

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

Dr Jadan Jebara Al Saddah

**POREĐENJE KLINIČKIH I  
ANGIOGRAFSKIH  
KARAKTERISTIKA BOLESNIKA SA  
AKUTNIM KORONARNIM  
SINDROMOM U KUVAJTU I SRBIJI**

*- doktorska disertacija -*

Beograd, 2019. godina

**UNIVERSITY OF BELGRADE**  
**SCHOOL OF MEDICINE**

Dr Jadan Jebara Al Saddah

**COMPARISON OF CLINICAL AND  
ANGIOGRAPHIC  
CHARACTERISTICS OF PATIENTS  
WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROME IN KUWAIT AND  
SERBIA**

*- doctoral dissertation -*

Belgrade, 2019

Mentor: Prof dr Zorana Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komentor: Prof dr Ljiljana Marković-Denić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije:

1. Prof. dr Goran Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Branislav Stefanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Dinčić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

## **Poređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji**

### **SAŽETAK**

**Uvod.** Akutni koronarni sindrom (AKS) je manifestacija aterosklerotskog procesa kojem obično prethodi akutna tromboza koronarne arterije izazvana rupturom ili erozijom aterosklerotskog plaka sa pratećom vazokonstrikcijom ili bez nje i koja uzrokuje iznenadno i kritično smanjenje krvnog protoka. U nastanku AKS ulogu imaju brojni etiopatogenetski faktori.

**Cilj.** Cilj istraživanja je poređenje kliničkih i demografskih karakteristika, sagledavanje i poređenje faktora rizika kao i koronarno-angiografskih nalaza kod pacijenata sa AKS u Kuvajtu i Srbiji.

**Materijal i metode.** Prospektivnom opservacionom studijom je obuhvaćeno 280 pacijenata koji su tokom jednogodišnjeg praćenja hospitalizovani zbog akutnog koronarnog sindroma u Bolnici za kardiovaskularne bolesti "Kuwait" (Chest Diseases Hospital "Kuwait") kao i 399 pacijenata koji su zbog istog patološkog stanja tokom jednogodišnjeg praćenja hospitalizovani i lečeni u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije (KCS).

**Rezultati.** Pacijenti iz tretirane grupe u Srbiji bili su stariji od pacijenata iz Kuvajta za prosečno četiri godine, dominantno muškog pola i sa većim bojem pušača, dok su pacijenti iz kuvajtske populacije su bili gojazniji uz veću zastupljenost šećerne bolesti. Pacijenti iz srpske populacije imali su statistički značajano veći procenat STEMI infarkta kao i viši nivo kreatinina i markera miokardne nekroze (kreatin kinaze i troponina I). Sa druge strane pacijenti iz kuvajtske populacije su češće imali nestabilnu anginu pectoris i NSTEMI od srpskih pacijenata uz nižu klasu srčane insuficijencije (Killip klas). Pacijenti u srpskoj populaciji su češće imali dvosudovnu bolest i češće su tretirani primarnom perkutanom koronarnom intervencijom za razliku od kuvajtske koja je češće imala jednosudovnu i trosudovnu bolest te su stoga češće imali i hiruršku revaskularizaciju miokarda.

**Zaključak.** Navedena studija je pokazala da postoje razlike u kliničkim i demografskim karakteristikama osoba, učestalosti pojedinih faktora rizika, kao i zahvaćenošću koronarnih arterija i prezentaciji AKS u Kuvajtu i Srbiji.

**Ključne reči:** akutni koronarni sindrom, klinički i demografski parametri, faktori rizika

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Kardiologija

# **Comparison of clinical and angiographic characteristics of patients with acute coronary syndrome in Kuwait and Serbia**

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Acute coronary syndrome (ACS) is a manifestation of the atherosclerotic process and he is caused by acute thrombosis of the coronary artery by rupture or erosion of the atherosclerotic plaque, with or without accompanying vasoconstriction, which causes a sudden and critical reduction in blood flow. Several etiopathogenetic factors play a role in the occurrence of ACS.

**Aim.** The aim of the study is to compare clinical and demographic characteristics, observation and comparison of risk factors and coronary angiographic findings in patients with ACS in Kuwait and Serbia.

**Materials and methods.** The prospective observation study included 280 patients who during the one-year follow-up hospitalized due to acute coronary syndrome at the Kuwait Hospital for Cardiovascular Disease and 399 patients who were hospitalized and treated for the same pathological condition in Clinic for Cardiology, Clinical Center of Serbia.

**Results.** Patients from the treated group in Serbia were older than patients from Kuwait for an average of four years, dominant male sex and a larger smoker. Patients from the Kuwait were obese with a higher prevalence of diabetes. Patients from the Serbia had a statistically significant higher percentage of STEMI and higher levels of creatinine and markers of myocardial necrosis (creatine kinase and troponin I). Also, patients from Kuwait, often had an unstable angina pectoris and NSTEMI than serbian patients with a lower class of heart failure (Killip class). Patients in the Serbian population were more likely to have a two-vessel disease and often treated with primary percutaneous coronary intervention than Kuwait. Kuwait patients often had one-vessel and three-vessel disease, and therefore more often had surgical myocardial revascularization.

**Conclusion.** The study showed more differences in the clinical and demographic characteristics, the frequency of individual risk factors, the affected coronary vessels and suppression of AKS in Kuwait and Serbia.

**Key words:** acute coronary syndrome, clinical and demographic parameters, risk factors

**Research area:** Medicine

**Research field:** Cardiology

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 KORONARNA BOLEST I AKUTNI KORONARNI SINDROM – OPŠTA RAZMATRANJA .....	1
1.2 EPIDEMIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	1
1.3 ANATOMSKE I HISTOLOŠKE ODLIKE KORONARNIH ARTERIJA .....	3
1.3.1 Anatomija koronarnih arterija.....	3
1.3.2 Histo-patologija koronarnih arterija.....	6
1.4 ETIOLOŠKI FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA .....	7
1.4.1 Hiperlipidemija .....	8
1.4.2 Životno doba i pol .....	10
1.4.3 Genetska predispozicija.....	11
1.4.4 Hipertenzija.....	11
1.4.5 Pušenje.....	12
1.4.6 Šećerna bolest.....	13
1.4.7 Gojaznost .....	14
1.4.8 Fizička (ne)aktivnost .....	14
1.4.9 Ishrana .....	15
1.4.10 Socioekonomski faktori.....	15
1.4.11 Novi kardiovaskularni markeri rizika .....	15
1.5 ETIOPATOGENEZA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	17
1.6 PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	24
1.6.1 Karakteristike koronarne cirkulacije.....	24
1.6.2 Ishemijska bolest srca .....	26
1.7 DEFINICIJA I PODELA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA.....	28
1.8 AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ S-T ELEVACIJE .....	29
1.8.1 Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije.....	30
1.8.2 Fizikalni nalaz .....	30
1.8.3 EKG nalaz .....	31

1.8.4 Kardiospecifični biomarkeri .....	32
1.8.5 Procena rizika .....	32
1.8.6 Lečenje akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije .....	34
1.9 AKUTNI KORONARNI SINDROM SA S-T ELEVACIJOM .....	36
1.9.1 Klinička slika .....	37
1.9.2 Komplikacije akutnog infarkta miokarda .....	43
1.9.3 Terapija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom .....	44
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	49
3. MATERIJAL I METODE .....	50
3.1 Dizajn studije .....	50
3.2 Mesto sprovođenja studije .....	50
3.3 Ispitanici.....	50
3.4 Upitnik .....	51
3.5 Statistička obrada podataka .....	52
4. REZULTATI.....	53
5. DISKUSIJA .....	73
6. ZAKLJUČCI .....	82
7. LITERATURA .....	84

## **1. UVOD**

### **1.1 KORONARNA BOLEST I AKUTNI KORONARNI SINDROM – OPŠTA RAZMATRANJA**

Koronarna bolest srca (KBS) ili ishemijska bolest srca (IBS) predstavlja najčešći uzrok smrti u razvijenom svetu i odgovorna je za 1 od 5 svih smrtnih slučajeva. Stoga, mortalitet, morbiditet i socioekonomski značaj ove bolesti zahtevaju blagovremenu preciznu dijagnostiku kao i kontrolu faktora rizika koji utiču na incidencu same bolesti (1). Koronarna bolest, uključujući i njene najteže komplikacije - akutni koronarni sindrom (AKS) uz akutni infarkt miokarda (AIM) odgovoran je za ukupno polovinu smrti prouzrokovanih kardiovaskularnim bolestima. Predviđeno je da će u 2030. godini smrtnost od kardiovaskularnih bolesti dostići broj od 23,4 miliona. Štaviše, u eri razvoja, kardiovaskularna bolest sve više ima tendenciju uticaja na mlađu životnu dob te na taj način može negativno uticati na radnu sposobnost i ekonomsku produktivnost pacijenata (2). Imajući u vidu sve ove podatke logično je da je ovo oboljenje postalo i predmet mnogobrojnih istraživanja, sa jedne strane osnovnih nauka a sa druge strane i velikih randomizovanih, epidemioloških i klinčkih studija. Sam cilj ovih velikih studija je da se na osnovu njihovih rezultata i istraživanja donesu zaključci, a na osnovu njih i preporuke za prevenciju, dijagnostikovanje kao i lečenje koronarne bolesti (3). Stoga, zbog svoje visoke učestalosti, snažnog epidemiološkog zamaha, socijalno-medicinskih posledica, prouzrokovanja invaliditeta i smrtnosti, koronarna bolest je jedan od najvećih problema savremene medicine.

### **1.2 EPIDEMIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA**

Poslednjih decenija ishemijska bolest srca zauzima veoma važno mesto u svetu. Nekoliko paralelnih tranzicija koje se dešavaju poslednjih decenija, pre svega ekonomska, socijalna i demografska čine delove epidemiološke tranzicije i objašnjavaju veliki preokret u zdravlju opšte populacije (4).



Kardiovaskularne bolesti već decenijama unazad predstavljaju vodeći uzrok obolevanja, radne nesposobnosti, izostajanja sa posla kao i prevremene (pre 65 godina) smrti kako u razvijenim zemljama tako i u zemljama u razvoju (5). Početak 21.veka i era tzv “epidemiološke tranzicije” je dovela do porasta smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti sa 10% sa početka 20.veka na 30% koliko iznosi danas. U svetu svake godine od kardiovaskularnih bolesti umire oko 17 miliona stanovnika, a AKS i akutni IM su odgovorni za oboljevanje preko 6 miliona ljudi kod kojih se smrtni ishod javi u približno 25% slučajeva (6). Iako trenutno različite zemlje prolazte različite faze tranzicije predviđa se da će nakon 2020.godine kardiovaskularne bolesti postati vodeći uzrok smrtnosti u svim zemljama sveta i to naročito u nerazvijenim jer je već sada procenjeno da 80% smrtnosti od kardiovaskularnih oboljenja kao i 60% opterećenja od IBS potiče iz zemalja u razvoju i nerazvijenih zemalja. Sam taj proces epidemiološke tranzicije ne podrazumeva samo promene u strukturi oboljevanja i umiranja već se ogleda i u promenama unutar iste grupe bolesti. Zato, danas u svetu u strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti dominira mortalitet od IBS, a tek nakon toga sledi mortalitet od cerebrovaskularnih i drugih bolesti srca i krvnih sudova (5).

Na rasprostranjenost kardiovaskularnih oboljenja značajno je uticao produžen životni vek usled poboljšanja životnog standarda i smanjenja mortaliteta izazvanog drugim, posebno infektivnim bolestima kao i nedovoljnom ishranom. Iako ima populacija za koje se kaže da postoji postoji genetska predispozicija za nastanak koronarne bolesti, odnosno da “imaju preosetljivost” (posebno stanovnici Južne Azije), ipak faktori rizika na koje se može uticati (uticaj pušenja, kombinovana ishrana kao i drugi kombinovani faktori rizika) doveli su do toga da kardiovaskularne i maligne bolesti postaju vodeći uzrok smrti u najvećem broju zemalja (4). Stoga, sa dostizanjem vrhunca oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti sredinom prošlog veka, ova bolest dobija status pandemije naročito u zemljama Severne Amerike, Evrope i u Australiji (7).

Ukupno opterećenje obolevanjima u Srbiji najvećim delom je uzrokovano IBS, kao i u ostalim zemljama Evrope. Opterećenje IBS je veće kod muškaraca nego kod žena, i raste sa godinama života. Kao najteži oblik IBS, akutni koronarni sindrom (AKS) je jedan od najčešćih uzroka hitnog prijema i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih decenija i u zemljama u razvoju. Što se geografske rasprostranjenosti tiče stope incidence od akutnog koronarnog sindroma su generalno više na severu Srbije, u Vojvodini, nego u centralnoj Srbiji.

U Srbiji STEMI je češći nego NSTEMI. Bolesnici koji dožive STEMI imaju nešto veći intrahospitalni mortalitet nego pacijenti koji dožive NSTEMI (7% prema 5%), ali posle šest meseci vrednosti mortaliteta kod oba stanja su veoma slične (12 odnosno 13%) (8,9).

U Kuvajtu, svi pacijenti sa AKS se primaju u opštu bolnicu radi postavljanja inicijalne dijagnoze, a zatim se transportuju u referentnu bolnicu tercijarnog nivoa (*Chest Disease Hospital, Kuwait*) radi kateterizacije i koronarne angiografije. Prema podacima Registra za AKS Kuvajta (u koji se slivaju podaci iz 7 univerzitetskih bolnica), od svih priljenih bolesnika, 34% je imalo STEMI, 27% NSTEMI i 39% nestabilnu anginu (10). Nedavna istraživanja pokazuju da su u populacijama zemalja bliskog istoka najviše stope dijabetesa i hipertenzije u svetu, kao i da su oboleli od AKS mlađi od osoba sa istim oboljenjem u zapadnim zemljama (11).

### **1.3 ANATOMSKE I HISTOLOŠKE ODLIKE KORONARNIH ARTERIJA**

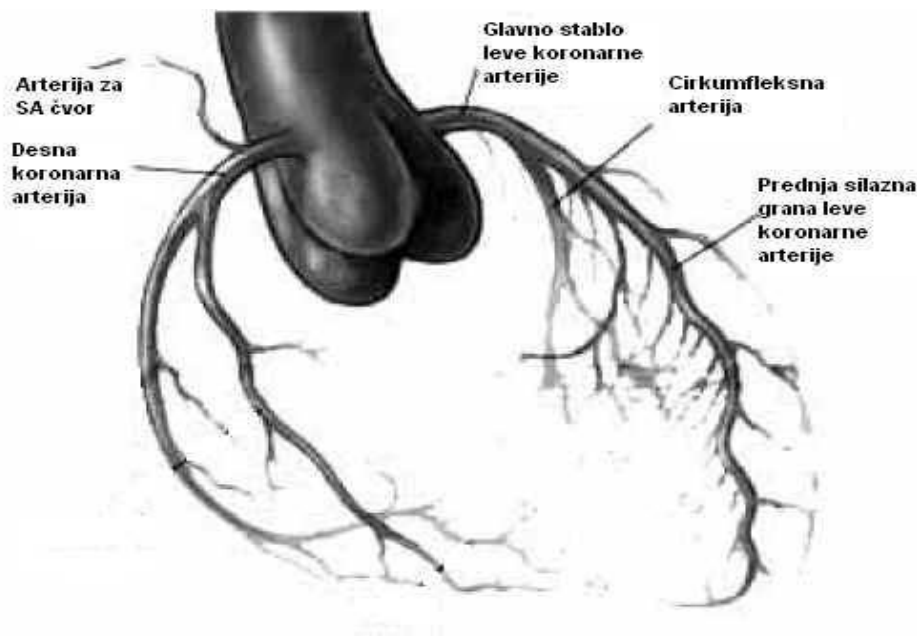
#### **1.3.1 Anatomija koronarnih arterija**

Koronarne arterije se još nazivaju venačne, krunske ili srčane. Ove arterije snadbevaju arterijskom krvlju ceo srčani zid. Koronarne arterije: leva (*a.coronaria sinistra*) i desna (*a.coronaria dextra*) su pobočne grane ushodne aorte. One nastaju iz početnog proširenog dela ascedentne aorte (*bulbus aorte*) čiji zid zajedno sa levim i desnim semilunarnim listićem čini Valsalveov aortični sinus (*sinus aortae Valsalvae*). Same koronarne arterije i njihove grane se nalaze isod tankog visceralnog lista srčane maramice (*epicardium*) - subepikardni prostor. Tu su smeštene u venačnim žlebovima srca ponekad poniru pa se iznad njih nalaze manji ili veći snopovi srčanog mišića (*miokardni mostovi*). Koronarnih arterija obično ima dve (u 60% slučajeva) a u 37% slučajeva, kada postoji i “treća” koronarna arterija, ona je samo posebna grana za arterijsku kupu desne komore (*r. coni arteriosi*) (13).

Leva koronarna arterija (*a coronaria sinistra*) polazi iz levog Valsalveovog sinusa i većeg je kalibra (1,5-2mm). Iza plućnog arterijskog stabla, zatim između njega i levog uvastog nastavka (*auricula sinistra*) dolazi u levi deo venačnog žleba srca (*suculus coronarius*). U ovom žlebu, od

leve koronarne arterije najpre se odvaja prednja međukomorna grana (r. interventricularis anterior) ona silazi kroz prednji međukomorni žleb i često prelazi kroz urez srčanog vrha (inicesura apicis cordis) na donju stranu srca. Potom se od leve koronarne arterije odvaja grana za arterijsku kupu desne komore (r. coni arteriosi) zatim jedna spoljna grana (r. latelaris) i septalne grane (8-12) za prednji deo srčane pregrade (rr. Interventriculares septales). Stablo leve koronarne arterije nastavlja kao polukružna grana (r. circumflexus) kroz levi deo venačnog žleba (sulcus coronarius). Ova grana zaobilazi levu ivicu srca, dolazi na njegovu donju stranu i dospeva do početka zadnjeg međukomornog žleba (sulcus intercentricularis posterior) gde se i izavršava.

Desna koronarna arterija (a. coronaria dextra) polazi iz desnog Valsalveovog sinusa, prolazi između početnog dela plućnog arterijskog stabla i desnog uvastog nastavka i dospeva u venačni žleb (sulcus coronarius). Zatim prolazi celom njegovom desnom polovinom i prelazi na dijafragmatičnu stranu srca. Njen završni deo koji vijuga ka srčanom vrhu naziva se zadnja međukomorna grana (r. interventricularis posterior).



*Slika 1. Anatomija koronarnih arterija*

Anastomoze koronarnih arterija - mada su anastomoze koronarnih arterija vidljive u velikom broju slučajeva, njihova propusna moć i funkcionalni značaj su vrlo ograničeni. Koronarne arterije praktično su terminalni krvni sudovi!. Koronarne arterije mogu da grade međusobne anastomoze (interkoronarne ili intrakardijalne) i anastomoze sa arterijama iz okoline (ekstrakardijalne anastomoze).

Tip koronarne arterijske šeme određuje dominantna arterija kao i veličina vaskularnog polja te koronarne arterije. Smatra se da je dominantna ona koronarna arterija koja na donjoj strani srca prelazi preko tačke gde se prividno presecaju koronarni i zadnji međukomorni žleb (sulcus intervenicularis posterior). Ova tačka je poznata kao "crux cordis". Postoje tri osnovna tipa koronarne arterijske šeme i veliki broj različitih podtipova:

**-desni tip** (nešto više od polovine svih slučajeva) kod koga zadnja međukomorna grana (r. interventricularis posterior) nastaje kao završna grana desne koronarne arterije (a. coronaria dextra). Desna koronarna arterija u tom tipu snabdeva skoro ceo zid desne komore, zadnji papilarni mišić, zadnju polovinu međukomorne pregrade, unutrašnji (septalni) papilarni mišić i najzad skoro polovinu donjeg zida leve komore;

**-uravnožeženi, simetrični ili balansirani tip** (trećina svih slučajeva) kod koga ne postoji jedinstvena zadnja međukomorna grana (r.interventricularis posterior). Na donjoj strani srca se nalazi nishodna grana desne koronarne arterije i nishodni sud polukružne grane (r. circumflexus) leve koronarne arterije. Obe koronarne arterije imaju u ovom slučaju približno jednako vaskularno polje.

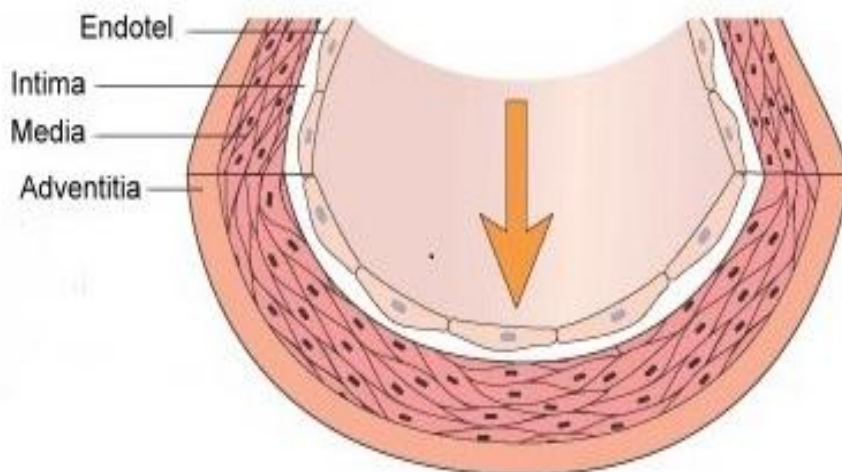
**-levi tip** (skoro petina svih slučajeva) kod koga je zadnja međukomorna grana (r.interventricularis posterior) završni sud polukružne grane (r.circumflexus) leve koronarne arterije. Kod ovog tipa zid cele leve komore i susedni delovi zida desne komore, cela srčana pregrada i četiri od ukupno pet papilarnih mišića (osim zadnjeg desnog) snabdeveni su krvlju iz leve koronarne arterije.

Tipizacija koronarne arterijske šeme oduvek je trpela kritike sa gledišta dominantne srčane arterije. Leva koronarna arterija u svakom tipu snabdeva skoro ceo zid komore i pretkomore, prežežni deo međukomorne pregrade i deo prednjeg zida desne komore, vrlo često SA i AV čvor, što po masi uvek čini veći deo srca, a po funkciji osetljiviji. Stoga, i u slučaju

kada je desna koronarna arterija topografski dominantna, leva je ipak funkcionalno značajniji arterijski sud srca (13).

