,3%)	0,170
Tokom hospitalizacije			
Nitrati 220 (68,1)	78 (48,1)	142 (88,2)	0,001
Beta- blokatori 294 (91,0)	146 (90,1)	148 (91,9)	0,571
Statini 318 (98,5)	160 (98,5)	158 (98,1)	0,647
ACE-inhibitori 298 (92,3)	152 (93,89)	146 (90,7)	0,290
Diuretici 40 (12,4)	18 (11,1)	22 (13,7)	0,486
Na otpustu			
ACE-inhibitori 274 (86,78)	138 (86,3)	136 (87,2)	0,808
Beta- blokatori 283 (89,6)	140 (87,5)	143 (91,7)	0,226
Statini 31 (99,4)	160 (100)	154 (98,7)	0,151
OAK 11 (3,4)	3 (1,9)	8 (5,0)	0,120
Diuretici 40 (12,4)	18 (11,1)	22 (13,7)	0,486

OAK–oralna antikoagulantna terapija

Tokom hospitalizacije, antiishemijska terapija je ordinirana u sličnom procentu u obe grupe bolesnika, izuzev nitrata koji su značajno češće ordinirani kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju (48,1% vs 88,2%). Dvojnu antitrombocitnu terapiju su dobili svi bolesnici prema protokolu ispitivanja.

Pre hospitalizacije je 43,3% bolesnika koristilo aspirin, dok je 6,2% bilo na terapiji klopidogrelom; očekivano veliki procenat s obzirom na činjenicu da je 53% bolesnika prethodno imao ili infarkt miokarda ili anginu pektoris. Nije bilo razlike između upoređivanih grupa u odnosu na prehospitalnu terapiju antitrombocitnim lekovima.

Na otpustu je kod 3,4 % bolesnika prepisana oralna antikoagulantna terapija uz dvojni antiagregacionu terapiju.

4.2. Skorovi rizika za procenu ishemijskog rizika

Tabela br. 11 Skorovi ishemijskog rizika

Obeležja, n, (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
TIMI skor			
Median (IQ1–IQ3)	3,5 (3–4)	4 (3–4,5)	0,219
Nizak rizik 0–2 52 (16,1)	32 (19,8)	20 (12,4)	0,201
Srednji 3–4 194 (60,1)	93 (57,4)	101 (62,7)	
Visok 5–7 77 (23,8)	37 (22,8)	40 (24,8)	
GRACE skor			
Median (IQ1–IQ3)	131(115–144)	129 (115–150)	0,523
GRACE ≤140 199 (61,6)	105 (64,8)	94 (58,4)	0,235
GRACE >140 124 (38,4)	57 (35,2)	67 (41,6)	
PURSUIT skor			
Median (IQ1–IQ3)	13,00 (12–14)	14,00 (13–14)	0,161
FRICS skor			
Median (IQ1–IQ3)	3 (3–4)	3 (3–4)	0,096
Nizak rizik 0–2 58 (19,3)	33 (21,4)	25 (17,0)	0,484
Srednji 3–4 184 (61,1)	95 (61,0)	90 (61,2)	
Visok 5–7 59 (19,6)	27 (17,5)	32 (21,8)	

Ishemijski rizik je procenjen pomoću četiri skora rizika: TIMI, GRACE, PURSUIT i FRISC. Bolesnici u upoređivanim grupama se nisu razlikovali u odnosu na ishemijski rizik procenjen napred pomenutim skorovima rizika; većina bolesnika u obe grupe imala je srednji ishemijski rizik (procenjeno prema TIMI i FRISC skor).

4.3. Klinički tok

Klinički tok se komplikovao kod 10,5% bolesnika srčanim popuštanjem; najveći procenat bolesnika u obe grupe je imao znake srčane insuficijencije Killip II, dok su kardiogeni šok imala svega dva bolesnika i oba su bila u grupi za odloženu intervenciju.

Novonastala atrijska fibrilacija je registrovana kod 5,9% bolesnika, kod svih bolesnika, izuzev jednog u grupi za hitnu invazivnu terapiju, je medikamentno konvertovana u sinusni ritam tokom hospitalizacije.

Komorski poremećaji ritma (VT ili multifokalne VES) su registrovani kod sličnog broja bolesnika u obe upoređivane grupe.

Tabela br. 12 Intrahospitalne komplikacije

Varijable, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Srčana insuficijencija 34 (10,5)	16 (9,9)	18 (11,2)	0,703
Killip II 25 (73,5)	11 (68,8)	14 (77,8)	
Killip III 7 (20,6)	5 (29,4)	2 (11,1)	
Killip IV 2 (5,9)	0	2 (11,1)	
Aritmija apsoluta 19 (5,9)	11 (6,8)	8 (5,0)	0,487
VT/VES 20 (6,2)	12 (7,4)	8 (5,0)	0,363

VT=ventrikularna tahikardija, VES=ventrikularne ekstrasistole

Dužina hospitalizacije u intenzivnoj nezi (KJ) kao i ukupna dužina hospitalizacije (intenzivna i poluintenzivna nega) bila je značajno duža kod bolesnika u grupi za odloženu u odnosu na bolesnike iz grupe za hitnu invazivnu terapiju. (tabela br. 13)

Tabela br. 13 Dužina hospitalizacije

Obeležje, Median (IQ1–IQ3)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
Dužina in-hosp. perioda	7 (5–9)	8 (6–12)	0,001
Dužina hosp u KJ	3 (2–3)	3 (3–4)	0,001

KJ=koronarna jedinica

4.4. Angiografske i proceduralne karakteristike

Tabela br. 14 Angiografske karakteristike

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=160)**	p
Broj krvnih sudova			
0 9 (2,79)	5 (3,1)	4 (2,5)	0,542
1 85 (26,3)	48 (29,6)	37 (23,0)	
2 106 (32,8)	52 (32,1)	54 (33,5)	
3 122 (37,8)	57 (35,2)	65 (40,4)	
Infarktna arterija			
LM 18 (5,6)	9 (5,6)	9 (5,6)	0,603
LAD 127 (39,3)	69 (42,6)	58 (36,0)	0,307
Cx 68 (21,2)	34 (21,0)	34 (21,1)	0,602
RCA 52 (16,1)	23 (14,2)	29 (18,0)	0,532
RI 5 (1,6)	1 (0,6)	4 (2,5)	0,213
RCA-PD 3 (0,9)	1 (0,6)	2 (1,2)	0,623
OM 32 (9,9)	18 (11,1)	14 (8,7)	0,470
D1 16 (5,0)	8 (4,9)	8 (5,0)	0,604
Graft 14 (4,3)	5 (3,1)	9 (5,6)	0,264

**jedan bolesnik je umro pre koronarografije

Svi bolesnici u grupi za hitnu invazivnu terapiju su koronarografisani, dok je jedan bolesnik u grupi za odloženu invazivnu terapiju umro pre koronarografije. Samo kod jednog bolesnika, i to u grupi za odloženu invazivnu terapiju, koronarografija je urađena radijalnim pristupom tj. iz ruke (bolesnik je imao operaciju abdominalne aneurizme sa ugradnjom grafta); kod ostalih je urađena femoralnim pristupom.

Mediana vremena od randomizacije do koronarografije (izražena u satima) u grupi za hitnu invazivnu terapiju je iznosila 1,4h (1,0–2,24), dok je u grupi za odloženu invazivnu terapiju iznosila 61,0h (35,8–85,0), $p=0,001$.

Upoređivane grupe se nisu razlikovale u odnosu na angiografski nalaz. Normalan koronarografski nalaz je registrovan kod 2,8 bolesnika, dok su značajna suženja na dva ili više krvnih sudova registrovana kod 2/3 bolesnika. LM je bila

infarktna arterija kod 5,6% bolesnika u obe grupe, a venski graft kod ukupno 4,3% bolesnika.

4.4.1. Karakteristike "culprit" lezije

Tabela br. 15 Karakteristike "culprit" lezije

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=160)**	p
Lokalizacija culprit lezije			
Prox 176 (56,20)	92 (58,6)	84 (53,8)	0,285
Med 77 (24,6)	37 (23,6)	40 (25,6)	
Dist 35 (11,1)	13 (8,2)	22 (14,1)	
Bifurkacija 25 (8,0)	15 (9,6)	10 (6,4)	
Stepen suženja "culprit" lezije			
50–70% 13 (4,0)	5 (3,1)	8 (5,0)	0,610
70–90% 96 (29,7)	43 (29,7)	53 (32,9)	
90–99% 138 (42,7)	74 (45,7)	64 (39,8)	
Okluzija 66 (20,4)	35 (21,6)	31 (19,3)	
TIMI protok kroz "culprit" leziju pre intervencije			
TIMI 0 61 (18,9)	33 (20,4)	28 (17,5)	0,084
TIMI 1 28 (8,7)	19 (11,8)	9 (5,6)	
TIMI 2 67 (20,8)	36 (22,2)	31 (19,4)	
TIMI 3 157 (50,2)	69 (43,9)	88 (56,4)	
Broj lezija u infarktnoj arteriji			
1 lezija 238 (73,9)	116 (71,6)	122 (76,3)	0,731
2 lezije 59 (18,3)	31 (19,1)	28 (17,59)	
3 lezije 15 (4,7)	9 (5,6)	6 (3,8)	

**jedan bolesnik je umro pre koronarografije

Lokalizacija "culprit" lezije je u najvećem procentu bila u proksimalnom delu infarktne arterije u obe grupe ispitanika. Bifurkaciona lezija je bila uzrok infarkta kod 9,6 vs 6,4 % bolesnika. Najčešće suženje "culprit" lezije u obe grupe ispitanika je iznosilo 90–99%, dok je potpuna okluzija bila prisutna u 20,4% bolesnika.

Protok kroz "culprit" leziju je kvantifikovan pomoću TIMI klasifikacije (TIMI 0–3). TIMI 3 protok je bio prisutan kod 50,2% bolesnika, dok je bez protoka kroz "culprit" leziju (TIMI 0) bilo 18,9% bolesnika.

Broj suženja u infarktnoj arteriji se kretao od jedne do tri (samo su suženja ≥ 50 uzeta u obzir). Najveći broj bolesnika je imao samo jedno suženje u infarktnoj arteriji (73,9%), dok je svega 4.7% bolesnika imalo 3 lezije u infarktnoj arteriji.

4.4.2. Tip revaskularizacije nakon dijagnostičke koronarografije

Nakon koronarografije, najčešći tip vaskularizacije je bila PCI sa ugradnjom stenta dok kod 9,9% bolesnika je predložen nastavak medikamentne terapije.

Nakon dijagnostičke koronarografije PCI sa ugradnjom stenta je značajno češće bila primenjena kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je CABG, kao metoda definitivnog lečenja infarktne arterije, bila indikovana kod značajno većeg procenta bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

Tabela br. 16 Tip revaskularizacije nakon dijagnostičke koronarografije

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=160)**	p
PCI sa impl stenta 212 (65,6)	117 (72,2)	95 (59,0)	0,031
POBA 20 (6,2)	11 (6,8)	9 (5,6)	0,835
Planiran CABG 58 (18,0)	20 (12,3)	38 (23,8)	0,008
Medikamentna terapija 32 (9,9)	14 (8,6)	18 (11,3)	0,434

CABG=aortokoronarni bajpas, PCI=perkutana koronarna intervencija POBA=balon dilatacija

**jedan bolesnik je umro pre koronarografije

Tabela br. 17 Proceduralne karakteristike kod bolesnika kod kojih je urađena PCI

Obeležje, n(%)	Hitna invazivna terapija (n=128)	Odložena invazivna terapija (n=104)	p
Aspiracija tromba 6 (2,5)	5 (3,9)	1 (1,0)	1,181
Gp IIb/IIIa 22 (9,5)	18 (14,1)	4 (3,8)	0,013

Aspiracija tromba je urađena kod svega 2,5% bolesnika kod kojih je rađena PCI (bilo da je kasnije ugrađen stent ili samo POBA). Blokator GpIIb/IIIa receptora (bilo bolus u koronarnu arteriju tokom intervencije ili infuzija nakon intervencije) je ordiniran u značajno većem procentu kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

4.4.3. Karakteristike stenta ugrađenog u infarktnu arteriju

U odnosu na vrstu, broj ugrađenih stentova u infarktnu arteriju nije se razlikovao između upoređivanih grupa. Metalni stent je češće ugrađivan u odnosu na stent sa lekom. Najčešće je ugrađen jedan stent, dok su četiri stenta u infarktnu arteriju ugrađena kod 3 bolesnika. Kod najvećeg broja bolesnika u obe upoređivane grupe je ugrađivan stent promera 3,0–3,5 mm.

Tabela br. 18 Karakteristike ugrađenog stenta u infarktnoj arteriji

Obelježje , n (%)	Hitna invazivna terapija (n=117)	Odložena invazivna terapija (n=95)	p
Vrsta implantiranog stenta			
BMS 148 (69,8)	88 (75,2)	60 (63,2)	0,054
DDS 54 (25,6)	25 (21,4)	29 (30,5)	
BMS+DDS 10 (4,7)	4 (3,4)	6 (6,3)	
Broj stentova			
Jedan stent 147 (69,5)	83 (70,7)	64 (68,1)	0,641
Dva stenta 49 (23,2)	27 (23,3)	22 (23,2)	
Tri stenta 13 (6,2)	5 (4,3)	8 (8,5)	
Četiri stenta 3 (1,4)	2 (1,7)	1 (1,1)	
Širina stenta			
2,50 mm 20 (9,5)	6 (5,2)	14 (14,7)	0,158
2,75 mm 24 (11,4)	16 (13,8)	8 (8,4)	
3,00–3,25 mm 79 (37,0)	48 (40,6)	31 (32,6)	
3,50 mm 63 (29,9)	33 (28,4)	30 (31,6)	
4,00–4,50 mm 26 (12,3)	14 (12,1)	12 (12,8)	
Dužina implantiranih stentova			
Mediana (IQ1–IQ3)	23 (18–33,75)	23 (18–44,0)	0,299
Min-max	12–92	12–82	

BMS= metalni stent, DES=stent sa lekom

4.5. Neželjeni kardiovaskularni događaji

Tabela br. 19 Neželjeni kardiovaskularni događaji tokom 30-dnevnog praćenja

Varijable,n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	P
Smrt ili novi IM 28 (8,7)	7 (4,3)	21 (13,0)	0,005
Smrt,novi IM ili ref ishemija 54 (16,7)	11 (6,8)	43 (26,7)	0,001
Smrt 10 (3,1)	5 (3,1)	5 (3,1)	0,991
Novi IM 20 (6,2)	4 (2,5)	16 (9,9)	0,005
Ref ishemija 31 (9,6)	6 (3,7)	25 (15,5)	0,001

Primarni cilj: novi infarkt miokarda ili smrtni ishod posmatrani zajedno, tokom 30-dnevnog praćenja, registrovan je kod ukupno 8,7% bolesnika, s tim što je značajno veći procenat događaja registrovan u grupi za odloženu 13,0% (5 smrtnih ishoda, 16 nefatalnih infarkta) u odnosu na grupu za hitnu invazivnu terapiju 4,3% (5 smrtnih ishoda, 2 nefatalna infarkta).

Sekundarni cilj: novi infarkt, smrtni ishod ili refraktarna ishemija posmatrani zajedno je registrovan značajno češće kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

U obe upoređivane grupe bio je jednak broj bolesnika koji su imali smrtni ishod.

Novi infarkt miokarda je imalo ukupno 6,2% bolesnika; značajno više ih je registrovano u grupi za odloženu invazivnu terapiju..

Refraktarna ishemija je registrovana kod ukupno 9.6% bolesnika; značajno veći broj bolesnika sa refraktarnom ishemijom je bio u grupi za odloženu invazivnu terapiju

Radi utvrđivanja da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor za pojavu NKVD tokom 30-dnevnog perioda praćenja urađena je prvo Cox-va univarijantna analiza za invazivnu terapiju kao i za varijable za koje se smatralo da mogu da imaju uticaj na pojavu NKVD. Zatim su varijable koje su univarijantnom analizom označene kao prediktori (kriterijum: $p < 0,05$) uključene u multivarijantnu Cox-ovu analizu da bi se utvrdilo da li hitna invazivna terapija ostaje nezavisni prediktor.

4.5.1. Primarni cilj –novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano

Tabela br. 20 Prediktori za novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano tokom 30- dnevnog praćenja.

Obeležja	Novi IM ili smrt da (n=28)	Novi IM ili smrt ne (n=295)	Cox univarijantni hazard model			Cox multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR†	95% CI	P
Invazivna terapija , n(%)								
hitna	7 (25,0)	155 (52,5)	0,31	0,13–0,73	0,008	0,38	0,16–0,90	0,029
odložena	21 (75,0)	140 (47,5)						
Starost								
≥65	22 (78,5)	104 (35,3)	6,03	2,4–14,89	0,001	2,76	1,03–7,37	0,042
<65	6 (21,4)	191 (64,7)						
Pol, n(%)								
muški	16 (57,1)	204 (69,2)	0,61	0,28–1,29	0,193			
ženski	12 (42,9)	91 (30,8)						
Lok. IM ,n(%)								
Prednji	18(64,3)	133 (45,1)	2,08	0,96–4,52	0,062			
donji	10 (35,7)	162 (54,9)						
HTA ,n (%)								
da	25 (89,3)	197 (66,8)	3,97	1,2–13,16	0,024			
ne	3 (10,7)	98 (33,2)						
DM , n (%)								
da	10 (35,7)	77 (26,1)	1,55	0,71–3,35	0,266			
ne	18 (64,3)	218 (73,9)						
Pušenje, n(%)								
da	3 (10,7)	143 (48,5)	0,13	0,04–0,45	0,001	0,26	0,07–0,92	0,037
ne	26 (89,3)	152 (51,5)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	18 (64,3)	22 2(75,3)	0,61	0,28–1,32	0,216			
ne	10 (35,7)	73 (24,7)						
ST depresija u EKG								
Da	25 (89,3)	231 (78,3)	2,25	0,68–7,45	1,184			
ne	3 (10,7)	64 (21,7)						
CrCl<60 ml/min								
da	10 (35,7)	50 (16,9)	2,58	1,19–5,60	0,016			
ne	18 (64,3)	245 (83,1)						
GRACE skor								
>140	18 (64,3)	106 (36,1)	2,96	1,37–6,44	0,006			
≤140	10 (35,7)	188 (63,9)						
TIMI skor								
≥ 5	15 (53,6)	62 (21,05)	3,97	1,88–8,34	0,001	2,34	1,07–5,11	0,033
<5	13 (46,4)	233 (79,0)						

Bolesnici koji su imali novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano tokom 30-dnevnog praćenja su u najvećem procentu pripadali grupi za odloženu invazivnu terapiju, 75% bolesnika je bilo starijeg životnog doba (starije od 65 godina), zatim kod njih je češće bio zastupljen prednji infarkt, arterijska hipertenzija, povišeni

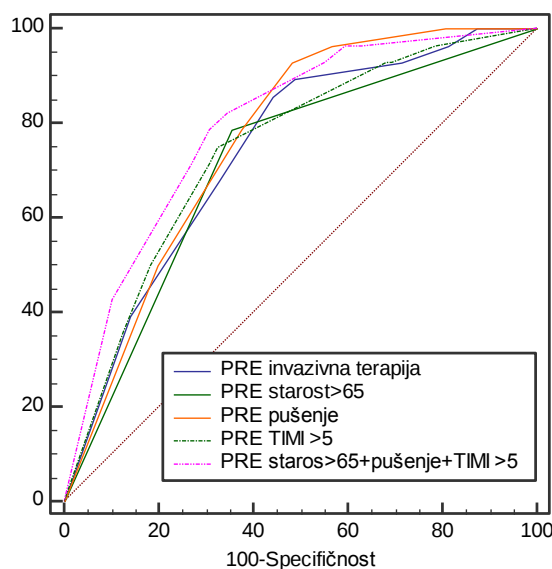
lipidi, depresija ST-segmenta na prijemnom EKG-u, GRACE skor ≥ 140 i TIMI skor ≥ 5 , a kod 35% klirens kreatinina je bio niži od 60 ml/min.

Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila, pored invazivne terapije ($p=0,008$), sledeće prediktore: starost ≥ 65 ($p=0,001$), hipertenziju ($p=0,024$), nepušače ($p=0,001$), CrCl < 60 ml/min ($p=0,016$), GRACE skor ≥ 140 ($p=0,006$), TIMI skor ≥ 5 ($p=0,001$).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 4), pored invazivne terapije, prediktora dobijenih univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p<0,05$), nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija: koja smanjuje rizik za 62% (16–90%) ($p=0,02$), pored:
- starosti >65 god. koja povećava rizik za 2,76 puta.
- faktor rizika pušenje–aktivni pušači imaju manji rizik za 74% (8–93%) i
- TIMI skor ≥ 5 koji povećava rizik za 2,34 puta.

Grafikon br. 1 Poređenje površina ispod ROC krivih nezavisnih prediktora: starost > 65 godina, faktora rizika–pušenje, TIMI skor ≥ 5 i invazivne terapije za smrtni ishod i novi infarkt miokarda kombinovano.



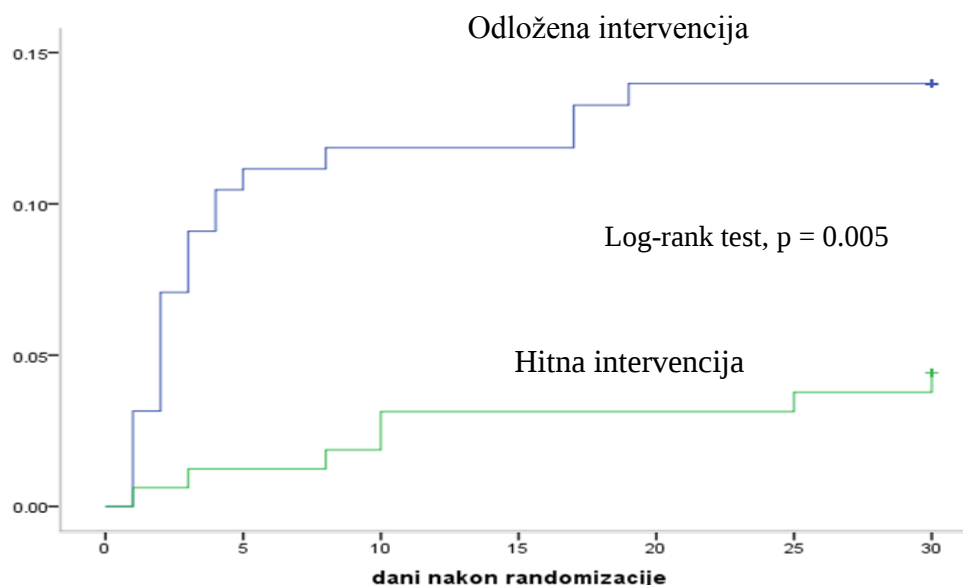
Razlika između AUC starost >65 i invaz. terapija= 0,025, 95% CI = -0,089–0,140, $p = 0,667$
Razlika između AUC pušenje i invazivna terapija= 0,023, 95% CI = -0,055–0,103, $p = 0,561$
Razlika između AUC TIMI >5 i invazivna terapija= 0,0001 95% CI = -0,077–0,080, $p = 0,967$
Razlika između AUC starost >65 + pušenje + TIMI >5 i invazivna terapija= 0,053, 95% CI = -0,053–0,160, $p = 0,325$

Da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom imaju uticaj na značajnost hitne invazivne terapije, urađena je uporedna

analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i dobijenih nezavisnih prediktora– starost > 65 god, TIMI ≥ 5 i faktor rizika pušenje. Analiza je pokazala da nijedan od ispitivanih nezavisnih prediktora nije imao dodatni prediktivni značaj u odnosu na model u kojem je jedini prediktor bila hitna invazivna terapija.