### 1.3.2 Histo-patologija koronarnih arterija

Histološko ispitivanje građe krvnih sudova ukazuje da se zidovi arterija sastoje iz tri sloja koji su koncentrično postavljeni: intima, medija i adventicija. Deo intime koji je najbliži lumenu atreije je sloj koji se naziva endotel. To je jednoćelijski sloj sa svojim veoma složenim i specifičnim biohemijskim karakteristikama. Sam endotel naleže na bazalnu membranu i ima izutenu važnost u regulaciji vaskularnog metabolizma i tonusa arterija. Takođe, endotel ima i veoma važnu ulogu u procesima koagulacije, kako u fiziološkim tako i u patološkim stanjima. Najznačajnije mesto među vazodilatatorskim supstancama pripada azot-oksidu. Azot oksid ima značajnu ulogu stoga u sprečavanju stvaranja tromba i proliferaciji endotelne ćelije. Pored toga endotelne ćelije takođe stvaraju i endotelin, snažan vazokonstriktor kao i prostacikline koji su vazodilatatori. Sam površina endotela je bogata i brojnim receptorima uključujući i LDL receptore (14).



*Slika 2. Histološka građa zida krvnog suda*

Postoje specijalna mesta u intimi koja se nazivaju ekscentrična adaptivna intimalna zadebljanja i predstavljaju mesta gde se nalaze “nagomilane” glatke mišićne ćelije. Ovakva

mesta su obično predisponirajuća mesta za nastanak aterosklerotskih promena i najčeće predstavljaju mesta granjanja arterija kao i proksimalni deo leve prednje descendente koronarne arterije (15).

Aterosklerotski proces najčeće zahvata intimalni deo arterije nakon čega promene progrediraju i ka mediji i adventiciji. Medija predstavlja jedan heterogeni sloj koji je u koronarnim arterijama veoma muskulozan. Zid arterija se u fiziološkim uslovima hrani kiseonikom koji dolazi difuzijom iz arterijskog lumena kroz endotel iz pravca subintime. Kada je debljina arterija veća od 250 mikrona difuzija kiseonika je nedovoljna za ishranu zidova arterija, naročito medije i adventicije tako da značajnu ulogu u ovom procesu imaju vasa vasorum koji se nalaze u adventiciji. Vaza vasorum koronarnih arterija najčešće nastaje iz bočnih grana arterija a veoma retko u 16% slučajeva iz glavnog lumena. Stoga, stepen i kvalitet razvijenosti ovih krvnih sudova adventicije može direktno da utiče na napredovanje plaka u slučajevima kada se on pojavi, jer ovaj sistem mu omogućava direktnu vaskularizaciju (14).

Učestalost aterosklerotskih lezija je najveća kod abdominalne aorte, koronarnih arterija, femoro-poplitealnog segmenta, karotidnih arterija, dok pojedine arterije skoro nikada nisu zahvaćene procesom ateroskleroze. Ovo zavisi pre svega od različitih anatomskih pozicija kao i različitog stepena izloženosti pojedinim riziko-faktorima. Hemodinamski stres koji se na granama arterija javlja kao i na račvanju arterija može mehanički izazvati leziju endotela ali dalji odgovor može biti različit u odnosu na stepen oštećenja vasa vasorum. Uz to i turbulentan tok krvi može da izazove oštećenje endotela uz povećanje koncentracije faktora rasta i stepena atezije molekula (16).

#### **1.4 ETIOLOŠKI FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA**

Vodeći saučesnik u nastanku koronarne bolesti predstavlja ateroskleroza. Ateroskleroza je hronična zapaljenska bolest sa akutnim epizodama. Za koronarne arterije ove epizode se nazivaju akutni koronarni sindrom i odnose se na rupturu aterosklerotskog plaka, koji dovodi do tromboze (17). Ateroskleroza predstavlja jednu kompleksnu multifaktorijelnu bolest koja se razvija postepeno, brojnim mehanizmima, a pod uticajem genetskih faktora i spoljašnje sredine (18).

Etiopatogeneza koronarne bolesti još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Zbog toga govorimo o faktorima rizika koji predisponiraju određene osobe, odnosno populaciju da obole od KBS sa većom učestalošću nego populacija koja nije izložena istim faktorima rizika.

Kao najvažniji riziko-faktori za nastanak aterotromboze, a samim tim i akutnog koronarnog sindroma su:

- Genetski (nepromenljivi faktori): pozitivna porodična anamneza, pol i godine
- Bolesti (promenljivi faktori): hipertenzija, hiperlipidemija hiperkoaguabilnost krvi, homocistinemija, postojanje ranijih vaskularnih događaja, dijabetes mellitus, gojaznost, depresija
- Životne navike (promenljivi faktori): pušenje, smanjena fizička aktivnost, stres

Kao glavni nezavisni faktori rizika za pojavu koronarne bolesti i akutnog koronarnog sindroma obeleženi su: pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećani serumski (ukupni i LDL) holesterol, nizak HDL holesterol, dijabetes melitus, muškarci starosti > 55 godina i žene posle menopauze i starosti > 65 godina, starije životno doba.

Predsponirajući faktori rizika za nastanak AKS su sledeći: gojaznost, abdominalna gojaznost, mala fizička aktivnost, sedentarni način života, pozitivna porodična anamneza za ishemijsku bolest srca u ranijem životnom dobu (< 55 kod muškaraca ; < 65 godina kod žena), etničke karakteristike, psihosocijalni faktori. Uslovni faktori rizika za nastanak AKS su sledeći: povišeni trigliceridi, povišene male LDL čestice, povišen homocistein, povišen lipoprotein Lp (a), povišen fibrinogen, povišeni inflamatorni markeri (C-reaktivni protein). Postoji veći broj scoring sistema za određivanje morbiditeta i mortaliteta od kardovaskularnih oboljenja, na osnovu prisustva faktora rizika, a prema rezultatima velikih epidemioloških studija. Evropsko udruženje kardiologa preporučuje upotrebu takozvanih SCORE tablica za određivanje desetogodišnjeg mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (uključujući IBS i cerebrovaskularnu bolest) (19).

### **1.4.1 Hiperlipidemija**

Lipidi plazme (trigliceridi, holesteroli, fosfolipidi, slobodne masne kiseline) nastaju iz materijala egzogenog porekla a u toku endogene sinteze lipida. Sam pojam hiperlipidemija označava povećanje serumskog holesterola i/ili triglicerida iznad normalnih vrednosti. Hiperlipidemija može biti primarna i sekundarna (zbog nekih drugih bolesti, kao što su npr. hipotireoidizam i nelečeni dijabetes melitus). Kako su lipidi nerastorljivi u vodi, za transport koriste serumske proteine. Stoga, nastaju četiri osnovne klase lipoproteina:

- hilomikroni (sadrže 80-95% triglicerida - TG)
- lipoproteini veoma male gustine - VLDL (sadrže 45-65% TG i oko 25% holesterola)
- lipoproteini male gustine - LDL (sadrže oko 70% holesterola)
- lipoproteini velike gustine - HDL (sadrže manje od 25% holesterola)

Povećanje VLDL i LDL predstavlja faktor rizika za koronarnu bolest naročito kod osoba kod kojih postoje druge abnormalnosti lipoproteina ili dijabetes. Visok nivo ovih lipida je snažan indikator koronarne bolesti jer prouzrokuje disfunkciju endotela, povećanje oksidacije i inkorporacije LDL-a u zidove koronarnih arterija što predstavlja ključni momenat u nastanku ateroskleroze. Uz to veliku ulogu ima i apolipoprotein A koji predstavlja genetski određen molekularni kompleks između LDL i serumskog glikoproteina i za koga je takođe dokazano da predstavlja nezavisan faktor rizika u nastanku koronarne bolesti. Apolipoprotein A deli neke fiziološke funkcije sa plazminogenom i sam po sebi može poremetiti normalnu fibrinolizu ubrzavajući formiranje arterijskog tromba a uz to može ometati endogene endotelijalne vazodilatatore i tako značajno uticati na sam proces aterogeneze (20).

Veza između porasta vrednosti serumskog holesterola i nastanka ateroskleroze je dobro poznata. Ova veza, između koncentracije lipida u krvi i mortaliteta od koronarne bolesti, prvi je put opisana u Framinghamskoj studiji gde je zaključeno da su nivoi holesterola kod osoba mlađih od 50 godina u direktnoj korelaciji sa tridesetogodišnjim preživljavanjem. Što je nivo serumskog holesterola viši, to je rizik od koronarnog dešavanja veći. Ispitivanja su pokazala da se u odnosu na vrednosti holesterola koje su manje od 5,18mmol/L rizik nastanka koronarne bolesti povećava tri puta ako holesterol poraste iznad vrednosti od 6,67mmol/L. Ova veza je naročito izražena kod mlađih bolesnika (18-39 godina) a dokazan je analizom tri velike kohortne studije (21).

Redukcija ukupnog holesterola za 1% smanjuje rizik od nastanka koronarne srčane bolesti za najmanje 2%. Kod ovih pacijenata holesterol daje strukturu plaka u obliku LDL oksidaze ili



estra holesterola. Neke pilot studije su stoga koristile HMG Co-A reduktaze ili statine kod pacijenata sa ili bez povišenih vrednosti lipida u krvi i sa ili bez postojanja manifestne koronarne bolesti. Primena statina kod ovih pacijenata je smanjila vrednosti LDL holesterola za 25-40% i smanjila rizik nastanka koronarne bolesti za 30%. Preporuke ukazuju na to da je kod pacijenata sa koronarnom bolešću potrebno održavati nivo holesterola ispod 1,7mmol/L, dok neke preporuke čak predlažu i nivo ispod 1,2mmol/l. Nalaz triglicerida veći od 1,7mmol/L nalaže na ispitivanje u pravcu eventanog postojanja metaboličkog sindroma. HDL holesterol je označen kao nezavisni negativni prediktivni faktor rizika za nastanak ishemijske bolesti srca. Za svakih 10mg/dl porasta HDL holesterola rizik nastanka koronarne bolesti se smanjuje za 50%. Iako kod nekih pacijenata postoji smanjen nivo ukupnog holesterola, ovi pacijenti su i dalje u visokom riziku od nastanka koronarne bolesti jer je kod njih često snižen i nivo HDL. Framingamska studija je pokazala da je odnos ukunog holesterola prema HDL snažan prediktor rizika te da je poželjan odnos <4,5. Neki upozoravajući podaci iz razvijenih zemalja sveta ukazuju da nizak nivo HDL može biti i najčešća lipidna abnormalnost observirana u tim zemljama (22).

#### **1.4.2 Životno doba i pol**

Apsolutni rizik za nastanak koronarne bolesti raste sa starošću i kod muškaraca i kod žena i rezultat je progresije ateroskleroze koja nastaja starenjem. Većina novonastalih koronarnih bolesti se javlja nakon 65 godina i ovaj trend je posebno naglašen kod žena. Prosečna starost osoba koje umru zbog koronarne bolesti je veća od 65 godina u čak 84% slučajeva. Rizik nastanka koronarne bolesti nakon 40 godina starosti je 49% kod muškaraca i 32% kod pacijenata ženskog pola.

Takođe opšte je poznato da su muškarci skloniji nastanku akutnog koronarnog sindroma, naročito u mlađem životnom dobu. Iako stopa obolevanja kod žena raste nakon menopauze, ona nije tako izražena kao kod muškaraca. Rizik od nastanka koronarne bolesti, koja je vodeći uzrok smrti ili značajnog morbiditeta kod žena raste posle 50 godine života. Noviji podaci govore da se posle 70.godine rizik od nastanka koronarne bolesti kod žena praktično izjednačava sa muškarcima. Ove razlike u pojavi se najverovatnije mogu povezati sa promenom u količini cirkulišućih estrogenih i androgenih hormona, pušenjem, dijabetesom (23).

Preko 500.000 žena u SAD umire zbog kardiovaskularnih bolesti godišnje, što je dvostruko više od svih karcinoma godišnje. Sa druge strane žene imaju veću stopu smrtnosti u prvih godinu dana nakon infarkta miokarda u odnosu na muškarce. U SAD jedna od pet žena ima neki oblik koronarne bolesti, a 38% žena koje dobiju infarkt miokarda umre u prvih godinu dana u odnosu na 25% pacijenata muškog pola (24).

### **1.4.3 Genetska predispozicija**

Familijarna anamneza daje korisne podatke o individualnom različitom statusu svake vrste. Porodična istorija prevremene koronarne bolesti (pre 65.godine kod muškaraca i pre 55.godine kod žena) kod prvih srodnika značajno povećava rizik nastanka koronarne bolesti.

Podaci iz Framinghamske studije nam ukazuju da je pozitivna porodična anamneza korelirajući faktor i u većini slučajeva je posredovan vrednostima arterijske tenzije kao i lipidnim statusom. Ovi podaci ne mogu biti ignorisani u samoj evaluaciji pacijenta i zahtevaju evaluaciju i drugih članova porodice koji mogu nositi hereditarne gene (25).

### **1.4.4 Hipertenzija**

Hipertenzija sama po sebi predstavlja signifikantan faktor rizika za nastanak koronarne bolesti. Hipertenzija je odgovorna za 3-4 puta povećanje rizika od aterosklerotskog oboljenja a u oko 35% slučajeva predstavlja čak i jedini faktor rizika (26). Svako povećanje sistolnog krvnog pritiska od 20mmHg i dijastolnog od 10mmHg udvostručuju mortalitet od koronarne bolesti. Hipertenzija kao nezavisni prediktor nastanka koronarne bolesti ubrzava proces ateroskleroze tako što dovodi do oštećenja endotelnih ćelija, izazivajući aktivaciju i ugradnju lipida u subintimu, stimulišući time proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Na taj način hipertenzija izaziva i hipertrofiju miokarda što povećava i zahtev miokarda za kiseonikom.

Rizik od pojave ateroskleroze se javlja čak i u stadijumima prehipertenzije odnosno kada je sistolni pritisak u intervalu 120-139mmHg a dijastolni 80-89mmHg. Stoga je veoma važno na vreme doneti odluku o započinjanju terapije hipertenzije. Farmakološki tretman bi odmah trebao biti uveden kod osoba kod kojih je sistolni pritisak 180mmHg i veći a dijastolni 110mmHg i veći. Najčešća ciljana vrednost TA bi trebala da bude 140/90mmHg i niža a kod pacijenata sa

hroničnom bubrežnom slabošću i diabetes mellitus-om i niža. Pojedine studije su pokazale smanjenje od 16% mortaliteta i morbiditeta od koronarne bolesti već pri lečenju srednje i izražene hipertenzije, a kod starije populacije je ovaj uticaj značajno veći, čak i do dva puta (27).

Navedene rezultate je potvrdila i studija van der Hogena o direktnoj, kontinuiranoj povezanosti nivoa krvnog pritiska i rizika od smrti zbog kardiovaskularnih bolesti u različitim delovima sveta (28).

### **1.4.5 Pušenje**

Pušenje predstavlja vodeći promenljivi faktor koji utiče na smrtni ishod širom sveta iako u poslednjih 25 godina imamo značajno smanjenje broja pušača u svetu. Pušenje je svakako jedinstven faktor rizika nastanka koronarne bolesti a uz to je važna i njegova sinergistička uloga sa ostalim faktorima rizika. Korist od prestanka i redukcije pušenja se permanentno dokazuje novim kliničkim studijama smanjujući kardiovaskularni mortalitet za 36% a ukupni mortalitet za 46%. Dostupni podaci nam ukazuju da je ukuna smrtnost dva i više puta veća kod pušača nego kod nepušača.

Pušenje je faktor ubrzane ateroskleroze ali i triger akutnih koronarnih dešavanja. Prestanak pušenja nakon akutnog koronarnog sindroma je potencijalno najefikasnija preventivna mera koju pacijent može sprovesti (29). Tačan mehanizam kojim pušenje utiče na razvoj ateroskleroze nije u potpunosti poznat. Smatra se da nikotin stimuliše oslobađanje kateholamina što samo po sebi može dovesti do povećanja srčane frekvence uz perifernu vazokonstrikciju. Kao posledica toga može doći i do porasta tenzije. Pušenje takođe simuliše i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, te muškarci i žene koji puše 15-20 cigareta dnevno imaju smanjen nivo HDL a povišen LDL. Smatra se da ugljen-monoksid dovodi do hipoksije endotela, što uz smanjenje raspoloživog kiseonika za zidove krvnog suda i može dovesti do negove povećane propustljivosti. Pušenje povećava i reaktivnost trombocita i vrednosti fibrinogena u plazmi kao i hematokrita, što povećava viskoznost krvi. Uz sve to istraživanja pokazuju da se kadmijum iz duvanskog dima može povezati sa porastom arterijske tenzije. Nakon prestanka pušenja rizik od nastanka koronarne ateroskleroze može pasti za više od 50% u narednih godinu dana (30).

### 1.4.6 Šećerna bolest

Dijabetes melitus je takođe izuzetno važan faktor rizika u nastanku koronarne bolesti. Bolesti kardiovaskularnog sistema broje između 50 i 70% slučajeva smrti kod pacijenata sa šećernom bolešću. U trenutku kada se kod pacijenta postavi dijagnoza dijabetesa melitusa tip 2, kod pacijenata već postoji rana ili uznapredovala ateroskleroza. Dijabetes je posebno veoma važan riziko-faktor za žene i signifikantno poništava zaštitni efekat ženskih polnih hormona. Šećerna bolest povećava kardiovaskularni rizik za 3-7 puta kod žena, dok sa druge strane kod muškaraca dijabetičara kardiovaskularni rizik je povećan 2-3 puta. Pacijenti koji kao jedini faktor rizika imaju šećernu bolest, spadaju u grupu pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom (31).

Kao najvažniji mehanizam preko kojeg šećerna bolest utiče na nastanak koronarne bolesti izdvaja se njena uloga u metabolizmu lipida. Dijabetesna dislipoproteinemija obuhvata porast vrednosti LDL i triglicerida kao i smanjenje HDL. Kod pacijenata dolazi do smanjenog preuzimanja LDL od strane jetre, povećane sinteze LDL i njegove povišene oksidacije (23).

Šećerna bolest kod pacijenta koji od ranije imaju koronarnu bolest dovodi do značajnog povećanja smrtnosti, ima ulogu u pojavi postinfarktnih komplikacija a i odgovorna je za češću pojavu višesudovne koronarne bolesti sa značajnim suženjem više arterija. Pored toga, pacijenti koji imaju dijagnostikovan DM tip 2, imaju i redukovanu koronarnu rezervu protoka, odnosno kod njih postoji smanjena sposobnost koronarne vazodilatacije. DM dovodi do oštećenja endotela i time pospešuje ateziju monocita za endotel, što je jedna od prvih pojava u procesu ateroskleroze. Uz to nije zanemarljiv i uticaj dijabetesa na funkciju trombocita i samim tim proces koagulacije.

Aktuelne randomizovane studije jasno pokazuju da dobra kontrola glikemije značajno prevenira mikrovaskularne komplikacije uz redukciju kardiovaskularnog rizika kod oba tipa šećerne bolesti. Prema aktuelnim preporukama ciljana vrednost preprandijalne glikemije bi trebala biti manja od 6,0 mmol/L, postprandijalne do 7,5 mmol/L a glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) do 6,5%. Kontrola svih drugih faktora rizika mora biti rigoroznija kod dijabetičara, naročito onih na koje se može uticati - hipertenzija, pušenje, gojaznost (32).

### 1.4.7 Gojaznost

Gojaznost nije uvek nezavisan faktor za nastanak aterogeneze. Gojaznost danas predstavlja svetsku epidemiju sa stalno rastućom prevalencom. Gojaznost dovodi do povećanog naprezanja, porasta krvnog pritiska kao i nivoa holesterola u krvi a uz to dovodi i do povećanog rizika za nastanak šećerne bolesti. Čest nalaz u gojaznih osoba je nizak nivo HDL holesterola. Povećanje telesnog masnog tkiva povezano je sa hipertenzijom, dislipidemijom, opstruktivnom sleep apneom, insulinskom rezistencijom, povišenim vrednostima inflamatornih parametara, lipotoksičnim efektom slobodnih masnih kiselina na miokardne ćelije kao i mogućim efektima visokih vrednosti leptina (33). Smanjenje telesne mase je čvrsto preporučeno kod gojaznih pacijenata i onih sa prekomernom telesnom težinom kao i kod pacijenata sa prekomernom abdominalnom gojaznošću, odnosno obimom struka preko 102cm kod muškaraca i 85cm kod žena (34). Stepem gojaznosti se meri indeksom telesne mase (BMI) sa čijim porastom raste i kardiovaskularni rizik. Ciljni BMI predstavlja opseg između 18.5 I 24.9 kg/m<sup>2</sup>, osobe sa BMI od 25-29,9kg/m<sup>2</sup> imaju prekomernu telesnu težinu, a osobe sa BMI preko 30 su gojazne. Pored ovoga značajnu ulogu u nastanku koronarnih dešavanja igra distribucija - tako da je centralna (abdominalna) distribucija masnog tkiva značajnija od ukupne mase (35). Zato se jednostavni parametri kao što su odnos obim struka / obim kuka ili samo obim struka koriste za procenu kardiovaskularnog i metaboličkog rizika dopunjujući nivo BMI. Ukoliko je BMI do 25kg/m<sup>2</sup> dozvoljeni obim struka je 94cm za muškarce a 80cm za žene.

Za smanjenje telesne težine odgovorni su najviše smanjeni kalorijski unos kao i fizička aktivnost. Studije su pokazale da vežbanje pre nego što dovede do redukcije telesne težine dovodi do redistribucije abdominalne gojaznosti. Smanjenje učešća masti u svakodnevnoj ishrani na 25-35% uz učešće zasićenih masti manje od 7% ima povoljan efekat na redukciju telesne težine i regulaciju vrednosti LDL (36).

### 1.4.8 Fizička (ne)aktivnost

Nedovoljna fizička aktivnost predstavlja rastući društveni problem koji se sve češće javlja i među mlađom populacijom. Podaci iz Interheart studije ukazuju da promene načina

života, u smislu ishrane, fizičke aktivnosti i prestaka pušenja mog prevenirati čak 75% smrtnih slučajeva zbog koronarne bolesti u svetu. Iako sa svoje strane ima veoma veliku korisnu ulogu, samo vežbanje i napor pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima mora biti dobro dozirano i pod nadzorom (37). Fizička aktivnost smanjuje krvni pritisak, potrebu za pušenjem cigareta i uzimanjem hrane i poboljšava metabolizam ugljenih hidrata. Nema podataka da vežbanje može uticati na razvoj kolateralne koronarne cirkulacije ali zna se da fizička aktivnost stvarno povećava zapreminu i masu srca i time povećava kapilarnu prokrvljenost miokarda i smanjuje srčanu frekvenciju što sve zapravo može zaštititi od ishemičnog oštećenja (38).

#### **1.4.9 Ishrana**

Jasno je dokazana pozitivna korelacija između unosa zasićenih masnih kiselina, vrednosti holesterola i kardiovaskularnih događaja. Nezasićene masne kiseline kao što su omega-3 prema nekim studijama imaju protektivan efekat na nastanak fatalnih koronarnih događaja. Osim masti unos i soli natrijum - hlorida utiče na rizik od hipertenzije, koronarne bolesti, cerebrovaskularnih insulta i kardiomiopatije (39).

#### **1.4.10 Socioekonomski faktori**

Četiri glavna psihosocijalna faktora koja se u literaturi povezuju sa povišenim rizikom od nastanka kardiovaskularnih oboljenja su: nizak socioekonomski status, društvena izolacija, stres u porodičnom i profesionalnom životu kao i negativne emocije tipa depresivnih epizoda. Iako sami po sebi nisu nezavistan prediktor nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja, njihov uticaj je potenciran drugim bazičnim faktorima rizika (40).

#### **1.4.11 Novi kardiovaskularni markeri rizika**

“Novi” markeri kardiovaskularnog rizika povezani su sa povišenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih dešavanja ali njihov potpun doprinos nije još u potpunosti ispitan i dokumentovan. Ovi faktori su uglavnom u vezi sa funkcijom trombocita, koagulacijom,

fibrinolizom, lezijom endotela i inflamacijom. Postoje jasni dokazi da su cirkulišući markeri inflamacije i hemostaze u direktnoj vezi sa razvojem akutnog koronarnog sindroma (41).

#### Visoko senzitivni C-reaktivni protein

CRP kao sistemski marker inflamacije je nezavistan prediktor ateroskleroze, kardiovaskularnih događaja, koronarne bolesti i hipertenzije čak i kod asimptomatskih pacijenata. On je pre svega marker inflamacije i nestabilnosti plaka i može imati prognostički značaj za nastanak akutnog IM, naprasne srčane smrti kao i restenoze nakon učinjene angioplastike (42).

#### Fibrinogen

Fibrinogen koji ima značajnu ulogu u procesima koagulacije, određuje viskozitet plazme i takođe je jedan od reaktanata akutne faze. Može biti senzitivniji od vrednosti CRP-a jer je manje podložan minornim stimulusima. Velikom metaanalizom je pokazana snažna povezanost povišene vrednosti fibrinogena sa koronarnom bolešću, moždanim udarom i vaskularnom smrću u grupi zdravih sredovečnih osoba (41,42).

#### Homocistein

Homocistein je neesencijalna aminokiselina nastala metabolizmom metionina. Homocisteinurija je redak urođeni metabolički poremećaj gde su vrednosti homocisteina u cirkulaciji veće od 100 mikromol/L. Homocistein može izazvati oštećenje endotela formiranjem reaktivnih oksidativnih spojeva i tako započeti proces aterogeneze. Homocistein takođe ometa i vazodilatatornu i antitrombotičnu ulogu azot-monoksida. Podaci govore da je kod dece sa urođenom hiperhomocisteinijom dokazana ozbiljna forma ateroskleroze što potvrđuje njegov uticaj na razvoj ateroskleroze (42).

#### Ostali “novi” markeri ateroskleroze

U ostale markere ateroskleroze čiji je uticaj još u fazi ispitivanja pomenućemo sledeće: lipoptotein lp(a), mali gusti protein, lipoptoteinsku fosfolipazu A2 (lp-PLA2), opstruktivnu sleep apneu, D- dimer.

## **1.5 ETIOPATOGENEZA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA**

Kao opšte prihvaćena teorija o patogenezi ateroskleroze je da ona nastaje kao odgovor na oštećenje endotela. Prve postulate o navedenoj leziji kao “trigeru” ateroskleroze postavio je Rasel Ros još 1973. godine. Primeri oštećenja endotela uključuju pušenje, dijabetes, turbulentni tok krvi, porast fibrinogena, bakterije, viruse ali i metaboličke lezije, kao npr. u hroničnoj hiperholesterolemiji ili homocistinemiji, mehanički stres udružen sa hipertenzijom, kao i imunološka oštećenja nakon srčane ili bubrežne transplantacije. Uz to do oštećenja endotela može doći i mehaničkim oštećenjem nakon dijagnostičkih i terapijskih manipulacija intravaskularnim kateterima, kao i hemijskim oštećenjem. Područja u kojima je povećan stres na endotelne ćelije, kao što su bifurkacije krvnih sudova posebno su visokorizična (21).

Najvažniji patoanatomski supstrat ateroskleroze je aterom koji predstavlja zadebljanje arterijskog zida koje prominira u lumen krvnog suda i ispunjen je masnim kašastim sadržajem. Sam proces aterogeneze i progresije ka aterotrombozi kreće sa rupturom endotela i gubitkom njegove zaštitne uloge (43).

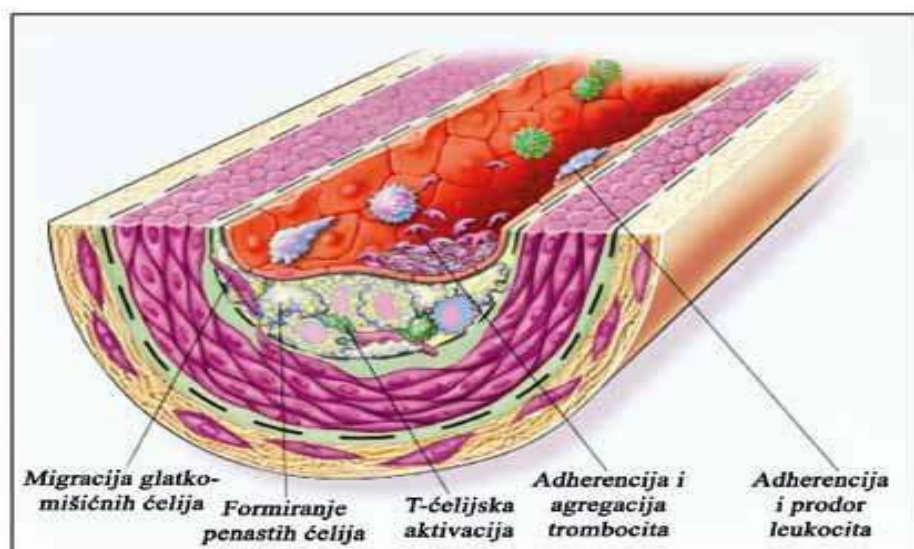
U evoluciji same ateroskleroze veliku ulogu igraju prethodno pomenuti humoralni faktori koji se oslobađaju iz endotela bazalne membrane. Najznačajniji endotelni humoralni faktori koje luči endotel su prostaciklin i endotelni relaksirajući faktor, odnosno azot oksid (NO), s tim da je koncentracija većine endotelnih relaksirajućih i antiagregacionih faktora, pri produkciji u bazalnim uslovima praktično nemerljiva. Prostaciklin (PGI<sub>2</sub>) predstavlja najsnažniji poznati endogeni inhibitor agregacije i aktivacije trombocita, a deluje i vazodilatatorno. PGI<sub>2</sub> nastaje iz arahidonske kiseline, a njegov biohemijski marker je cAMF (ciklični adenozin-monofosfat). Takođe ovaj faktor ima i profibrinolitičko dejstvo stimulišući sintezu tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) u endotelnim ćelijama. Azot oksid ili endotelni relaksirajući factor (NO) osim vazodilatornog ima i antiagregacioni efekat na trombocite i smanjuje mitogenezu glatkih



mišićnih ćelija krvnog suda. Endotel zavistan faktor relaksacije (NO/EDRF) vrlo je nestabilan, a njegov biohemijski marker je cGMP (ciklični guanozin-monofosfat) (43).

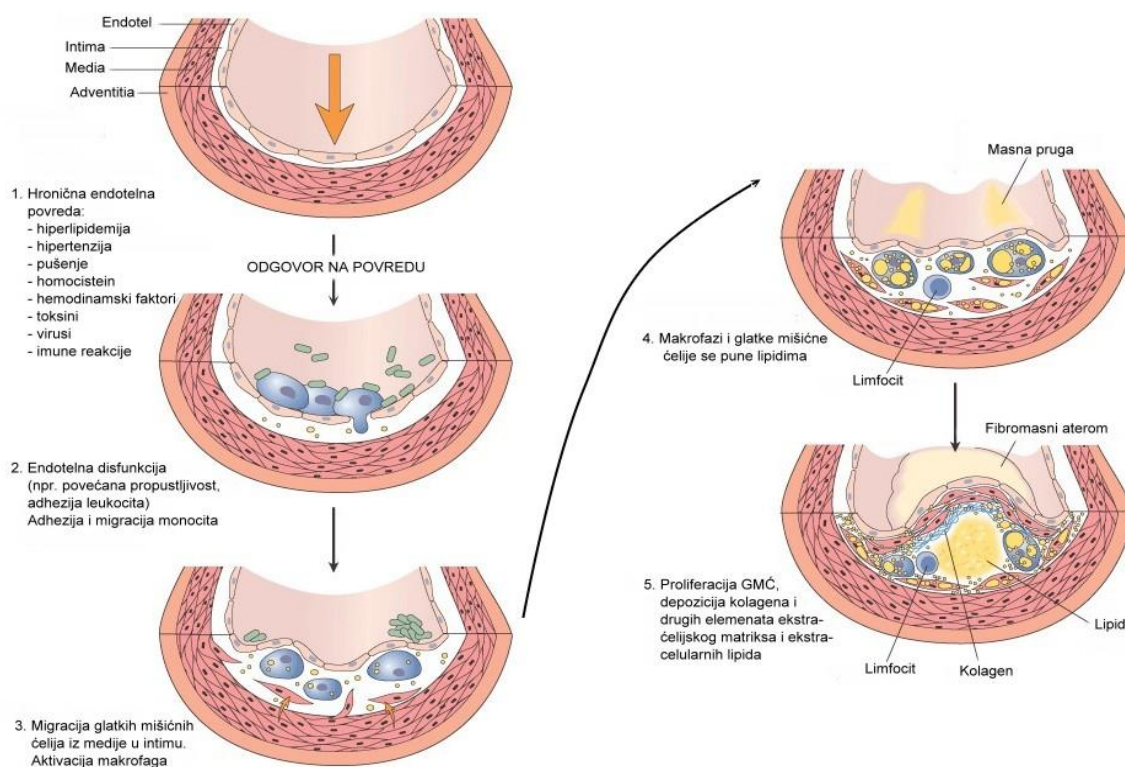
Još jedan faktor koji se takođe luči iz endotela krvnih sudova i naziva se endotelin, ima takođe snažno vazokonstriktorno dejstvo. Osim tog ima i proliferativno dejstvo, te deluje na oslobađanje i drugih vazokonstriktornih supstanci kao što su angiotenzin II i serotonin.

Kao što je već rečeno opšte prihvaćena teorija o patogenezi ateroskleroze je da ona nastaje kao odgovor na oštećenje endotela. Jednom kada nastane lezija endotela, sama njegova disfunkcija vodi ka nastanku serije patoloških događaja. Najranija patološka promena u smislu ateroskleroze, predstavlja nastanak zadebljanja subendotelne intime. Tu dolazi do fenotipske alteracije glatkih mišićnih ćelija intime koje na taj način bivaju izmenjene u odnosu na druge ćelije u istom sloju. Rana zapaljnska reakcija endotela, poznata i kao aktivacija endotela, se odvija uz pomoć klasičnih faktora rizika u najvećoj meri prisustvom LDL holesterola. U normalnim usovima se normalni molekuli LDL holesterola vezuju za specifične molekule endotela i tako dalje transporuju kroz intimu i mediju sve do vasa vasorum u adventiciji. U slučaju veće koncentracije LDL dolazi do njegovog taloženja u subintimi i vezivanja za proteoglikane ekstracelularnog matriksa (44).



*Slika 3. Patogeneza nastanka aterosklerotskog plaka*

Kao što je već rečeno prve postulate lezije endotela kao faktora rizika u nastanku ateroskleroze je postavio Ros. U oštećenom endotelu dolazi do smanjenja sinteze prostaciklina (PGI<sub>2</sub>), a istovremeno se pojačava sinteza tromboksana A<sub>2</sub>. Narušavanje ove ravnoteže između prostaciklina i tromboksana A<sub>2</sub> dovodi do povećanja adhezije i agregacije trombocita na mestima oštećenog endotela i stvaranje mikrotromba. Na oštećenom endotelu dolazi do nakupljanja većeg broja trombocita iz kojih izlazi trombocitni faktor rasta (PDGF), koji zajedno sa lipoproteinima, u prvom redu sa LDL-om i nekim hormonima (u prvom redu insulinom), kao i faktorima rasta iz nakupljenih makrofaga, podstiču migraciju glatkih mišićnih ćelija iz medije u intimu i njihovo umnožavanje na mestu oštećenja (43). Sa daljim napredovanjem lezije intimalni deo postaje deblji uz remećenje protoka krvi iznad tih oštećenja, pa raste rizik novog oštećenja endotelnih ćelija. Ova hipoteza o reakciji na oštećenje u skladu sa uobičajenim zadebljanjem intime, primećenim za vreme normalnog starenja, objašnjava kako mnogi etiološki faktori uključeni u aterogenezu mogu podsticati stvaranje lezija, kako inhibitori agregacije trombocita mogu interferirati sa formiranjem lezija i kako smanjenje rizičnih faktora može prekinuti progresiju ili čak dovesti do regresije ateromskih lezija.



Slika 4. Patogeneza aterosklerotskog procesa

Veoma važnu ulogu u nastanku aterogeneze igra oksidativni stres koji predstavlja odnos između produkcije slobodnih reaktivnih radikala i aktivnosti antioksidanata. Oksidativne promene na prvom mestu LDL-a nastaju pod dejstvom slobodnih, u prvoj meri hidroksilnih i kiseoničnih radikala koji se inače stvaraju u normalnim metaboličkim procesima. Produkcija ovih radikala je veća kada je povećan nivo oksidativnog supstrata (lipida, glikoza) ili kada je smanjen nivo antioksidanata. Lipidna peroksidacija je autokatalitički i uglavnom ireverzibilan proces (43). Oksidacijom LDL se okuplja više makrofaga koji dalje prodiru kroz intimu krvnog suda. Makroafgi ispunjeni oksidisanim LDL-om predstavljaju takozvane “penaste ćelije” i predstavljaju prvi patološki nalaz u aterogenezi. Pušenje povećava oksidaciju LDL-a a antioksidantni vitamini, kao to su npr. beta-karoten i vitamin E u novim studijama se ispituju radi sagledavanja njihovog eventualnog zaštitnog efekta (45).

Aterosklerotske lezije se često klasifikuju kao rane lezije (inicijalne lezije i masne pruge), intermedijarne lezije, fibrozni plakovi i komplikovane lezije (43).

- inicijalne lezije (masne pruge) predstavljaju mala, fokalna zadebljanja intime ne opstruišući lumen krvnog suda. Masne pruge se sastoje od makrofaga ispunjenih lipidima (makrofagne penaste ćelije) te predstavljaju prve promene iz kojih kasnije nastaju lezije koje su udružene s kliničkom manifestacijom koronarne bolesti.

- ukoliko dođe do obnavljanja integriteta endotela, inicijalne lezije u ovoj fazi mogu nestati. Ipak najčešće dolazi do dalje progresije lezija uz taloženje vanćelijskih lipida tako da se lipidna jezgra formiraju između slojeva glatkomišićnih ćelija i nastaju intermedijarne lezije.

- ukoliko u intimi postoji povećana koncentracija LDL-a to istovremeno podstiče sintezu kolagena, elastina i mukopolisaharida u glatkim mišićnim ćelijama. Na mestu lezije endotela dolazi do daljeg nakupljanja navedenih supstanci. Na taj način iz prvobitnog lipidnog nastaje fibrolipidni plak. Na mestu oštećenja dolazi do zadebljanja intime te se i sam tok krvi menja i postaje turbulntan pa fenomenom “jet lezije” dolazi do daljeg oštećenja endotela i povećanja samog aterosklerotskog plaka. Navedeni aterosklerotski plak u ovoj fazi aterogeneze sužava lumen koronarne arterije te dolazi do hipoksije tkiva u regiji koje ona vaskularizuje (43).

- fibrozni plakovi predstavljaju čvrste, uzvišene okruglaste tvorevine s neprovidnom sjajnom površinom, koje vire u lumen. Središte plaka se sastoji iz ekstracelularnih lipida i detritusa nekrotičnih ćelija koje su pokrivene fibromuskularnim slojem ili kapom, koja sadrži mnogo glatkomišićnih ćelija, makrofaga i kolagena. Sama dalja progresija nekroze i gomilanje detritusa progresivno slabi arterijski zid pa može doći do rupture intime, uzrokujući aneurizmu i kvarenja. Tada nastaje komplikovana lezija s različitim stepenima nekroze, tromboze i ulceracije. Ovakve komplikovane lezije su udružene sa simptomima koronarne bolesti (43).

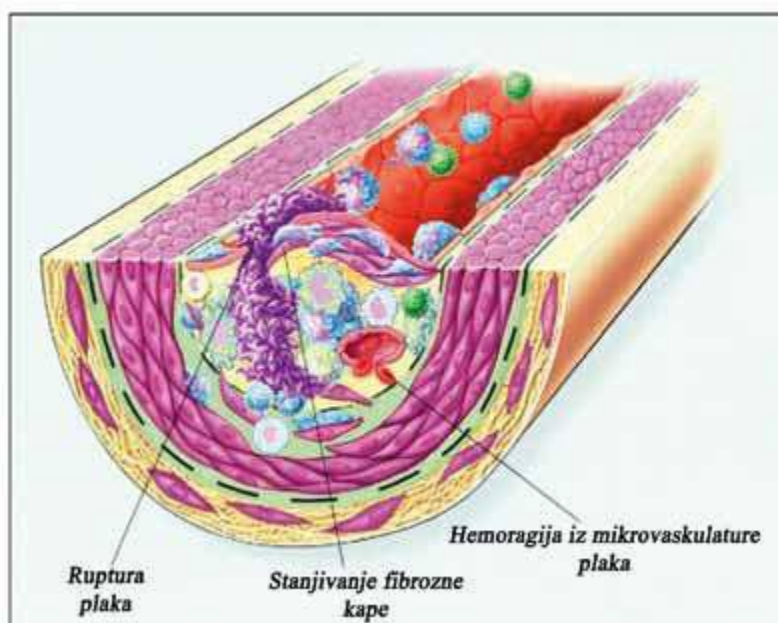


Slika 5. Stadijumi u evoluciji aterosklerotskog procesa

Klinička prezentacija ateroskleroze u najvećoj meri zavisi od sastava plaka, pre nego od njegove veličine. Relativno veliki plakovi, koji značajno sužavaju lumen, imaju debelu vezivnu kapu i sadrže manje lipida, stabilni su i retko pucaju. Zbog toga ovakvi plakovi ređe uzrokuju infarkt miokarda, ali češće uzrokuju stabilnu i ponekad nestabilnu anginu pectoris. Sa druge strane, mali aterosklerotski plakovi koji se pretežno sastoje od lipida imaju tanku vezivnu kapu sa mnogo penastih ćelija uz rubove plaka, koji je manje otporan na mehaničke pritiske i lakše pukne. Na taj način dolazi do prodiranja krvi iz lumena krvnog suda u plak, a obzirom da su lipidi iz plaka i penaste ćelije izrazito trombogeni dolazi do stvaranja tromba koji može okludirati arteriju, a podstiču i vazospazam. Ovakvi plakovi se nazivaju nestabilni plakovi i imaju veoma visok aterogeni rizik za nastanak koronarnih dešavanja (46). U metaanalizama pacijenata kojima je rađena koronarografija pre AKS-a pokazano je da su male lezije koronarnih arterija - one manje od 50% mnogo češće razlog nastanka IM-a i drugih oblika AKS-a nego one lezije preko 50% (47).

Aterotromboza je glavni uzrok nastanka akutnog koronarnog sindroma i predstavlja potencijalno fatalno oboljenje. Aterotromboza se odlikuje iznenadnom disrupcijom (ruptura ili erozija) aterosklerotskog plaka, što dovodi do aktivacije trombocita i formiranja tromba.

Endotelne ćelije u normalnim uslovima održavaju cirkulišuće trombocite u inaktivnom stanju, ali na mestima gde je oštećen krvni sud, trombociti se adheriraju na izloženi subendotel i ostaju na površini krvnog suda, te je u tom momentu njihova adhezija i dalje reverzibilna. Proces koji dovodi do ireverzibilne adhezije i dalje mobilizacije trombocita u tromb koji se stvara naziva se aktivacija trombocita (16).



*Slika 6. Ruptura plaka*

U procesu aktivacije trombocita i formiranja tromba nezamenljivu ulogu ima proces koagulacije koji se odvija u četiri faze (49):

1. aktivacija faktora X unutrašnjim i/ili spoljašnjim sistemom reakcije
2. konverzija protrombina u trombin
3. konverzija fibrinogena u fibrin i formiranje stabilnog fibrinskog ugruška (koaguluma)
4. retrakcija koaguluma

U reakciji 1. unutrašnjeg sistema aktivacije koagulacionog mehanizma učestvuju najpre ogoljeni kolagen povređenog krvnog suda i delimično aktivisani trombociti. Dolazi zatim do

aktivacije spoljašnjeg sistema koagulacionog mehanizma oslobađanjem tzv. tkivnog tromboplastina iz oštećenog zida krvnog suda. Tkivni tromboplastin aktivira faktor VII, uz prisustvo jona kalcijuma. Kompleks aktivisanog VII faktora, tkivnog tromboplastina i jona kalcijuma izaziva aktivaciju X faktora (43).

U reakciji 2. protrombin se pretvara u trombin u prisustvu faktora V, kalcijuma i fosfolipida.

Nakon toga dolazi do reakcije 3 u kojoj trombin vrši konverziju fibrinogena u fibrin. Stabilan fibrin prožima formirani trombocitni čep i povezuje ga sa ivicama oštećenja.

Stabilizacijom fibrina i kontrakcijom trombocita dolazi do retrakcije koagulumuma (reakcija 4), privlačenjem ivica oštećenja i definitivne hemostaze. Završna faza hemostaze omogućena je delovanjem fibrinoliznog sistema koji predstavlja kompleksni mehanizam aktivatorskih i inhibitorских komponenti, u čijem središtu se nalazi veoma potentni proteolizni enzim plazmin, stvoren iz neaktivnog prethodnika plazminogena. Tri glavna aktivatora fibrinoliznog sistema su tkivni aktivator plazminogena (tPA), fragmenti Hagemanovog faktora (faktor XII) i urokinaza. Hemostazni mehanizam je čvrsto regulisan, tako da se aktivira samo mala količina svakog koagulacijskog enzima. Posledica toga je da se hemostatski čep ne proširuje van mesta povrede. Najvažniji inhibitori koji zajedno održavaju krv u tečnom stanju su antitrombin, protein C i protein S te inhibitor puta tkivnog faktora. Ovi inhibitori deluju na različite načine (43).