Kaplan Meier-ovim krivama je prikazano vreme nastupanja novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano kod bolesnika u upoređivanim grupama. Testiranje log-rank testom je potvrdilo postojanje značajne razlike ($p=0,003$) u kumulativnoj incidenci novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća kumulativna incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja pri čemu je najveća razlika u broju događaja, između upoređivanih grupa, bila tokom prvih pet dana hospitalizacije. Naime, pre izvođenja invazivne terapije novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano je imalo 0 bolesnika u grupi za hitnu i čak 11 bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

Grafikon br. 2 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano tokom 30-dnevnog praćenja za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od NKVD

hitna	162	160	157	157	157	156	155
odložena	161	144	143	143	140	140	140

4.5.2. Sekundarni cilj – novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano

Tabela br. 21 Prediktori za novi infarkt miokarda, smrtni ishod, ili refraktarnu ishemiju kombinovano tokom 30-dnevnog praćenja

Obeležja	Novi IM, smrt ili ref ishem da (n=54)	Novi IM , smrt ili ref ishemija ne (n=269)	Cox-ova univarijantna analiza			Cox-ova multivarijantni analiza		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
starost								
≥65	37 (68,5)	89 (33,1)	3,64	2,05–6,47	0,001	2,65	1,47–4,77	0,001
<65	17 (31,5)	180 (66,9)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	11 (20,4)	151 (56,1)	0,22	0,11–0,44	0,001	0,25	0,13–0,50	0,001
odložena	43 (79,6)	118 (43,9)						
Pol								
Muški	28 (51,9)	192 (71,4)	0,46	0,27–0,79	0,005			
ženski	26 (48,1)	77 (28,6)						
Lok. IM ,n(%)								
prednji	33 (61,1)	119 (44,2)	1,87	1,08–3,32	0,024			
donji	21 (38,9)	150 (55,8)						
HTA ,n (%)								
da	47 (87,0)	175 (65,1)	3,28	1,48–7,25	0,003	2,27	1,01–5,12	0,046
ne	7 (13,0)	94 (34,9)						
DM , n (%)								
da	21 (38,9)	66 (24,5)	1,83	1,06–3,17	0,029			
ne	33 (61,1)	203 (75,5)						
Pušenje, n(%)								
da	12 (22,2)	134 (49,8)	0,32	0,17–0,61	0,001			
ne	42 (77,8)	135 (50,2)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	40 (74,1)	200 (74,3)	0,99	0,53–1,81	0,973			
ne	14 (25,9)	69 (25,7)						
ST- depresija								
da	44 (81,5)	211 (78,4)	1,18	0,59–2,35	0,628			
ne	10 (18,5)	58 (21,6)						
CrCl <60 ml/min								
da	18 (33,3)	42 (15,6)	2,34	1,33–4,12	0,003			
ne	36 (66,7)	227 (84,4)						
GRACE skor >140								
da	31 (57,4)	93 (34,7)	2,25	1,31–3,87	0,003			
ne	23 (42,6)	175 (65,3)						
TIMI skor ≥ 5								
da	24 (44,4)	53 (19,7)	2,87	1,67–4,91	0,001			
Ne	30 (55,6)	216 (80,3)						

Bolesnici kod kojih je registrovan novi infarkt miokarda, smrtni ishod, ili refraktarna ishemija kombinovano, tokom 30-dnevnog praćenja, su uglavnom bili iz grupe grupe za odloženu invazivnu terapiju, starije životne dobi (> 65 godina); češće su

bile zastupljene žene (žene su činile 1/3 bolesnika i kombinovani događaj je imalo 25% žena i 11% muškaraca), kod kojih je češće bio registrovan prednji infarkt miokarda, arterijska hipertenzija, povišeni lipidi, GRACE skor > 140.

Cox-ova univarijantna analiza je pokazala da su pored hitne invazivne terapije ($p=0,001$), od varijabli prikazanih u tabeli br. 21, prediktori starost ≥ 65 ($p=0,001$), ženski pol ($p=0,005$), prednji infarkt ($p=0,024$), hipertenzija ($p=0,003$), dijabetes ($p=0,029$), nepušači ($p=0,001$), TIMI skor ≥ 5 ($p=0,001$), GRACE skor > 140 ($p=0,003$) i CrCl < 60 ($p=0,003$).

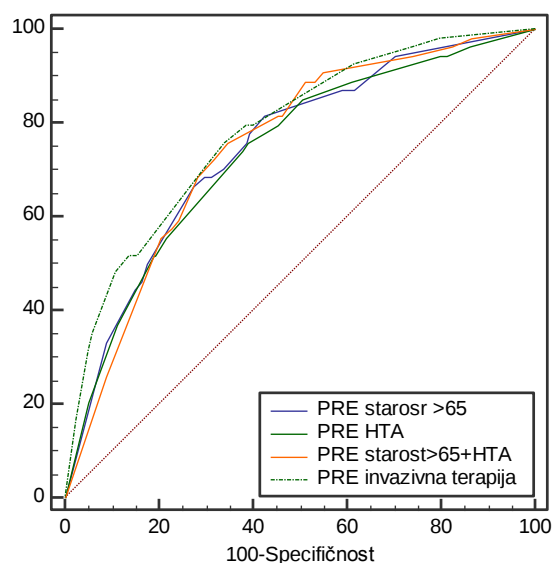
Kada se u multivarijantnu Cox-ovu analizu (Backward Wald model-korak 8) pored invazivne terapije, uključe prediktori dobijeni Cox-ovim univarijantnim modelom (kriterijum $p < 0,05$) nezavisni prediktor ostaje :

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 75 % (52-88%) ($p=0,001$) uz
- starost ≥ 65 , koja povećava rizik za 2,6 puta.
- hipertenzija koja povećava rizik za 2,2 puta.

Da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom imaju uticaj na značajnost hitne invazivne terapije, urađena je uporedna analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i dobijenih nezavisnih prediktora—starost > 65 god i hipertenzija. Analiza je pokazala da nijedan od ispitivanih nezavisnih prediktora nije imao dodatni prediktivni značaj u odnosu na model u kojem je jedini prediktor bila hitna invazivna terapija. (Grafikon br. 3)

Kaplan Meier-ovim krivama je prikazano vreme nastupanja novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda, ili refraktarne ishemije kombinovano u upoređivanim grupama. Testiranje log-rank testom, potvrdilo je postojanje značajne razlike ($p=0,001$) u kumulativnoj incidenci smrtnog ishoda, novog infarkta miokarda i refraktarne ishemije između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća kumulativna incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, s tim što je najveća razlika u broju događaja između upoređivanih grupa bila u prvih pet dana hospitalizacije.

Grafikon br. 3 Poređenje AUC nezavisnih prediktora novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano: starost > 65 godina, hipertenzija i hitna invazivna terapija.

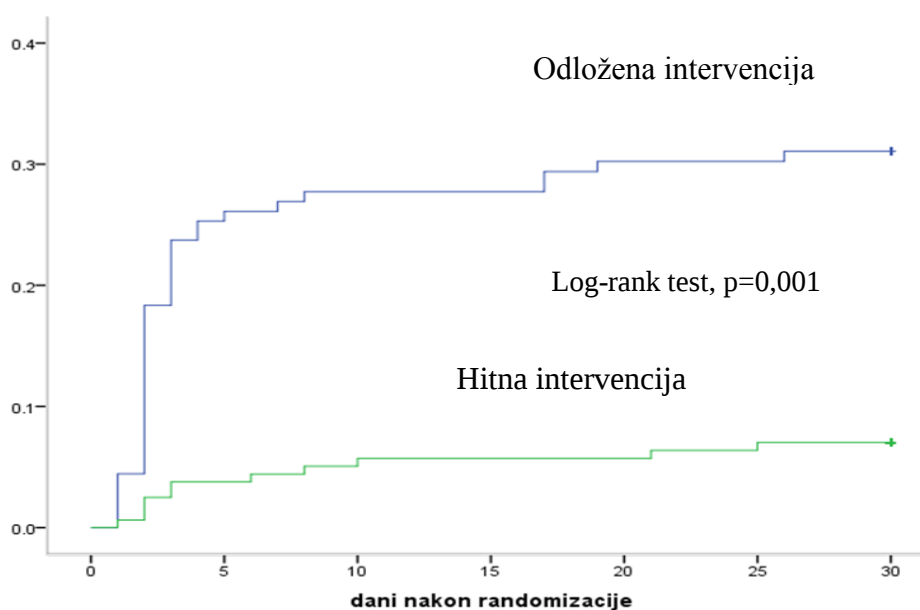


Razlika između AUC starost >65 i invazivna terapija = 0,032, 95% CI -0,030–0,095, $p=0,315$

Razlika između AUC HTA i invazivna terapija = 0,042, 95% CI -0,007–0,092, $p=0,099$

Razlika između AUC HTA+starost >65 i invaz. terap. = 0,029, 95% CI -0,036–0,096, $p=0,380$

Grafikon br. 4. Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano, tokom 30-dnevnog praćenja, za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Br. bolesnika pod rizikom od NKVD

hitna	162	156	153	153	153	151	151
odložena	161	124	122	122	119	119	118

4.5.2.1. Novi infarkt miokarda

Novi infarkt miokarda je registrovan kod 20 bolesnika, tokom 30-dnevnog perioda praćenja, od kojih je 70% bilo starije od 65 godina, 80% je iz grupe za odloženu invazivnu terapiju, kod kojih je u većem procentu bio zastupljen infarkt prednjeg zida, povišeni lipidi, hipertenzija, GRACE skor > 140, depresija ST-segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 22. Prediktori za novi infarkt miokarda tokom 30-dnevnog praćenja

Obeležja	Novi IM da (n=20)	Novi IM ne (n=303)	Cox-ova univarijantna analiza			Cox-ova multivarijantni analiza		
			HR	95%CL	P	HR	95%Cl	P
starost≥65								
da	14 (70,0)	112 (37,0)	3,81	1,46–9,92	0,006			
ne	6 (30,0)	191 (63,0)						
Invazivna terapija , n(%)								
hitna	4 (20,0)	158 (52,1)	0,23	0,07–0,70	0,011	0,29	0,09–0,87	0,027
odložena	16 (80,0)	145 (47,9)						
Pol, n(%)								
muški	13 (65,0)	207 (68,3)	0,74	0,34–2,14	0,856			
ženski	7 (35,0)	96 (31,7)						
Lok. IM ,n(%)								
Prednji	12 (60,0)	140 (4624)	1,74	0,7–4,25	0,225			
donji	8 (40,0)	163 (53,8)						
HTA ,n (%)								
da	19 (95,0)	203 (67,0)	9,00	1,2–67,24	0,032			
ne	1 (5,0)	100 (33,0)						
DM , n (%)								
da	7 (35,0)	80 (26,4)	1,50	0,60–3,76	0,385			
ne	13 (65,0)	223 (73,)						
Pušenje, n(%)								
da	1 (5,0)	145 (47,9)	0,06	0,08–0,45	0,006	0,80	0,01–0,59	0,014
ne	19 (95,0)	158 (52,1)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	13 (65,0)	227 (74,9)	0,63	0,25–1,58	0,327			
ne	7 (35,0)	76 (25,1)						
ST- depresija u EKG								
Da	17 (85,0)	238 (78,5)	1,52	0,44–5,19	0,502			
ne	3 (15,0)	65 (21,5)						
CrCl<60 ml/min								
da	8 (40,0)	52 (17,2)	3,09	1,26–7,26	0,013			
ne	12 (60,0)	251 (95,4)						
GRACE skor>140								
da	11 (55,0)	113 (37,4)	2,00	0,83–4,80	0,122			
ne	9 (45,0)	189 (62,6)						
TIMI skor≥ 5								
da	10 (50,0)	67 (22,1)	3,40	1,41–8,17	0,006			
ne	10 (50,0)	236 (77,9)						

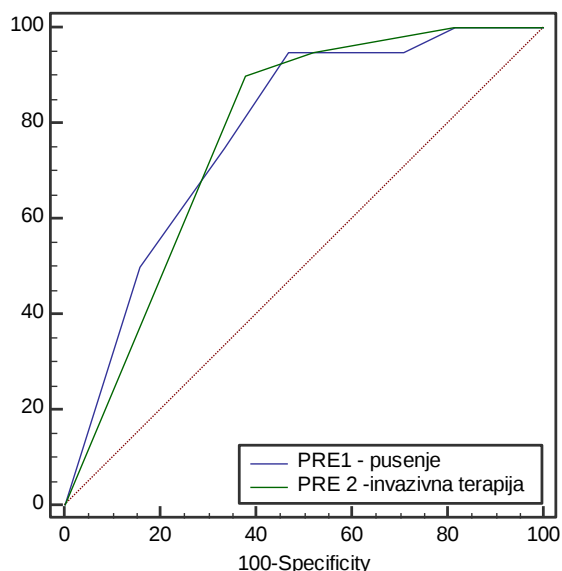
Od pretpostavljenih faktora koji mogu uticati na pojavu novog infarkta miokarda Cox-ova univarijantna analiza je ukazala na prediktore: hitna invazivna terapija ($p=0,01$), starost ≥ 65 ($p=0,006$), hipertenzija ($p=0,032$) i nepušači ($p=0,006$), CrCl < 60 ml/min ($p=0,013$), i TIMI skor ≥ 5 ($p=0,006$).

Uključivanjem u multivarijantnu Cox-ovu analizu (Backwald Wald model-korak 4) pored invazivne terapije, prediktora dobijenih Cox-ovom univarijantnom analizom (kriterijum $p < 0,05$) nezavisni prediktor ostaje:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 71% (13-99%) ($p = 0,027$) uz
- nepušače koji imaju za 80% veći rizik od pušača.

Da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktor dobijen Cox-ovom multivarijantnom analizom ima uticaj na značajnost hitne invazivne terapije urađena je uporedna analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i dobijenog nezavisnog prediktora pušenja kao faktora rizika. Analiza je pokazala da ispitivani nezavisni prediktor nije imao dodatni prediktivni značaj u odnosu na model u kojem je jedini prediktor bila hitna invazivna terapija. (Grafikon br. 5)

Grafikon br. 5 Poređenje AUC nezavisnih prediktora novog infarkta miokarda: faktor rizika pušenje i invazivna terapija.



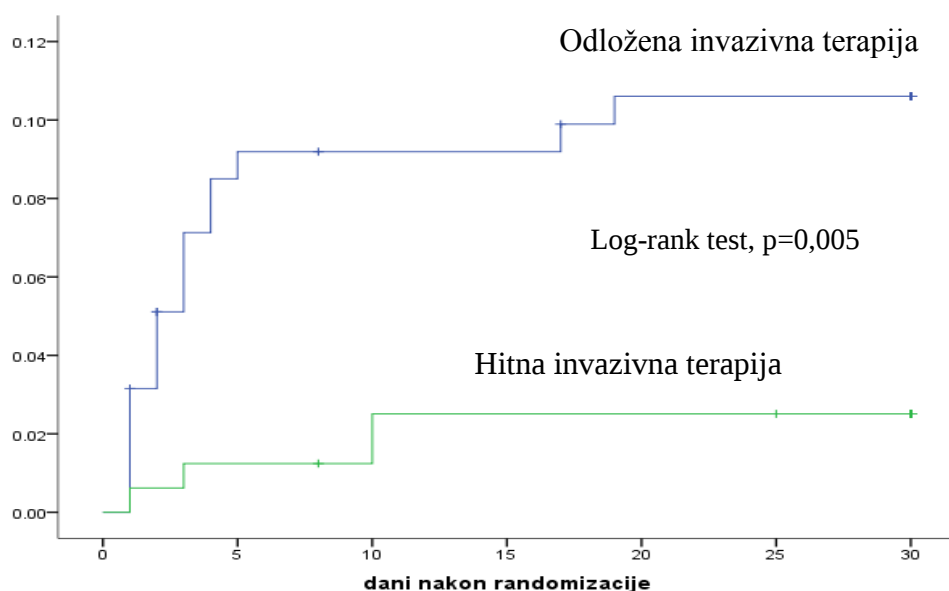
Razlika između AUC faktora rizika pušenje i invazivna terapija = 0,0072, 95% CI -0,075–0,09, $p = 0,863$

Analizom vremena javljanja novog infarkta miokarda uočava se da je pre primene invazivne terapije novi infarkt miokarda imalo 0 bolesnika u grupi za hitnu i 10

bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Novi infarkt miokarda nakon koronarografije je imao 1 bolesnik u grupi za hitnu i 4 bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom, potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike u kumulativnoj incidenci novog infarkta miokarda ($p=0,005$) između upoređivanih grupa. Veća incidenca novog infarkta miokarda je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja s tim što je najveći broj događaja registrovan u prвих 5 dana. (Grafikon br 6)

Grafikon br. 6 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda tokom 30-dnevnog praćenja za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Br. bolesnika pod rizikom od novog IM

hitna	162	160	160	158	158	158	158
odložena	161	147	147	147	145	145	145

4.5.2.2. Refraktarna ishemija

Od bolesnika koji su imali refraktarnu ishemiju, tokom 30-dnevnog praćenja, 65% su bili starije životne dobi (>65 godina), njih 80% je iz grupe za odloženu invazivnu terapiju, češće su bile zastupljene žene, kao i prednji infarkt, povišeni lipidi, depresija ST- segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 23. Prediktori za refraktarnu ishemiju tokom 30-dnevnog praćenja

Obeležja	Ref ishemija -da (31)	Ref ishemija -ne (292)	Cox-ova univarijantna analiza			Cox-ova multivarijantna analiza		
			HR	95%CI	P	HR	95%GP‡	P
starost≥65								
da	20 (64,5)	106 (36,3)	2,94	1,41–6,14	0,004	2,34	1,17–4,92	0,024
ne	11 (35,5)	186 (63,7)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	6 (19,4)	156 (53,4)	0,22	0,09–0,55	0,001	0,24	0,09–0,59	0,002
Odložena	25 (80,6)	136 (46,6)						
Pol								
Muški	13 (41,9)	207 (70,9)	0,31	0,15–0,64	0,002	0,36	0,17–0,74	0,005
Ženski	18 (58,1)	85 (29,1)						
Lok. IM ,n(%)								
Prednji	20 (64,5)	132 (45,2)	2,11	1,01–4,40	0,047			
Donji	11 (35,5)	160 (54,8)						
HTA ,n (%)								
Da	26 (83,9)	196 (67,1)	2.46	0,94–6.41	0,065			
Ne	5 (16,1)	96 (32,9)						
DM , n (%)								
Da	13 (41,9)	74 (25,3)	2,04	1,00–4.16	0,050			
Ne	18 (58,1)	218 (74,7)						
Pušenje, n(%)								
da	9 (29,0)	137 (46,9)	0,48	0,22–1,05	0,068			
ne	22 (71,0)	155 (53,1)						
Povišeni lipidi, n(%)								
Da	24 (77,4)	216 (74,0)	1,20	0,51–2,78	0,665			
Ne	7 (22,6)	76 (26,0)						
ST depresija								
Da	24 (77,4)	231 (79,1)	0,92	0,40–2,15	0,862			
Ne	7 (22,6)	61 (20,9)						
CrCl<60								
da	8 (25,8)	52 (17,8)	1,53	0,68–3,44	0,292			
ne	23 (74,2)	240 (82,2)						
GRACE>140								
da	18 (58,1)	106 (36,4)	2,27	1,11–4,63	0,241			
ne	13 (41,9)	185 (63,6)						
TIMI≥ 5								
da	14 (18,2)	63 (21,6)	2,79	1,37–5,67	0,004			
ne	17 (54,8)	229 (78,4)						

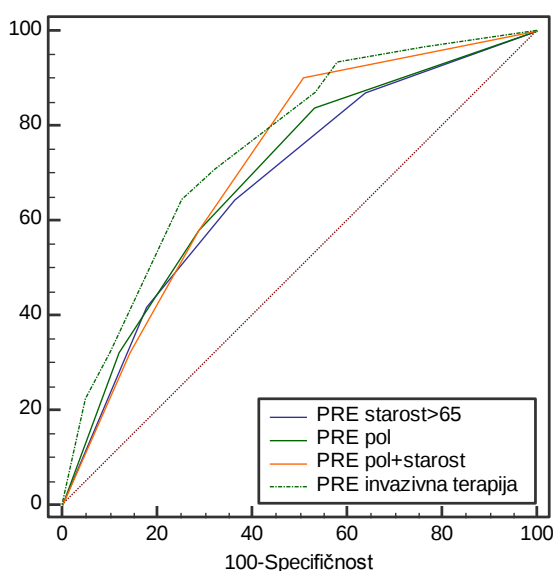
Od pretpostavljenih faktora koji mogu uticati na pojavu refraktarne ishemije Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila sledeće prediktore: hitna invazivna terapija ($p=0,001$), starost ≥ 65 ($p=0,002$), muški pol ($p=0,002$), prednji infarkt (0,047), dijabetes mellitus ($p=0,05$), TIMI ≥ 5 ($p=0,004$).

Kada se u multivarijantnu Cox-ovu analizu (Backwald Wald model-korak 4) uključe pored invazivne terapije, prediktori dobijeni Cox-ovom univarijantnom analizom (kriterijum $p<0,05$), nezavisn prediktor ostaje:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 76% (41–91%) uz
- muški pol, koji ima manji rizik za 36% (26–83%),
- starost ≥ 65 , koja povećava rizik za 2,34 puta.