## **1.6 PATOFIZIOLOGIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA**

### **1.6.1 Karakteristike koronarne cirkulacije**

Koronarna cirkulacija poseduje određene hemodinamske i regulatorne osobenosti po kojima se ona razlikuje od periferne cirkulacije. Nivo protoka kroz koronarne arterije određen je pre svega razlikom između arterijskog i tkivnog pritiska koji raste od epikarda prema endokardu. Nivo protoka u srčanim arterijama dostiže prvi maksimum tokom sistole (20%) a onda raste do sledećeg maksimuma koji dugo traje za vreme dijastole (80%). Tokom dijastole kroz koronarne



arterije protekne tri puta više krvi nego tokom sistole, te je ovaj paradoksalan protok krvi suprotan onome u drugim arterijama.

U mirovanju, protok krvi kroz miokard iznosi oko 60ml/100g miokarda u minuti i u stanjim povećane potrebe srčanog mišića za kiseonikom može da se poveća čak i do pet puta. Tu postoje razlike između desne i leve komore, te protok krvi kroz desnu komoru iznosi 2/3 protoka kroz levu (50).

Miokard zahteva neprekudno snabdevanje kiseonikom i hranjivim materijama u cilju stalnog stvaranja adenzin-trifosfata (ATP) za kontrakciju i relaksaciju. Srčani mišić je u stanju da koristi različite supstrate za stvaranje ATP-a (glukoza, masne kiseline, mlečnu kiselinu, pirogrodžanu kiselinu, acetat, ketonska tela, aminokiseline...). Glavne materije koje u normalnim uslovima preko oksidativnog metaboličkog puta učestvuju u stvaranju ATP-a su masne kiseline (50%), glukoza (20%) i laktati (15%). Obzirom na veliku količinu ATP-a koja je neophodna za kontrakciju miokarda, odlika srčanog mišića je prisustvo velikog broja mitohondrija (oko 36%) koje su glavne u stvaranju ATP-a preko Krebsovog ciklusa (50).

U slučaju anoksije (perfuzije krvlju bez kiseonika) ili ishemije (delimičnog ili potpunog prekida perfuzije) dolazi do aktiviranja anaerobnih mehanizama stvaranja ATP-a, koji nisu dovoljno efikasni i mogu biti korisni veoma kratko vreme. Ovaj anaerobni mehanizam (Embden-Meyerhof-ov put ili put mlečne kiseline) započinje produkciju ATP-a sa laktatom kao nusproduktom. Ishemija i anoksija se veoma teško podnose jer u tkivu dolazi do nagomilavanja mlečne kiseline i vodonikovih jona. Za vreme anoksije ovi metaboliti ipak bivaju uklonjeni iz tkiva. U normalnim uslovima ćelije miokarda mogu koristiti laktat kao supstrat, međutim u uslovima anoksije i ishemije samo ga još dodatno stvaraju (51).

Na ovaj način ishemija ima izrazito negativan uticaj na intracelularnu sredinu miokarda: dolazi do oslobađanja hidrolitičkih enzima u citoplazmu, dolazi do zaustavljanja oksidacije masnih kiselina te nakupljanja njihovih komponenti u citoplazmi u obliku masnih kapljica, sinteza proteina staje a njihova degradacija se ubrzava, dolazi do popuštanja mehanizama jonskih pumpi koje ne mogu da obezbede normalan transmembranski gradijent jona što sve za rezultat ima nagomilavanje elektrolita u ćelijama miokarda. Ovakvi poremećaji u intracelularnom miljeu imaju za posledicu veoma duboke poremećaje u ćelijama odnosno do nemogućnosti adekvatne kontrakcije miokarda (52).



Protok krvi kroz miokard je pod uticajem tri glavna faktora:

- aortnog pritiska
- vaskularnog otpora
- trajanja sistole i diastole (odnosno od srčane frekvencije)

Osnovni faktori koji određuju otpor u koronarnim krvnim sudovima (vaskularni otpor) i na taj način kontrolišu protok krvi kroz koronarne krvne sudove su: autoregulacija, metabolički nivo ćelija miokarda, mehanički pritisak na koronarne krvne sudove kao i vazokonstriktorno i vazodilatorno dejstvo autonomnog nervnog sistema (53).

### **1.6.2 Ishemijska bolest srca**

Koronarna bolest srca (KBS) ili ishemijska bolest srca (IBS) predstavlja grupu sindroma koji nastaju kao posledica disbalansa i neravnoteže u zahtevima srca za oksigenisanom krvlju, odnosno neravnoteže između snabdevanja i potrebe. Iako sama ishemija obuhvata i smanjenje nutritivnih činilaca uz neadekvatno uklanjanje štetnih produkata metabolizma, kritični faktor predstavlja nedostatak kiseonika.

U preko 90% slučajeva smanjenog koronarnog protoka uzrok leži u postojanju aterosklerotskog plaka i u fiksnom suženju subepikardijalnih koronarnih arterija, interluminalnoj trombozi, rupturi aterosklerotske ploče, vazospazmu i agregaciji trombocita. Sam aterosklerotski proces prouzrokuje ograničeno nagomilavanje masnog i fibroznog tkiva u zidu koronarnih arterija što progresivno sužava lumen krvnog suda. Sa daljom redukcijom lumena dolazi do porasta otpora protoku krvi do postepenog slabljenja protoka krvi kroz srčani mišić. Sa daljim napredovanjem bolesti sužavanje lumena je praćeno vaskularnim promenama koje smanjuju vazodilatatorske sposobnosti krvnih sudova. Zbog narušenog odnosa između snabdevanja srčanog mišića kiseonikom i potrebe sa njim dolazi do ugrožavanja funkcije miokarda. I pored progresivnog suženja lumena koronarnih arterija kliničke manifestacije se javljaju tek kada dodje do njegovog značajnog suženja. Sama klinički nemanifestna faza može trajati godinama i čak dve ili tri decenije.

Smatra se da klinički značajne promene ishemije miokarda nastaju kada dođe do sužavanja 75% lumena koronarne arterije. Sam završni korak u patološkom procesu može biti:

- progresija sužavanja lumena krvnog suda usled daljeg napredovanja aterosklerotskog procesa i porasta aterosklerotskog plaka

- hemoragija u ateromatoznu ploču

- formiranje tromba započeto agregacijom trombocita

- embolizacija delom aterosklerotskog plaka ili formiranog tromba

- spazam koronarne arterije.

IBS podrazumeva akutni i hronični oblik: hronični oblik ishemijske bolesti srca je stabilna koronarna bolest srca (SKBS) odnosno stabilna angina pektoris (SAP) dok je akutni oblik akutni koronarni sindrom (AKS) koji se dalje prema elektokardiografskim karakteristikama deli na AKS sa elevacijom ST segmenta i na AKS bez elevacije ST segmenta.

Stabilna koronarna bolest srca (SKBS) ili stabilna angina pektoris (SAP) predstavlja oblik koronarne bolesti koja je poznata od ranije ili na koju se sumnja. Samo stanje obuhvata nekoliko grupa pacijenata:

1) pacijenti koji od ranije imaju stabilnu anginu pektoris (SAP) ili druge simptome koji se odnose na KBS;

2) Pacijenti sa od ranije poznatom obstruktivnom ili neobstruktivnom KBS a koji su prethodno u određenom vremenskom periodu imali simptome; pacijenti koji su lečenjem postali asimptomatični i koji prema stepenu svojih tegoba i simptoma ne spadaju u AKS

3) Pacijenti koji se prvi put javljaju sa simptomima koji ukazuju na postojanje KBS, ali je od ranije već procenjeno da imaju hroničnu stabilnu koronarnu bolest (npr. uzimanjem anamnestičkih podataka se otkriva da su se slični problemi javljali i ranije, u prethodnih nekoliko meseci).

Shodno ovome, SKBS opisuje i definiše različite razvojne faze KBS, osim one situacije u kojima u samoj kliničkoj prezentaciji koronarne bolesti dominira tromboza ili akutna okluzija koronarnih arterija što predstavlja akutni koronarni sindrom (AKS).

Ipak pacijenti koji imaju prvu ili ponovnu manifestaciju angine pektoris mogu biti svrstani u grupu pacijenta koji imaju AKS niskog rizika prema aktuelnim vodičima (bez recidiva

bola u grudima, bez znakova kardiogenog popuštanja, bez abnormalnog nalaza EKG-a u miru i bez porasta markera nekroze miokarda) i stoga nisu kandidati za brzu intervenciju i oni takođe trebaju da budu tretirani prema algoritmima kojim se tretiraju bolesnici sa SAP.

SAP često karakterišu epizode nesklada između potrebe i snadbevanja srčanog mišića u vezi sa ishemijom i hipoksijom koje se uglavnom izazivaju fizičkom aktivnošću, emocionalnim i drugim stresnim situacijama i mogu se reprodukovati ali postoje i epizode koje se javljaju spontano. Takve epizode u odnosu ishemija/hipoksija se uobičajeno povezuju sa prolaznim diskomforom u grudima i nastankom entiteta koji se naziva angina pektoris (AP) (54,55).

## **1.7 DEFINICIJA I PODELA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA**

Za razliku od SAP akutni koronarni sindrom (AKS) je manifestacija aterosklerotskog procesa kojem obično prethodi akutna tromboza koronarne arterije izazvana rupturom ili erozijom aterosklerotskog plaka i sa pratećom vazokonstrikcijom ili bez nje i koja uzrokuje iznenadno i kritično smanjenje krvnog protoka. U infarktu kod kojeg postoji elektrokardiografski (EKG) dokazana elevacija ST segmenta (STEMI) sam tromb koji okludira koronarnu arteriju je bogat fibrinom i najčešće potpuno okluzivan dok je kod akutnog infarkta kod koga u EKG nalazu ne postoji elevacija ST segmenta (NSTEMI) sam tromb uglavnom trombocitni i delimično ili intermitetno okluzivan. Kako tromb dalje raste, delovi tromba se otkidaju i mogu doći do dalje koronarne mikrocirkulacije. Tako mogu nastati i male zone miokardne nekroze što za posledicu ima porast kardiospecifičnih enzima (56).

Različite prezentacije akutnog koronarnog sindroma (AKS) dele isti patofiziološki supstrat. Glavni simptom koji inicira dijagnozu je bol u grudima, ali se klasifikacija bolesnika bazira na elektrokardiogramu (EKG). U skladu s tim postoje dve kategorije bolesnika:

1. Bolesnici sa tipičnim akutnim bolom u grudima i perzistentnom (> 20 minuta) elevacijom ST segmenta. Ovo se naziva akutni koronarni sindrom sa ST elevacijom (STE-AKS). Većina ovih bolesnika će na kraju da razvije infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI).

2. Bolesnici sa akutnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST segmenta (NSTE-AKS). Oni imaju depresiju ST segmenta ili inverziju T talasa, aplatirane T talase, ili nemaju EKG promene pri prvoj prezentaciji (57).

Blagovremeno postavljena dijagnoza i lečenje savremenim metodama su u velikoj meri poboljšali prognozu lečenja pacijenata sa AKS.

## **1.8 AKUTNI KORONARNI SINDROM BEZ S-T ELEVACIJE**

Kod određenog broja pacijenata sa AKS razvija se klinička slika nestabilne angine pectoris (NAP) kao i infarkta miokarda bez S-T elevacije (NSTEMI). Patogeneza ova dva klinička entiteta je ista ali se razlikuju u stepenu nastalog oštećenja samog miokarda ishemijom. Kod pacijenata koji imaju NSTEMI stepen ishemije je veći i takođe progredira do nekroze koja je ipak značajno manja nego kod pacijenata koji imaju AMI sa ST elevacijom. Ipak iako je stepen oštećenja u odnosu na transmuralni IM (STEMI) manji, dugogodišnji mortalitet ovih pacijenata je veći (58). Jedan od razloga za ovo je dalja evolucija bolesti jer se u osnovi i ovog oblika akutnog koronarnog sindroma nalazi nestabilan aterosklerotski plak. Poznato je da oko 5-10% pacijenata sa NSTEMI unutar 30 dana razvije transmuralni IM ili smrtni ishod unutar 30 dana i prognoza je značajno lošija za pacijente koji imaju depresiju ST segmenta na EKG jer su to obično pacijenti koji od ranije imaju neko oštećenje miokarda ili višesudovnu koronarnu bolest (59).

Obzirom da i ovaj oblik bolesti predstavlja visoko-rizično stanje svi ovi pacijenti zahtevaju hitan prijem u koronarne jedinice radi intenzivnog monitoringa i stabilizacije opšteg stanja.

Prema Braunwald-u u razvoju ovog oblika AKS-a može učestvovati pet patofizioloških mehanizama, pojedinačno ili u kombinaciji što dalje determiniše kliničku sliku: 1) ruptura ili erozija plaka sa stvaranjem neokluzivnog tromba (što predstavlja najčešći uzrok); 2) dinamička opstrukcija (npr. koronarni spazam ili konstrikcija sitnih koronarnih krvnih sudova); 3) progresivna mehanička opstrukcija; 4) inflamacija; 5) sekundarno uzrokovana angina pectoris vezana za povećanu miokardnu potrošnju (60). Ponekad uzrok akutnog koronarnog sindroma može biti neaterosklerotskog porekla a ponekad uzrok ne može biti prepoznat.

### 1.8.1 Dijagnoza akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije

U grupu ovih pacijenta spadaju oni sa bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST segmenta. Ovi pacijenti imaju relativno trajnu ili prolaznu depresiju ST segmenta ili inverziju T talasa, pseudonormalizaciju T-talasa ili nemaju EKG promene na inicijalnom pregledu. Inicijalna radna dijagnoza NSTEMI-AKS bazira se na određivanju nivoa troponina i dalje se kao što je već rečeno kvalifikuje kao infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i nestabilna angina pectoris NAP (60).

Dijagnoza NSTEMI-AKS nikada ne bi trebalo da bude postavljena samo na osnovu srčanih biomarkera, čije bi povišene vrednosti trebalo da budu razmatrane u kontekstu kliničkog nalaza. Ukoliko je prva vrednost troponina normalna, potrebno je ponoviti analizu za 6–9 h. U NSTEMI-AKS mala povećanja troponina mogu se registrovati unutar 48–72 h. Uvođenjem visokosenzitivnog troponina (hsTn), omogućeno je rano postavljanje dijagnoze i identifikacija osoba sa povećanim rizikom, primenom protokola za brzo isključivanje AKS (3 h). Kopeptin je novi biomarker koji bi u kombinaciji sa troponinom još više povećao senzitivnost i specifičnost kod bolesnika s ranom prezentacijom (61).

### 1.8.2 Fizikalni nalaz

Prilikom dijagnostikovanja ovog oblika AKS težina simptoma se stepenuje prema Kanadskom kardiološkom društvu (CCS) u četiri kategorije. Dijagnozu je teže postaviti kod pacijenata koji ne daju podatke o prethodnim kardiovaskularnim oboljenjima, kod mlađih osoba, dijabetičara kao i kada bol ima kliničku sliku pleuralnog bola, poremećaja varenja, epigastričnog bola ili pojačane dispnee. Naročito teška grupa za dijagnostikovanje su stariji bolesnici (stariji od 65 godina) kod kojih klinička slika više odgovara dispneji nego tipičnom anginoznom bolu kao i kod mlađih osoba i pacijenata sa hroničnom bubrežnom slabošću i demencijom (62).

Fizikalni pregled nam obično pomaže da se isključe drugi, nekardiološki uzroci bola u grudima (disekcija aorte, pneumonija, pneumotoraks...). Znaci hemodinamske nestabilnosti

ukazuju na lošu funkciju leve komore i imaju loš prognostički tok. Kod pacijenata sa NSTEMI kardiogeni šok može da se razvije u 5% slučajeva i sa veoma visokim mortalitetom (63).

### 1.8.3 EKG nalaz

Rani 12-kanalni EKG je najvažniji za donošenje dijagnoze i davanje prognostičkih informacija. Normalan EKG u bolu ne isključuje postojanje AKS. Kod pacijenata sa NSTEMI se često vidi nishodna ST depresija, uz nazubljene, aplatirane i negativne T-talase. Prisustvo Q-talasa obično govori o preležanom infarktu mada može biti i samo tranzitorni znak ishemije. Široko rasprostranjena ST-depresija i inverzija T-talasa na prednjem zidu je obično udružena sa teškom koronarnom bolešću i lošijim ishodom (64).



*Slika 7. Akutni IM bez ST elevacije (NSTEMI)*

Svaki EKG daje samo kratak pregled dinamičkog procesa, te je radi adekvatnog dijagnostikovanja neophodan kontinuirani EKG monitoring u 12 odvoda. Prema najnovijim preporukama za NSTEMI EKG treba snimiti u 10 minuta od prvog medicinskog kontakta. EKG nema samo dijagnostički već ima i prognostički značaj. ST depresija  $>0,1\text{mV}$  je povezana sa 11% smrtnih ishoda i IM unutar godinu dana, a ST depresija  $>0,2\text{mV}$  za šest puta povećava rizik od smrtnog ishoda (60).

#### 1.8.4 Kardiospecifični biomarkeri

Kod svih pacijenata sa sumnjom na NSTE-AKS CK-MB i troponin treba uraditi najmanje dva puta sa razmakom od 6 i 12 časova ukoliko je rezultat negativan. Kod ovih pacijenata registruje se malo povišenje troponina koje se može izmeriti samo u prvih 48-72h. U NSTE-AKS mala ili umerena povišenja troponina nose najveći rizik. Pozitivan nalaz troponina je povezan sa povećanim rizikom od infarkta ili smrtnog ishoda što su vrednosti veće, to ukazuje na veći rizik. Dodatni značaj ovom nalazu je taj što se pozitivne vrednosti troponina nalaze kod bolesnika koji će imati korist od adekvatno primenjene terapije (65). Veoma je važno korelisati EKG nalaze sa laboratorijskim nalazima i kliničkom slikom jer slična kardiološka ali i nekardiološka oboljenja mogu imati slične tegobe kao i NSTEMI (60).

#### 1.8.5 Procena rizika

Za pacijente kod kojih je prisutan NSTE-AKS važno je definisati grupu onih bolesnika koji imaju najveći rizik od IM ili smrtnog ishoda, kao i one pacijente koji generalno zahtevaju i mogu imati korist od rane intervencije. Pacijenti već imaju određen stepen rizika ako imaju pretdno pozitivnu anamnezu za koronarnu bolest, srčanu insuficijenciju ili hipertenziju, ili ako su već na terapiji aspirinom (62).

Dva najvažnija faktora visokog rizika predstavljaju depresija ST segmenta na aktuelnom EKG-u i povišene vrednosti troponina. Uz to, u dodatne faktore rizika spadaju i starosna dob, pojava bola u miru, hemodinamska nestabilnost i pojava malignih aritmija. U umeren rizik spadaju pacijenti koji kao simptom imaju anginu nakon ranijeg skorašnjeg IM (unutar dva meseca), dijabetičari, pacijenti sa već dokazanom koronarnom bolešću, kao i pacijenti koji su ranije imali hiruršku evaskularizaciju miokada. U grupu pacijenata sa niskim rizikom spadaju oni koji imaju normalan EKG i negativan troponin kao i mlađi pacijenti koji nemaju bol u miru (59).

Radi procene rizika od nepovoljnog ishoda kao i utvrđivanja najpovoljnijeg momenta za koronarografiju danas je uspostavljeno nekoliko rizik skorova baziranih na kliničkim, EKG i laboratorijskim parametrima. Za pacijente sa AKS bez ST elevacije se najčešće koriste TIMI i GRACE skor rizika.

TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) je jedan od najčešće korišćenih skorova pokazan u TIMI 11B studiji (66). U ovom skoruu se za svaki od sledećih pokazatelja dobija po jedan poen:

- pacijenti stariji od 65 godina
- pacijenti sa tri ili više faktora rizika za nastanak koronarne bolesti: hipertenzija, hiperholesterolemija, dijabetes, pušenje, porodična predispozicija
- uzimanje acetilsalicilne kiseline poslednjih sedam dana
- poznata koronarna bolest (stenoza veća od 50%)
- dva i više anginonh napada u prethodnih 24h
- povišene vrednosti troponina
- depresija ST segmenta

Rizik za pojavu neželjenih koronarnih događaja za narednih 14 dana se računa sabiranjem poena te se prema tome pacijenti stratifikuju:

- 0-2 poena - nizak rizik (5-8%)
- 3-4 poena - srednji rizik (13-20%)
- 5-7 poena - visok rizik (26-41%)

Dok se TIMI skorom procenjuje kratkotrajni rizik (intrahospitalni i do 6 nedelja od nastanka AKS), GRACE skorom se može odrediti i intrahospitalni kao i mortalitetet nakon 6 meseci i implementira se pri prijemu u bolnicu kao i prilikom otpusta. Prilikom prijema u bolnicu GRACE skor se bazira na sledećim parametrima: godine starosti, sistolni krvni pritisak i frekvenca, serumski kreatinin, Killip klasa, registrovani srčani zastoje, promene u EKG-u u vidu depresije kao i porastu kardiospecifičnih enzima. Pri optustu pacijenta ovaj skor se bazira na godinama starosti, sistolnom krvnom pritisku i frekvenci, serumskom kreatininu, registrovanoj srčanoj insuficijenciji, intrahospitalnoj perkutanoj koronarnoj ntervnciji (PCI), intrahospitalnom aortokoronarnom bypass-u, prehodnom IM kao i ST depresiji i porastu kadiospecifičnih enzima (67).

Prema preporukama European society of cardiology (ESC) za procenu udaljenog mortaliteta i IM se koriste sledeći pokazatelji: klinički (starost, srčana frekvenca, krvni pritisak, Killip klasa, dijabetes, prethodni IM), EKG nalaz (depresija ST segmenta), laboratorijski markeri



(troponini, parametri bubrežne funkcije, BNP/NT- pro BNP, hsCRP) i dijagnostički pokazatelji (niska EF, bolest glavnog stabla, trosudovna bolest), kao i rezultati rizik skorova (60).

### **1.8.6 Lečenje akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije**

Prema proceni rizika kod pacijenata sa NSTEMI se razlikuju tri tipa lečenja:

#### **1. Konzervativni pristup**

U slučaju odluke za konzervativnim tretmanom pacijenti se primaju u koronarnu jedinicu radi opservacije i primene adekvatnog medikamentoznog tretmana. U ovu grupu spadaju pacijenti koji nakon inicijalnog bola zbog kojeg su se javili nemaju ponavljani bol, znake srčane insuficijencije kao ni promene u ponovljenom EKG-u ili porast vrednosti troponina u 6-12 h po prijemu u bolnicu. Ovim pacijentima bi pre otpusta trebao biti urađen test opterećenja, radi procene ishemije i odluke daljem tretmanu (62).