Da bi se utvrdilo da li nezavisni prediktori dobijeni Cox-ovom multivarijantnom analizom imaju uticaj na značajnost hitne invazivne terapije, urađena je uporedna analiza ROC krivih za invazivnu terapiju i dobijenih nezavisnih prediktora–starost > 65 god i pol. Analiza je pokazala da nijedan od ispitivanih nezavisnih prediktora nije imao dodatni prediktivni značaj u odnosu na model u kojem je jedini prediktor bila hitna invazivna terapija. (Grafikon br. 7)

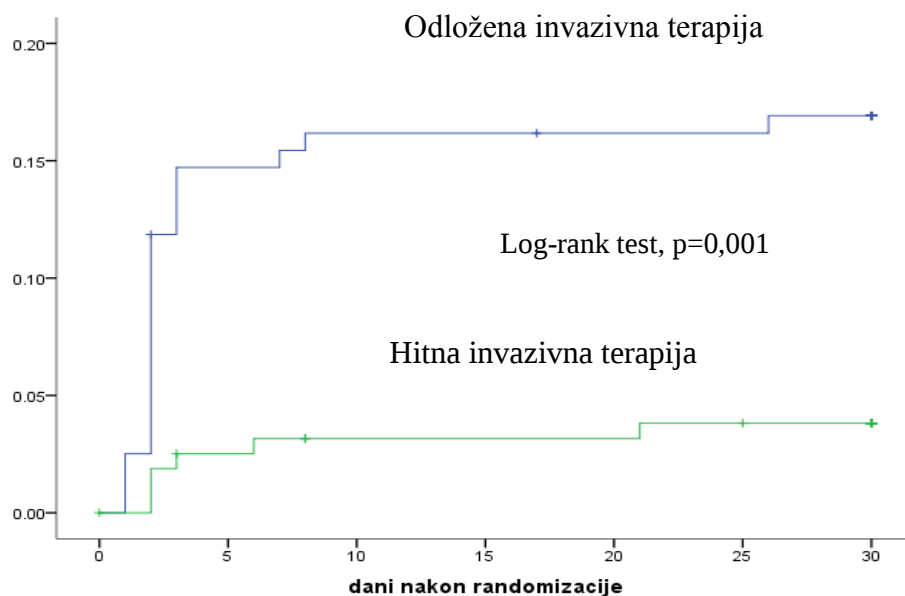
Grafikon br. 7 Poređenje površina ispod ROC krivih nezavisnih prediktora za refraktarnu ishemiju: starost >65 godina, pol, i hitna invazivna terapija



Razlika između AUC starost >65 i invazivna terapija = 0,07 , 95%CI = -0,032–0,178, $p = 0,176$
 Razlika između AUC pol i invazivna terapija = 0,056 , 95%CI = -0,05–0,16, $p = 0,311$
 Razlika između AUC pol+starost >65 i invazivna terapija = 0,035 , 95%CI = -0,068–0,14, $p = 0,500$

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike ($p=0,001$) u kumulativnoj incidenci refraktarne ishemije, tokom 30-dnevnog praćenja, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, dok je najveći procenat refraktarne angine u obe grupe je registrovan u prvih 10 dana, tj. tokom intrahospitalnog perioda.

Grafikon br. 8 Kumulativna incidenca refraktarne ishemije tokom 30 dana za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od refraktarne ishemije

hitna	162	158	157	157	157	156	156
odložena	161	140	138	138	138	138	136

4.5.2.3. Smrtni ishod

Pošto je u grupi za hitnu i grupi za odloženu invazivnu terapiju bio jednak procenat bolesnika koji su imali smrtni ishod nije rađena Cox-ova analiza.

U tabeli br. 24 su prikazane karaktersitike bolesnika koji su imali smrtni ishod. Uočava se da su svi bili stariji od 65 godina, žene su činile 70% bolesnika koji su imali smrtni ishod, 80% je imalo prednji infarkt i hipertenziju, 90% GRACE skor > 140 i 60% TIMI skor ≥ 5 .

Tabela br. 24 Karakteristike bolesnika sa smrtnim ishodom

Obeležje	Smrti ishod-da (n=10)	Smrti ishod-ne (n=313)
Starost ≥ 65	10 (100,00)	116 (37,1)
Invazivna terapija, n(%)		
Hitna	5 (50,0)	157 (50,2)
Odložena	5 (50,0)	156 (49,8)
Pol		
Muški	3 (30,0)	217 (69,3)
Ženski	7 (70,0)	96 (30,7)
Lok. IM, n(%)		
Prednji	8 (80,0)	144 (46,0)
Donji	2 (20,0)	169 (54,0)
HTA	8 (80,0)	214 (68,4)
DM	3 (30,0)	84 (26,9)
ST-depresija	10 (100)	245 (78,3)
CrCl < 60 ml/min	3 (30,0)	57 (18,2)
GRACE > 140	9 (90,0)	115 (36,9)
TIMI ≥ 5	6 (60,0)	71 (22,7)

Kod samo dva bolesnika je urađena PCI infarktne arterije dok je kod ostalih indikovano CABG.

U grupi za odloženu invazivnu terapiju jedna bolesnica je umrla pre primene invazivne terapije, kod jedne bolesnice tromboza ugrađenih stentova 5 dana nakon intervencije je dovela do smrtnog ishoda, dok su tri bolesnika kod kojih je planirana CABG umrli pre intervencije.

U grupi za hitnu invazivnu terapiju dva bolesnika su umrli neposredno nakon CABG, dva bolesnika kojima je indikovano CABG su umrli pre intervencije, dok je jedna bolesnica kod koje su uspešno ugrađeni stentovi umrla zbog komplikacija intervencije.

4.6. Podgrupna analiza vezana za pol

4.6.1. Muškarci

Od ukupno 220. bolesnika sa NSTEMI muškog pola, 114 bolesnika je randomizovano u grupi za hitnu i 106 bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

4.6.1.1 Osnovne kliničke, elektrokardiografske i angiografske karakteristike

Muškarci u grupi za odloženu invazivnu terapiju su bili stariji od muškaraca iz grupe za hitnu invazivnu terapiju ali ta razlika nije dostigla značajnost. Klasični faktori rizika su bili ravnomerno zastupljeni u obe grupe izuzev pušenja; aktivni pušači su bili

značajno brojniji u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Upoređivane grupe su bile slične u pogledu prethodnog infarkta miokarda i načina prethodne revaskularizacije (PCI i CABG), kao i prethodnog moždanog udara (CVI). (Tabela br. 25)

Tabela br. 25 Osnovne karakteristike muškaraca u upoređivanim grupama

Obeležje, n (%)		Hitna invazivna terapija(n=114)	Odložena invaziv terapija (n=106)	p
Demografski podaci	Godine starosti	59 (51,7–66)	61,5 (54,7–69,2)	0,058
Medicinska ištoria	HTA 143 (65,0)	72 (63,2)	71 (67,0)	0,552
	DM 57 (25,9)	27 (23,7)	30 (28,3)	0,435
	Pušači 107 (48,6)	64 (55,7)	43 (40,6)	0,021
	HLP 161 (73,2)	85 (74,6)	76 (71,7)	0,632
	Hereditet 70 (31,8)	37 (32,5)	33 (31,1)	0,833
	Preth IM 51 (23,2)	26 (22,8)	25 (23,6)	0,891
	Preth CVI 17 (7,7)	7 (6,1)	10 (9,4)	0,361
Preth revaskul	Preth PCI 4 (10,9)	13 (11,4)	11 (10,4)	0,807
	PrethCABG 17 (7,7)	8 (7,0)	9 (8,5)	0,683

U obe grupe depresija ST-segmenta je bila najčešće zastupljen nalaz na prijemnom EKG-u. Infarkt donjeg zida je bio zastupljeniji u odnosu na infarkt prednjeg zida u obe upoređivane grupe, ali razlika nije bila značajna. (Tabela br. 26)

Tabela br. 26 EKG-e karakteristike kod muškaraca na prijemnom EKG-u

Obeležje, n (%)		Hitna invazivna terapija (n=114)	Odložena invazivna terapija (n=106)	p
Lokalizacija infarkta				
ST-depresija	177 (80,5)	91 (78,8)	86 (81,1)	0,807
Inverzija T talasa	40 (18,2)	21 (18,4)	19 (17,9)	0,924
Normalan nalaz	3 (1,4)	2 (1,8)	1 (0,9)	1,000
EKG promene				
Prednji infarkt	89 (40,3)	46 (40,4)	43 (40,6)	0,974
Inferiorni infarkt	131 (59,5)	68 (59,6)	63 (59,4)	

Mediana GRACE skora rizika se nije značajno razlikovala između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Najveći procenat bolesnika je imao srednji ishemijski rizik procenjen po TIMI skoru u obe upoređivane grupe.

Tabela br. 27 Skorovi ishemijskog rizika muškaraca

Skorovi rizika	Hitna invazivna terapija (n=114)	Odložena invazivna terapija (n=106)	p
GRACE skor			
Mediana (IQ1–IQ3)	128 (112–142)	126,5 (112,7–148,2)	0,598
>140 79 (35,9)	37 (32,5)	42 (39,6)	0,268
≤140 141 (64,1)	77 (67,5)	64 (60,4)	
TIMI skor			
Mediana (IQ1–IQ3)	3 (3–4)	4 (3–4)	0,201
Nizak rizik 0–2n 37 (16,8)	25 (21,9)	12 (11,3)	0,084
Srednji 3–4 140 (63,3)	66 (57,9)	74 (69,8)	
Visok 5–7 43 (19,9)	23 (20,2)	20 (18,9)	

Upoređivane grupe bolesnika bile su slične u pogledu koronarografskih karakteristika. U obe grupe, oko 2/3 bolesnika imalo je značajne promene na ≥ 2 koronarne arterije. LAD je bila najčešća infarktne arterije, dok je "culprit" lezija najčešće bila lokalizovana u proksimalnom delu infarktne arterije kod obe grupe bolesnika. (Tabela br. 28)

Nakon koronarografije, PCI sa ugradnjom stenta u većem je procentu bila zastupljena kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je CABG bio indikovao u značajno većem procentu bolesnicima iz grupe za odloženu invazivnu terapiju. (Tabela br. 29)

Tabela br. 28 Angiografske karakteristike muškaraca

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=114)	Odložena invazivna terapija (n=106)	p
Broj krvnih sudova			
0 4 (1,8)	3 (2,6)	1(0,9)	0,758
1 55 (24,9)	30 (26,3)	25(23,6)	
2 75 (34,1)	38 (33,3)	37(34,9)	
3 86 (39,1)	44 (37,7)	43(40,6)	
Infarktna arterija			
LM 12 (5,5)	6 (5,3)	6 (5,7)	0,897
LAD 80 (36,4)	43 (37,7)	37 (34,9)	0,665
Cx 48 (21,8)	27 (23,7)	21 (19,8)	0,487
RI 5 (2,3)	1 (0,9)	4 (1,8)	0,199
RCA 36 (16,4)	17 (14,9)	19 (17,9)	0,546
OM 23 (10,5)	12 (10,5)	11 (10,4)	0,971
D1 12 (5,5)	7 (6,1)	5 (4,7)	0,642
Graft 12 (5,5)	5 (4,4)	7 (6,6)	0,469
Lokalizacija "culprit" lezije u infarktnoj arteriji			
Prox 118 (54,6)	59 (53,2)	59 (56,2)	0,721
Med 52 (24,0)	29 (26,1)	23 (21,9)	
Dist 27 (12,5)	12 (10,8)	15 (14,3)	
Bifurkacija 19 (8,8)	11 (9,9)	8 (7,6)	
Broj lezija u infarktnoj arteriji			
1 lezija 165 (75,0)	84 (73,7)	81 (76,4)	0,794
2 lezije 41 (18,6)	22 (19,3)	19 (17,9)	
3 lezije 10 (4,5)	5 (4,4)	5 (4,7)	

Tabela br. 29 Tip revaskularizacija kod muškaraca nakon dijagnostičke koronarografije.

Obeležje, n(%)	Hitna invazivna terapija (n=114)	Odložena invazivna terapija (n=106)	P
PCI sa ugrad stenta 143 (65,0)	81 (71,1)	62 (58,5)	0,051
POBA 15 (6,8)	8 (7,0)	7 (6,6)	0,903
Planiran CABG 42 (19,1)	14 (12,3)	28 (26,4)	0,008
Medikamenta terapija 19 (8,6)	10 (8,8)	9 (8,6)	0,903

4.6.1.2. Neželjeni kardiovaskularni događaji

Primarni cilj: novi infarkt miokarda ili smrtni ishod posmatrani zajedno je registrovan u značajno manjem procentu kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Sekundarni cilj: novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija posmatrani zajedno registrovan je kod značajno manje bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Ova razlika je postignuta na račun značajno nižeg procenta novog infarkta miokarda u grupi za hitnu invazivnu terapiju, jer između upoređivanih grupa nije bilo razlike u procentu smrtnog ishoda kao i refraktarne ishemije pojedinačno.

Tabela br. 30 NKVD kod muškaraca tokom 30-dnevnog praćenja

Varijable, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=114)	Odložena invazivna terapija (n=106)	P
Smrt ili novi infarkt 16 (7,3)	3 (2,6)	13 (12,3)	0,006
Smrt, novi-IM ili ref ish 28 (12,7)	6 (5,3)	22 (20,8)	0,001
Smrt 3 (1,4)	2 (1,7)	1 (0,9)	1,000
Novi IM 13 (5,9)	1 (0,9)	12 (11,3)	0,001
Ref ishemija 13 (5,9)	4 (3,5)	9 (8,5)	0,117

Pošto se procenat smrtnog ishoda i refraktarne ishemije nije značajno razlikovao između upoređivanih grupa za ove NKVD nije rađena Cox-ova analiza.

Novi-infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano

Ukupno 16 bolesnika je imalo novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano tokom 30-dnevnog praćenja, pri čemu je 81% bolesnika bilo iz grupe za odloženu invazivnu terapiju, a 75% je bilo starije od 65 godina. Kod bolesnika sa pomenutim NKVD je češće bio zastupljen prednji infarkt, arterijska hipertenzija, povišeni lipidi, depresija ST segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 31 Prediktori novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano kod muškaraca tokom 30-dnevnog praćenja.

Obeležja	Novi-IM-ili smrt aa (n=16)	Novi IM ili Smrt ne (n=204)	Cox Univarijantni hazard model			Cox Multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Starost > 65								
da	12 (75,0)	62 (30,4)	6,17	1,99–19,15	0,002	5,33	1,7–16,61	0,004
ne	4 (25,0)	142 (69,6)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	3 (18,8)	111 (54,4)	0,20	0,05–0,71	0,013	0,28	0,06–0,86	0,028
odložena	13 (81,3)	93 (45,4)						
Lok. IM, n(%)								
prednji	9 (56,3)	80 (39,2)	1,93	0,72–5,19	0,191			
donji	7 (43,8)	124 (60,8)						
HTA ,n (%)								
da	13 (81,3)	130 (63,7)	2,41	0,68–8,48	0,168			
ne	3 (18,8)	74 (36,3)						
DM , n (%)								
da	5 (31,3)	52 (25,5)	1,29	0,45–3,73	0,629			
ne	11 (68,8)	152(74,5)						
Pušenje, n (%)								
da	2 (12,5)	105 (51,5)	0,14	0,03–0,63	0,011			
ne	14 (87,5)	99 (48,5)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	10 (62,5)	151 (74,0)	0,60	0,22–1,66	0,332			
ne	6 (37,5)	53 (26,0)						
ST- depresija								
da	13 (81,3)	164 (80,4)	1,03	0,29–3,62	0,959			
ne	3 (18,8)	40 (19,6)						
CrCl <60 ml/min								
da	6 (37,5)	33 (16,2)	2,93	1,06–8,07	0,037			
ne	10 (62,5)	171 (93,5)						
GRACE skor > 140								
da	9 (56,3)	70 (34,3)	2,32	0,86–6,23	0,094			
ne	7 (43,8)	134 (65,7)						
TIMI skor ≥ 5								
da	6 (14,0)	37 (18,1)	2,55	0,92–7,03	0,069			
ne	10 (62,5)	167 (81,9)						

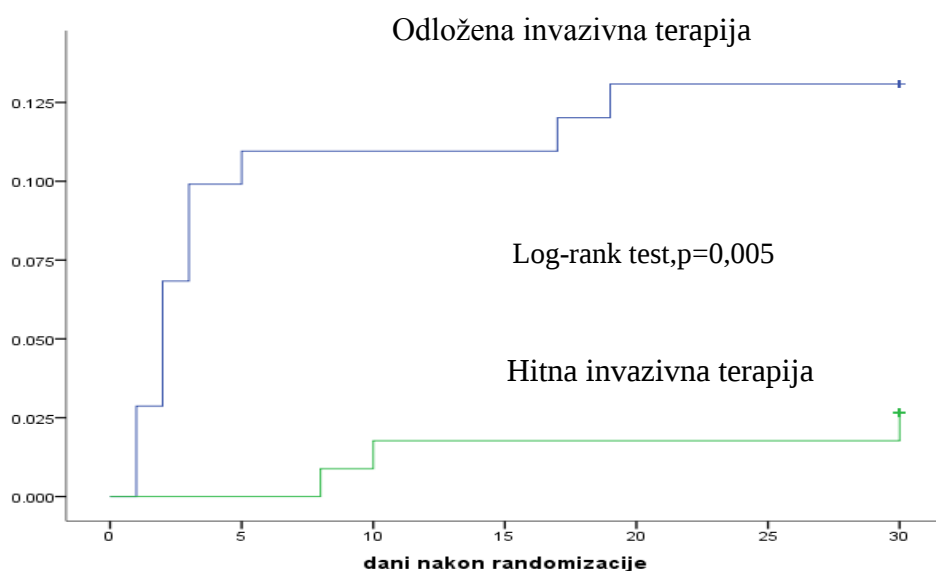
Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila pored hitne invazivne terapije ($p=0,013$) sledeće prediktore: starost ≥ 65 ($p=0,002$), nepušace ($p=0,011$), CrCl $< 60\text{ml/min}$ ($p=0,037$).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 3), prediktora dobijenih univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p<0,05$), pored hitne invazivne terapije, nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 72% (14–94%), ($p= 0,028$), pored
- starosti > 65 god., koja povećava rizik za 5,22 puta.

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike ($p=0,005$) u kumulativnoj incidenci novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano, tokom 30 dana, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća kumulativna incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, s tim što je najveći broj događaja registrovan u prvih 5 dana hospitalizacije.

Grafikon br. 9 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano kod muškaraca tokom 30-dnevnog -praćenja za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od NKVD

hitna	114	114	112	112	112	112	111
odložena	106	95	95	95	93	93	93

Novi infarkt miokarda

Od ukupno 13 bolesnika koji su imali novi infarkt miokarda tokom 30-dnevnog praćenja, 70% bolesnika je bilo starije od 65 godina, 92% je bilo iz grupe za odloženu invazivnu terapiju, 61 % je imalo znake bubrežne insuficijencije ($\text{CrCl} < 60$). U ovoj grupi je u većem procentu bila zastupljena arterijska hipertenzija, povišeni lipidi, depresija ST- segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 32 Prediktori novog infarkta miokarda kod muškaraca tokom 30-dnevnog praćenja.

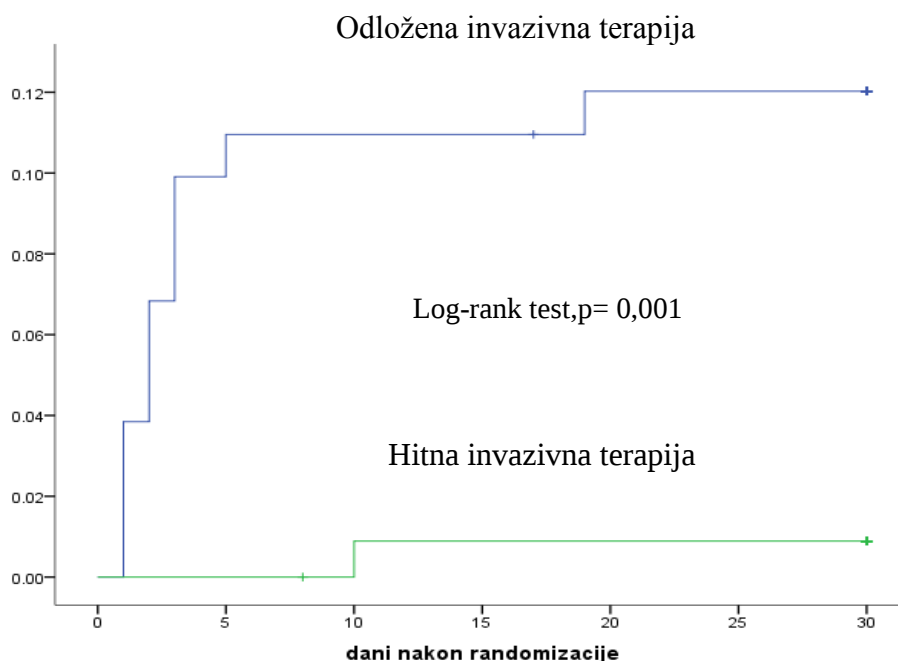
Obeležja	Novi IM da (n=13)	Novi IM ne (n=207)	Cox univarijantni hazard model			Cox multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Starost > 65								
da	9 (69,2)	65 (31,4)	4,58	1,41–14,87	0,011			
ne	4 (30,8)	142 (68,6)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	1 (7,7)	113 (54,6)	0,07	0,01–0,56	0,012	0,09	0,01–0,72	0,022
odložena	12 (92,3)	94 (45,4)						
Lok. IM ,n(%)								
prednji	6 (46,2)	83 (40,1)	1,29	0,43–3,83	0,648			
donji	7 (53,8)	124 (59,9)						
HTA ,n (%)								
da	12 (92,3)	131 (63,3)	6,64	0,8–50,08	0,069			
ne	1 (7,7))	76 (36,7)						
DM , n (%)								
da	4 (30,8)	53 (25,6)	1,27	0,39–4,16	0,687			
ne	9 (69,2)	154 (74,4)						
Pušenje, n(%)								
da	1 (7,7)	101 (48,8)	0,85	0,01–0,65	0,018	0,11	0,01–0,84	0,033
ne	12 (92,3)	10 6(51,2)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	8 (61,5)	153 (73,9)	0,58	0,19–1,77	0,340			
ne	5 (38,5)	54 (26,1)						
ST depresija								
da	10 (76,9)	167 (80,7)	0,79	0,21–2,89	0,729			
ne	3 (23,1)	40 (19,3)						
CrCl <60 ml/min								
da	8 (61,5)	173 (83,6)	3,03	0,99–9,28	0,052			
ne	5 (38,5)	34 (16,4)						
GRACE > 140								
da	6 (46,2)	73 (35,3)	1,53	0,51–4,57	0,441			
ne	7 (53,8)	134 (64,7)						
TIMI skor ≥ 5								
da	5 (38,5)	38 (18,4)	2,63	0,86–8,06	0,082			
ne	8 (61,5)	169 (81,6)						

Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila pored hitne invazivne terapije ($p=0,012$), sledeće prediktore: starost ≥ 65 ($p=0,011$), nepušače ($p=0,018$).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 2), pored hitne invazivne terapije, prediktora dobijenih univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p<0,05$), nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 91% (28–99%), ($p=0,022$), pored
- nepušača koji imaju veći rizik 89% (16–99%)

Grafikon br.10 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda kod muškaraca tokom 30 dana za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od novog infarkta miokarda

hitna	114	114	113	113	113	113	113
odložena	106	95	95	95	94	94	94

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike ($p=0,001$) kumulativne incidence novog infarkta miokarda, tokom 30 dana, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, pri čemu je najveći procenat novog infarkta miokarda registrovan u prvih 5 dana.

Novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano

Tabela br. 33 Prediktori novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano kod muškaraca tokom 30-dnevnog praćenja.

Obeležja	Novi IM, smrtni ili ref ishemijski (n=28)	Novi IM, smrtni ili ref ishemijski -ne (n=192)	Cox univarijantni hazard model			Cox multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Starost > 65								
da	21 (75,0)	53 (27,6)	6,42	2,7–15,11	0,001	5,59	2,36–13,2	0,001
ne	7 (25,0)	139 (72,4)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	6 (21,4)	108 (56,3)	0,23	0,09–0,57	0,002	0,28	0,11–0,70	0,006
odložena	22 (78,6)	84 (43,8)						
Lok. IM, n(%)								
prednji	16 (57,1)	73 (38,0)	2,04	0,96–4,33	0,060			
donji	12 (42,9)	119 (62,0)						
HTA, n (%)								
da	23 (82,1)	120 (62,5)	2,59	0,98–6,82	0,053			
ne	5 (17,9)	72 (37,5)						
DM, n (%)								
da	9 (32,1)	48 (25,0)	1,36	0,61–3,01	0,441			
ne	19 (67,9)	144 (75,0)						
Pušenje, n(%)								
da	6 (21,4)	101 (52,6)	0,27	0,11–0,67	0,005			
ne	22 (78,6)	91 (47,4)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	20 (71,4)	141 (73,4)	0,83	0,40–2,08	0,834			
ne	8 (28,6)	51 (26,6)						
ST depresija								
da	21 (75,0)	156 (81,3)	0,70	0,30–1,66	0,429			
ne	7 (25,0)	36 (18,8)						
CrCl <60ml/min								
da	11 (39,3)	28 (14,6)	3,22	1,51–6,89	0,002			
ne	17 (60,7)	164 (85,4)						
GRACE skor >140								
da	16 (57,1)	63 (32,8)	2,48	1,17–5,24	0,017			
ne	12 (42,9)	129 (67,2)						
TIMI skor≥5								
da	11 (39,3)	32 (16,7)	2,88	1,34–6,15	0,006			
ne	17 (60,7)	160 (83,3)						

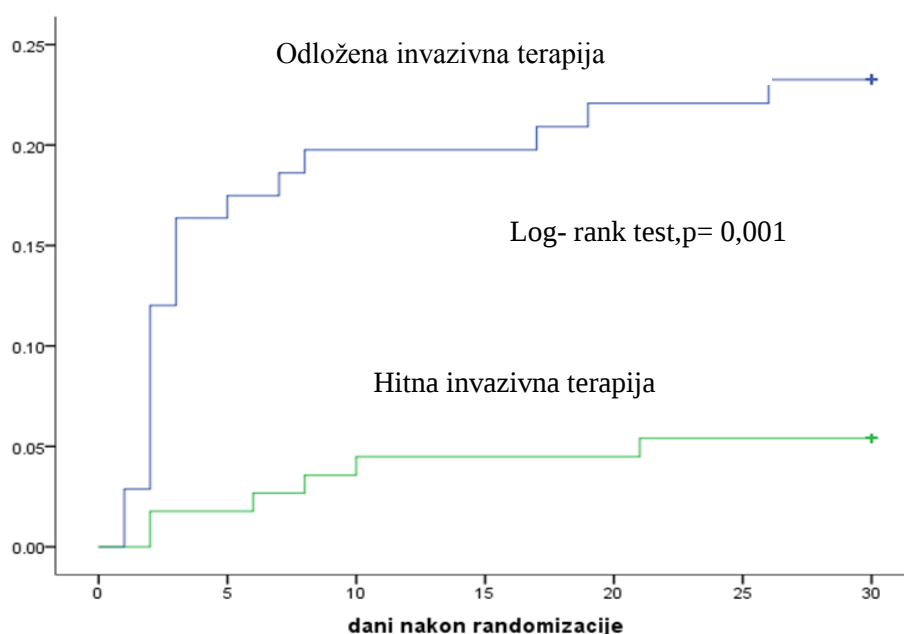
Od bolesnika koji su imali novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarnu ishemiju, tokom 30-dnevnog praćenja, 78% bolesnika je iz grupe za odloženu invazivnu terapiju, 75% je bilo starije od 65 godina, 82% je imalo povišen pritisak, 71% povišene lipide, 75% depresiju ST-segmenta na prijemnom EKG-u.

Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila, pored hitne invazivne terapije ($p=0,002$) sledeće prediktore: starost ≥ 65 ($p=0,001$), nepušače ($p=0,005$), CrCl < 60 ($p=0,002$), GRACE skor > 140 ($p=0,017$), TIMI ≥ 5 skor ($p=0,006$).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 2), pored hitne invazivne terapije, prediktora dobijenih univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p < 0,05$), nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija: koja smanjuje rizik za 72% (30-88%), ($p= 0,006$), pored
- starosti > 65 god. koja povećava rizik za 5,59 puta.

Grafikon br. 11 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano kod muškaraca, tokom 30 dana, za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom.



Broj bolesnika pod rizikom od NKVD

hitna	114	112	109	109	109	108	108
odložena	106	89	87	87	85	85	84

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdila je postojanje statistički značajne razlike ($p=0,001$) kumulativne incidence novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarna ishemije kombinovano, tokom 30 dana, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća incidenca je registrovana u grupi za

odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, s tim što je najveći broj događaja registrovan u prvih 5 dana.

4.6.2. Žene

U studiji je bilo 103 (31,9%), bolesnika ženskog pola.

4.6.2.1. Osnovne kliničke, elektrokardiografske i angiografske karakteristike

Bolesnice u grupi za odloženu su bile neznatno starije od bolesnica u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Faktori rizika su bili ravnomerno raspoređeni između grupa, izuzev dijabetes melitusa koji je bio značajno više zastupljen u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Upoređivane grupe se nisu razlikovale u odnosu na prethodni infarkt miokarda, prethodnu revaskularizaciju (PCI i CABG) i moždani udar.

Tabela br. 34 Osnovne karakteristike žena u upoređivanim grupama

Obeležje, n (%)		Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invaziv. terapija (n=55)	p
Demografski podaci	Godine starosti X ± SD	63,71 (12,10)	64,05 (9,80)	0,87 §
Medicinska istorija n (%)	HTA 79 (76,7)	34 (70,8)	45 (81,8)	0,188
	DM 30 (29,1)	8 (16,7)	22 (40,0)	0,009
	Pušači 39 (37,9)	20 (41,7)	19 (34,5)	0,457
	Pov lipidi 79 (76,7)	36 (75,0)	43 (78,2)	0,703
	Hereditet 32 (31,1)	16 (33,3)	16 (29,1)	0,643
	Preth IM 14 (13,6)	5 (10,4)	9 (16,4)	0,380
	Preth CVI 8 (7,8)	2 (4,2)	6 (10,9)	0,202
Prethodna revaskul.	Preth PCI 8 (7,8)	4 (8,3)	4 (7,3)	1,000
	Preth CABG 3 (2,9)	0(0)	3 (5,5)	

Najveći broj bolesnica je imao depresiju ST- segmenta na prijemnom EKG-u, dok je samo jedna bolesnica bila bez EKG-e promena. Prednji infarkt je u većem procentu bio zastupljen kod bolesnica u obe upoređivane grupe.

Tabela br. 35 EKG-e karakteristike kod žena na prijemnom EKG-u

Obeležje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invazivna terapija (n=55)	p
EKG-e promene			
ST-depresija 78 (75,7)	34 (70,8)	44 (80,0)	0,27
Inverzija T talasa 24 (23,5)	13 (27,7)	11 (20)	0,36
Normalan nalaz 1 (1,0)	1 (2,1)	0 (0)	
Lokalizacija infarkta			
Prednji infarkt 63 (61,2)	30 (62,5)	33 (60,0)	0,795
Inferiorni infarkt 40 (38,8)	18 (36,5)	22 (40,0)	

Nije bilo razlika između upoređivanih grupa u odnosu na ishemijski rizik procenjen TIMI i GRACE skorom rizika. Srednji do visoki ishemijski rizik prema TIMI skoru je imalo 85% bolesnica u obe upoređivane grupe.

Tabela br. 36 Skorovi ishemijskog rizika kod žena

Skorovi rizika n(%)	Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invazivna terapija(n=55)	p
GRACE skor			
Mediana (IQ1–IQ3)	137,5(119–152,5)	134 (119–156)	0,763
≤140 57 (55,9)	28 (57,4)	30 (54,5)	0,769
>140 45 (44,1)	20 (42,6)	25 (45,5)	
TIMI skor			
Mediana (IQ1–IQ3)	4 (3–5)	4 (3–5)	0,593
Nizak rizik 0–2 15 (14,6)	7 (14,6)	8 (14,5)	0,722
Srednji 3–4 54 (52,4)	27 (56,3)	27 (49,1)	
Visok 5–7 33 (33,0)	14 (29,2)	20 (36,4)	

Sve bolesnice u grupi za hitnu invazivnu terapiju su koronarografisane, dok je jedna bolesnica u grupi za odloženu invazivnu terapiju umrla pre koronarografije.

Višesudovna bolest (≥ 2 koronarne arterije) je bila zastupljenija, ali ne i statistički značajno, u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Infarktna arterija je najčešće bila LAD. Lokalizacija "culprit" lezije je bila kod 59,8% bolesnica u proksimalnom delu infarktne arterije, značajno češće kod bolesnica u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Najveći broj bolesnica je imao jednu značajnu leziju u infarktnoj arteriji.

Nakon koronarografije, PCI sa ugradnjom stenta je urađena u nešto većem procentu u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je CABG indikovana u beznačajno većem procentu kod bolesnica u grupi za odloženu invazivnu terapiju (Tabela br. 38)

Tabela br. 37. Angiografske karakteristike kod žena

Obeležje, n(%)	Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invazivna terapija (n=54)*	p	
Broj krvnih sudova				
0	5 (4,9)	2 (4,3)	3 (5,5)	0,405
1	30 (29,1)	18 (37,5)	12 (21,8)	
2	31 (30,1)	14 (29,2)	17 (30,9)	
3	36 (35,0)	14 (29,2)	22 (40,0)	
Infarktna arterija				
LM	6 (5,8)	3 (6,3)	3 (5,5)	0,637
LAD	47 (45,6)	26 (54,2)	21 (38,2)	0,195
Cx	19 (18,4)	7 (14,6)	12(21,8)	0,394
RCA	16 (15,5)	6 (12,5)	1 (18,2)	0,454
OM	9 (8,7)	6 (12,5)	3 (5,5)	0,300
Graft	2 (2,0)	0	2 (3,7)	
Lokalizacija "culprit" lezije u infarktnoj arteriji				
Prox	58 (59,8)	33 (71,7)	25 (49,0)	0.026
Med	25 (25,8)	8 (17,4)	17 (33,3)	
Dist	8 (8,2)	1 (2,2)	7 (13,3)	
Bifurkacija	6 (6,2)	4 (8,7)	2 (3,8)	
Broj lezija u infarktnoj artreiji				
1 lezija	73 (71,6)	32 (66,7)	41 (75,9)	0,464
2 lezije	18 (17,6)	9 (18,8)	9 (16,7)	
3 lezije	5 (4,9)	4 (8,3)	1 (1,9)	

* jedna bolesnica je umrla pre koronarografije

Tabela br. 38. Tip revaskularizacija kod žena nakon dijagnostičke koronarografije

Način revaskularizacije, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invazivna terapija (n=54)*	P
PCI sa implan stenta 68 (66,0)	35 (72,9)	33 (60,0)	0,290
POBA 5 (4,9)	3 (6,3)	2 (3,7)	0,664
Planiran CABG 16 (15,7)	6 (12,5)	10 (18,5)	0,404
Medikamentna terapija 13 (12,7)	4 (8,3)	9 (16,7)	0,208

*jedna bolesnica je umrla pre koronarografije

4.6.2.2 Neželjeni kardiovaskularni događaji

Primarni cilj: novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano je registrovan u manjem, ali ne i statistički značajno manjem, procentu kod bolesnica u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Sekundarni cilj: novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano je registrovan u značajno većem procentu kod bolesnica u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Dobijena razlika je ostvarena na račun značajno većeg procenta refraktarne ishemije kod bolesnica u grupi za odloženu invazivnu terapiju, jer se procenat smrtnog ishoda i novog infarkta pojedinačno nije značajno razlikovao između upoređivanih grupa.

Tabela br. 39 NKVD kod žena tokom 30-dnevnog praćenja.

Varijable, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=48)	Odložena invazivna terapija (n=55)	P
Smrt ili novi IM 12 (11,7)	4 (8,3)	8 (14,5)	0,327
Smrt, noviIM ili ref. ish. 26 (25,2)	5 (10,4)	21 (38,2)	0,001
Smrt 7 (6,8)	3 (6,3)	4 (7,3)	0,576
Novi IM 7 (6,8)	3 (6,3)	4 (7,3)	0,576
Ref ishemija 18 (17,5)	2 (4,2)	16 (29,1)	0,001

Radi utvrđivanja da li je hitna invazivna terapija nezavisni prediktor za pojavu novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano i pojedinačno refraktarne ishemije, tokom 30-dnevnog perioda primenjen je Cox-ov proporcionalni hazard model.

Novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano

Bolesnice kod kojih su registrovani:, novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano, tokom 30 dana, su u 80% slučajeva pripadale grupi za odloženu invazivnu terapiju, uglavnom su bile starije od 65 godina, kod njih su češće bili zastupljeni prednji infarkt, arterijska hipertenzija, povišeni lipidi, depresija ST-segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 40 Prediktori novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano kod žena tokom 30 dana

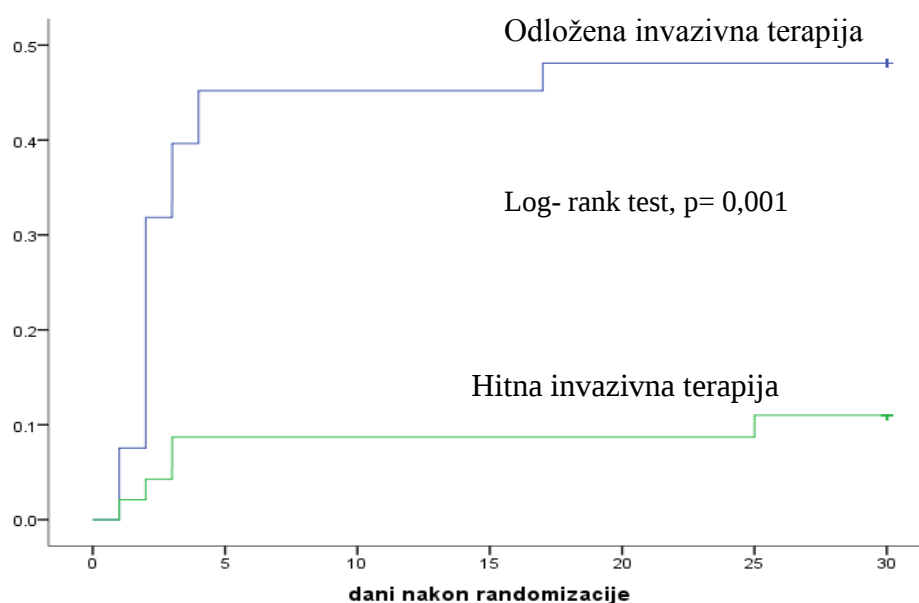
Obeležja	Novi IM, smrt ili ref. isihemija-da (n=26)	Novi IM, smrt ili ref. ishemija ne (n=77)	Cox univarijantni hazard model			Cox multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Starost > 65								
da	16 (61,5)	36 (46,9)	1,62	0,73–3,59	0,226			
ne	10 (38,5)	41 (53,2)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	5 (19,2)	43 (55,8)	0,23	0,09–0,62	0,004	0,24	0,09–0,6	0,005
odložena	21 (80,8)	34 (44,2)						
Lok. IM, n(%)								
prednji	17 (65,4)	46 (59,7)	1,26	0,56–2,83	0,571			
donji	9 (34,6)	31 (40,3)						
HTA ,n (%)								
da	24 (92,3)	55 (71,4)	4,10	0,9–17,35	0,055			
ne	2 (7,7)	22 (28,6)						
DM , n (%)								
da	12 (46,2)	18 (23,4)	2,43	1,12–5,25	0,024			
ne	14 (53,8)	59 (76,6)						
Pušenje, n(%)								
da	6 (23,1)	33 (42,9)	0,45	0,18–1,14	0,095			
ne	20 (76,9)	44 (57,1)						
Povišeni lipidi, n(%)								
da	20 (76,9)	59 (76,6)	1,00	0,40–2,45	0,997			
ne	6 (23,1)	18 (23,4)						
ST depresija u EKG								
da	23 (88,5)	55 (71,4)	2,67	0,80–8,89	0,110			
ne	3 (11,5)	22 (28,6)						
CrCl <60ml/min								
da	7 (26,9)	14 (18,2)	1,52	0,64–3,62	0,340			
ne	19 (73,1)	63 (81,8)						
GRACE skor >140								
da	15 (57,7)	30 (39,5)	1,83	0,83–3,94	0,135			
ne	11 (42,3)	46 (60,5)						
TIMI skor ≥5								
da	13 (50,0)	21 (27,3)	2,35	1,10–5,12	0,028	2,24	1,03–4,8	0,04
ne	13 (50,0)	56 (72,7)						

Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila pored hitne invazivne terapije (p=0,004) sledeće prediktore: dijabetes mellitus (p=0,024) i TIMI skor ≥ 5 (p=0,028).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 2), pored invazivne terapije, prediktora dobijenih univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p < 0,05$), nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 76% (35–91%) ($p = 0,005$), pored
- TIMI ≥ 5 skor koji povećava rizik za 2,24 puta.

Grafikon br 12 Kumulativna incidenca novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano kod žena tokom 30 dana za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od NKVD

hitna	48	44	44	44	44	43	43
odložena	55	35	35	35	34	34	34

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike ($p = 0,001$) kumulativne incidence novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano, tokom 30 dana, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća kumulativna incidenca registrovana je u grupi za odloženu invazivnu terapiju, tokom čitavog perioda praćenja, pri čemu je najveći broj slučajeva registrovan u prvih pet dana.

Refraktarna ishemija

Bolesnice koji su imale refraktarnu ishemiju, tokom 30-dnevnog praćenja, su u 89% slučajeva pripadale grupi za odloženu invazivnu terapiju, kod njih je češće bio zastupljen prednji infarkt, arterijska hipertenzija, povišeni lipidi, depresija ST- segmenta na prijemnom EKG-u.

Tabela br. 41 Prediktori refraktarne ishemije kod žena tokom 30 dana.

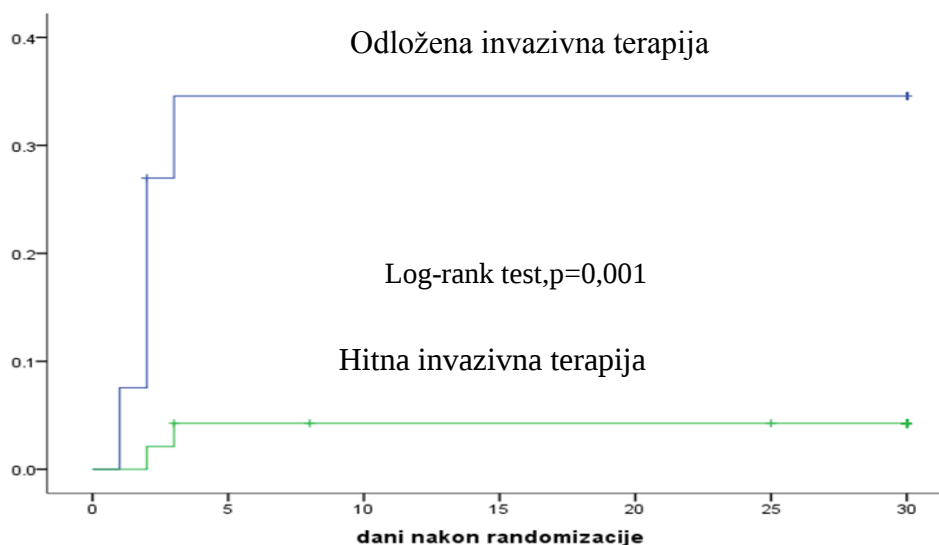
Obeležja	Refraktarna ishemija da (n=18)	Refraktarna ishemija ne (n=85)	Cox univarijantni hazard model			Cox multivarijantni hazard model		
			HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Starost > 65								
da	10 (55,6)	42 (49,4)	1,27	0,50–3,22	0,61			
ne	8 (44,4)	43 (50,6)						
Invazivna terapija, n(%)								
hitna	2 (11,1)	46 (54,1)	0,13	0,03–0,56	0,006	0,12	0,03–0,56	0,006
odložena	16 (88,9)	39 (45,9)						
Lok. IM, n(%)								
prednji	12 (66,7)	51 (60,0)	1,32	0,49–3,54	0,570			
donji	6 (33,3)	34 (40,0)						
HTA ,n (%)								
da	16 (88,9)	63 (74,1)	2,62	0,60–11,43	0,198			
ne	2 (11,1)	22 (25,9)						
DM , n (%)								
da	9 (50,0)	21 (24,7)	2,68	1,06–6,77	0,036			
ne	9 (50,0)	64 (75,3)						
Pušenje, n(%)								
da	5 (27,8)	34 (40,0)	0,59	0,21–1,67	0,329			
ne	13 (72,2)	51 (60,0)						
Poviseni lipidi, n(%)								
da	14 (77,8)	65 (76,5)	1,06	0,35–3,24	0,907			
ne	4 (22,2)	20 (23,5)						
ST depresija u EKG								
da	15 (83,3)	63 (74,1)	1,68	0,48–5,82	0,401			
ne	3 (16,7)	22 (25,9)						
CrCl <60ml/min								
da	3 (16,7)	18 (21,2)	0,78	0,22–2,71	0,702			
ne	15 (93,3)	67 (78,8)						
GRACE skor >140								
da	8 (44,4)	49 (58,3)	1,63	0,64–4,13	0,302			
ne	10 (55,6)	35 (41,7)						
TIMI skor ≥5								
da	8 (44,4)	26 (30,6)	1,80	0,71–4,57	0,212			
ne	10 (55,6)	59 (69,4)						

Cox-ova univarijantna analiza je izdvojila, pored invazivne terapije (p=0,006), sledeći prediktor: dijabetes melitus (p=0,036).

Uključivanjem u multivarijantni Cox-ov model (Backward Wald model-korak 2), pored hitne invazivne terapije, prediktora dobijenog univarijantnom Cox-ovom analizom (kriterijum $p=0,05$), nezavisni prediktor je ostala:

- hitna invazivna terapija, koja smanjuje rizik za 88% (44–97%), ($p= 0,006$).