#### **2. Urgentan invazivni pristup**

Kod pacijenata za koje se smatra da će razviti veliku miokardnu nekrozu ili su u visokom riziku od rapidne okluzije koronarnih arterija treba sprovesti invazivan pristup unutar dva sata od prijema. U ovu grupu spadaju pacijenti sa ponavljanim anginoznim tegobama uprkos primenjenoj terapiji, ST depresijom  $\geq 2$ mV ili duboko negativnim T-talasima, znacima srčanog popuštanja, hemodinamskom nestabilnošću i malignim poremećajima srčanog ritma (60,62).

#### **3. Rani invazivan pristup**

Ovaj pristup treba sprovesti kod umereno do visoko-rizičnih pacijenata unutar 72h od prijema. To su pacijenti koji se karakterišu povišenim troponinom, dinamičnim promenama ST segmenta i T-talasa, dijabetesom, smanjenom funkcijom bubrega, redukovanom EF (manje od

40%), ranom postinfarktnom anginom, PCI procedurom unutar poslednjih 6 meseci, prethodnim CABG ili umerenim do visokim GRACE rizik skorom (60).

### Inicijalni medikamentozni tretman

Opimalna inicijalna medikamentozna terapija je ista za pacijente sa svim oblicima AKS. Ona obuhvata primenu nitroglicerina, kiseonika i analgetika. Primena opioidnih analgetika (npr morfijum-sulfat) rezervisana je samo za pacijente sa perzistirajućim anginoznim tegobama uprkos terapiji beta-blokatorima i nitratima. Nadoknada kiseonika može biti korisna naročito ako postoje znaci srčane insuficijencije tako da ciljana saturacija kiseonikom bude veća od 90%.

Lek	Mehanizam dejstva	Doza
<b>Aspirin</b>	Inhibitor ciklooksigenaze 1	325 mg sažvakati, a zatim 75–162 mg dnevno
<b>ADP inhibitori</b> Klopidogrel Tiklopidin	Blokatori ADP receptora	Klopidogrel 300mg per os, inicijalna doza pre koronarografije a zatim 75 mg dnevno
<b>Inhibitori GP IIb/IIIa receptora:</b> Abciximab Eptifibatide Tirofiban	Inhibitori interakcije fibrinogena sa GP IIb/IIIa receptorima	Primer: Eptifibatid: 180 mg/kg a zatim kontinuiranu infuziju IV od 2ug/kg/min (do 72 h); ↓ infuziju do 1µg/kg/min ako je Ct >2
<b>UFH</b>	Vezuje se za antitrombin III i povećava njegovu aktivnost	60 IJ/kg bolus, a zatim 12 IJ/kg/h do doze da se aPTT održava veće za 1,5-2,5
<b>LMWH</b> Enoksaparin	Inhibitor faktora Xa	1 mg/kg svakog dana na 12h SC, sa CtCl >30ml/min
<b>Beta-blokatori kardioselektivni</b>	Povoljno deluju na srčani rad, smanjuju miokardnu potrošnju kiseonika (↓Fr, ↓TA, ↓kontraktilnost)	Primer: metoprolol 5 mg IV na 5 min x 3 doze, a zatim 50 mg PO BID, prva doza 15–20 min nakon poslednje IV doze
<b>Nitrati</b>	Povoljno deluju na srčani rad (↓ preload tako što dovode do venodilatacije)	0,04mg SL na 5 min x 3 doze. Ako bol perzistira 5–100 mg/min IV
<b>Morfin sulfat</b>	Venodilatacijom smanjuje preload; opioidni analgetik	2–4mg IV na 5–15 min (dnevna doza ne treba da prelazi 25 mg)

Slika 8. Medikamentozna terapija u NSTE-AKS (67)

U daljoj terapiji neophodna je primena: antitrombotične i antikoagulantne terapije, terapije za redukciju ishemijske kao i terapije za korekciju hemodinamskih parametara (68, 71).

## Koronarna angiografija i revaskularizacija

Kod pacijenata sa AKS bez elevacije ST segmenta se ne preporučuje fibrinolitička terapija (tromboliza) jer prema aktuelnim studijama nosi veći mortalitet od placebo grupe (15,2%: 13,8%) (69).

Invazivna koronarna angiografija je indikovana prema prethodno navedenoj stratifikaciji pacijenata prema faktorima rizika. Ukoliko se koronarna stenoza prikazuje na angiografiji izbor revaskularizacione procedure je isti kao kod pacijenata koji imaju SAP (62).

Kod 20-25% pacijenata koronarografski nalaz će pokazati postojanje veoma značajnih lezuka kao npr. bolest glavnog stabla, tešku proksimalnu bolest leve descedentne arterije, trosudovnu bolest ili postojanje aneurizme leve komore kada se mora razmatrati i hirurška revaskularizacija koju ukoliko je moguće treba odložiti do stabilizacije opšteg stanja obzirom da je u ovoj fazi bolesti povišen rizik od komplikacija (70).

U 1/5 slučajeva koronarni angiogram kod pacijenata sa NSTEME-AKS će biti normalan, ili će biti samo minorne promene na koronarnim arterijama a 1/4 pacijenata koji su obično dijabetičari će imati veoma opsežan nalaz i ti pacijenti su pre za hiruršku revaskularizaciju nego interventnu koronarnu proceduru (62, 70).

### **1.9 AKUTNI KORONARNI SINDROM SA S-T ELEVACIJOM**

Bolesnici sa tipičnim akutnim bolom u grudima i perzistentnom (> 20 minuta) elevacijom ST segmenta se svrstavaju u grupu akutnog koronarnog sindroma sa ST elevacijom (STE-AKS). Većina ovih bolesnika će na kraju da razvije akutni infarkt miokarda (AIM) sa ST elevacijom (STEMI) tako da se ovaj oblik AKS praktično izjednačava sa NSTEMI.

AIM je klinički oblik koronarne bolesti koji nastaje pri okluziji koronarne arterije, pa ireverzibilna ishemije koja tada nastaje progredira do nekroze srčanog mišića. Zbog toga što kod AIM postoji trajno oštećenje i uz anatomske i funkcionalne gubitke tkiva miokarda ovaj oblik se razlikuje od stabilne i nestabilne angine pectoris (62).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše postojanje infarkta miokarda ukoliko su kod pacijenta prisutna bar dva od tri sledeća kriterijuma: postojanje tipičnih stenokardijalnih bolova, porast koncentracije kreatinin kinaze-MB i troponina u serumu i postojanje tipičnih EKG promena, uključujući i nastanak patološkog Q zupca. Uz ove kliničke, elektrokardiografske i biohemijske karakteristike, dijagnoza se takođe može postaviti raznim invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim procedurama (72).

Veličina nekroze u direktnoj je korelaciji sa funkcijom leve komore i prognozom. Veći infarkt dovodi do većeg smanjenja srčane funkcije i lošije prognoze. Pri nekrozi ispod 10% ukupne mase miokarda leve komore slika infarkta je lakša, uz ređe komplikacije i uglavnom dobru prognozu. U slučaju okluzije arterije od koje zavisi cirkulacija za veliki deo miokarda, razvija se velika nekroza. Nekrotični deo miokarda gubi svoju funkciju te se javljaju znaci srčane slabosti. U ovom slučaju klinička slika je teža i dramatičnija a mortalitet u akutnoj fazi je veliki. Na veličinu nekroze a samim tim i dalji klinički tok mogu uticati još neki faktori: postojanje kolateralnog krvotoka, prethodni infarkt srčanog mišića kao i spontana liza tromba, koja se ponekad viđa kod jednog broja bolesnika (71).

Kod akutnog infarkta miokarda se dešavaju patofiziološko-morfološki događaji koji se nazivaju remodelovanje leve komore i dovode do menjanja njenog oblika. Nakon infarkta dolazi najpre do oštećenja dijastolne funkcije leve komore što povećava pritisak punjenja a nakon toga i do oštećenje sistolne funkcije u obliku smanjenja udarnog volumena i istisne frakcije. Tako dolazi do pada pritiska u aorti i smanjenja perfuzionog pritiska u koronarnom krvotoku, što opet na svoj način pogoršava regionalnu ishemiju (71).

### **1.9.1 Klinička slika**

Osnovni simptom koji pacijenta sa ovim stanjem dovodi lekaru je bol. Anginozni bol kod akutnog infarkta miokarda je sličan bolu koji pacijenti i ranije osele u stabilnoj angini pectoris ali je za razliku od njega izuzetno jak i traje nekoliko sati. U skali od 1-10 mnogi ga ocenjuju sa 10, traje duže od ½ sata, nekada i nekoliko sati. Lokalizacija bola je iza centralnog dela grudne kosti i/ili epigastrijuma i kod 1/3 bolesnika širi se prema ramenima, a ređe prema abdomenu (nikada

ispod umbilikusa), prema leđima, vilici i vratu (43). Atipična lokalizacija bola često može navesti lekara na pogrešan korak te pacijenta uputiti lekaru druge specijalnosti (npr. gastroenterologu ili abdominalnom hirurгу). Ponekad se uz to javljaju i prateći simptomi u vidu znojenja, izrazite malaksalosti, muke, povraćanja, omaglice, gušenja i uznemirenosti. Kod 50% bolesnika bol započinje u toku fizičkog napora ili emocionalnog stresa. Akutni infarkt miokarda ima svoj cirkadijalni ritam, te se najčešće javlja u jutarnjim časovima, između 6 i 12h. (43).

Etiologija bola kod pacijenata sa akutnim IM je najverovatnije nadražaj nervnih završetaka u ishemičnom ili lezijom zahvaćenom, ali još nenekrotičnom miokardu. Kod STEMI, bol je verovatno izazvan stimulacijom nervnih vlakana u ishemičnoj zoni i često prestaje naglo i potpuno kada se uspostavi protok kroz arteriju odgovornu za infarkt (73).

Iako je bol najčešća tegoba, ne mora uvek biti prisutan. Učestalost infarkta pri kojima se bol ne javlja veća je kod žena, kod bolesnika sa dijabetesom, a povećava se u podmakloj životnoj dobi. Procenat populacije kod kojih se infarkt miokarda javlja bez bolova je 15-20%. Kod starijih ljudi, infarkt miokarda može imati kliničku sliku plućnog edema i dispnoe. U određenom broju slučajeva se uz bolove opisuju pojave kao što su nagli gubitak svesti, stanje mentalne smetenosti, teške slabosti, pojava aritmija ili pad arterijskog krvnog pritiska (43).

Širok je spektar diferencijalno-dijagnostičkih stanja i oboljenja koji mogu dovesti do sličnih tegoba. Tu spadaju različiti uzroci grudnog bola kao što su perikarditis, aortna stenoza, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija. Pored toga veoma znaajni mogu biti i vaskularni uzroci tipa disekcije aorte i plućne embolije. Plućni uzroci grudnog bola mogu biti pleuritis, pneumonija, traheobronhitis, pneumotoraks, tumori pluća, medijastinitis, a gastrointestinalni: gastroduodenalni refluks, spazam ezofagusa, Malori-Vajsov sindrom, ulkusna bolest, bolest žučne kese i žučnih puteva, te pankreatitis. Mišićno-koštani uzroci grudnog bola su različite cervikalne diskopatije, artritis ramena i kičmenog stuba, grčevi interkostalnih mišića, sindrom skalenususa, burzitis... Obaveza svakog kliničara je da sva ova navedena stanja razmotri u diferencijalnoj dijagnozi pri postavljanju dijagnoze akutnog infarkta miokarda (43).

Sam anginozni bol je veoma važan početni dijagnostički kriterijum. Radna dijagnoza STEMI infarkta se može postaviti inicijalno ako se bazira na podatku da bol traje duže od 20 minuta i da ne prolazi na nitroglicerinu uz elektrokardografske znake (73).

Objektivni nalaz pacijenta sa akutnim infarktom miokarda nije tipičan. Kod bolesnika sa akutnim srčanim udarom nalazi se anginozni status u kojem je bolesnik izrazito bled, uznemiren, obliven hladnim znojem. U ranim fazama infarkta mnogi bolesnici imaju normalnu frekvencu srca i normalan krvni pritisak. Ipak simptomatologija se ponekad razlikuje u odnosu na lokalizaciju infarkta. Četvrtina bolesnika s prednjim infarktom u toku prvog sata od nastanka infarkta, ima manifestacije hiperaktivnosti simpatičkog nervnog sistema (tahikardija ili hipertenzija) dok polovina bolesnika s donjim, odnosno inferiornim infarktom pokazuje znake parasimpatičke hiperaktivnosti (bradikardija i/ili hipotenzija). Kod, oko četvrtine bolesnika, s infarktom prednjeg zida, prvih nekoliko dana bolesti pojavljuje se abnormalno sistolno pulsiranje u periapikalnoj regiji koje je uzrokovano diskinetičnim izbočenjima. Uz to mogu biti prisutni i drugi fizikalni znaci ventrikularne disfunkcije, koji uključuju redom prema učestalosti: treći srčani ton (S3) i četvrti srčani ton (S4), i stišavanje srčanih tonova i, ređe, paradoksalno cepanje drugog srčanog tona. U prvoj nedelji nakon pojave akutnog infarkta miokarda može se primetiti povišenje telesne temperature do 38°C. (43)

Fizikalni znaci koji se javljaju usled razvoja komplikacija akutnog infarkta miokarda su sledeći:

- Znaci oslabljene funkcije levog srca: oslabljeni srčani tonovi, posebno I ton na vrhu, protodijastolni galop, vlažni šušnjevi nad plućima, edem pluća, kardiogeni šok
- Znaci oslabljene funkcije desnog srca u infarktu desne komore: nabrekle vene vrata, otok jetre, otoci na nogama
- Sistolni šum mitralne regurgitacije zbog disfunkcije papilarnog mišića
- Perikardno trenje zbog epistenokardičnog perikarditisa
- Sinkopa (zbog vagusnog nadražaja, AV bloka ili zbog ventrikularnih poremećaja ritma).

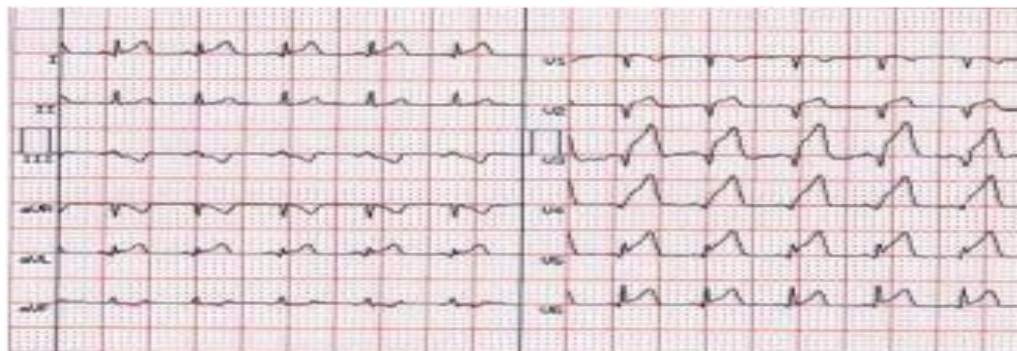
### Elektrokardiogram

Elektrokardiografske promene su drugi važan kriterijum za postavljane dijagnoze STEMI. Veoma je važno slikati EKG unutar 10 minuta od prvog kontakta sa pacijentom jer nalaz promena u ST segmentu određuje dalji terapijski postupak. Elektrokardiografske promene u ST eleviranom infarktu miokarda odlikuju se specifičnim promenama ST segmenta i T talasa.

Pojava ST elevacije veće od 0,2mV u V1-V3 i/ili veće od 0,1mV u drugim odvodima, u prisustvu kliničkih simptoma dovoljna je za postavljanje dijagnoze STEMI. Istovremeno sa ST elevacijom (Pardeov talas), registuje se ST depresija u odvodima koji slikaju suprotan zid komore (znak slike u ogledalu). Posle nekoliko sati ili dana dolazi do postepenog spuštanja ST segmenta u izoelektričnu liniju, te formiranja Q zubca i negativnog T talasa (73).

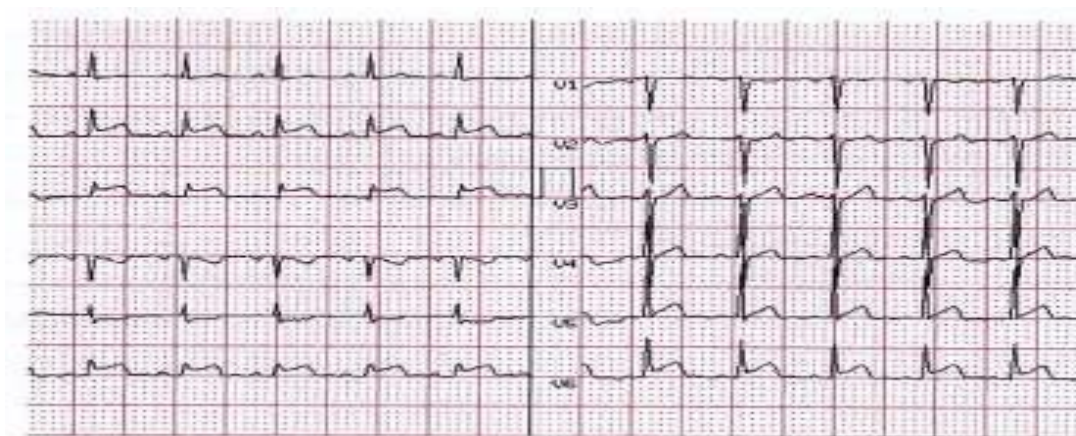
Studije su potvrdile da postoji korelacija između EKG promena i lokalizacije okluzije koronarnog krvnog suda koji uzrokuje miokardnu nekrozu. Promene u EKG-u koje upućuju na infarkt prednjeg zida u oko 90% slučajeva ukazuju na opstrukciju prednje descendentne arterije (RIA). Promene u EKG-u u smislu razvoja infarkta miokarda donjeg zida u oko 75% slučajeva odgovarale su opstrukciji desne koronarne arterije (ACD), a u oko 60% slučajeva okluziji cirkumfleksne arterije. Promene u EKG-u koje su ukazivale na razvoj infarkta posteriornog i lateralnog zida bile su povezane sa okluzijom cirkumfleksne arterije (RCX) (43).

Anteriorni/anterolateralni infarkt - tipičan nalaz širokog anteriornog/anterolateralnog infarkta miokarda su signifikantna elevacija ST segmenta u odvodima V2-V6, D1 i AVL i/ili značajan patološki Q zubac u njima. Najčešći nalaz na koronarnm angiogramu kod ovih pacijenata je okluzija proksimalnog dela prednje descendentne arterije (RIA).



*Slika 9. Akutni ST elevirani infarkt miokarda anterolateralne lokalizacije*

Inferiorni infarkt- EKG znak razvoja akutnog infarkta inferiornog zida uz suspektu okluziju desne koronarne arterije jeste značajna ST elevacija u odvodima D2, D3, AVF i depresija ST segmenta u kontralateralnim odvodima. Kada imamo pacijenta sa infarktom donjeg zida neophodno je rutinski snimiti desne odvođe, jer se kod jedne trećine bolesnika nalazi i infarkt miokarda desne komore. Kriterijum za elektrokardiografski nalaz infarkta desne komore je elevacija ST segmenta veća od 1mm u V4 odvodu, odnosno Erhardov znak.



*Slika 10. Akutni ST elevirani infarkt miokarda inferiorne lokalizacije*

Patološki R zubac u odvodima V1 i V2 znak je infarkta miokarda posteriorne lokalizacije, koji se inače veoma retko registruje.

#### Laboratorijska ispitivanja i kardiospecifični biomarkeri

Kardiospecifični enzimi su treći važan kriterijum za dijagnostikovanje STEMI. Ovi enzimi se u akutnom infarktu miokarda otpuštaju u krv u velikim količinama iz nekrotičnog srčanog mišića i mogu se otkriti u perifernoj krvi čak prvih sati nakon nastanka infarkta. Brzina oslobađanja pojedinih specifičnih enzima u infarktu miokarda je različita, tako da je vreme njihovog otkrivanja od dijagnostičkog značaja (79).

Kreatin fosfokinaza (CK) i njen izoenzim CK-MB rastu unutar 8 do 24 sata i obično se vraćaju u normalu za 48 do 72 sata, sa izuzetkom većih infarkta kada su vrednosti povišene i 7 do 14 dana. Maksimalna vrednost enzima CK registruje se otprilike oko 24 sata od početka infarkta. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti kod bolesnika sa oboljenjem mišića, dijabetesom, traumom skeletnih mišića, posle plućne embolije, intramuskularne injekcije, intoksikacijom alkoholom. Treba naomenuti da kod bolesnika koji su imali uspešnu urgentnu reperfuziju (fibrinolizu ili PCI) maksimalni pik vrednosti CK-MB nastaje ranije. (43).



Mioglobin je protein niske molekularne težine, oslobađa se u cirkulaciju iz oštećenih miokardnih ćelija već u prvih 1-3h i ima veoma veliku senzitivnost, čak do 89%. Klinički značaj određivanja mioglobina je ograničen kratkim periodom njegove povišene aktivnosti. Raste 2-4 sata od početka bolova, a njegova vrednost se normalizuje nakon 6-10 sati. Takođe nije kardispecifičan jer se oslobađa i iz skeletnog mišića, ali njegovo određivanje u hitnom prijemu može da pomogne u isključivanju postojanja infarkta (62).

U prvih 3-4 sata od početka bola kod 50% pacijenata povećavaju se vrednosti troponina u plazmi. Porast vrednosti može da traje i nekoliko dana. Kod bolesnika sa sumnjom na infarkt miokarda značajno je određivanje kardiospecifičnih troponina: troponin-T i troponin-I. U cirkulaciji se duže održava troponin-T i to 10-14 dana, dok se troponin I zadržava 7-10 dana. Bolesnici koji imaju uspešnu revaskularizaciju arterije koja prouzrokuje nekrozu, pokazuju brzo oslobađanje troponina T, što može biti koristan pokazatelj reperfuzije (80).

Ukupna količina kardiospecifičnih enzima je u korelaciji sa veličinom infarkta. Ravaskularizacija i reekspanzija lumena koronarne arterije u ranijim satima infarkta miokarda uzrokuje rano i brže postizanje pika enzimske koncentracije. Karakteristično povećanje koncentracije serumskih enzima događa se kod više od 95% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (43).