Grafikon br. 13 Kumulativna incidenca refraktarne ishemije kod žena tokom 30 dana za hitnu u poređenju sa odloženom invazivnom procedurom



Broj bolesnika pod rizikom od refraktarne ishemije

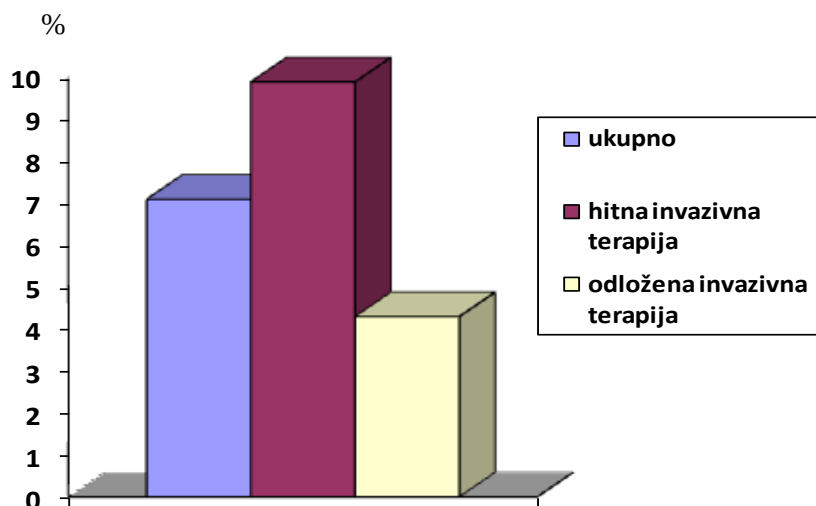
hitna	48	46	46	46	46	46	46
odložena	55	39	39	39	39	39	39

Kaplan Meier-ove krive, odnosno testiranje log-rank testom potvrdilo je postojanje statistički značajne razlike ($p=0,001$) u kumulativnoj incidenci refraktarne ishemije, tokom 30 dana, između grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. Veća incidenca je registrovana u grupi za odloženu invazivnu terapiju tokom čitavog perioda praćenja, pri čemu je najveći procenat registrovan u prvih pet dana.

Multivarijantna analiza je pokazala da je pol nezavisni prediktor jedino za refraktarnu ishemiju i to da žene imaju veći rizik (tabela br. 20,21,22 i 23).

4.7. Krvarenje

Od 323 bolesnika uključenih u studiju kod 23 bolesnika (7,1%) je registrovano krvarenje, i to kod 16 bolesnika (9,9%) u grupi za hitnu i kod 7 bolesnika (4,3%) u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Nije bilo značajne razlike u procentu ukupnog krvarenja između upoređivanih grupa (RR: 2,39, 95% CI 0,95–5,99, $p=0,062$)



Slika br. 1 Procenat bolesnika sa krvarenjem

4.7.1. Analiza faktora koji mogu da utiču na krvarenje

Bolesnici kod kojih je registrovano krvarenje su bili starije životne dobi, imali su značajno niži BMI, u značajno većem procentu su bile zastupljene žene. Faktori rizika (hipertenzija, dijabetes melitus, pušenje) kao i vrednosti klirensa kreatinina i trombocita nisu imali uticaja na pojavu krvarenja.

Tabela br. 42 Osnovne karakteristike bolesnika sa i bez krvarenja.

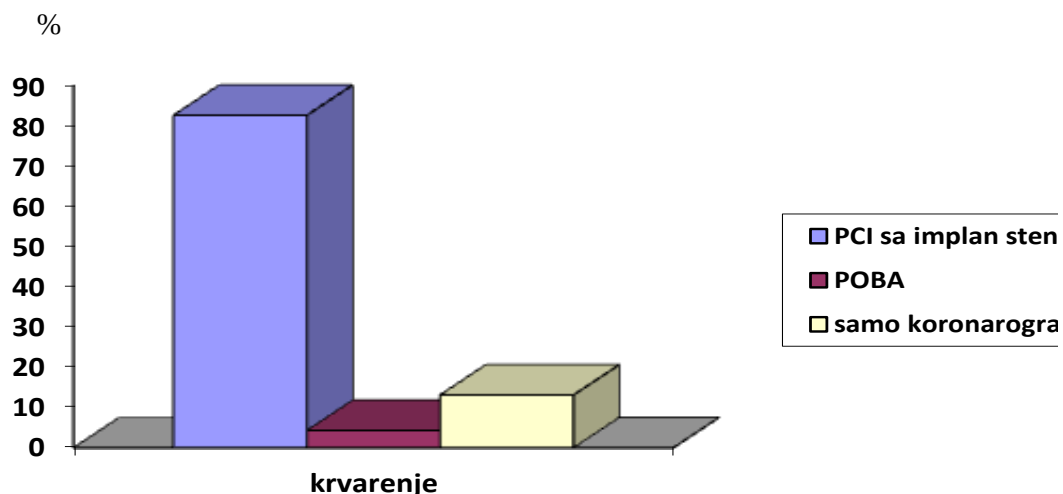
Obeležje, n(%)		Krvarenje-da (n=23)	Krvarenje-ne (n=300)	p
Demografski podaci	Godine starosti med (IQ1–IQ3)	63 (60–71)	61 (53.2–70.0)	0.229
	Muškarci 221 (68,3)	6(26,1)	215 (71,6)	0,001
	Žene 102 (31,7)	17 (73,9)	85 (28,4)	
Faktori rizika n (%)	HTA 222 (68,7)	19 (82,6)	203 (67,7)	0,13
	DM 87 (26,9)	5 (21,7)	82 (27,3)	0,56
	Pušači 146 (45,2)	7 (30,4)	139 (46,3)	0,14
Lokalizacija infarkta	Prednji IM 152 (41,1)	11 (47,8)	141 (47,0)	0,93
	DonjiIM 171 (52,9)	12 (52,2)	159 (53,0)	

Tabela br. 43 Kliničke i laboratorijske karakteristike

Varijable	Krvarenje-da (n=23)	Krvarenje -ne (n=300)	p
BMI , median(IQ1–IQ3)	25.2 (22,9–26,8)	26.9 (24,9–29,4)	0,004
TA sistolni, median (IQ1–IQ3)	150 (140–160)	150 (130–160)	0,909
TA dijastolni, median (IQ1–IQ3)	90 (80–100)	90 (80–100)	0,256
Puls, median(IQ1–IQ3)	80 (70–88)	78 (70–90)	0,997
Trombociti, median (IQ1IQ3)	257 (197–284)	220 (187–264)	0,086
CrCl*, median (IQ1–IQ3)	75,9 (60,1–88,2)	86,35 (66,1–110,9)	0,111
CrCl <60ml/min, n (%)	4 (17,40)	56 (18,7)	0,871
CrCl >60ml/min, n (%)	19 (82,60)	243 (81,3)	

CrCl -klirens kreatinina računat po formuli Cockcroft-Gault

Kada je u pitanju način revaskularizacije, najveći procenat bolesnika sa krvarenjem su činili bolesnici kod kojih je urađena PCI sa ugradnjom stenta (19/23 ili 82,6%).



Sika br. 2 Procenat krvarenja u odnosu na tip revaskularizacije

* bolesnici kod kojih je nakon dijagnostičke koronarografije indikovao CABG ili nastavak medikamentne terapije

4.7.2. Klasifikacija krvarenja

Tabela br. 44 Klasifikacija krvarenja prema TIMI I GUSTO klasifikaciji.

Tip krvarenja, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)	p
TIMI klasifikacija			
veliko	1 (0,6)	1 (0,6)	0,014
malo	2 (1,2)	5 (3,1)	
minimalno	13 (8,0)	1 (0,6)	
GUSTO klasifikacija			
ozbiljno	1 (0,6)	1(0,6)	0,041
umereno	1 (0,6)	1 (0,6)	
blago	14 (8,6)	5 (3,1)	

Procena ozbiljnosti krvarenja je urađena prema TIMI i GUSTO klasifikaciji. Veliko krvarenje, prema TIMI klasifikaciji, je imao po jedan bolesnik u obe upoređivane grupe, dok je minimalno krvarenje bilo značajno češće zastupljeno u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Ozbiljno krvarenje, prema GUSTO klasifikaciji, je imao po jedan bolesnik u upoređivanim grupama, dok je blago krvarenje bilo značajno češće zastupljeno kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Ni jedan od dva bolesnika koji su imali veliko krvarenje, prema TIMI klasifikaciji, ili ozbiljno krvarenje, prema GUSTO klasifikaciji, nije imao NKVD smrtni ishod, novi infarkt miokarda tokom 30-dnevnog praćenja.

Tabela br. 45 Klasifikacija krvarenja u odnosu na mesto i tip revaskularizacije

Krvarenje, n (%)	Hitna invazivna terapija (n=162)	Odložena invazivna terapija (n=161)
Na mestu punkcije 19 (82,6)	13 (8,0)	6 (3,7)
Intrakranijalno 1 (4,3)	1 (0,6)	0 (0)
Ostala 3 (13,0)	2 (1,2)	1 (0,6)
Tip revaskularizacije		
PCI sa ugrad stenta 19 (82,6)	12 (7,5)	7 (4,4)
POBA 1 (4,34)	1 (0,6)	0 (0,0)
Samo koronarografija 3 (13,0)	3 (1,8)	0 (0,0)

Analizom mesta krvarenja uočava se da je najveći broj krvarenja u obe grupe je bio na mestu punkcije, intrakranijalno krvarenje je imao jedan bolesnik i to u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Ostala krvarenja:

- anemija pri prijemu koja je zahtevala transfuziju krvi–bolesnica u grupi za hitnu invazivnu terapiju,
- pad hemoglobina bez manifestnog mesta krvarenja nakon koronarografije–oba bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju,
- metroragija sa padom hemoglobina kod bolesnice u grupi za odloženu invazivnu terapiju.

Transfuziju krvi su dobila 3 bolesnika, jedan u grupi za hitnu invazivnu terapiju–bolesnica sa anemijom pri prijemu i dva bolesnika u grupi za odloženu terapiju.

Najveći procenat bolesnika koji su imali krvarenje, a kod kojih je rađena PCI sa ugradnjom stenta, pripadali su grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Tabela br. 46 Kvantifikovanje krvarenja prema vrednostima hemoglobina na mestu punkcije

Pad hemoglobina g/l (br bolesnika)	Hitna invazivna terapija (n=13)	Odložena invazivna terapija (n=6)
$\geq 50\text{g/l}$ (n=1)	0 (0)	1 (16,65)
$\geq 30\text{g/l}$ i $< 50\text{g/l}$ (n=7)	2 (15,3)	5 (83,3)

Od 19 bolesnika sa krvarenjem na mestu punkcije samo jedan bolesnik je imao pad hemoglobina $\geq 50\text{g/l}$, dok je 7 (36,8%) imalo pad hemoglobina između 30g/l i 50g/l od kojih je 5 bolesnika iz grupe za odloženu invazivnu terapiju.

5. DISKUSIJA

Rezultati rada su pokazali da je hitna invazivna terapija kod bolesnika sa NSTEMI povezana sa značajno manjim procentom novog infarkta ili smrtnog ishoda miokarda kombinovano u poređenju sa odloženom invazivnom terapijom, tokom 30-dnevnog perioda praćenja. Ova razlika je uzrokovana manjim procentom novog infarkta miokarda kod bolesnika lečenih hitnom invazivnom terapijom. Takođe je kod bolesnika iz grupe za hitnu invazivnu terapiju registrovan značajno manji procenat refraktarne ishemije u posmatranom periodu. Primena hitne invazivne terapije nije uticala na smanjenje mortaliteta. Subanaliza u odnosu na pol je pokazala da je pol prediktor rizika jedino za refraktarnu ishemiju, tj. žene imaju veći rizik. Procenat velikog krvarenja procenjenog TIMI i GUSTO klasifikacijom nije se značajno razlikovao između upoređivanih grupa.

U studiji bolesnici su, u odnosu na vreme primene invazivne terapije, randomizovani u dve grupe čime je izbegnuta pristrasnost u formiranju grupa. Veličina ispitivanih grupa je određena statističkim metodama, što ih čini adekvatnim. Demografske, kliničke i angiografske karaktersitike, kao i stratifikacija bolesnika prema ishemijskom riziku su pokazale da su upoređivane grupe bile slične. Jedina razlika je bila u odnosu na faktore rizika: dijabetes melitus i pušenje—naime dijabetičari su bili brojniji u grupi za odloženu invazivnu terapiju, dok su aktivni pušači bili češći u grupi za hitnu invazivnu terapiju.

Pre poređenja osnovnih karakteristika naših bolesnika i bolesnika u referentnim studijama u kojima je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE,^{100,132,135,136,141,143} moraju se imati na umu razlike u kriterijumima za odabir bolesnika između naše i referentnih studija. Pre svega, naša studija je unicentrična, što znači da su svi uključeni bolesnici bili iz jedne ustanove, dok je većina ostalih studija bila multicentrična. Međutim, naša ustanova u kojoj je rađena studija pripada tzv. "high-volumen" klinici sa 24h raspoloživom salom za kateterizaciju za primarnu PCI i kardiohirurškom salom. Sledeća razlika se odnosila na kriterijume korištene za odabir bolesnika u studiju. U svim do sada objavljenim studijama, izuzev studije LIPSIA-NSTEMI, bili su uključeni bolesnici sa ACS-NSTE, što znači bolesnici sa nestabilnom anginom pectoris (APNS), sa normalnim vrednostima troponina, kao i bolesnici sa NSTEMI, sa povišenim vrednostima troponina. Procenat zastupljenosti

bolesnika sa NSTEMI se kretao od 46–76%, (najniži procenat je bio u OPTIMA studiji 46%). Zatim, pored uobičajenih kriterijuma za ulazak u studiju kao što su: anginozne tegobe, EKG-promene i/ili povišene vrednosti troponina, u nekim studijama su postojali posebni uslovi. U ABOARD studiji jedan od uslova je bio TIMI skor rizika >3 , u OPTIMA studiji pogodnost za ugradnju stenta, tako da su bolesnici pre randomizacije koronarografisani pa ukoliko su imali lezije pogodne za ugradnju stenta uključivani su u studiju i potom randomizovani, dok je u TIMASC i ELISA-3 studiji jedan od kriterijuma bio određena starost i to >60 god. u TIMASC studiji i >65 god. u ELISA-3 studiji. Zajedničko našoj i svim citirani studijama, izuzev OPTIMA studije, je da su uključivani i bolesnici koji su imali raniji infarkt miokarda kao i revaskularizaciju miokarda (bilo PCI ili CABG).

Analizom demografskih karakteristika uočava se da je prosečna starost naših bolesnika (61,4 god) niža nego u citiranim studijama koja je iznosila: 70 god. u ISAR-COOL, 72 god. u ELISA-3, 69 god. u LIPSIA-NSTEMI, 65,3 god. u TIMASC, 65 god. u ABOARD i 62 god. u OPTIMA. Niža prosečna starost kod naših bolesnika delimično se može objasniti činjenicom da je gornja starosna granica za uključivanje u našu studiju bila 80 godina, dok je u TIMASC i ELISA-3 studiji jedan od kriterijuma, ali ne i uslov, bila starost preko 60 tj. 65 godina. Procenat zastupljenosti žena u našoj studiji (31,6%) bio je sličan kao u upoređivanim studijama u kojima se kretao od 31% do 36%. Najčešći faktor rizika, kako kod naših bolesnika tako i u citiranim studijama, bila je hipertenzija. Procenat bolesnika sa dijabetes melitusom u našoj studiji je bio 29,6% što je slično kao studijama ISAR-COOL, TIMASC, dok je najniži bio u u ELISA-3 studiji 23,8%, a najveći u LIPSIA-NSTEMI čak 37,3%. Depresija ST-segmenta na prijemnom EKG-u bila je prisutna kod 78,5% naših bolesnika, dok je u studiji ISAR-COOL iznosila 65,5%, a u LIPSIA-NSTEMI 62,3% (za ostale studije nema podataka). U našoj studiji, kod bolesnika koji su imali depresiju ST segmenta na prijemnom EKG-u kod njih 85% promene su bile zastupljene u ≥ 4 odvoda. Oko 18,% bolesnika u studiji je imalo $\text{CrCl} < 60$ ml/min.

Procena ishemijskog rizika kod naših bolesnika je urađena pomoću 4 skora rizika: TIMI, GRACE, PURSUIT i FRISC. Vrednosti pomenutih skorova nisu imali uticaja na vreme kada će se primeniti invazivna terapija niti su bili jedan od kriterijuma, misli se na TIMI skor, za uključivanje bolesnika u studiju. Osim FRISC skora koji je sastavljen da bi se procenjivalo koji bolesnici će imati korist od primene invazivne terapije, ostali skorovi se koriste za procenu rizika od mortaliteta ili mortaliteta i novog

infarkta tokom intrahospitalnog perioda praćenja do 6 meseci. GRACE skor rizika je objavljivanjem, 2009. godine, rezultata subanalize TIMASC studije je uveden u ESC preporuke za lečenje ACS-NSTE 2011. godine kao skor za selekciju bolesnika za ranu/odloženu invazivnu terapiju. Međutim, pošto je naša studija započeta u vreme kada su bile aktuelne ESC preporuke za ACS-NSTE iz 2007. godine, vrednosti GRACE skora nisu uzete u obzir prilikom randomizacije bolesnika za hitnu i odloženu invazivnu terapiju. U odnosu na ishemijski rizik, procenjen pomenutim skorovima (TIMI, GRACE, PURSUIT i FRISC), nije bilo razlike između upoređivanih grupa u našoj studiji. Srednji ishemijski rizik, prema TIMI skorovima imalo je 60% naših bolesnika. Jedina studija u kojoj je procenjivan ishemijski rizik putem TIMI skora je ABOARD studija, u kojoj je TIMI skor ≥ 3 bio uslov za ulazak u studiju pa je razumljivo da je procenat bolesnika sa TIMI skorom ≥ 3 skorom bio veliki, čak 95,5%, dok je našoj studiji iznosio 84%. Međutim, procenat visokorizičnih bolesnika, onih sa TIMI skorom ≥ 5 , je bio sličan u ABOARD studiji kao u našoj. Visok ishemijski rizik, tj. GRACE skor >140 , imalo je 38,4% naših bolesnika dok u TIMASC studiji, jedinoj u kojoj je procenjivan GRACE skor, svega 24,9% bolesnika

Grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju u našoj studiji bile su slične kada su u pitanju angiografske karakteristike, bilo da je u pitanju broj koronarnih arterija sa značajnom stenozom, lokalizacija “culprit” lezije, ili TIMI protok kroz infarktenu arteriju. Kod naših bolesnika koronarografija je izvođena isključivo, osim kod jednog bolesnika, femoralnim pristupom. Jedino su za studiju ABOARD su dostupni podaci o načinu pristupa koronarografiji; radijalni pristup je bio dominantan, primenjen je čak kod 83% bolesnika. U odnosu na angiografske karakteristike bolesnici u našoj studiji bili su teži u odnosu na bolesnike u citiranim studijama. Naime, u našoj studiji procenat bolesnika bez značajnih promena na koronarnim arterijama je bio 2,75% što je znatno niže u odnosu na upoređivane studije (5–27%). Ovakav nalaz se može jednim delom objasniti činjenicom da je u našoj studiji manji procenat bolesnika imao kao jedinu promenu na EKG-u negativan T talas, koji prema literaturi⁷⁴ ukazuje na češću incidencu normalnog nalaza na koronarnim arterijama. Zatim u upoređivanim studijama, za razliku od naše, deo bolesnika su činili oni bez povišenih vrednosti kardiospecifičnih enzima kod kojih je veća mogućnost normalnog nalaza na koronarografiji. Značajno suženje na dve ili više koronarnih arterija u našoj studiji imao je oko 70% bolesnika što je više nego u upoređivanim studijama u kojima se procenat kretao od 40% do 66%. TIMI protok 0–1 u infarktnoj arteriji je registrovan kod 26,6% naših bolesnika. Podaci

iz literature vezano za TIMI protok su oskudni: TIMI protok 0–1 u infarktnoj arteriji kod bolesnika sa NSTEMI kretao se od 19,1 % u National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry⁶³ do 48,5% u CADILLAC studiji⁶⁴, kod bolesnika sa ACS-NSTE u AQUIITY studiji¹³⁹ od 21,5–30,3%.

Bez obzira što su upoređivane grupe bile slične kada su u pitanju angiografske karakteristike, postojala je značajna razlika kada je u pitanju način revaskularizacije nakon urađene dijagnostičke koronarografije kao i primena medikamentne terapije. PCI, kao definitivna metoda lečenja "culprit" lezije, je primenjena kod 72,0% naših bolesnika, pri čemu je značajno češće bila zastupljena u grupi za hitnu invazivnu terapiju. U poređenju sa studijama u kojima je ispitivano vreme primene invazivne terapije, jedino je u ABOARD studiji u većem procentu urađena PCI "culprit" lezije (75%), dok je u ostalim studijama procenat bio znatno niži (ISAR-COOL 67%, TIMASC 57%, ELISA-3 63%, LIPSIA-NSTEMI 63%). Interesantno je da je u pomenutim studijama PCI "culprit" lezije, takođe bila češće izvođena u grupi za hitnu/ranu invazivnu terapiju, dok je u TIMASC studiji, kao i u našoj studiji, ta razlika dostigla i statističku značajnost. Takođe je u SYNERGY studiji, u kojoj bolesnici sa ACS-NSTE nisu bili randomizovani u odnosu na vreme primene invazivne terapije nego na primenu antikoagulantne terapije (LMWH versus UFH), uočeno da izvođenje PCI, kao definitivne metode lečenja infarktne arterije, opada kako se povećava vreme do izvođenja koronarografije. Jedno od objašnjenja, za ovakav nalaz, je da je lakše indentifikovati "culprit" leziju pogodnu za PCI u prvim satima infarkta, jer što vreme više odmiče intrakoronarni tromb je više organizovan što može rezultirati većom incidencom distalne embolizacije i povećanju rizika od periproceduralnog infarkta te su interventni kardiolozi oprezniji.¹³¹ Zatim, psihološki momenat može, takođe, da igra važnu ulogu jer u prvim satima infarkta interventni kardiolog je više motivisan da ugradi stent u "culprit" leziju kod bolesnika sa višesudovnom bolešću. Hirurška revaskularizacija – CABG je bila indikovana kod ukupno 18% naših bolesnika, a kod 45% je urađena tokom prvih mesec dana. Interesantno je da je za CABG, nakon dijagnostičke koronarografije, indikovano značajno veći procenat bolesnika u grupi za odloženu u odnosu na hitnu invazivnu terapiju (12,3% vs 23,8%) slično kao u TIMASC studiji. U ostalim studijama (ISAR-COOL, ELISA-3, LIPSIA-NSTEMI), približno jednak procenat bolesnika je indikovano za CABG u upoređivanim grupama. Najveći procenat bolesnika planiran za CABG je bio u studiji ELISA-3 čak 24% dok se u ostalim studijama se kretao od 7,–14%. Blokatori receptora GpIIb/IIIa su ordinirani,

bilo da se radi o i.v. bolusu u koronarnu arteriju tokom intervencije ili i.v. infuziji, kod svega 9,5% naših bolesnika, što se značajno razlikuje od upoređivanih studija u kojima je infuzija GpIIa/IIIb bila obavezna. Ovaj antiagregacioni lek je u značajno većem procentu ordiniran kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju, što je razumljivo jer u prvim satima infarkta intrakoronarni tromb nije organizovan. Kada je u pitanju medikamentna terapija, u našoj studiji, nitrati, su značajno češće ordinirani kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju, što je očekivano ako se uzme u obzir činjenica da je u ovoj grupi kasnije rađena koronarografija i da je u manjem procentu u odnosu na bolesnike iz grupe za hitnu invazivnu terapiju urađena PCI infarktne arterije.