Ostale laboratorijske pretrage:

Serumski lipidi: Tokom prva 24-48 sata od prijema u bolnicu povišeni su i totalni holesterol i HDL holesterol. Vrednost lipida je bitna zbog ocene postojanja hiperlipidemije, kao faktora rizika za infarkt miokarda. C reaktivni protein (CRP): postoje klinički dokazi da postoji dobra korelacija između nivoa CRP-a u krvi i rizika od neželjenog vaskularnog događaja. Povišene vrednosti CRP-a predstavljaju dobar marker povećanog rizika za nastanak infarkta miokarda i njihovo održavanje i posle akutne faze nosi veliki rizik nepovoljnog ishoda, odnosno komplikacija. Određivanje CRP-a kao indeksa aterotromboze, međutim ima svoje limite prvenstveno imajući u vidu da je CRP nespecifičan marker inflamacije ili tkivnih oštećenja i može biti povišen kao odgovor na mnoge faktore (42).

Hematološke manifestacije : Oko 2 sata od početka bolova dolazi do povećanja leukocita (oko 15.000) I održavaju se 3-7 dana nakon nastanka AKS. Sedimentacija je obično u granicama normale prva dva dana I najveći pik dostiže 4.-5. dan i može se održavati povišenom i nekoliko nedelja. Tokom prvih nekoliko dana obično raste I hematokrit, ali bez nekog velikog prognostičkog značaja (67)

### **1.9.2 Komplikacije akutnog infarkta miokarda**

U akutnom infarktu miokarda opisane su brojne komplikacije koje se klasifikuju u rane i kasne. 1) rane komplikacije su: poremećaji srčanog ritma, popuštanje leve komore, kardiogeni šok, hipotenzija, perzistencija angine pektoris, ruptura slobodnog zida leve komore, ruptura papilarnog mišića, tromboembolije. 2) kasne komplikacije su: poremećaji srčanog ritma, angina pektoris, srčana insuficijencija, aneurizme komore, perikarditis (Dresslerov sindrom)..(78).

Značaj poremećaja srčanog ritma i provođenja u akutnom infarktu miokarda je velika. Čak 30-40% bolesnika umre u momentu nastanka oboljenja, najčešće od ventrikulane fibrilacije. Objašnjenje za čestu pojavu fatalnih aritmija u vezi je verovatno sa visokom koncentracijom kateholamina zbog nadražaja simpatičkog nervnog sistema. Kao rezultat povećanja simpatičkog tonusa javlja se I sinusna tahikardija. Uz to predstavlja i rezultat bola, straha, povišenja temperature ili slabosti miokarda. Perzistentna sinusna tahikardia povećava potrošnju kiseonika i loš je prognostički znak. Sa druge strane sinusna bradikardija udružena je često sa hipotenzijom i dovesti do pojave malignih poremećaja ritma. Fibrilacija pretkomora I izostanak doprinosa pretkomora u punjenju komora dovodi do smanjenog minutnog volumena i popuštanja miokarda. Fibrilacija komora je najmaligniji poremećaj ritma. Veoma je česta u prvim satima oboljenja. Ukoliko se javi u ranoj fazi akutnog infarkta miokarda nazivamo je primarnom, za razliku od one koja je povezana sa kardiogenim šokom koji nazivamo sekundarnom. Primarna fibrilacija komora znatno bolje reaguje na defibrilaciju od sekundarne (81).

Ruptura slobodnog zida leve komore predstavlja najdramatičniju komplikaciju koja veoma brzo dovodi do tamponade i smrtnog ishoda. Najčešće nastaje tokom prve nedelje bolesti i to češće kod bolesnika sa infarktom prednjeg zida. Ruptura interventrikularnog septuma se

obično javlja kod bolesnika sa velikim infarktima prednjeg zida i septuma. Ruptura papilarnog mišića je relativno retka komplikacija koja uzrokuje tešku mitralnu regurgitaciju. Najčešće je parcijalna dok je potpuna ruptura papilarnog mišića fatalna komplikacija (82).

Aneurizma leve komore je predstavlja vrećasto proširenje zida leve komore na mestu infarkta. U takvom izbočenju se često mogu formirati trombnne mase što uz poremećaje srčanog ritma može dati tromboembolijske komplikacije. Najčešća lokalizacija aneurizme je na prednjem zidu ili srčanom vrhu (83).

Kardiogeni šok tj. akutna srčana insuficijencija je najčešći uzrok smrti kod hospitalizovanih bolesnika lečenih od akutnog infarkta miokarda i najčešće nastaje usled masivnih infarkta miokarda leve komore. Ovo stanje zahteva medikamentnu (Dopamin, Dobutamin) i mehaničku podršku miokarda (intraaortne balon pumpe). Težina srčane insuficijencije se na osnovu fizikalnog pregleda bolesnika deli u 4 grupe (po Killip-u) : 1) Killip I - nema pukota nad plućnim poljima, 2) Killip II - polovina plućnih polja je prekrivena pukotima, 3) Killip III - plućni edem, 4) Killip IV - kardiogeni šok (84).

### **1.9.3 Terapija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom**

Prilikom razvoja ST eleviranog infarkta miokarda, primarni cilj, treba biti restauracija koronarnog protoka i reperfuzija srčanog tkiva u što ranijem vremenskom periodu. Prema važećim vodičima ( Evropski vodič za STEMI iz 2012. godine) akutni STEMI se leči primenom reperfuzione terapije (klasa I nivo dokaza A). Perkutana PCI je apsolutno u klasi I nivo dokaza A, a hemijska reperfuzija je u klasi I nivo dokaza A samo ukoliko nije moguće načiniti pPCI. Tromboliza pomoću fibrinolitika je manje uspešna u postizanju reperfuzije, ali je u mnogim zemljama, pa i našoj, prihvatljiv u prehospitalnoj fibrinolizi ili u centrima bez pPCI laboratorije (85).

Inicijalna farmakološka terapija obuhvata primenu analgezije i sedacije bolesnika uz što raniju hospitalizaciju u koronarnoj jedinici. Uz to se preporučuje i primena nitroglicerina sulingvalno, osim ako pacijent nije u stanju teškog kardiogenog šoka i ukoliko mu sistolni

pritisak nije niži od 90 mmHg. Nitroglicerina ima ulogu da smanji opterećenje srca (preload) a njegova primena je kontraindikovana kod infarkta desne komore, aortne stenozе, bradikardije, glaukoma i aktivnih intrakranijalnih hemoragija (87). Ipak ACC-AHA vodiči preporučuju upotrebu nitroglicerina kod NSTEMI pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda samo u slučaju rekurentnih ishemiја, visokog krvnog pritiska i pojave srčane insuficijencije (86). Oksigenacija se preporučuje kao rutinska terapiја kod svih bolesnika. Cilj je uspostavljanje saturacije krvi kiseonikom veće od 90%. Ovo je naročito važno u prvih 6 sati od nastanka infarkta i to kod pacijenata kod kojih je došlo do razvoja kongestivne srčane slabosti.

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) se preporučuje svim pacijentima sa ST eleviranim infarktom u dozi od 300 mg što je ranije moguće ukoliko nema kontraindikacija za njegovu primenu (krvareći peptički ulkus, alergijska preosetljivost, poremećaj koagulacije...) (86). Nove preporuke ukazuju i na primenu drugih doza antitrombocitnih lekova na upotrebu i druge antiagregacione terapiје iz grupe tienopiridina kao što je Clopidogrel iz grupe tienopiridina u bolus dozi od 300 mg (600 mg kod pripreme za pPCI), potom u dnevnoj dozi od 75 mg. Takođe Clopidogrel se preporučuje ukoliko postoji alergija na aspirin. Na raspolaganju postoje i drugi antiagregacioni lekovi, kao što su Prasugrel i Ticagrelor, dok u posebnim slučajevima mogu se primeniti i inhibitori glikoproteinskih receptora IIb/IIIa [88].

U ranoj fazi STEMI indikovana je primena beta blokatora koji ograničavaju veličinu infarkta, snižavaju arterijski pritisak, smanjuju miokardnu kontraktilnost, smanjuju pojavu fatalnih aritmija i bola [86]. Povoljan efekat ovi lekovi postižu smanjenjem potrebe srčanog mišića za kiseonikom zbog smanjenja srčane frekvence i arterijskog pritiska te smanjenja kontraktilnosti srca. Ovi lekovi se ne mogu ordinirati svim pacijentima s obzirom na kontraindikacije, odnosno kada je frekvanca ispod 60/min, sistolni pritisak ispod 100 mmHg, kod znakova periferne hipoperfuzije, kod AV blokova drugog i trećeg stepena, kod hronične opstruktivne bolesti pluća i kod astme, kod akutne srčane insuficijencije visokog stepena (89).

Antiishemijska terapiја - Nakon STEMI posebno je značajna primna lekova kod pacijenata kod kojih je smanjena funkcija leve komore. To su u prvom redu ACE inhibitori koji primenjeni u prvih nekoliko sati akutnog infarkta, smanjuju mortalitet, pre svega tako što utiču na preoblikovanje komore, sprečavanjem njene dilatacije. Veoma je važno napomenuti da na

osnovu nekoliko kliničkih studija ne postoje značajne kontraindikacije za njihovu upotrebu i da su ACE inhibitori korisni u ranoj fazi nakon hemodinamske stabilizacije [92].

Uloga statina je pre svega u blokadi endogene sinteze holesterola redukujući LDL holesterol, ali imaju i tkz. plejotropne efekte. Postoje jaki dokazi da povećana vrednost LDL-a povećava rizik od kardiovaskularnih oboljenja kod osoba bez koronarne bolesti kao i kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću. Prema važećem vodiču za STEMI oni su obavezni lekovi od prvog dana bolesti [93].

### **Uspostavljanje koronarnog protoka i miokardne reperfuzije**

Za pacijentne sa kliničkom manifestacijom STEMI u toku prvih 12h od početka simptoma, sa perzistentnom ST-elevacijom ili novonastalim blokom grane indikovana je primena reperfuzione terapije: farmakološke, primenom tromblitičkih lekova ili mehaničke primenom PCI procedure. Reperfuziona terapija u ST eleviranom infarktu miokarda treba da bude preduzeta što ranije ukoliko nema ograničenja (67).

#### **Fibrinolitička terapija**

Trombolitička terapija se primenjuje poslednje 4 decenije a u akutnom infarktu miokarda poslednjig+h 40 godina. Ona podrazumeva primenu lekova koji pretvaraju inaktivni enzim plazminogen u aktivni, potentni enzim plazmin. Na taj način dolazi do lize tromba u koronarnoj arteriji. Streptokinaza je prvi primenjeni trombolitički lek kojim je započeta “revolucija” reperfuzije STEMI i dugo je bila najčešće korišćen fibrinolitik (67). Meñutim, danas je sve više u upotrebi tenekteplaza (fibrinolitik treće generacije) zbog lakšeg načina primene i bržeg efekta (86). Iako korisna i ova terapija ima svoja ograničenja. Apsolutne kontraindikacije za primenu fibrinolitičke terapije su: 1) prethodna cerebralna hemoragija ili šlog u toku zadnjih godinu dana; 2) poznata intrakranijalna neoplazma; 3) aktivno internističko krvarenje (izuzimajući

menstrualno); 4) sumnja na disekciju aorte, 5) poznati poremećaji koagulacije; 6) gastrointestinalno krvarenje zadnjeg meseca; 7) skora velika trauma, operacija, povreda glave (u zadnje 3 nedelje). Relativne kontraindikacije su mnogobrojne, ali je najznačajnija arterijska hipertenzija sa vrednostima sistolnog pritiska preko 180 mmHg, i dijastolnog 110 mmHg.

Fibrinolitička terapija je povezana sa povišenim rizikom od krvarenja, naročito rizikom od intrakranijalnih hemoragija I sam se rizik potencira adjuvantnom antikoagulantnom I antiagregaconom [90].

Antikoagulantna terapija takođe ima ulogu u lečenju STEMI, nefrakcionisanog intravenski ili niskomolekularnog heparina subkutano. Određeni faktori povećavaju rizik od sistemske embolizacije nakon infarkta miokarda i kod njih je svakako indikovana primena heparina: prednji infarkt sa akinezijom ili diskinezijom prednjeg zida, aneurizma leve komore, kongestivna srčana slabost, postojanje tromba u levoj komori, atrijska fibrilacija. [91].

#### Mehanička revaskularizaciona terapija

Mehanička revaskularizacija odnosno perkutana koronarna intervencija (PCI), u akutnom infarktu miokarda je poslednjih godina metoda izbora za lečenje STEMI (klasa I nivo dokaza A). Danas je prihvaćeno mišljenje da je to najbolji izbor reperfuzione terapije pri klinički ili EKG nalazu napredovanja nekroze miokarda unutar 12h od početka simptoma. Posle 12h primena PCI procedure se ne preporučuje jer podaci iz nekoliko studija nisu pokazali kliničko poboljšanje (67). Može biti primarna ili uz prethodno ordiniranu fibrinolitičku terapiju ali se prema podacima prethodnih studija danas ne preporučuje (94). Primenjena unutar 2 sata od početka subjektivnih tegoba, ima iste dugoročne efekte kao i fibrinolitička terapija. Međutim, nakon 2 sata od početka subjektivnih tegoba pPCI ima prednost nad fibrinolizom. U slučaju neuspeha fibrinolitičke terapije pPCI se može primeniti unutar 12 sati od fibrinolize kao “spašavajuća PCI” (95). pPCI je efikasnija u obezbeđenju prohodnosti krvnog suda u odnosu na fibrinolizu i spašavanju funkcije miokarda uz takođe smanjenje rizika od krvarenja koje nosi primena fibrinolitičke terapije. PCI procedura ima prednost jer (96):

- dalje bolju reperfuziju intaktne arterije
- skraćuje vreme hospitalizacije i prevenira nove slučajeve infarkta
- smanjuje broj slučajeva prateće srčane insuficijencije
- smanjuje broj pacijenta sa postinfarktnom anginom I broj CVI-a u NSTEMI
- smanjuje broj ponovnih hospitalizacija
- poboljšava kratkoročno preživljavanje

Iako su kliničk studij pokazale da je invazivno lečenj bolje od fibrinolitičke terapije u kratkoročnom pračnju to nije slučaj sa dugoročnim rezultatima. Argumenti koji danas postoje u odluci za izbor između ove dve strategije lečenja se moraju bazirati na svim relevantnim parametrima I karakteristikama svakog pacjenta. Stoga ove dve revaskularizacione procedure treba smatrati kao komplementarn ane kao kompetitivne (97).

Hirurška revaskularizacija se ne preporučuje u akutnom infarktu miokarda, izuzev ako nije praćen mehaničkim komplikacijama (ruptura septuma, papilarnih mišića, tamponada...).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

- 1) Poređenje kliničkih i demografskih karakteristika muškaraca i žena sa AKS u Kuvajtu i Srbiji
- 2) Sagledavanje i poređenje faktora rizika za nastanak AKS u populaciji Kuvajta i Srbije
- 3) Poređenje koronarno-angiografskih nalaza obolelih prema broju obolelih krvnih sudova i stepena stenoze.



### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **3.1 Dizajn studije**

Istraživanje je obavljeno kao prospektivna kohortna studija kojom su praćeni pacijenti lećeni zbog svih oblika akutnog koronarnog sindroma.

#### **3.2 Mesto sprovođenja studije**

Studija je sprovedena u dve bolnice: u Bolnici za kardiovaskularne bolesti „Kuvajt” (*Chest Disease Hospital “Kuwait”*) kao i u Koronarnoj jedinici Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije (KCS) u periodu od 1. septembra 2014. god. do 1. septembra 2015. god. Pacijenti su uključivani u studiju u jedinicama intenzivne kardiološke nege ove dve bolnice, neposredno po prijemu, gde je započeto njihovo lećenje. Nastavak lećenja obavljao se na odeljenjima bolnice.

Koronarografska, elektro i ehokardiografska ispitivanja kao i laboratorijske analize rađene su na odeljenjima intenzivnog kardiološkog lećenja, salama za kateterizaciju kao i centralizovanim laboratorijama ove dve ustanove.

Obe institucije raspolažu sa svim naućnim, tehničkim i kadrovskim mogućnostima za izvođenje ovakvog istraživanja.

#### **3.3 Ispitanici**

Ovom prospektivnom studijom obuhvaćene su dve kohorte pacijenata koji su tokom jednogodišnjeg praćenja hospitalizovani u dve navedene bolnice.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: pacijenti stariji od 18 godina kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog koronarnog sindroma prema preporukama i kriterijumima Evropskog udruženja za kardiologiju (*European society of cardiology - ESC*) koji su uključivali anginozni bol, elektrokardiografske promene i nivo kardiospecifićnih enzima. Iz istraživanja su isključeni pacijenti sa koronarnom bolesti koji nisu imali AKS.

#### **3.4 Upitnik**

U svrhu istraživanja konstruisan je upitnik koji je istraživać popunjavao za sve pacijente koji su ispunili uslove za uključivanje ulaska u kohortnu studiju.

Upitnik je obuhvatao sledeće parametre:

#### I Anamnestički podaci

- demografski podaci ispitanike (uzrast, pol, telesna visina, telesna težina)
- podaci o navikama (pušenje)
- komorbiditeti (gojaznost, diabetes mellitus, arterijska hipertenzija, dislipidemija, bubrežna insuficijencija, opstruktivna bolest pluća, angina pectoralis, cerebrovaskularni inzult, prethodni infarkt)
- porodična anmneza (postojanje sličnih oboljenja u porodici)

#### II Laboratorijski parametri

- novo hemoglobina, kreatinina, glikemija, holesterol (ukupni, LDL), troponin, CK max

#### III Nalazi na prijemu

- nestabilana angina
- infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI)
- infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI)
- klasifikacija Killip klasom, kao kliničkim entitetom ishemijske srčane slabosti (stepen I-IV)

#### IV Terapija pre prijema u bolnicu

- aspirin, plavix, oralni antikoagulatni, beta blokatori, insulin

#### V Koronografski nalaz i način tretmana

- koronarna bolest: jednosudovna, dvosudovna, trosudovna
- left main
- Tretman: medikamentozni, Perkutane koronarne intervencije (PCI) sa ugradnjom intrakoronarnog stenta, *Coronary artery bypass grafting (CABG)*

#### VI Postproceduralne komplikacije i ishod lečenja

- tromboza stenta, ventrikularne tahikardije /fibrilacije, srčana slabost, kontrastom indukovana nefropatija, komplikacije vaskularnog pristupa,
- Intrahospitalni infarkt miokarda, rani smrtni ishod

#### VI Postproceduralna terapija

### 3.5 Statistička obrada podataka

Kontinuirane varijable su prezentovane kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija (SD). Poređenje između grupa je vršeno uz pomoć Student t-testa ili Man-Whitney U testa. Kategorični podaci su prikazani kao procenti i poređenja su vršena uz pomoć *Chi-square* testa ili *Fisher's exact* testa. Razlike su smatrane kao statistički značajne na P vrednost  $< 0,05$ . Zatim je urađena univarijantna logistička regresiona analiza kojom su posmatrani faktori rizika za 30-dnevni mortalitet i 30-dnevni prijem zbog nove epizode akutnog koronarnog sindroma (AKS) u dve podgrupe pacijenata ("kuvajtskoj" i "srpskoj"). U univarijantni regresioni model su uključene sledeće varijable: osnovne kliničke karakteristike, klinička prezentacija, laboratorijske vrednosti, lekove koje je pacijent uzimao na prijemu i koje je dobio na otpustu, nalaz koronarografije, vrsta tretmana i intrahospitalna dešavanja. Multivarijantna logistička regresiona analiza je urađena za iste ishode za varijable kod kojih je nađena statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u univarijantnoj analizi. Rezultati su prikazani kao "odds ratio – odnos šansi" (OR) i 95% interval poverenja (CI – *confidence interval*). Za statističku značajnost je definisana P vrednost manja od 0,05.

Statistička analiza je urađena u SPSS softveru, verzija 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

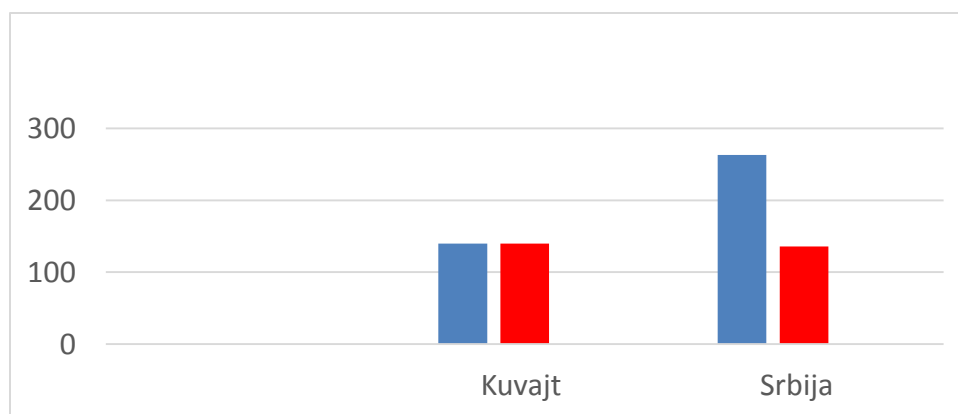
## 4. REZULTATI

Tokom jednogodišnjeg perioda, u Bolnici za kardiovaskularne bolesti „Kuvajt” (*Chest Disease Hospital “Kuwait”*) ukupno je hospitalizovano 400 pacijenata sa koronarnom bolesti srca, od koji je 280 pacijenata imalo AKS, te je taj broj pacijenata uključen u studiju. U Koronarnoj jedinici Urgentnog centra KCS, zbog AKS u istom periodu ukupno je lečeno 399 pacijenata.

Osnovne kliničke karakteristike pacijenata su prikazane u *Tabeli 1 i 2 i Grafikonu 1 i 2*.