Upoređivane grupe su se takođe značajno razlikovale po pitanju dužine hospitalizacije. Bolesnici u grupi za hitnu invazivnu terapiju su značajno kraće vreme proveli u bolnici, bez obzira da li se radi o vremenu u koronarnoj jedinici ili ukupnoj dužini hospitalizacije. Uzrok je naravno primena invazivne terapije u prvim satima po prijemu bolesnika i veliki procenat bolesnika kod kojih je PCI bila metoda definitivnog lečenja. Međutim, bez obzira na primenu invazivne terapije, u prvim danima hospitalizacije, dužina hospitalizacije naših bolesnika je bila duga (mediana ukupne hospitalizacije 7 vs 9 dana, hitna vs odložena grupa). Dužina hospitalizacije u randomizovanim studijama je bila mnogo kraća; u studiji ISAR-COOL je iznosila 5 vs. 7 dana, u ELISA-3 studiji 4 vs 5 dana, u LIPSIA-NSTEMI studiji 4 vs 4 dana, što ukazuje da su naši bolesnici možda zadržavani duže u bolnici nego što je to praksa u svetu. Međutim, potrebno je naglasiti da je u svim pomenutim studijama, izuzev u studiji LIPSIA-NSTEMI, bilo oko 24–54% bolesnika sa APNS što ih automatski čini manje rizičnim i samim tim skraćuje vreme provedeno u bolnici. Jedno od objašnjenja za relativno dužu hospitalizaciju naših bolesnika je da su kod pojedinih bolesnika sa višesudovnom bolešću preostale značajne stenoze rađene u II-om aktu tokom inicijalne hospitalizacije, zatim su bolesnici kod kojih je indikovano CABG zbog stabilizacije bolesti duže hospitalizovani. Takođe, ne sme se smetnuti sa uma da su bolesnici uključivani u ispitivanje od septembra 2009. god. kada je (2009–2012) hospitalizacija bolesnika sa akutnim infarktom kod nas bila duža nego što je praksa poslednjih godina.

Kao što je napred rečeno, primarni cilj naše studije – novi infarkt miokarda ili smrtni ishod kombinovano je dostignut u značajno nižem procentu u grupi za hitnu u odnosu na odloženu invazivnu terapiju (4,3% vs 13%) na račun značajno manjeg procenta novog infarkta u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je procenat smrtnog ishoda bio jednak između upoređivanih grupa. Analiza incidence novog infarkta ili

smrtnog ishoda kombinovano je pokazala da je najveća razlika u incidenci pomenutih NKVD između grupa za hitnu i odloženu invazivnu terapiju bila pre kateterizacije (0 vs 11 bolesnika; hitna vs odložena grupa), dok nakon kateterizacije pa do kraja 30-dnevnog perioda praćenja razlika gotovo da ne postoji (7 vs 10 bolesnika; hitna vs odložena grupa). Sekundarni cilj: novi infarkt miokarda, smrtni ishod ili refraktarna ishemija kombinovano kao i refraktarna ishemija pojedinačno registrovani su u značajno nižem procentu u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Kada su u pitanju bolesnici koji su umrli tokom praćenja, važno je naglasiti da bez obzira kojoj su randomizacionoj grupi pripadali, radilo se o bolesnicima koji su bili stariji od 65 godina, u 70% slučajeva su bili ženskog pola, u 90% slučajeva su imali GRACE skor >140 , a u 60% slučajeva TIMI skor ≥ 5 , kod svih koji su koronarografisani je postojala višešudovna bolest (jedna bolesnica je umrla pre koronarografije). Kod samo dva bolesnika je urađena PCI infarktne arterije, dok je kod ostalih indikovano CABG. U grupi za odloženu invazivnu terapiju jedna bolesnica je umrla pre primene invazivne terapije, kod jedne bolesnice tromboza ugrađenih stentova 5 dana nakon intervencije je dovela do smrtnog ishoda, dok su tri bolesnika kod kojih je planirano CABG su umrli pre intervencije. U grupi za hitnu invazivnu terapiju dva bolesnika su umrli neposredno nakon hirurške revaskularizacije, dva bolesnika koji su indikovani za CABG su umrli pre planirane intervencije, dok je jedna bolesnica kod koje su uspešno ugrađeni stentovi umrla zbog komplikacija intervencije.

Poređenje rezultata naše studije sa rezultatima randomizovanih, kliničkih studija u kojima je ispitivano optimalno vreme za izvođenje invazivne terapije (ISAR-COOL, TIMASC, OPTIMA, ABOARD, LIPSIA-NSTEMI, ELISA-3) je otežano zbog razlika između samih studija. Stoga je potrebno prvo ukazati na razlike između studija tj. protokola studija a koje se odnose na:

- vreme primene invazivne terapije (kako hitne/rane, tako i odložene) kao i vremenske razlike između primene hitne/rane i odložene invazivne procedure,
- definisanje primarnog cilja i
- definisanje NKVD–novog infarkta miokarda.

Kada je u pitanju vreme izvođenja hitne/rane invazivne terapije situacija je sledeća: u studijama OPTIMA, ABOARD i LIPSIA-NSTEMI hitna invazivna terapija je izvedena u prva 2h, tako da je mediana vremena do koronarografije iznosila od 0,3h u OPTIMA studiji, 1,1h u ABOARD i LIPSIA-NSTEMI studiji; najkasnije u prvih 6 sati u ISAR-COOL studiji te je medijana vremena iznosila 2,4h i najkasnije do 12 sati od

randomizacije u ELISA-3 studiji pa je medijana vremena iznosila 2,6h. U pomenutim studijama, pogotovo u prve tri kao i kod većine bolesnika, sudeći po medijani vremena, u studijama ISAR-COOL i ELISA-3 hitna invazivna terapija je izvedena u prvim satima po hospitalizaciji slično po protokolu kao za primarnu PCI kod bolesnika sa STEMI. Izuzetak je TIMASC studija u kojoj je ispitivana primena rane, u prva 24h, a ne hitne invazivne terapije, te je medijana vremena do koronarografije iznosila 14h. Kada je u pitanju vreme primene odložene invazivne terapije, razlika između studija je očiglednija: medijana vremena se kretala od 18,3h u studiji LIPSIA-NSTEMI (10–48h po randomizaciji), 21h u ABOARD studiji (8–60h po randomizaciji), 25h u OPTIMA studiji (24–48h po randomizaciji), 50h u TIMASC studiji (nakon 36h od randomizacije), 54,9h u studiji ELISA-3 (ne u prvih 48h nakon randomizacije), do 86h u studiji ISAR-COOL (od trećeg do petog dana hospitalizacije). Zahvaljujući upadljivoj razlici u vremenu primene odložene invazivne terapije u pomenutim studijama, razlika u vremenu između izvođenja hitne/rane i odložene invazivne terapije se kretala od 17,5h u LIPSIA-NSTEMI studiji, 19h u ABOARD studiji, 24h u OPTIMA studiji, 36h u TIMASC studiji, 52,3h u ELISA-3 studiji do 83h u ISAR-COOL studiji.

Zatim, definisanje primarnog cilja se razlikovalo od studije do studije. Pre svega u svim studijama primarni cilj nije bio klinički događaj, tj. neželjeni kardiovaskularni događaji. Tako su u studijama LIPSIA-NSTEMI i ABOARD primarni cilj bio maksimalne vrednosti kardiospecifičnih enzima, i to CK-MB aktivnosti u studiji LIPSIA-NSTEMI ili troponina u ABOARD studiji. U studijama u kojima je primarni cilj bio klinički, sačinjavali su ga različiti NKVD: u TIMASC studiji smrtni ishod, novi infarkt ili moždani udar kombinovano u periodu od 6 meseci, u studiji ISAR-COOL smrtni ishod ili veliki infarkt miokarda kombinovano u periodu od mesec dana, u studiji ELISA-3 smrtni ishod, novi infarkt miokarda ili refraktarna ishemija kombinovano u periodu od mesec dana, u OPTIMA studiji: smrtni ishod, novi infarkt miokarda ili neplanirana revaskularizacija kombinovano tokom 30 dana praćenja. Vreme praćenja je uglavnom bilo mesec dana u svim studijama izuzev u TIMASC studiji 6 meseci.

Definicija novog infarkta miokarda se takođe razlikovala između studija. U TIMASC studiji je korištena klinički orjentisana definicija novog infarkta miokarda, u prvih 24h po randomizaciji: bol u grudima >20 min uz promene u EKG (elevacija ili depresija ST- segmenta više od 1mm u ≥ 2 susednih odvoda ili novi blok leve grane), a u periodu od 24h do 7 dana nakon randomizacije: bol u grudima uz porast CK-MB >2x iznad gornje granice normale (ULN) ili >50% iznad predhodnog nivoa kod bolesnika sa

već povišenim vrednostima biomarkera, ili nova ili ponavljana elevacija ili depresija ST segmenta $>0,1$ mV, ili novi značajni Q-zubac u >2 susednih odvoda različitih u odnosu na inicijalni infarkt. U ostalim studijama infarkt je definisan isključivo ili preko porasta kardiospecifičnih enzima ili pojave patološkog q zupca u EKG-u. U ISAR-COOL studiji veliki infarkt miokarda je definisan kao: povećanje vrednosti CK i CK-MB $>5x$ iznad ULN, ili pojavom novog q zupca u ≥ 2 susednih odvoda, ili pojavom bloka leve grane. U ELISA-3 studiji, kod bolesnika sa povišenim vrednostima CK-MB na prijemu novi infarkt miokarda je definisan povećanjem CK-MB za trostruku vrednost ULN nakon smanjenja za najmanje 50% od prethodne maksimalne vrednosti, ili novi q zubac u ≥ 2 susednih odvoda, dok kod bolesnika na normalnim vrednostima CK-MB, na ulasku u studiju, povećanje od 3 puta iznad ULN sa izuzetkom ukoliko porast enzima nije bio povezan sa epizodom bola pre randomizacije ili odmah nakon randomizacije, ili razvoj novog q zupca u ≥ 2 susednih odvoda. U OPTIMA studiji infarkt miokarda je definisan kao svako povećanje CK-MB preko ULN. U studiji LIPSIA-NSTEMI, u kojoj je infarkt miokarda bio sekundarni cilj, veličina infarkta procenjivana u odnosu na vrednosti CK-MB ispod krive oslobađanja CK-MB. U ABOARD studiji, infarkt miokarda je bio sekundarni cilj i definisan je porastom CK ili CK-MB, spontano ili nakon PCI, najmanje 2 puta iznad ULN sa povećanjem od 50% ili više od prethodne vrednosti, a nakon CABG najmanje 5x iznad ULN sa povećanjem većim od 50% ili više od vrednosti izmerene pre operacije, ili pojava novog q zupca u ≥ 2 susednih odvoda. Uočljivo je da je u studijama OPTIMA, LIPSIA-NSTEMI, ABOARD, i u ISAR-COOL studiji jednim delom, novi infarkt miokarda definisan je isključivo preko porasta kardiospecifičnih enzima što znači da je praktično procenjivana veličina infarkta, tj. nekroze miokarda, a ne pojava novog infarkta miokarda. Ovde se postavlja pitanje kako u okolnostima kada se novi infarkt definiše preko porasta kardiospecifičnih enzima proceniti da li je novi porast kardiospecifičnih enzima posledica prirodnog toka bolesti ili je u pitanju novi infarkt. Tako se kod bolesnika sa APNS (prisutni u svim studijama izuzev LIPSIA-NSTEMI) kod kojih se u merenjima nakon randomizacije registruje porast kardiospecifičnih enzima, postavlja pitanje da li je negativan rezultat u momentu randomizacije bio lažno negativan, zbog preranog merenja, ili je došlo do razvoja infarkta miokarda? Sledeći problem je kako definisati porast kardiospecifičnih enzima nakon primenjene PCI tokom hitne invazivne procedure: kao periproceduralni infarkt ili ga shvatiti kao tok bolesti s obzirom na činjenicu da se hitna invazivna procedura primenjuje u prvim satim po prijemu bolesnika, što znači u prvih 24h od početka

simptoma, u periodu kada se očekuje da vrednosti enzima rastu.¹⁴⁹ Ukoliko se za definisanje infarkta nakon hitne PCI uzme u obzir jedino porast enzima, kako je bio slučaj u većini studija, može se doći u situaciju da se preceni procenat novih infarkta. Ovde se zatim postavlja pitanje da li je svaki porast kardiospecifičnih enzima nakon PCI povezan sa lošom prognozom? Podaci iz literature, o tome koliki treba da bude porast CK-MB nakon PCI pa da postoji rizik od mortaliteta, su različiti: od onih da je jedino povećanje CK-MB više od 8 puta iznad ULN nezavistan prediktor intrahospitalnog i dugotrajnog mortaliteta,¹⁵⁰ do nalaza da povećanje CK-MB >5 puta preko ULN povećava rizik,¹⁵¹⁻¹⁵³ pa čak da je i malo povećanje CK 1–2 puta iznad ULN sa pozitivnim CK-MB je povezano sa povećanim rizikom.¹⁵⁴ Jasno je da postoji direktna korelacija između veličine nekroze srčanog mišića i rizika od mortaliteta.¹⁵³ Sledeće pitanje: da li jednak uticaj na mortalitet imaju preproceduralno povećani enzimi kao i postproceduralno povećani? Prasad i kolege¹⁵⁵ su pokazali na velikoj grupi bolesnika (5487 bolesnika) kod kojih je rađena elektivna PCI (znači ne primarna, rescue ili PCI zbog ozbiljne refraktarne ishemije), da se mionekroza, tj. manje oštećenje miokardnih ćelija, javlja često nakon PCI i da je prediktor kratkotrajnog rizika od mortaliteta. Međutim, povećane vrednosti troponina preproceduralno su nezavisan prediktor mortaliteta u dužem praćenju dok postproceduralni porast troponina nije. Analiza bolesnika u AUCITY studiji (uključeni su bolesnici sa ACS-NSTE) koji su imali periproceduralni i spontani infarkt miokarda je pokazala da je spontani infarkt miokarda značajan nezavisni prediktor mortaliteta, dok postproceduralni infarkt miokarda nije.¹⁵⁶ Leonardi i kolege¹⁵⁷ su kod bolesnika sa ACS-NSTE, u studijama EARLY-ASC i SYNERGY, kod kojih je rađena PCI analizirali uticaj periproceduralnog i spontanog infarkta miokarda na jednogodišnji mortalitet. Rezultati su pokazali da je rizik za jednogodišnji mortalitet za periproceduralni infarkt 1,39, a za spontani infarkt miokarda 5,37, što znači da bi prag CK-MB za proceduralni infarkt trebao da bude 27,7 puta veći od ULN (95% CI 13.9–58.4) da bi imao istu prognozu kao spontani infarkt miokarda. U ovoj analizi svega 6% periproceduralnih infarkta je imalo CK-MB 27,7 puta veći od ULN.

Gde su sličnosti i razlike naše studije u odnosu na referentne studije prethodno analizirane? Kada je u pitanju vreme primene invazivne terapija naša studija i studija ISAR-COOL su podudarne; u obe studije hitna invazivna terapija je primenjena u prvim satima po randomizaciji; relativno dugo vreme je između hitne i odložene invazivne terapije. Primarni cilj u našoj studiji je bio klinički kao u TIMASC, ELISA-3, ISAR-

COOL i OPTIMA studiji, ali je jedino u ISAR-COOL studiji, kao i u našoj, bio kombinacija smrtnog ishoda i novog infarkta. Definicija novog infarkta miokarda u našoj studiji je najbližnja definiciji koja je korištena u TIMASC studiji; i mi smo koristili različite kriterijume za definisanje ranog infarkta u prvih 24h i kasnog infarkta miokarda u periodu od 24h–7 dana kao što je urađeno u TIMASC studiji. Međutim, za razliku od TIMASC i ostalih studija u kojima je kao kardiospecifični enzim korišten CK-MB, mi smo u našoj studiji koristili troponin. Razlozi su sledeći: troponin je senzitivniji biomarker za nekrozu srčanog mišića od CK-MB. Rezultati NCDR ACTION-GWTG registra⁸² su pokazali da čak 28% bolesnika sa NSTEMI koji imaju normalne vrednosti CK-MB imaju povišene vrednosti troponina. Zanimljivo, troponin je promovisan kao glavni biomarker nekroze miokarda od strane ekspertskih grupa koje su formulisale univerzalnu definiciju infarkta miokarda 2007. god. Na kraju u studiji LIPSIA-NSTEMI, kao i u našoj, uključeni su bolesnici sa NSTEMI.

Rezultati naše studije su slični rezultatima ISAR-COOL studije. Pre svega ISAR-COOL je jedina studija u kojoj je smrtni ishod ili veliki infarkt miokarda kombinovano, kao u našoj, bio zastupljen u značajno nižem procentu u grupi za hitnu invazivnu terapiju (5,9% vs 11,6%, hitna vs odložena grupa) tokom 30-dnevnog praćenja. U ostalim studijama koje su imale klinički primarni cilj, ali različit od našeg, rana/ hitna nije pokazala korist u odnosu na odloženu invazivnu terapiju (TIMASC studija 9,6% vs 11,3%, ELISA-3 studija 9,9% vs 14,2%, OPTIMA studija 44% vs 27%). Izuzetak su bolesnici sa GRACE skorom >140 u TIMASC studiji, kod kojih je podgrupna analiza pokazala da je rana primena invazivne terapije, tj. u prva 24h, dovela do značajnog smanjenja incidence smrtnog ishoda, novog infarkta ili moždanog udara kombinovano tokom 6-mesečnog perioda praćenja. Relativno velika razlika u vremenu između izvođenja hitne i odložene invazivne procedure u našoj studiji od 59,5h kao i u ISAR-COOL studiji od 83h je sigurno imala uticaja na progresiju ishemije, tj. pojavu novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano, u grupi za odloženu invazivnu terapiju jer je u ostalim studijama ta razlika manja i kretala se od 17,2–52,6h. U prilog ovoj pretpostavci govori i činjenica da je u ISAR-COOL studiji, kao i u našoj, najupadljivija razlika između upoređivanih grupa, u pogledu broja bolesnika koji su imali smrtni ishod ili veliki infarkt kombinovano, bila pre kateterizacije (1 vs 13 bolesnika: hitna vs odložena grupa) dok nakon kateterizacije nije bilo razlike (11 vs 11 bolesnika). Ovo potvrđuje da je prednost što ranije primene invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE, a pogotovo kod bolesnika sa NSTEMI, u skraćanju vremena

za progresiju koronarne bolesti. Prednost što ranije primene invazivne terapije kod bolesnika sa ACS-NSTE pokazana je u dvema studijama koje nisu bile dizajnirane u odnosu na vreme izvođenja invazivne terapije, ali u kojima je urađena podgrupna analiza bolesnika kod kojih je urađena PCI. U SYNERGY studiji¹³¹ podgrupna analiza bolesnika kod kojih je urađena PCI pokazala je da je procenat smrtnog ishoda ili novog infarkta kombinovano, tokom 30-dnevnog praćenja, manji (11,8% vs 14,0% vs 14,6% vs 14,7% vs 13,4% vs 15,6% vs 16,7 % vs 15,5%) ukoliko se PCI primeni što pre po hospitalizaciji bolesnika (<6h, 6–12h, 12–18h, 18–24h, 24–30h, 30–36h, 36–42h i 42–48h), tako da su bolesnici kod kojih je invazivna terapija primenjena u prvih 6h imali najveću redukciju rizika. U ACUITY studiji¹³⁹ podgrupna analiza bolesnika kod kojih je PCI bila definitivna metoda lečenja infarktne arterije je pokazala da primena PCI nakon 24h u poređenju na primenu unutar 8h po hospitalizaciji značajno povećava rizik od smrtnog ishoda, novog infarkta ili neplanirane revaskularizacije kombinovano (7.9% vs 7.9% vs 10.4%, $p=0.02$ <8h vs 8–24h vs >24h). Kao što je u uvodu pomenuto, što ranije izvođenje invazivne procedure povećava procenat izvođenja PCI, nakon dijagnostičke koronarografije, kao načina definitivnog lečenja infarktne arterije. Ovo je takoreći bilo pravilo u gotovo svim randomizovanim studijama u kojima je ispitivano optimalno vreme primene invazivne terapije,^{100,132,135,143} kao i studijama u kojima bolesnici nisu randomizovani u odnosu na vreme primene invazivne terapije.¹³¹ Međutim, u TIMASC studiji, kao i u našoj, procenat izvedene PCI nakon dijagnostičke koronarografije bio značajno veći u grupi za ranu invazivnu terapiju.

Bez obzira na različit primarni cilj u studijama u kojima je ispitivano optimano vreme izvođenja invazivne terapije kod ACS-NSTE bolesnika, u svima su analizirani pojedinačno neželjeni kardiovaskularni događaji: smrtni ishod i novi infarkt miokarda. Kada je u pitanju novi infarkt miokarda, najveći procenat tokom praćenja je zabeležen u OPTIMA studiji (60% vs 38%, hitna vs odložena grupa), zatim LIPSIA-NSTEMI studiji (16,5% vs 10,0%, hitna vs odložena grupa), ISAR-COOL studiji (5,9% vs 10,1%, hitna vs odložena grupa), ABOARD studiji (9,1% vs 4,5%, hitna vs odložena grupa), TIMASC studiji (4,8 % vs 5,9%, rana vs odložena grupa) dok je najmanji zabeležen u ELISA-3 studija (1,9 % vs 0,8%, rana vs odložena grupa). S obzirom na činjenicu da je u OPTIMA studiji infarkt miokarda definisan kao svako povećanje vrednosti CK-MB preko ULN nije iznenađenje ovako visok procenat novog infarkta, dok se u LIPSIA-NSTEMI studiji visok procenat novog infarkta može delimično objasniti činjenicom da su bili uključeni isključivo bolesnici sa NSTEMI. U našoj

studiji, kao i u ISAR-COOL studiji, hitna invazivna terapija je dovela do značajnog smanjenja novog infarkta (2.5% vs 9.9%, hitna vs odložena grupa). S druge strane, u TIMASC studiji, slično kao u našoj studiji, korištena je klinička definicija novog infarkta što daje osnovu za poređenje rezultata naše i TIMASC studije. Tokom 30 dana praćenja, u TIMASC studiji (prethodno izneti procenat se odnosio na 6-mesečni period praćenja, što je bio primarni cilj studije) procenat registrovanog novog infarkta je bio 3,6% vs 4,1% (rana vs odložena grupa). Lako je uočljivo da je u TIMASC studiji procenat novog infarkta u grupi za ranu intervenciju veći nego u grupi za hitnu intervenciju u našoj studiji (3,6% vs 2,9), dok je u grupi za odloženu intervenciju zabeležen manji procent nego kod nas u grupi za odloženu intervenciju (4,1% vs 9,9%). Na veći procenat novog infarkta u grupi za ranu intervenciju u TIMASC studiji sigurno je imalo uticaja što je rana intervencija izvođenja u prva 24h a ne kao kod nas u prva 2h te je bilo više vremena za ishemijske komplikacije. S druge strane, odložena intervencija u TIMASC studiji je izvođena ranije nego u našoj studiji (medijana vremena do intervencije: 50h vs 59,5h, TIMASC vs naša studija) čime je skraćen period u kome su se mogle očekivati ishemijske komplikacije što je sigurno imalo uticaj na manji procenat novog infarkta. Takođe, u TIMASC studiji, za razliku od naše, pored bolesnika sa NSTEMI, uključeni su i bolesnici sa APNS koji imaju manji ishemijski rizik. U ostalim studijama (LIPSIA-NSTEMI, OPTIMA, ABOARD, ELISA-3) procenat novog infarkta bio je veći u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Imajući u vidu činjenicu da je novi infarkt u ovim studijama definisan uglavnom preko porasta kardiospecifičnih enzima, veći procenat novog infarkta kod bolesnika u grupi za hitnu/ranu invazivnu terapiju, u okolnostima kada se porast kardiospecifičnih enzima nakon intervencije može tumačiti i kao novi infarkt ali i kao prirodni tok bolesti, može biti preceđen.

Smrtni ishod tokom 30-dnevnog praćenja, iznosio je u TIMASC studiji 2,9% vs 3,3 %, u ISAR-COOL studiji 0% vs 1,4%, u ELISA-3 studiji 1,1% vs 1,1%, u LIPSIA-NSTEMI studiji 4,5% vs 6,0%, ABOARD studija 2,9% vs 1,1% (hitna/rana vs odložena grupa). U OPTIMA studiji nije zabeležen smrtni ishod, ali ova studija nije pogodna za poređenje jer su njoj randomizovani isključivo bolesnici koji su imali lezije pogodne za PCI. Uočava se da je jedino u ABOARD studiji veći procenat smrtnog ishoda zabeležen u grupi za hitnu invazivnu terapiju, dok je u ostalim ili bio jednak ili nešto veći u grupi za odloženu invazivnu terapiju. U studiji LIPSIA-NSTEMI je registrovan najveći procenat smrtnog ishoda u odnosu na ostale studije, što je i razumljivo ako se uzme u obzir da su u ovoj studiji bili uključeni isključivo bolesnici sa NSTEMI, dok su u

ostalim uključeni i bolesnici sa APNS. Procent smrtnog ishoda u našoj studiji (3,3% vs 3,3%, hitna vs odložena grupa) bio je manji nego u studiji LIPSIA-NSTEMI, ali veći nego u ostalim studijama u kojima su u različitom procentu bili uključeni "lakši" bolesnici sa APNS.

U našoj studiji je kao neželjeni kardiovaskularni događaj, praćena refraktarna ishemija koja je registrovana kod 3,7% vs 15,5% bolesnika (hitna vs odložena grupa). Procenat refraktarne ishemije je registrovan u ELISA-3 studiji 7,6 % vs 12,6%, zatim u LIPSIA-NSTEMI studiji 0% vs 6,5% bolesnika, TIMASC studiji 1,0% vs 3,1% i u ABOARD studiji 12,0% vs 18,6% (hitna/rana vs invazivna grupa). U pomenutim studijama, izuzev ELISA-3, refraktarna ishemija je bila zastupljena u značajno nižem procentu kod bolesnika u grupi za ranu/hitnu invazivnu terapiju i to je jedini NKVD za koji je hitna/rana imala korist u odnosu na odloženu invazivnu terapiju.

Na kraju se može zaključiti dok je hitna invazivna terapija kod naših bolesnika značajno uticala na smanjenje incidence pre svega novog infarkta miokarda i refraktarne ishemije, pojedinačno, dok u pomenutim studijama je rana/hitna intervencija jedino imala značajan uticaj na smanjenje incidence refraktarne ishemije.

Pogrupna analiza u odnosu na pol je urađena da bi se odgovorilo na pitanje da li primena invazivne procedure u prvim satima po prijemu doprinosi podjednako kod oba pola boljoj prognozi, tj. smanjenju NKVD tokom 30-dnevnog praćenja.

U našoj studiji 2/3 bolesnika su činili muškarci. U pogledu osnovnih i angiografskih karakteristika grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju su bile slične izuzev što su aktivni pušači bili značajno brojniji u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Kada je u pitanju način revaskularizacije, u grupi za hitnu invazivnu terapiju kod većeg procenta bolesnika je urađena PCI, dok je u grupi za odloženu terapiju značajno veći broj bolesnika je indikovao za GABG. Bez obzira na sličnost upoređivanih grupa hitna invazivna terapija je dovela do značajnog smanjenja novog infarkta ili smrtnog ishoda miokarda kombinovano (2,6% vs 13,2%), novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano (5,3% vs 20,8%), na račun značajnog smanjenja novog infarkta miokarda (0,9% vs 11,3%) jer nije imala uticaja na smanjenje smrtnog ishoda i refraktarne ishemije pojedinačno.

Kod žena grupe za hitnu i odloženu invazivnu terapiju su takođe bile slične po pitanju osnovnih, angiografskih karakteristika kao i načina revaskularizacije; jedina razlika se odnosila na faktor rizika dijabetes melitus koji je bio značajno više zastupljen kod bolesnica u grupi za odloženu invazivnu terapiju. Međutim, kod žena primena hitne

invazivne terapije nije imala uticaj na smanjenje incidence novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano (8,3% vs 14,5%), ali je uticala na značajno na smanjenje incidence novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne ishemije kombinovano (10.4% vs 38.2%) na račun značajnog smanjenja refraktarne ishemije (4,2% vs 29,1%).

Ipak multivarijantna analiza je pokazala da je pol nezavisni prediktor jedino za refraktarnu ishemiju, tj. da žene imaju veći rizik.

Od randomizovanih, kliničkih studija u kojima je ispitivan uticaj hitne/rane u odnosu na odloženu invazivnu terapiju na pojavu NKVD jedino su za studije TIMASC i ELISA- 3 bili dostupni podaci o podgrupnoj analizi u odnosu na pol. U ELISA- 3 studiji je pokazano da kod žena, za razliku od muškaraca, rana invazivna terapija jeste povezana sa značajno nižim procentom novog infarkta miokarda, smrtnog ishoda ili refraktarne angine kombinovano, ali stopa pomenutih NKVD za ranu u odnosu na odloženu invazivnu terapiju nije zavisna od pola (p-vrednost interakcije je 0,111). Kod tumačenja ovog rezultata ne sme se zanemariti činjenica da je refraktarna angina bila najčešći NKVD (smrt, novi infarkt ili refraktarna angina pectoris kombinovano: 9,9% vs 14.2%; refraktarna angina 7,6% vs 12,6%, rana vs odložena grupa) koji je očigledno bio zastupljeniji kod žena. U TIMASC studiji podgrupna analiza je pokazala da ni muškarci ni žene nemaju značajnu korist od rane invazivne terapije u pogledu smanjenja incidence primarnog cilja (novi infarkt, smrtni ishod ili moždani udar kombinovano tokom 6-mesečnog praćenja), ali kada je u pitanju sekundarni cilj (novi infarkt, smrtni ishod ili refraktarna angina kombinovano u 6-mesečnom periodu) rana invazivna terapija dovodi do značajnog smanjenja rizika i kod muškarca i kod žena.

Krvarenju, kao komplikaciji lečenja bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, pridaje se sve veći značaj s obzirom na činjenicu da je krvarenje povezano sa lošijom prognozom bolesnika – povećava rizik od novih ishemijskih događaja i smrtnog ishoda,^{147,158} a sa druge strane savremeno lečenje, koje uključuje agresivnu medikamentnu (dvojni a povremeno i trojni antiagregacionu, kao i antikoagulantnu terapiju) i invazivnu terapiju, povećava rizik od krvarenja.¹³³

U našoj studiji krvarenje je zabeleženo kod ukupno 7,1% bolesnika, i to u nešto većem procentu kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju (9,3 vs 4,3%). Analizom bolesnika kod kojih se pojavilo krvarenje, uočeno je da su značajno češće bile u pitanju žene, zatim da su bolesnici sa krvarenjem imali značajno niži BMI (body mass index) kao i da je najčešći način revaskularizacije bila PCI sa ugradnjom stenta. Podaci iz literature pokazuju da su prediktori velikog krvarenja kod NSTEMI bolesnika starije

životno doba, ženski pol, manja telesna masa, primena invazivne terapije i bubrežna insuficijencija,¹⁵⁹ pri čemu su starost, bubrežna insuficijencija i invazivna terapija najjači prediktori bez obzira na antitrombocitnu terapiju.^{159,160} U našoj studiji bolesnici sa krvarenjem su bili stariji od bolesnika bez krvarenja ali ta razlika nije bila statistički značajna. Povezanost ženskog pola i povećanog rizika od krvarenja, nakon kateterizacije, pogotovo ukoliko je urađena PCI, je dokazana velikim studijama,¹⁶¹⁻¹⁶⁴ čak i u situacijama kada su muškarci i žene "mečovani" u odnosu na starost, BMI i tip antitrombocitne terapije.¹⁶⁵ Uzročna veza između BMI i krvarenja nakon invazivne terapije nije do kraja jasna, ali studije potvrđuju da što je niži BMI to je veća incidenca krvarenja bez obzira da li su pitanju žene ili muškarci.¹⁶⁵ Jedno od objašnjenja je da je doza antitrombocitnih lekova ista za sve bolesnike, bez obzira na telesnu masu, pa kod bolesnika sa nižim BMI može doći do predoziranosti. S obzirom na činjenicu da žene imaju manju telesnu masu u odnosu na muškarce očekivati je da se kod njih češće javlja krvarenje. Kada je u pitanju način revaskularizacije, tj. češća pojava krvarenja nakon PCI sa ugradnjom stenta, u odnosu na dijagnostičku koronarografiju, jasno je da dužina intervencije kao i kompleksnost same procedure ugradnje stenta igra značajnu ulogu.

Ozbiljnost krvarenja u našoj studiji je procenjivana pomoću dve klasifikacije: TIMI – koja se oslanja na laboratorijske podatke vezane za pad vrednosti hemoglobina i GUSTO – koja se bazira na kliničkoj proceni ozbiljnosti krvarenja. U našoj studiji veliko krvarenje procenjeno TIMI klasifikacijom, kao i ozbiljno krvarenje procenjeno GUSTO klasifikacijom, bilo je registrovano kod svega dva bolesnika, jedan bolesnik iz grupe za hitnu a drugi iz grupe za odloženu invazivnu terapiju. Međutim, kada je u pitanju malo i minimalno krvarenje, prema TIMI klasifikaciji, odnosno umereno i blago krvarenje, procenjeno prema GUSTO klasifikaciji, upoređivane grupe su se razlikovale jer je ova vrsta krvarenja bila značajno češće zastupljena kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju. Krvarenje je najčešće bilo vezano za mesto punkcije (82,6%), s tim što je samo kod jednog bolesnika (iz grupe za odloženu intervenciju) sa ovom vrstom krvarenja registrovan pad hemoglobina $> .50\text{g/l}$, dok je čak kod 36,8% bolesnika sa ovom vrstom krvarenja registrovan pad hemoglobina veći od 30g/l a manji od 50g/l . Kod naših bolesnika invazivna procedura je obavljana isključivo femoralnim pristupom, izuzev kod jednog bolesnika, zbog kontraindikacija, i staza je uspostavljana mehaničkom kompresijom što je doprinelo da punkciono mesto bude najčešće mesto krvarenja. U našoj studiji samo jedan bolesnik je imao intrakranijalnu hemoragiju, dok su transfuziju krvi primila svega 3 bolesnika.

Pre upoređivanja procenta velikog krvarenja između naše i randomizovanih kliničkih studija, u kojima je upoređivano vreme primene invazivne terapije, moraju se imati na umu dve stvari koje mogu biti uzrok razlika:

- a) antiagregaciona terapija—pre svega doza dvojne antiagregacione terapije, i podatak da li je i ukoliko jeste koliko dugo je uz dvojnu antiagregacionu ordiniran treći antiagregacioni lek—inhibitor trombocita GpIIb/IIIa?
- b) klasifikacija korištena za klasifikaciju krvarenja.

Kada je u pitanju antiagregaciona terapija postoje sličnosti i razlike između naše studije i citiranih randomizovanih studija. Sličnost se nalazi u činjenici da je u svim pomenutim studijama, osim u TIMASC studiji, dvojna antiagregaciona terapija (aspirin i klopido-rel) bila obavezna za sve bolesnike bez obzira kojoj su randomizacionoj grupi pripadali. Izuzetak je TIMASC studija, u kojoj je više od polovine bolesnika (1633 od ukupno 3031 bolesnika) bilo regrutovano iz OASIS-5 studije¹⁶⁶ u kojoj su bolesnici randomizovani u odnosu na antikoagulantnu terapiju: LMWH – enoksaparin i inhibitor faktora Xa – fondaparinux, dok je dvojna antikoagulantna terapija je bila preporučena ali ne i obavezna. Stoga je u TIMASC studiji aspirin ordiniran kod 98,0% bolesnika a klopido-rel kod 87,0% bolesnika. Razlike su se odnosile kako na dozu udarne dvojne antiagregacione terapije tako i na primenu trećeg antiagregacionog leka – blokatora GpIIb/IIIa receptora. Naime, u citiranim studijama svim bolesnicima, bez obzira kojoj su randomizacionoj grupi pripadali, je ordinirana ista udarna doza dvojne antiagregacione terapije, pri čemu se doza udarne terapije razlikovala između studija. Znači, u citiranim studijama, bez obzira na randomizacionu grupu, udarna doza aspirina je bila ista, tj. 500 mg i.v. ili per os, dok je u našoj studiji bila 300 mg u obe grupe. Aspirin postiže svoj optimalni antiagregacioni efekat odmah nakon resorpcije, pa problem subdoziranja u premedikaciji praktično ne postoji. Što se tiče klopido-grela u upoređivanim studijama udarna doza je iznosila ili 600 mg per os (studije ISAR-COOL, LIPSIA-NSTEMI, ELISA-3) ili 300 mg (ABOARD, OPTIMA studija). U našoj studiji udarna doza klopido-grela u grupi za hitnu invazivnu terapiju je iznosila 600 mg (kao u protokolu za bolesnike sa STEMI za primarnu PCI), dok je u grupi za odloženu invazivnu terapiju iznosila 300 mg (prema tekućim ESC preporukama iz 2007. god. za ACS-NSTE za antiagregacionu terapiju). Jedan od razloga za različite udarne doze klopido-grela, u našoj studiji, zavisno od randomizacione grupe, tj. vremena izvođenja invazivne procedure, je različito vreme postizanja optimalnog antiagregacionog efekta u odnosu na primenjenu dozu. Naime, dokazano je da se udarnom dozom od 300 mg

klopidogrela puni antiagregacioni efekat postiže za 15h od trenutka davanja,¹⁶⁷ dok se udarnom dozom od 600 mg klopidogrela optimalni antiagregacioni efekat postiže za 2h.¹⁶⁸ U PRACTICAL studiji¹⁶⁹ je kompariran efekat udarne doze klopidogrela 600 mg vs 300mg kod bolesnika sa ACS-NSTE kojima je rađena rana PCI (prosečno vreme od ordiniranja udarne doze do PCI je bilo 16,1h), u odnosu na pojavu kliničkog sekundarnog cilja (smrtnog ishoda, infarkta miokarda, revaskularizacije target-arterije ili hospitalizacije zbog rekurentne ishemije), tokom perioda praćenja od 6 meseci. Rezultati su pokazali umereno povećanje antitrombotičnog efekta, 600 mg klopidogrela u poređenju sa 300 mg, ali bez koristi u odnosu na posmatrane kliničke događaje. S obzirom na činjenicu da je kod bolesnika u grupi za odloženu invazivnu terapiju koronarografija bila planirana u periodu od 24–72h po ordiniranju antiagregacione terapije, sa dozom klopidogrela od 300 mg je postignut zadovoljavajući antitrombotični efekat u vreme koronarografije. Znači, u našoj studiji, u odnosu na pomenute studije, bolesnici su dobijali manju udarnu dozu aspirina i postojala je razlika u udarnim dozama klopidogrela zavisno od randomizacione grupe, tj. vremena izvođenja invazivne terapije. Što se tiče primene blokatora GPIIb/IIIa receptora, situacija je bila sledeća: blokator Gp IIb/IIIa receptora je ordiniran neposredno pre i tokom PCI, u ukupnom trajanju od 12h, u studijama: ELISA-3–aggrastat, ABOARD–abciximab, OPTIMA–abciximab ili odmah po randomizaciji narednih 24 sata u studijama LIPSIA-NSTEMI–tirofiban, ISAR-COOL–tirofiban. Znači, u pomenutim studijama ne samo što je bilo različito vreme početka davanja i dužina trajanja infuzije blokatora Gp IIb/IIIa receptora nego su primenjivane i različite vrste leka. Na veliku primenu blokatora GpIIb/IIIa u citiranim studijama sigurno su imali uticaj rezultati PURSUIT studije¹⁰⁶ (objavljeni 1998.god.) koji su ukazali na značaj blokatora Gp IIb/IIIa receptora u redukciji rizika od smrtnog ishoda i infarkta miokarda kod bolesnika sa ACS-NSTE. U ovoj studiji, koja je jedna od najvećih studija urađenih kod ASC-NSTE bolesnika, bolesnici su u odnosu na primenu blokatora Gp IIb/IIIa bili randomizovani: eptifibrat vs placebo, a primarni cilj je bio novi infarkt ili smrtni ishod. Studija je pokazala da su bolesnici koji su primali eptifibrat imali za 1.5% apsolutnu redukciju smrtnog ishoda ili novog infarkta. Međutim, važno je naglasiti da je ova studija rađena pre rutinske primene dvojne antiagregacione terapije što znači da bolesnicima nije ordiniran klopidogrel, a primena invazivne terapije nije bila obavezna protokolom studije već je bila diskreciono pravo kardiologa. Zatim je korist od primene blokatora Gp IIb/IIIa receptora potvrđena metaanalizama, kako kod bolesnika sa povišenim troponinom i oni kod kojih je

planirana PCI,¹⁷⁰ tako i u situacijama kada se ordinira pre i tokom kateterizacije tzv "upstream" primena.^{171, 172} Važno je naglasiti da se i u ovim studijama tienopiridini (klopidogrel ili ticlodix) i stentovi nisu rutinski koristili. Jedina randomizovana studija ISAR-REACTII¹⁷³ u kojoj je analizirana trojna antitrombocitna terapija (dvojna +blokatori Gp IIb/IIIa–abcixmab) kod bolesnika sa ACS-NSTE, kod kojih je nakon koronarografije planirana ad hoc ugradnja stenta, je pokazala da trojna antitrombocitna terapija u odnosu na dvojnu antiagregacionu terapiju značajno redukuje rizik od smrti, novog infarkta ili ponovne intervencije u infarktnoj arteriji. U našoj studiji blokator GpIIb/IIIa receptora–aggrastat je ordiniran, u toku intervencije, jedino kod bolesnika kod kojih je ugrađen stent i to ukoliko je invazivni kardiolog procenio da je potrebno. U okolnostima, kada nema velikih randomizovanih studija o prednosti “upstream” terapije blokatora Gp IIb/IIIa receptora, usled čega se u važećim preporukama ESC za ACS-NSTE iz 2007. god blokatori GpIIb/IIIa ne preporučuju za rutinsku uporebu (klasa–IIa preporuka, nivo dokaza A), a svesni činjenice da trojna antiagregaciona terapija povećava sklonost ka krvarenju, odlučili smo se da primena blokatora Gp IIb/IIIa bude diskreciono pravo invazivnog kardiologa a ne rutinska primena kao u gore pomenutim studijama.

Takođe, po pitanju klasifikacije velikog krvarenja citirane studije su se bitno razlikovale. Tako je TIMI klasifikacija krvarenja korištena jedino u ISAR-COOL studiji, dok je GUSTO klasifikacija korištena u LIPSIA-NSTEMI studiji, pa se rezultati ovih dveju studija mogu upoređivati sa našim. Modifikacija TIMI klasifikacije, koja je korištena u studijama OPTIMA, ELISA-3 i TIMASC, se sastojala u različitim vrednostima pada hemoglobina kojim je definisano veliko krvarenje. Tako je uslov za veliko krvarenje bio pad hemoglobina u OPTIMA za >2.5mmol/l (12% hematokrita), u ELISA-3 studiji za >2mmol/l, dok je u TIMASC studiji >3g/dl. U ABOARD studiji je korištena tzv. STEEPLE definicija (pad hemoglobina >3g/dl je bio jedan od uslova za definisanje velikog krvarenje).

Procenat velikog krvarenja u randomizovanim studijama u kojima je ispitivano optimalno vreme primene invazivne terapije se kretao od do 0.5% u LIPSIA-NSTEMI, 3,3–3,7% (ISAR-COOL, ABOARD, TIMASC studiji), 6,2% u OPTIMA studiji do 11,1% u ELISA-3 studiji. Važno je naglasiti da u pomenutim studijama, kao i u našoj nije bilo značajne razlike u procentu velikog krvarenja između grupa za hitnu/ranu i odloženu invazivnu terapiju.

U našoj studiji, u poređenju sa ISAR-COOL studijom, je zabeležen znatno niži procenat velikog krvarenja. Ova razlika jednim delom može biti posledica manje agresivne premedikacije kod naših bolesnika. Naime, u ISAR-COOL studiji je bila ordinirana veća doza aspirina nego kod nas (500 mg vs 300 mg) i svi bolesnici su, pored dvojne antiagregacione terapije (aspirin i klopidoogrel) dobijali blokator GpIIb/IIIa receptora u trajanju od 24h. Zatim, razlika u godinama je sigurno imala uticaja: bolesnici u ISAR-COOL studiji su bili stariji, razlika je iznosila 8,5 godina (70 vs 61.4 godine: ISAR-COOL vs naša studija), što ih automatski čini osetljivijim na pojavu krvarenja. Na kraju, udeo sigurno ima savremenija oprema i veće iskustvo interventnih kardiologa, s obzirom na činjenicu da je naša studija rađena 9 godina posle ISAR-COOL studije kada je PCI već bila rutinska procedura i praktično osnovni vid lečenja bolesnika sa STEMI u centrima sa 24h raspoloživom salom za kateterizaciju. Procenat bolesnika sa ozbiljnim krvarenjem, procenjenim prema GUSTO klasifikaciji, se nije razlikovao između naše studije (0,6 % vs 0,6%) i studije LIPSIA-NSTEMI (0,5% vs 0,5%), (hitna vs odložena). Na kraju je važno pomenuti da nijedan od bolesnika sa velikih krvarenjem–TIMI klasifikacija, ili ozbiljnim krvarenjem–GUSTO klasifikacija nije imao NKVD: novi infarkt ili smrtni ishod tokom 30-dnevnog perioda praćenja.