**Tabela 1.** *Struktura svih bolesnika uključenih u istraživanje prema polu*

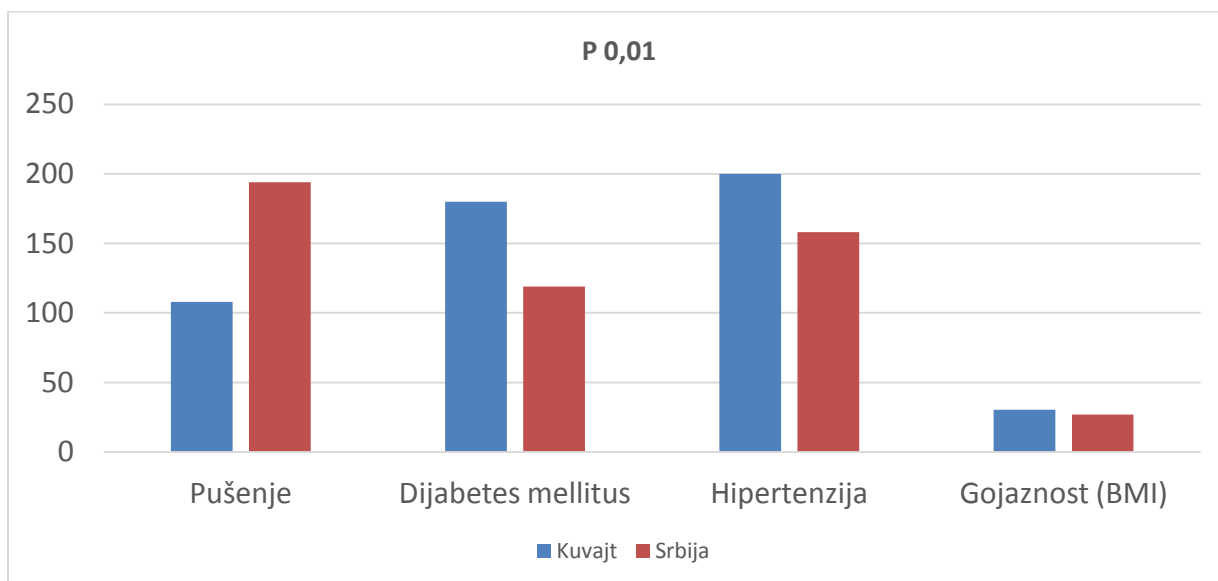
POL	Kuvajt (%)	Srbija (%)	p
Muški	50,0%	65,91%	<0,01
Ženski	50,0%	34,09%	



**Grafikon 1.** *Broj svih bolesnika uključenih u istraživanje prema polu*

**Tabela 2.** Osnovne kliničke karakteristike pacijenata iz obe populacije

n (%)	Kuvajt	Srbija	P vrednost
	280 (41,23%)	399 (58,77%)	
<b>Demografske karakteristike</b>			
Godine	60,10±11,72	64,88±12,03	<b>&lt;0,01</b>
Muškarci	140 (50%)	263 (65,91%)	<b>&lt;0,01</b>
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	30,45±7,16	26,94±3,62	<b>&lt;0,01</b>
<b>Faktori rizika</b>			
Pušenje	108 (38,57%)	194 (48,62%)	<b>0,01</b>
Hipertenzija	200 (71,42%)	158 (79,69%)	<b>0,013</b>
Hiperlipidemija	189 (67,5%)	255 (63,90%)	0,36
Diabetes mellitus	180 (64,28%)	119 (29,82%)	<b>&lt;0,01</b>
Prethodni infarkt miokarda	53 (18,92%)	88 (22,05%)	0,33
Prethodni CVI	35 (12,5%)	55 (13,78%)	0,65
Hronična bubrežna slabost	67 (23,92%)	91 (22,80%)	0,78
Hronična opstruktivna bolest pluća	74 (26,42%)	101 (25,31%)	0,79

**Grafikon 2.** Faktori rizika za nastanak AKS kod dve ispitivane populacije

Pacijenti iz srpske populacije su statistički značajno bili stariji ( $64.88 \pm 12.03$  vs  $60.10 \pm 11.72$ ,  $P < 0.01$ ), značajno veći procenat činili su muškarci ( $65.91\%$  vs  $50\%$ ,  $P < 0.01$ ), u većem procentu bili su pušači ( $48.62\%$  vs  $38.57\%$ ,  $P = 0.01$ ), i više njih imalo je hipertenzijui ( $79.69\%$  vs  $71.42\%$ ,  $P = 0.01$ ) u odnosu na populaciju iz Kuvajta. Sa druge strane, pacijenti iz kuvajtske populacije su bili gojazniji (stastički značajno viši indeks telesne mase;  $30.45 \pm 7.16$  vs  $26.94 \pm 3.62$ ,  $P < 0.01$ ) i češće su bili dijabetičari ( $64.28\%$  vs  $29.82\%$ ,  $P < 0.01$ ).

*Tabele 3,4,5 i 6* kao i *Grafikon 3* prikazuju kliničke karakteristike, laboratorijske vrednosti i lekove koje su pacijenti uzimali na prijemu.

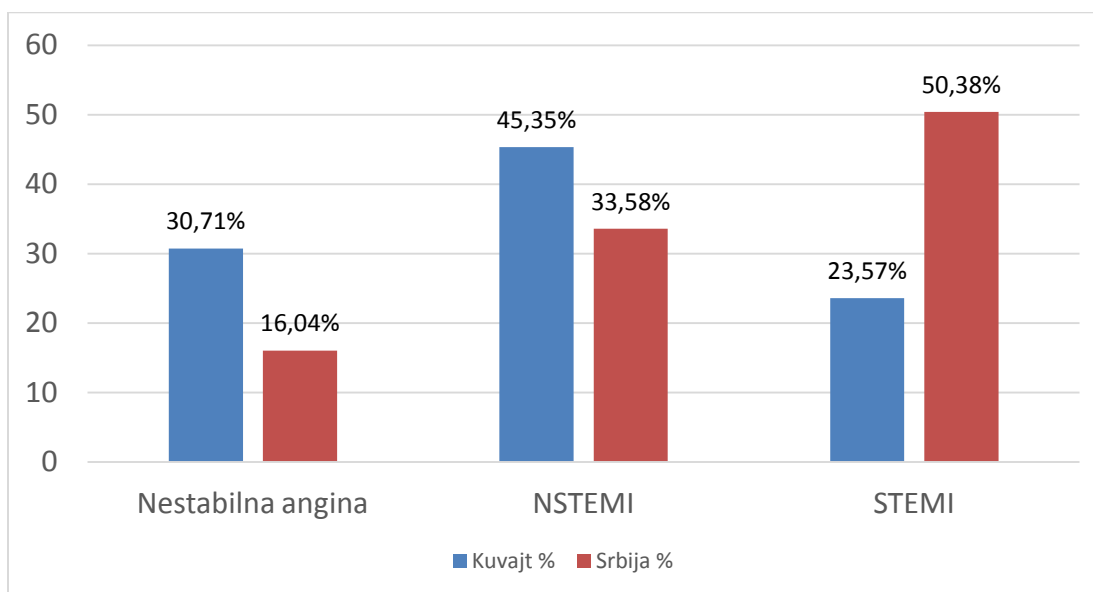
Pacijent iz srpske populacije su imali veći procenat STEMI infarkta ( $50.38\%$  vs  $23.57\%$ ,  $P < 0.01$ ), veći procenat Killip IV klase prezentacije na prijemu ( $23.05\%$  vs  $13.92\%$ ,  $P < 0.01$ ). Od laboratorijskih vrednosti pacijenti iz srpske populacije su imali statistički niži nivo hemoglobina na prijemu ( $106.98 \pm 38.50$  vs  $127.99 \pm 21.56$ ,  $P < 0.01$ ), viši nivo kreatinina ( $121.94 \pm 33.14$  vs  $106.20 \pm 62.07$ ,  $P < 0.01$ ), viši nivo kreatin kinaze ( $1340.23 \pm 917.65$  vs  $965.13 \pm 758.43$ ,  $P < 0.01$ ), viši nivo troponina I ( $51.50 \pm 44.05$  vs  $42.53 \pm 36.13$ ,  $P < 0.01$ ). Od lekova pacijenti iz srpske populacije su češće uzimali oralne antikoagulanse ( $27.06\%$  vs  $19.28\%$ ,  $P = 0.02$ ). Sa druge strane pacijenti iz kuvajstke poplulacije su češće imali NSTEMI kao uzrok AKS-a ( $45.35\%$  vs  $33.58\%$ ,  $P = 0.53$ ) kao i nestabilnu AP ( $30.71\%$  vs  $16.04\%$ ,  $P = 0.15$ ), češće su bili u Killip III klasi prilikom inicijalne prezentacije ( $25\%$  vs  $16.54\%$ ,  $P < 0.01$ ), imali veći nivo ukupnog holesterola koji je bio na granici statističke značajnosti ( $5.42 \pm 1.52$  vs  $5.17 \pm 1.68$ ,  $P = 0.049$ ), viši nivo glukoze ( $11.70 \pm 6.08$  vs  $9.61 \pm 4.33$ ,  $P < 0.01$ ). Ova grupa pacijenata je češće prehospitalno uzimala aspirin ( $97.14\%$  vs  $90.72\%$ ,  $P < 0.01$ ), beta blokatore ( $77.5\%$  vs  $63.90\%$ ,  $P < 0.01$ ) i insulin za glikoregulaciju ( $37.85\%$  vs  $37.85\%$ ,  $P < 0.01$ ).

**Tabela 3.** Klinička prezentacija i laboratorijske vrednosti na prijemu u obe grupe pacijenata

	<b>Kuvajt</b> Broj (%) <b>280 (41,23%)</b>	<b>Srbija</b> Broj (%) <b>399 (58,77%)</b>	P vrednost
<b>Vrsta akutnog koronarnog sindroma</b>			
Nestabilna angina	87 (30,71%)	64 (16,04%)	0,15
NSTEMI	127 (45,35%)	135 (33,58%)	0,53
STEMI	66 (23,57%)	200 (50,38%)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Killip klasa</b>			
Killip I	116 (41,42)%,	150 (37,59%)	0,33
Killip II	55 (19,64%)	91 (22,80%)	0,34
Killip I	70 (25%)	66 (16,54%)	<b>&lt; 0,01</b>
Killip I	39 (13,92%)	92 (23,05%)	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Laboratorijske vrednosti</b>			
Ukupan holesterol mmol/L	5,42 ± 1,52	5,17 ± 1,68	<b>0,049</b>
LDL holesterol mmol/L	3,43 ± 1,29	3,53 ± 1,26	0,91
Glukoza mmol/L	11,70 ± 6,08	9,61 ± 4,33	<b>0,022</b>
Hemoglobin g/L	127,99 ± 21,56	16,54 ± 38,50	<b>&lt; 0,01</b>
Kreatin kinaza U/L max	965,13 ± 62,07	1340,23 ± 33,14	<b>&lt; 0,01</b>
Troponin I ng/ml max	42,53 ± 758,43	51,50 ± 917,65	<b>&lt; 0,01</b>
Kreatinin mmol/l	106,20 ± 36,13	121,94 ± 44,05	<b>&lt; 0,01</b>

**Tabela 4.** Lekovi koje su pacijenti obe grupe uzimali na prijemu

	<b>Kuvajt</b> Broj (%) <b>280 (41,23%)</b>	<b>Srbija</b> Broj (%) <b>399 (58,77%)</b>	P vrednost
Aspirin	272 (97,14%)	362 (90,72%)	< <b>0,01</b>
ADP inhibitori	91 (32,5%)	121 (30,32%)	0,55
Oralni antikoagulansi	54 (19,28%)	108 (27,06%)	<b>0,022</b>
Beta blokatori	217 (77,5%)	255 (63,90%)	< <b>0,01</b>
Insulin	106 (37,85%)	102 (25,56%)	< <b>0,01</b>

**Grafikon 3.** Vrsta akutnog koronarnog sindroma obe grupe pacijenata



**Tabela 5.** Killip klasa na prijemu obe grupe pacijenata

Killip klasa	Kuvajt %	Srbija %	P vrednost
Killip I	41,42	37,59	0,33
Killip II	19,64	22,80	0,34
Killip III	25	16,54	<b>&lt; 0,01</b>
Killip IV	13,92	23,05	<b>&lt; 0,01</b>

**Tabela 6.** Prosečne laboratorijske vrednosti obe grupe pacijenata na prijemu

Laboratorijske vrednosti	Kuvajt	Srbija	P vrednost
Ukupan holesterol mmol/L	5,42	5,17	<b>0,049</b>
LDL holesterol mmol/L	3,43	3,53	0,91
Glukoza mmol/L	11,70	9,61	<b>0,022</b>
Hemoglobin g/L	127,99	16,54	<b>&lt; 0,01</b>
Kreatin kinaza U/L max	965,13	1340,23	<b>&lt; 0,01</b>
Troponin I ng/ml max	42,53	51,50	<b>&lt; 0,01</b>
Kreatinin mmol/l	106,20	121,94	<b>&lt; 0,01</b>

Tabele 7,8,9,10 kao i Grafikon 4 i 5 prikazuju koronarografski nalaz, vid tretmana, intrahospitalne događaje i lekove koji su pacijenti dobili na otpustu. Pacijenti u srpskoj populaciji su češće imali dvosudovnu koronarnu bolest (42.10% vs 21.07%,  $P < 0.01$ ), češće su imali primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (51.62% vs 41.42%,  $P = 0.01$ ), češće su imali intrahospitalnu ventrikularnu tahikardiju/fibrilaciju (3.50% vs 1.07%,  $P = 0.049$ ), intrahospitalno srčano popuštanje (16.79% vs 7.85%,  $P < 0.01$ ), trombozu stenta (14.53% vs 7.14%,  $P < 0.01$ ) i

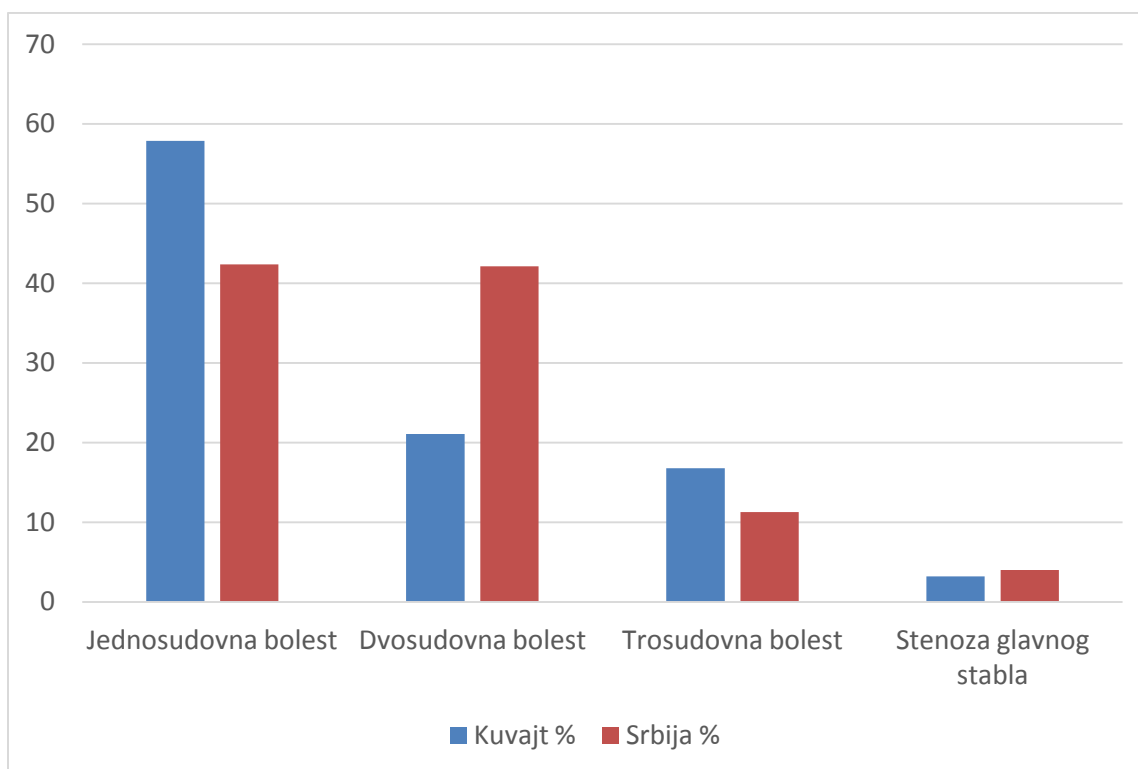
kontrastom indukovanu nefropatiju (9.27% vs 3.57%,  $P < 0.01$ ). Kuvajtska populacija pacijenata je češće imala jednosudovnu (42.35% vs 57.85%,  $P < 0.01$ ) i trosudovnu koronarnu bolest (16.78% vs 11.27%,  $P = 0.04$ ), češće su imali hiruršku revaskularizaciju miokarda (15.35% vs 8.77%,  $P = 0.01$ ), a od lekova na otpustu ista populacija pacijenata je češće dobijala beta blokatore na otpustu (89.28% vs 81.45%,  $P = 0.01$ ) i ACE inhibitore/ARB (88.57% vs 81.45%,  $P = 0.01$ ).

**Tabela 7.** Nalaz koronarografije, vrsta tretmana i intrahospitalna dešavanja između dve grupe pacijenata

	Kuvajt	Srbija	P vrednost
	280 (41,23%) Broj (%)	399 (58,77%) Broj (%)	
Nalaz koronarografije			
Jednosudovna bolest	162 (57,85%)	169 (42,35%)	<b>&lt;0,01</b>
Dvosudovna bolest	59 (21,07%)	168 (42,10%)	<b>&lt;0,01</b>
Trosudovna bolest	47 (16,78%)	45 (11,27%)	<b>0,04</b>
Stenoza glavnog stabla	9 (3,21%)	16 (4,01%)	0,68
Način tretmana			
Medikamenti	121 (43,21%)	158 (39,59%)	0,38
pPCI	116 (41,42%)	206 (51,62%)	<b>0,01</b>
CABG	43 (15,35%)	35 (8,77%)	<b>0,01</b>
Intrahospitalni događaji			
Ventrikularna tahikardija/fibrilacija	3 (1,07%)	14 (3,50%)	<b>0,049</b>
Srčana slabost	22 (7,85%)	67 (16,79%)	<b>&lt;0,01</b>
In-stent tromboza	20 (7,14%)	58 (14,53%)	<b>&lt;0,01</b>
Kontrastom indukovana nefropatija	10 (3,57%)	37 (9,27%)	<b>&lt;0,01</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	18 (6,42%)	19 (4,76%)	0,39
30-dnevni prijem zbog nove epizode AKS	36 (12,85%)	56 (14,03%)	0,73
30-dnevni mortalitet	20 (7,14%)	48 (12,03%)	<b>0,04</b>
Lekovi na otpustu			
Aspirin	244 (8,71%)	339 (8,49%)	0,43
ADP inhibitor	203 (72,5%)	314 (78,69%)	0,07
Beta blokteri	250 (89,28%)	325 (81,45%)	<b>0,01</b>
ACE inhibitor/ARB	248 (88,57%)	325 (81,45%)	<b>0,01</b>
Statin	253 (90,35%)	356 (89,22%)	0,70

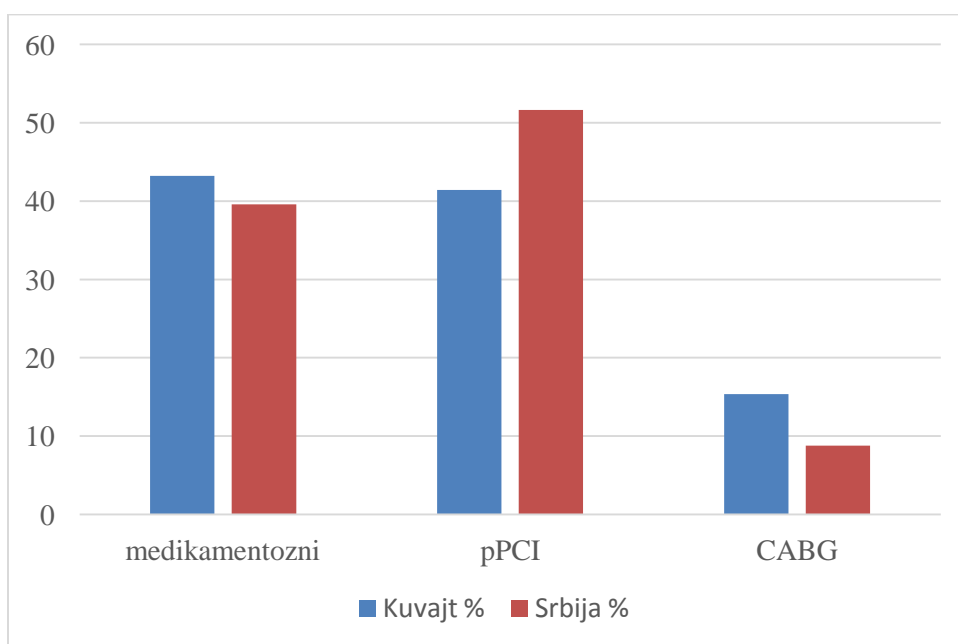
**Tabela 8.** Nalaz koronarografije kod dve grupe pacijenata

Nalaz koronarografije	Kuvajt %	Srbija %	P vrednost
Jednosudovna bolest	57,85	42,35	< 0,01
Dvosudovna bolest	21,07	42,10	< 0,01
Trosudovna bolest	16,78	11,27	0,04
Stenoza glavnog stabla	3,21	4,01	0,68

**Grafikon 4.** Nalaz koronarografije kod dve grupe pacijenata

**Tabela 9.** Način tretmana dve grupe pacijenata

Način tretmana	Kuvajt %	Srbija %	P vrednost
Medikamentozni	43,21	39,59	0,38
pPCI	41,42	51,62	<b>&lt; 0,01</b>
CABG	15,35	8,77	<b>&lt; 0,01</b>

**Grafikon 5.** Način tretmana dve grupe pacijenata

**Tabela 10. Intrahospitalni događaji dve grupe pacijenata**

	Kuvajt Broj (%)	Srbija Broj (%)	P vrednost
Ventrikularna tahikardija / fibrilacija	3 (1,07)	14 (3,50)	<b>0,049</b>
Srčana slabost	22 (7,85)	67 (16,79)	<b>&lt; 0,01</b>
In-stent tromboza	20 (7,14)	58 (14,53)	<b>&lt; 0,01</b>
Kontrastom indukovana nefropatija	10 (3,57)	37 (9,27)	<b>&lt; 0,01</b>
Komplikacije vaskularnog pristupa	18 (6,42)	19 (4,76)	0,39
30-dnevni prijem zbog nove epizode AKS	36 (12,85)	56 (14,03)	0,73
30-dnevni mortalitet	20 (7,14)	48 (12,03)	<b>0,04</b>

Tabele 11 i 12 prikazuje uni- i multivarijantnu regresionu analizu za 30-dnevni mortalitet u kuvajtskoj grupi pacijenata. Sve navedene varijable bili su faktori rizika za 30-dnevni mortalitet. Nezavisni faktori rizika, na osnovu multivarijantne regresione analize, su sledeći faktori: diabetes mellitus (OR=1.77, CI 95% 1.11-3.68, P = 0.03), hronična bubrežna slabost (OR=2.02, CI 95% 1.29-3.17, P = 0.03), STEMI infarkt (OR= 2.52, CI 95% 1.52-3.55, P = 0.02), Killip IV klasa na prijemu (OR= 3.60, CI 95% 2.02-6.84, P < 0.01), uzimanje insulina za glikoregulaciju kod dijabetičara (OR= 2.14, CI 95% 1.34-3.65, P = 0.02), trosudovna koronarna bolest (OR= 1.88, CI 95% 1.21-3.59, P = 0.03), stenoza glavnog stabla (OR= 2.08, CI 95% 1.31-4.28, P = 0.03), izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda (OR= 2.04, CI 95% 1.39-3.12, P = 0.02), intrahospitalno srčano popuštanje (OR= 1.82, CI 95% 1.34-2.52, P = 0.03), tromboza stenta (OR= 1.77, CI 95% 1.16-2.69, P = 0.04), komplikacije sa vaskularnim pristupom (OR= 1.41, CI 95% 1.14-2.48, P = 0.04) i pojava reinfarkta, odnosno ponovnog infarkta (OR= 2.26, CI 95% 1.51-4.16, P = 0.03).