Studija je, prema dostupnim podacima iz literature, jedina randomizovana, klinička studija u kojoj je ispitivano optimalno vreme za primenu invazivne terapije kod bolesnika sa NSTEMI a koja je imala klinički primarni cilj. Studija je pokazala da se prednost primene invazivne terapije kod bolesnika sa NSTEMI, u prva 2h po prijemu, ogleda u izbegavanju dalje progresije koronarne bolesti, kako u pogledu razvoja novog infarkta miokarda, tako i pojave refraktarne ishemije tokom prvih dana hospitalizacije, tj. u prekateterizacionom periodu. S druge strane, hitna invazivna terapija može da nosi veći rizik od krvarenja kao posledicu primene udarnih doza dvojne antiagregacione terapije i same intervencije. Međutim, procenat velikog krvarenja, u našoj studiji, procenjen TIMI klasifikacijom ili ozbiljnog krvarenja, procenjen GUSTO klasifikacijom bio je zanemarljiv (manji od 1%), što hitnu čini jednako bezbednom kao i odloženu invazivnu terapiju. Istina, bolesnici u grupi za hitnu invazivnu terapiju imali veći procenat minimalnog (prema TIMI klasifikaciji) ili blagog (prema GUSTO klasifikaciji) krvarenja koje je uglavnom bilo vezano za mesto punkcije. Pošto je kod naših bolesnika koronarografija rađena isključivo femoralnim pristupom, smatramo da se ova komplikacija velikim delom može izbeći primenom radijalnog pristupa koji se danas u svetu sve više koristi. Kada se govori o prednosti hitne invazivne procedure, ne

sme se smetnuti sa uma činjenica da što se ranije primeni invazivna procedura, lakše se uočava “culprit” lezija kod bolesnika sa višesudovnom bolešću, te je procenat primenjene PCI veći, čime se smanjuje procenat bolesnika kod kojih se odlaže rešavanje infarktne arterije hirurškom revaskularizacijom i tako smanjuje mogućnost za pogoršanje ishemije. Takođe je bitan podatak da hitna primena invazive terapije značajno skraćuje hospitalizaciju, dok se s druge strane ne sme zanemariti ni činjenica da hitna invazivna terapija zahteva 24h raspoloživ tim za invazivnu proceduru kao i salu za kateterizaciju.

Značajno smanjenje incidence novog infarkta miokarda i refraktarne ishemije u prekateterizacionom periodu, sigurnost sa aspekta velikog/ozbiljnog krvarenja, skraćanje dužine hospitalizacije, uz veće angažovanje lekara, čini hitnu invazivnu terapiju metodom izbora u lečenju bolesnika sa NSTEMI zaključak je naše studije.

Moguće ograničenje studije se ogleda u relativnom malom uzorku pacijenta što ima za posledicu mali broj događaja. Takođe, studija je unicentrična, ali je sprovedena na klinici u kojoj se godišnje hospitalizuje preko 1000 bolesnika sa ACS.

Sledeće potencijalno ograničenje je što je kod značajno većeg broja bolesnika iz grupe za odloženu invazivnu terapiju indikovao CABG, što je moglo da utiče na ishod zbog prolongiranja vremena izvođenja revaskularizacije infarktne arterije kao i potencijalnih komplikacija hirurške revaskularizacije. Međutim, ukupni rezultati studije su ostali nepromenjeni kada su bolesnici lečeni CABG isključeni iz analize.

6. ZAKLJUČCI

Rezultati ovog rada su pokazali da:

1. Hitna invazivna terapija kod bolesnika sa NSTEMI je povezana sa značajno manjim procentom novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano u odnosu na odloženu invazivnu terapiju, tokom 30-dnevnog praćenja.
2. Smanjenje procenta novog infarkta ili smrtnog ishoda kombinovano kod bolesnika u grupi za hitnu invazivnu terapiju je na račun značajnog smanjenja novog infarkta miokarda tokom posmatranog perioda praćenja od 30 dana.
3. Smanjenje incidence novog infarkta je najizraženije u prekateterizacionom periodu, dok se nakon kateterizacije procenat novog infarkta miokarda ne razlikuje između grupa za hitnu i odloženu invazivnu terapiju.
4. Hitna invazivna terapija nema uticaj na smrtni ishod u posmatranom periodu praćenja od 30 dana.
5. Hitna invazivna terapija dovodi do značajnog smanjenja incidence refraktarne ishemije u posmatranom periodu praćenja od 30 dana.
6. Primena hitne invazivne terapije značajno skraćuje vreme hospitalizacije
7. Bez obzira što hitna invazivna terapija kod muškaraca značajno smanjuje incidencu novog infarkta miokarda ili smrtnog ishoda kombinovano, kao i pojedinačno novog infarkta miokarda, za razliku od žena kod kojih hitna invazivna terapija dovodi do značajnog smanjenja incidence smrtnog ishoda, novog infarkta i refraktarne ishemije kombinovano i refraktarne ishemije pojedinačno, multifaktorska analiza je pokazala da je pol nezavisni prediktor jedino za refraktarnu ishemiju i to da žene imaju veći rizik.
8. Ukupno krvarenje, kao komplikacija, je značajno češće registrovano kod žena i bolesnika sa nižim BMI, nezavisno kojoj su randomizacijoj grupi pripadali.
9. Hitna invazivna terapija nije praćena povećanim rizikom od velikog krvarenja procenjenog TIMI klasifikacijom ili ozbiljnog krvarenja procenjenog GUSTO klasifikacijom, ali je zato praćena većim procentnom minimalnog (TIMI klasifikacija) i blagog (GUSTO klasifikacija) koje je uglavnom vezano za mesto punkcije.

7. LITERATURA

1. Myocardial infarction redefined--a consensus document of the joint european society of cardiology/american college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000;21:1502-1513
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525-2538
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Apple FS, Lindahl B, Morrow DA, Chaitman BA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-2567
4. Marini MG, Cardillo MT, Caroli A, Sonnino C, Biasucci LM. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: New approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes. *J Cardiol.* 2013;62:205-209
5. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155-2165
6. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos 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
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20
8. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M,

- Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-2945
9. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease investigators. *Lancet*. 1999;354:708-715
 10. 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;344:1879-1887
 11. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. *Lancet*. 2002;360:743-751
 12. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D. 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
 13. Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, Crow RS, Fortmann SP, Goff D, Goldberg RJ, Hand MM, Jaffe AS, Julian DG, Levy D, Manolio T, Mendis S, Mensah G, Pajak A, Prineas RJ, Reddy KS, Roger VL, Rosamond WD, Shahar E, Sharrett AR, Sorlie P, Tunstall-Pedoe H. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies: a statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention;

- Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung, and Blood institute. *Circulation*. 2003;108:2543-2549
14. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: Key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J*. 2006;27:1061-1069
 15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-250
 16. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657-671
 17. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Ortiz A, Chesebro JH, Badimon L, Nemerson Y, Fuster V, Badimon JJ. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation*. 1997;95:594-599
 18. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-1569
 19. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-2850
 20. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90:775-778
 21. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques. Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92:1565-1569
 22. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD, Virmani R. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1282-1292
 23. 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

- meeting on the vulnerable plaque, june 17 and 18, 2003, santorini, greece. *Eur Heart J*. 2004;25:1077-1082
24. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94:928-931
 25. Schwartz RS, Topol EJ, Serruys PW, Sangiorgi G, Holmes DR, Jr. Artery size, neointima, and remodeling: Time for some standards. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2087-2094
 26. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012;125:1147-1156
 27. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1-11
 28. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375
 29. Fuster V, Fayad ZA, Moreno PR, Poon M, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: Part II: Approaches by noninvasive computed tomographic/magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1209-1218
 30. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 1993;69:377-381
 31. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C13-18
 32. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med*. 1997;336:1276-1282
 33. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-126
 34. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695
 35. Spagnoli LG, Bonanno E, Sangiorgi G, Mauriello A. Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2007;48:1800-1815
 36. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an

- inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44
37. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-874
 38. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1223-1230
 39. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: Induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*. 1997;96:396-399
 40. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994;94:2493-2503
 41. Herman MP, Sukhova GK, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton DB, Kilbride M, Breitbart RE, Chun M, Schonbeck U. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: A novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation*. 2001;104:1899-1904
 42. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:2004-2013
 43. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, Virmani R. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. 1996;93:1354-1363
 44. 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
 45. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res*. 1996;82:1-32
 46. Friedewald VE, Ambrose JA, Stone GW, Roberts WC, Willerson JT. The editor's roundtable: The vulnerable plaque. *Am J Cardiol*. 2008;102:1644-1653
 47. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani R. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999;82:269-272

48. Kusama I, Hibi K, Kosuge M, Nozawa N, Ozaki H, Yano H, Sumita S, Tsukahara K, Okuda J, Ebina T, Umemura S, Kimura K. Impact of plaque rupture on infarct size in ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1230-1237
49. Hong MK, Mintz GS, Lee CW, Kim YH, Lee SW, Song JM, Han KH, Kang DH, Song JK, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute myocardial infarction: A three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients. *Circulation*. 2004;110:928-933
50. Wang JC, Normand SL, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation*. 2004;110:278-284
51. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:285-292
52. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481-3488
53. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, Fuster V. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:472-478
54. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E, Tsimikas S. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:C32-39
55. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Jr., Tajik AJ, Yock PG. Intravascular ultrasound imaging: In vitro validation and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16:145-154
56. Low AF, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. Technology insight: Optical coherence tomography—current status and future development. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:154-162; quiz 172
57. Tearney GJ, Jang IK, Bouma BE. Optical coherence tomography for imaging the vulnerable plaque. *J Biomed Opt*. 2006;11:021002
58. Tearney GJ, Yabushita H, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Halpern EF, Bouma BE. Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography. *Circulation*. 2003;107:113-119

59. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, Aretz HT, Jang IK, Schlendorf KH, Kauffman CR, Shishkov M, Kang DH, Halpern EF, Tearney GJ. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation*. 2002;106:1640-1645
60. Davlouros P, Damelou A, Karantalis V, Xanthopoulou I, Mavronasiou E, Tsigkas G, Hahalis G, Alexopoulos D. Evaluation of culprit saphenous vein graft lesions with optical coherence tomography in patients with acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:683-693
61. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, Kuroi A, Tsujioka H, Ikejima H, Okouchi K, Kashiwagi M, Takarada S, Kitabata H, Tanimoto T, Komukai K, Ishibashi K, Kimura K, Hirata K, Mizukoshi M, Imanishi T, Akasaka T. 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
62. 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
63. Abbott JD, Ahmed HN, Vlachos HA, Selzer F, Williams DO. Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2007;100:190-195
64. Cox DA, Stone GW, Grines CL, Stuckey T, Zimetbaum PJ, Tchong 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
65. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*. 2011;124:40-47

66. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro heart survey ACS). *Eur Heart J*. 2002;23:1190-1201
67. Movahed MR, Ramaraj R, Hashemzadeh M. Nationwide trends in the age adjusted prevalence of non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) across various races and gender in the USA. *Acute Card Care*. 2010;12:58-62
68. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: Observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18-26
69. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandart A, Vicaute E. STEMI and NSTEMI: Are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*. 2007;28:1409-1417
70. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: Influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012-1017
71. 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
72. Mahon NG, Codd MB, McKenna CJ, O'Rourke C, McCann HA, Sugrue DD. Characteristics and outcomes in patients with acute myocardial infarction with ST-segment depression on initial electrocardiogram. *Am Heart J*. 2000;139:311-319
73. 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
74. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM,

- Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-713
75. 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
 76. 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
 77. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of st segment depression in acute coronary syndromes: Insights from PARAGON applied to GUSTO-IIb. PARAGON-a and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:64-71
 78. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, Ebina T, Shimizu T, Hibi K, Toda N, Tahara Y, Tsukahara K, Kanna M, Okuda J, Nozawa N, Ozaki H, Yano H, Umemura S. Predictors of left main or three-vessel disease in patients who have acute coronary syndromes with non-ST-segment elevation. *Am J Cardiol*. 2005;95:1366-1369
 79. Barrabes JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic value of lead avr in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:814-819
 80. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102:1216-1220
 81. Gerhardt W, Nordin G, Ljungdahl L. Can troponin t replace ck mbmass as "gold standard" for acute myocardial infarction ("AMI")? *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:83-89
 82. 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

- Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) registry. *Am Heart J*. 2010;160:819-825
83. 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
 84. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342-1349
 85. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-S-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
 86. Adams JE, 3rd, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*. 1994;40:1291-1295
 87. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl N:N25-29
 88. Antman EM. Decision making with cardiac troponin tests. *N Engl J Med*. 2002;346:2079-2082
 89. Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kuebler W. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;67:1360-1367
 90. Missov ED, De Marco T. Clinical insights on the use of highly sensitive cardiac troponin assays. *Clin Chim Acta*. 1999;284:175-185
 91. Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kubler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol*. 1989;21:1349-1353
 92. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of

- cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010;31:2197-2204
93. Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88:750-763
 94. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 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*. 2015
 95. 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;172:1211-1218
 96. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109:465-470
 97. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-2353
 98. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:775-782
 99. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091

100. 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;360:2165-2175
101. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619
102. Antman EM. Timi 11b. Enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina or non-q-wave myocardial infarction: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial. Rationale, study design, and methods. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial investigators. *Am Heart J*. 1998;135:S353-360
103. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:447-452
104. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-842
105. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT investigators. *Circulation*. 2000;101:2557-2567
106. Inhibition of platelet glycoprotein iib/iiia with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The pursuit trial investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med*. 1998;339:436-443

107. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart*. 2005;91:1047-1052
108. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIb trial. Thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation*. 1994;89:1545-1556
109. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: Acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2000;21:1406-1432
110. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet*. 2000;356:9-16
111. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: Two-year follow-up of the FRISC II invasive study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1902-1914
112. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin t levels and st depression in unstable coronary artery disease: The FRISC II invasive troponin t electrocardiogram substudy. *Am Heart J*. 2002;143:760-767
113. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans affairs non-q-wave infarction strategies in hospital (VANQWISH) trial investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:1785-1792

114. Ferry DR, O'Rourke RA, Blaustein AS, Crawford MH, Deedwania PC, Carson PE, Pepine CJ, Thomas RG, Hlatky MA, Leppo JA, Iwane MK, Kleiger RE, Zoble RG, Dai H, Chow BK, Lavori PW, Boden WE. Design and baseline characteristics of the veterans affairs non-q-wave infarction strategies in-hospital (VANQWISH) trial. Vanqwish trial research investigators. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:312-320
115. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23:1809-1840
116. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502
117. Gerschutz GP, Bhatt DL. The cure trial: Using clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Cleve Clin J Med.* 2002;69:377-378, 380, 382 passim
118. Lewis BS, Mehta SR, Fox KA, Halon DA, Zhao F, Peters RJ, Keltai M, Budaj A, Yusuf S. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: Further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Am Heart J.* 2005;150:1177-1184
119. Mehta SR. Aspirin and clopidogrel in patients with acs undergoing PCI: CURE and PCI-CURE. *J Invasive Cardiol.* 2003;15 Suppl B:17B-20B; discussion 20B-21B
120. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358:527-533
121. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-1660

122. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, Karel I, Jirmar R, Lisa L, Budesinsky T, Malek F, Stanka P. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: An open multicenter randomized trial. The VINO study. *Eur Heart J*. 2002;23:230-238
123. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2005;353:1095-1104
124. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ictus (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:858-864
125. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-2917
126. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: The British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet*. 2005;366:914-920
127. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: A follow-up study. *Lancet*. 2006;368:998-1004
128. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435-2445
129. Alfredsson J, Clayton T, Damman P, Fox KA, Fredriksson M, Lagerqvist B, Wallentin L, de Winter RJ, Swahn E. Impact of an invasive strategy on 5 years

- outcome in men and women with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2014;168:522-529
130. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC, Jr., Pollack CV, Jr., Gibler WB, Ohman EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 2004;292:2096-2104
 131. Tricoci P, Lokhnygina Y, Berdan LG, Steinhubl SR, Gulba DC, White HD, Kleiman NS, Aylward PE, Langer A, Califf RM, Ferguson JJ, Antman EM, Newby LK, Harrington RA, Goodman SG, Mahaffey KW. Time to coronary angiography and outcomes among patients with high-risk non ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial. *Circulation*. 2007;116:2669-2677
 132. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593-1599
 133. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*. 2004;292:45-54
 134. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated

- heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96
135. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaute E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302:947-954
 136. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-st-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart*. 2009;95:807-812
 137. Navarese EP, De Servi S, Gibson CM, Buffon A, Castriota F, Kubica J, Petronio AS, Andreotti F, De Luca G. Early vs. Delayed invasive strategy in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: A meta-analysis of randomized studies. *QJM*. 2011;104:193-200
 138. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. 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
 139. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: Analysis from the ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1416-1424
 140. Puymirat E, Taldir G, Aissaoui N, Lemesle G, Lorgis L, Cuisset T, Bourlard P, Maillier B, Ducrocq G, Ferrieres J, Simon T, Danchin N. 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
 141. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G. 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;33:2035-2043
142. 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
 143. Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van 't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: Results of the ELISA 3 trial. *EuroIntervention*. 2013;9:54-61
 144. Milasinovic D, Milosevic A, Marinkovic J, Vukcevic V, Ristic A, Asanin M, Stankovic G. Timing of invasive strategy in NSTEMI-ACS patients and effect on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2015;241:48-54
 145. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-2555
 146. Brosius FC, 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in collaboration with the national kidney foundation. *Circulation*. 2006;114:1083-1087
 147. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96:1200-1206
 148. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-2049

149. Prasad A. Slow but steady progress towards understanding peri-procedural myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34:1615-1617
150. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: A device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation*. 2001;104:642-647
151. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-mb elevation after coronary intervention: Identification of an early risk period: Importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation*. 2002;106:1205-1210
152. Kugelmass AD, Cohen DJ, Moscucci M, Piana RN, Senerchia C, Kuntz RE, Baim DS. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardiol*. 1994;74:748-754
153. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Lansky A, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Stone GW, Leon MB. Long-term clinical events following creatine kinase–myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1134-1141
154. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 1996;94:1528-1536
155. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR, Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: An analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1:10-19
156. Prasad A, Gersh BJ, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Prognostic significance of periprocedural versus spontaneously occurring myocardial infarction after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: An analysis from the ACUTITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:477-486

157. Leonardi S, Thomas L, Neely ML, Tricoci P, Lopes RD, White HD, Armstrong PW, Giugliano RP, Antman EM, Califf RM, Newby LK, Mahaffey KW. Comparison of the prognosis of spontaneous and percutaneous coronary intervention-related myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2296-2304
158. Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A risk model from the ACUTITY trial. *Eur Heart J*. 2009;30:1457-1466
159. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2003;24:1815-1823
160. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-st-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: Benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2005;26:2285-2293
161. Othman H, Khambatta S, Seth M, Lalonde TA, Rosman HS, Gurm HS, Mehta RH. Differences in sex-related bleeding and outcomes after percutaneous coronary intervention: Insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) registry. *Am Heart J*. 2014;168:552-559
162. Yu J, Mehran R, Grinfeld L, Xu K, Nikolsky E, Brodie BR, Witzenbichler B, Kornowski R, Dangas GD, Lansky AJ, Stone GW. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Three year results from the HORIZONS-AMI trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014
163. Mrdovic I, Savic L, Asanin M, Cvetinovic N, Brdar N, Djuricic N, Stepkovic M, Marinkovic J, Perunicic J. Sex-related analysis of short- and long-term clinical outcomes and bleeding among patients treated with primary percutaneous

- coronary intervention: An evaluation of the RISK-PCI data. *Can J Cardiol.* 2013;29:1097-1103
164. Kaul P, Tanguay JF, Newby LK, Hochman JS, Westerhout CM, Califf RM, Tricoci P, Gibson CM, Giugliano RP, Harrington RA, Van de Werf F, Armstrong PW. Association between bleeding and mortality among women and men with high-risk acute coronary syndromes: Insights from the Early versus Delayed, Provisional Eptifibatide in Acute Coronary Syndromes (EARLY ACS) trial. *Am Heart J.* 2013;166:723-728
 165. Ndrepepa G, Fusaro M, Cassese S, Guerra E, Schunkert H, Kastrati A. Relation of Body Mass index to Bleeding During Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol.* 2014
 166. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-1476
 167. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:939-943
 168. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: Results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial. *Circulation.* 2005;112:2946-2950
 169. Yong G, Rankin J, Ferguson L, Thom J, French J, Brieger D, Chew DP, Dick R, Eccleston D, Hockings B, Walters D, Whelan A, Eikelboom JW. Randomized trial comparing 600- with 300-mg loading dose of clopidogrel in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the Platelet Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel and Troponin Increment After Coronary Intervention in Acute coronary Lesions (PRACTICAL) trial. *Am Heart J.* 2009;157:60 e61-69
 170. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute

- coronary syndromes: A meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198
171. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein iib/iiia receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1999;100:2045-2048
 172. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein Iib/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J*. 2002;23:1441-1448
 173. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, ten Berg J, Bruskina O, Dotzer F, Seyfarth M, Pache J, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. One-year clinical outcomes with abciximab vs. Placebo in patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: Results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:455-461

SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

ACS-NSTE = akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta
NSTEMI = infarkt miokarda bez elevacije ST-segmenta
STEMI = infarkt miokarda sa perzistentnom elevacijom ST-segmenta
APNS = nestabilna angina pectoris
PCI = perkutana koronarna intervencija
CABG = aorto-koronarni by-pass
DES = stent sa lekom (engl. *drug eluting stent*)
NKVD = neželjeni kardiovaskularni događaj
HBI = hronična bubrežna insuficijencija
CrCl = klirens kreatinina
EF = ejekciona frakcija
BMI = indeks telesne težine (eng. *body mass index*)
ESC = evropsko udruženje kardiologa
BNP = B-tip natrijetskog peptida
CRP = C reaktivni protein
CK = kreatin kinaza
CK-MB = mišićna i moždana frakcija kreatin kinaze
LMWH = niskomolekularni heparin
UFH = nefrakcionisani heparin
LM = glavno stablo (eng. *left main*)
LAD = prednja silazna arterija (*left anterior descending artery*)
Cx = cirkumfleksna koronarna arterija(engl. *Circumflex coronary artery*)
RCA = desna koronarna arterija (engl.*right coronary artery*)

BIOGRAFIJA

Aleksandra Milošević, rođena je u Nikšiću 1968. godine.

Godine 1987. upisala je Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu.

Diplomirala je sa prosečnom ocenom 9.61, 1994. godine.

Postdiplomske studije iz oblasti kardiologije upisala je 1995. godine.

Zvanje magistra nauka je stekla 1999. godine.

Specijalizaciju iz oblasti interne medicine je završila 1999. godine.

Zvanje specijaliste uže specijalizacije iz oblasti kardiologije je stekla je 2014. godine.

Od 1996. godine je zaposlena na odeljenju urgentne kardiologije, klinike za kardiologiju, KC Srbije.

Njeno polje interesovanja je koronarna bolest.

Autor je više radova publikovanih u domaćim i stranim časopisima iz oblasti kardiologije.

Prilog 1:

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milošević Aleksandra

broj upisa

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 03. 02.2016



Prilog 2

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Milošević Aleksandra

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada: Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije

Mentor: prof. Dr. Zorana Vasiljević

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 03. 02.2016



Prilog 3

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Značaj rane koronarografije i revaskularizacije u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda bez ST-elevacije

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
- (6).** Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranta

U Beogradu, 03. 02.2016.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.

2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.

4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.

5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.

6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.