**Tabela 11.** Univarijantni i multivarijantni regresioni model za 30-dnevni mortalitet u kuvajtskoj populaciji pacijenata

Faktori rizika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Godine	1,02	1,005-1,11	<b>0,04</b>			
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	1,10	1,01-1,22	<b>0,03</b>			
Diabetes mellitus	3,12	1,64-5,17	<b>&lt;0,01</b>	1,77	1,11-3,68	<b>0,03</b>
Prethodni infarkt miokarda	1,78	1,27-2,49	<b>0,03</b>			
Hronična bubrežna slabost	2,44	1,38-4,53	<b>0,02</b>	2,02	1,29-3,17	<b>0,03</b>
Hronična obstruktivna bolest pluća	1,65	1,05-2,81	<b>0,04</b>			
NSTEMI	1,77	1,11-3,68	<b>0,03</b>			
STEMI	2,93	1,58-3,55	<b>0,02</b>	2,52	1,52-3,55	<b>0,02</b>
Killip III	2,81	1,53-4,66	<b>0,01</b>			
Killip IV	4,6	2,43-8,68	<b>&lt;0,01</b>	3,60	2,02-6,84	<b>&lt;0,01</b>
Glukoza mmol/l	1,11	1,02-1,28	<b>0,03</b>			
Insulin	2,87	1,60-5,12	<b>&lt;0,01</b>	2,14	1,34-3,65	<b>0,02</b>
Dvosudovna bolest	2,23	1,07-4,61	<b>0,03</b>			
Trosudovna bolest	2,83	1,57-5,41	<b>&lt;0,01</b>	1,88	1,21-3,59	<b>0,03</b>
Stenoza glavnog stabla	3,05	2,19-5,57	<b>&lt;0,01</b>	2,08	1,31-4,28	<b>0,03</b>
pPCI	1,81	1,26-3,55	<b>0,03</b>			
CABG	2,68	1,81-3,99	<b>0,01</b>	2,04	1,39-3,12	<b>0,02</b>
Ventrikularna tahikardija /fibrilacija	4,12	2,56-7,52	<b>&lt;0,01</b>			
Srčana slabost	2,93	2,12-5,29	<b>0,01</b>	1,82	1,34-2,52	<b>0,03</b>
In-stent tromboza	2,33	1,49-3,91	<b>0,02</b>	1,77	1,16-2,69	<b>0,04</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	2,03	1,36-3,27	<b>0,03</b>	1,41	1,14-2,48	<b>0,04</b>
Reinfarkt	3,38	1,70-6,73	<b>&lt;0,01</b>	2,26	1,51-4,16	<b>0,03</b>

**Tabela 12.** Nezavisni prediktori rizika 30-dnevnog mortaliteta u kuvajtskoj populaciji

<b>Kuvajt</b>			
	OR	95%CI	P vrednost
Diabetes mellitus	1,77	1,11-3,68	<b>0,03</b>
Hronična bubrežna slabost	2,02	1,29-3,17	<b>0,03</b>
STEMI infarkt	2,52	1,52-3,55	<b>0,02</b>
Killip IV klasa	3,60	2,02-6,84	<b>&lt;0,01</b>
Korišćenje insulina za glikoregulaciju	2,14	1,34-3,65	<b>0,02</b>
Stenoza glavnog stabla	2,08	1,31-4,28	<b>0,03</b>
Izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda	2,04	1,39-3,12	<b>0,02</b>
Intrahospitalno srčano popuštanje	1,82	1,34-2,52	<b>0,03</b>
In-stent tromboza	1,77	1,16-2,69	<b>0,04</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	1,41	1,14-2,48	<b>0,04</b>
Pojava reinfarkta	2,26	1,51-4,16	<b>0,03</b>

Tabele 13 i 14 prikazuje uni- i multivarijatnu analizu na 30-dnevni mortalitet u srpskoj grupi pacijenata. Kao nezavisni faktori iz multivarijatne analize su se izdvojili: diabetes mellitus (OR= 1.28, CI 95% 1.05-1.66, P = 0.03), hronična bubrežna slabost (OR=2.04, CI 95% 1.40-3.31, P = 0.03), STEMI infarkt (OR= 2.20, CI 95% 1.44-3.28, P = 0.03), Killip III klasa na prijemu (OR= 2.01, CI 95% 2.02-6.84, P = 0.03), Killip IV klasa na prijemu (OR= 3.46, CI 95% 1.58-7.10, P < 0.01), trosudovna koronarna bolest (OR= 2.02, CI 95% 1.51-3.12, P = 0.02), stenoza glavnog stabla (OR= 2.37, CI 95% 1.25-4.74, P = 0.02), hirurška revaskularizacije miokarda (OR= 2.38, CI 95% 1.49-4.09, P = 0.01), ventrikularna tahikardija/fibrilacija (OR= 2.87, CI 95% 1.60-5.12, P < 0.01), komplikacije sa vaskularnim pristupom (OR= 1.52, CI 95% 1.15-2.94, P = 0.03) i pojava reinfarkta (OR= 1.93, CI 95% 1.31-3.29, P = 0.02).

**Tabela 13.** Univarijantni i multivarijantni regresioni model za 30-dnevni mortalitet u srpskoj populaciji pacijenata

Faktori rizika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Godine	1,01	1,007-1,08	<b>0,04</b>			
Muški pol	1,32	1,007-1,57	<b>0,04</b>			
Pušenje	1,57	1,09-2,08	<b>0,03</b>			
Diabetes mellitus	2,54	1,62-4,22	<b>0,03</b>	1,28	1,05-1,66	<b>0,03</b>
Prethodni infarkt miokarda	1,95	1,39-3,48	<b>0,01</b>			
Hronična bubrežna slabost	2,95	1,73-5,20	<b>0,02</b>	2,04	1,40-3,31	<b>0,03</b>
Hronična obstruktivna bolest pluća	1,91	1,17-3,32	<b>0,02</b>			
NSTEMI	2,06	1,29-3,70	<b>0,02</b>			
STEMI	2,83	1,79-4,00	<b>0,01</b>	2,20	1,44-3,28	<b>0,03</b>
Killip III	2,29	1,31-3,89	<b>0,02</b>	2,01	1,74-3,65	<b>0,03</b>
Killip IV	4,01	1,84-8,70	<b>&lt;0,01</b>	3,46	1,58-7,10	<b>&lt;0,01</b>
Insulin	2,29	1,31-3,89	<b>0,02</b>			
Dvosudovna bolest	2,28	1,53-3,58	<b>&lt;0,01</b>			
Trosudovna bolest	3,08	1,91-5,33	<b>&lt;0,01</b>	2,02	1,51-3,12	<b>0,02</b>
Stenoza glavnog stabla	3,12	1,42-5,67	<b>&lt;0,01</b>	2,37	1,25-4,74	<b>0,02</b>
pPCI	2,06	1,29-3,70	<b>0,02</b>			
CABG	3,21	2,01-5,33	<b>&lt;0,01</b>	2,38	1,49-4,09	<b>0,01</b>
Ventrikularna tahikardija /fibrilacija	4,61	2,43-8,68	<b>&lt;0,01</b>	2,87	1,60-5,12	<b>&lt;0,01</b>
Srčana slabost	3,11	1,71-5,09	<b>0,02</b>			
In-stent tromboza	2,65	1,89-3,87	<b>0,02</b>			
Kontrastom indukovana nefropatija	1,65	1,05-2,81	<b>0,04</b>			
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	2,29	1,31-3,89	<b>0,02</b>	1,52	1,15-2,94	<b>0,03</b>
Reinfarkt	3,44	2,39-6,47	<b>&lt;0,01</b>	1,93	1,31-3,29	<b>0,02</b>



**Tabela 14.** Nezavisni prediktori rizika 30-dnevnog mortaliteta u srpskoj populaciji

<b>Srbija</b>			
	OR	95%CI	P vrednost
Diabetes mellitus	1,28	1,05-1,66	<b>0,03</b>
Hronična bubrežna slabost	2,04	1,40-3,31	<b>0,03</b>
STEMI infarkt	2,20	1,44-3,28	<b>0,03</b>
Killip III	2,01	2,02-6,84	<b>0,03</b>
Killip IV klasa	3,46	1,58-7,10	<b>&lt;0,01</b>
Trosudovna koronarna bolest	2,02	1,51-3,12	<b>0,02</b>
Stenoza glavnog stabla	2,37	1,25-4,74	<b>0,02</b>
Izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda	2,38	1,49-4,09	<b>0,01</b>
Ventrikularna tahikardija/fibrilacija	2,87	1,60-5,12	<b>&lt;0,01</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	1,52	1,15-2,94	<b>0,03</b>
Pojava reinfarkta	1,93	1,31-3,29	<b>0,02</b>

*Tabela 15* prikazuje uni- i multivarijatnu analizu na 30-dnevnu pojavu novog akutnog koronarnog sindroma u kuvajtskoj grupi pacijenata. Kao nezavisni faktori iz multivarijatne analize su izdvojeni: diabetes mellitus (OR= 1.48, CI 95% 1.06-2.36, P = 0.03), prethodni infarkt miokarda (OR= 1.90, CI 95% 1.17-2.93, P = 0.03), hronična bubrežna slabost (OR=2.03, CI 95% 1.39-3.46, P = 0.02), STEMI infarkt (OR= 2.15, CI 95% 1.47-3.61, P = 0.01), Killip IV klasa na prijemu (OR= 2.97, CI 95% 1.81-4.16, P < 0.01), uzimanje insulina za glikoregulaciju (OR= 1.89, CI 95% 1.26-2.83, P = 0.03), trosudovna koronarna bolest (OR= 2.29, CI 95% 1.49-3.73, P = 0.01), stenoza glavnog stable (OR= 2.68, CI 95% 1.51-4.25, P < 0.01), ventrikularna tahikardija/fibrilacija (OR= 2.81, CI 95% 1.76-3.92, P < 0.01) i tromboza stenta (OR= 3.10, CI 95% 2.08-5.13, P < 0.01).

*Tabela 16* prikazuje uni- i multivarijatnu analizu na 30-dnevnu pojavu novog akutnog koronarnog sindroma u srpskoj grupi pacijenata. Kao nezavisni faktori iz multivarijatne analize

su izdvojeni: prethodni infarkt miokarda (OR= 2.01, CI 95% 1.31-3.20, P = 0.02), hronična bubrežna slabost (OR= 2.32, CI 95% 1.54-3.05, P = 0.02), STEMI infarkt (OR= 1.79, CI 95% 1.39-2.95, P = 0.03), Killip IV klasa na prijemu (OR= 2.45, CI 95% 1.70-3.54, P = 0.01), stenoza glavnog stable (OR= 2.87, CI 95% 1.60-4.21, P < 0.01), hirurška revaskularizacije miokarda (OR= 1.57, CI 95% 1.19-2.28, P = 0.03) i i tromboza stenta (OR= 2.98, CI 95% 1.42-3.89, P < 0.01).

**Tabela 15.** Univarijantni i multivarijantni regresioni model za 30-dnevni pojavu akutnog koronarnog sindroma (AKS) u kuvajtskoj populaciji pacijenata

Faktori rizika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Godine	1,05	1,02-1,09	<b>0,03</b>			
Diabetes mellitus	2,82	1,34-3,52	<b>0,01</b>	1,48	1,06-2,36	<b>0,03</b>
Prethodni infarkt miokarda	2,71	1,66-4,82	<b>0,01</b>	1,90	1,17-2,93	<b>0,03</b>
Hronična bubrežna slabost	3,01	1,51-5,71	<b>&lt;0,01</b>	2,03	1,39-3,46	<b>0,02</b>
NSTEMI	1,61	1,17-2,39	<b>0,04</b>			
STEMI	3,06	1,64-6,36	<b>&lt;0,01</b>	2,15	1,47-3,61	<b>0,01</b>
Killip III	2,36	1,43-4,02	<b>0,02</b>			
Killip IV	4,25	1,83-7,55	<b>&lt;0,01</b>	2,97	1,81-4,16	<b>&lt;0,01</b>
Troponin I	1,29	1,04-2,08	<b>0,04</b>			
Insulin	3,61	1,71-5,12	<b>&lt;0,01</b>	1,89	1,26-2,83	<b>0,03</b>
Dvosudovna bolest	2,08	1,27-3,54	<b>0,03</b>			
Trosudovna bolest	3,07	1,61-5,47	<b>&lt;0,01</b>	2,29	1,49-3,73	<b>0,01</b>
Stenoza glavnog stabla	3,57	1,90-7,15	<b>&lt;0,01</b>	2,68	1,51-4,25	<b>&lt;0,01</b>
CABG	2,16	1,66-3,81	<b>0,01</b>			
Ventrikularna tahikardija /fibrilacija	3,50	1,85-6,03	<b>&lt;0,01</b>	2,81	1,76-3,92	<b>&lt;0,01</b>
Srčana slabost	2,23	1,39-3,64	<b>0,02</b>			
In-stent tromboza	4,95	2,89-8,49	<b>&lt;0,01</b>	3,1	2,08-5,13	<b>&lt;0,01</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	2,37	1,44-4,81	<b>0,02</b>			

**Tabela 16.** Univarijantni i multivarijantni regresioni model za 30-dnevni pojavu akutnog koronarnog sindroma (AKS) u srpskoj populaciji pacijenata

Faktori rizika	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Godine	1,04	1,01-1,17	<b>0,03</b>			
Muški pol	1,57	1,09-2,08	<b>0,03</b>			
Pušenje	1,77	1,25-3,04	<b>0,03</b>			
Diabetes mellitus	2,29	1,31-3,89	<b>0,02</b>			
Prethodni infarkt miokarda	2,81	1,53-4,66	<b>0,01</b>	2,01	1,31-3,20	<b>0,02</b>
Hronična bubrežna slabost	3,09	1,85-4,89	<b>0,01</b>	2,32	1,54-3,05	<b>0,02</b>
STEMI	2,89	1,31-4,05	<b>0,03</b>	1,79	1,39-2,95	<b>0,03</b>
Killip IV	4,18	1,91-7,33	<b>&lt;0,01</b>	2,45	1,70-3,54	<b>0,01</b>
Kreatin kinaza	1,05	1,01-1,22	<b>0,04</b>			
Troponin I	1,28	1,03-1,58	<b>0,03</b>			
Insulin	2,95	1,73-5,20	<b>0,01</b>			
Trosudovna bolest	3,12	1,42-5,67	<b>&lt;0,01</b>			
Stenoza glavnog stabla	3,59	2,10-6,12	<b>&lt;0,01</b>	2,87	1,60-4,21	<b>&lt;0,01</b>
CABG	2,29	1,31-3,89	<b>0,02</b>	1,57	1,19-2,28	<b>0,03</b>
Ventrikularna tahikardija /fibrilacija	3,52	2,76-6,30	<b>&lt;0,01</b>			
Srčana slabost	2,11	1,32-3,28	<b>0,03</b>			
In-stent tromboza	5,19	2,04-9,52	<b>&lt;0,01</b>	2,98	1,42-3,89	<b>&lt;0,01</b>
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	2,34	1,41-4,28	<b>&lt;0,01</b>			

Kada se porede dve populacije pacijenata koji su preminuli u toku prvih 30 dana (*Tabele 17 i 18*), srpska grupa pacijenata je bila starija ( $72.40 \pm 11.89$  vs  $63.05 \pm 11.79$ ,  $P < 0.01$ ), od faktora rizika na prijemu imala češće hipertenziju ( $91.66\%$  vs  $65\%$ ,  $P = 0.01$ ), nižu vrednost hemoglobina na prijemu ( $107.71 \pm 38.47$  vs  $132.01 \pm 16.56$ ,  $P < 0.01$ ), viši nivo kreatin kinaze ( $1617.23 \pm 1069.03$  vs  $1164.48 \pm 669.17$ ,  $P < 0.01$ ) i češću dvosudovnu bolest na koronarografiju ( $47.91\%$  vs  $10\%$ ,  $P < 0.01$ ). Sa druge strane kuvajtska grupa pacijenata je bila gojaznija (veći indeks telesne mase;  $30.51 \pm 7.24$  vs  $26.26 \pm 3.09$ ,  $P < 0.01$ ) i imala je više dijabetičara ( $90\%$  vs  $39.58\%$ ,  $P < 0.01$ ).

**Tabela 17.** Poređenje karakteristika između dve populacije pacijenata sa 30-dnevnim mortalitetom

	Kuvajt	Srbija	P vrednost
	20 (7,14%) Broj (%)	48 (12,03%) Broj (%)	
<b>Demografske karakteristike</b>			
Godine	63,05±11,79	72,40±11,89	<b>&lt;0,01</b>
Muškarci	11 (55%)	22 (45,83%)	0,6
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	30,51±7,24	26,26±3,09	<b>&lt;0,01</b>
<b>Faktori rizika</b>			
Pušenje	9 (45%)	12 (25%)	0,15
Hipertenzija	13 (65%)	44 (91,66%)	<b>0,01</b>
Hiperlipidemija	12 (60%)	20 (41,66%)	0,19
Diabetes mellitus	18 (90%)	19 (39,58%)	<b>&lt;0,01</b>
Prethodni infarkt miokarda	2 (10%)	13 (27,08%)	0,2
Prethodni CVI	2 (10%)	10 (20,83%)	0,48
Hronična bubrežna slabost	3 (15%)	15 (31,25%)	0,23
Hronična opstruktivna bolest pluća	5 (20%)	14 (29,16%)	0,97
<b>Vrsta akutnog koronarnog sindroma</b>			
Nestabilna angina	7 (35%)	14 (29,16%)	0,77
NSTEMI	12 (60%)	29 (60,41%)	1,00
STEMI	0(0%)	5 (10,41%)	0,31
<b>Killip klasa</b>			
Killip I	4 (20%)	5 (10,41%)	0,43
Killip II	4 (20%)	7 (14,58%)	0,71
Killip III	4 (20%)	9 (18,75%)	1,00
Killip IV	8 (35%)	27 (56,25%)	0,29
<b>Laboratorijske vrednosti</b>			
Ukupni holesterol (mmol/l)	4,75±1,41	4,79±1,38	0,9
LDL holesterol (mmol/l)	3,66±1,35	3,20±1,23	0,2
Glukoza (mmol/l)	12,60±7,16	11,34±6,49	0,48
Hemoglobin (g/dl)	132,01±16,56	107,71±38,47	<b>&lt;0,01</b>
Kreatinin (mmol/l)	112,64±54,15	121,00±30,37	0,51
Kreatin kinaza (U/l) max	1164,48±669,17	1617,23±1069,03	<b>&lt;0,01</b>
Troponin I (ng/ml) max	53,30±26,79	54,90±37,70	0,92
<b>Nalaz koronarografije</b>			
Jednosudovna bolest	7 (35%)	11 (22,91%)	0,37
Dvosudovna bolest	2 (10%)	23 (47,91%)	<b>&lt;0,01</b>
Trosudovna bolest	4 (20%)	5 (10,41%)	0,43
Stenoza glavnog stable	7 (35%)	10 (20,83%)	0,23
<b>Način tretmana</b>			
Medikamentozni	7 (35%)	28 (58,33%)	0,11
pPCI	12 (60%)	17 (35,41%)	0,10
CABG	1 (5%)	3 (6,25%)	1,00
<b>Intrahospitalni događaji</b>			
Ventrikularna tahikardija/fibrilacija	6 (30%)	17 (35,41%)	0,78
Srčana slabost	10 (50%)	24 (50%)	1,00
In-stent tromboza	0 (0%)	2 (4,16%)	1,00
Kontrastom indukovana nefropatija	2 (10%)	15 (31,25%)	0,07
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	2 (10%)	7 (14,58%)	1,00

**Tabela 18.** Poređenje karakteristika između dve populacije pacijenata sa 30-dnevnim mortalitetom (nezavisni prediktori)

	Kuvajt	Srbija	p
Godine	63,05±11,79	72,40±11,89	< 0,01
BMI	30,51±7,24	26,26±3,09	< 0,01
Hipertenzija	65%	91,66%	< 0,01
Diabetes mellitus	90%	39,58%	< 0,01
Hemoglobin g/L	132,01±16,56	107,71±38,47	< 0,01
Kreatin kinaza U/L max	1164,48±669,17	1617,23±1069,03	< 0,01
Dvosudovna bolest	10%	47,91%	< 0,01

Kada se porede dve populacije pacijenata koji su imali novu epizodu 30-dnevnog AKS-a (Tabele 19 i 20) srpska populacija je bila starija (65.82±11.58 vs 61.33±8.75, P = 0.04), imala veći procenat muškaraca (62.5% vs 33.33%, P = 0.01), veći procenat hipertoničara (100% vs 66.66%, P = 0.013), veći procenat pacijenata sa Killip III klasom na prijemu (50% vs 22.22%, P < 0.01), niži nivo hemoglobina (109.16±35.7 vs 131.89±26.92, P < 0.01), viši nivo kreatinina (111.75±23.56 vs 95.28±23.12, P < 0.01), viši nivo kreatin kinaze (1625.54±1013.53 vs 1112.67±721.98, P < 0.01), viši nivo troponina I (62.66±28.62 vs 52.10±29.16, P < 0.01), češće jednosudovnu bolest (41.07% vs 11.11%, P < 0.01), češće su dobijali primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (50% vs 25%, P = 0.03). Kuvajtska populacija sa druge strane bila gojaznija (veći indeks telesne mase; 30.74±4.20 vs 28.15±2.59, P < 0.01), imala veći procenat dijabetičara (66.66% vs 25%, P < 0.01), veći nivo ukupnog holesterola (5.56±1.34 vs 4.57±1.70, P = 0.01), viši nivo glukoze na prijemu (14.90±6.86 vs 9.18±3.57, P < 0.01), veći procenat pacijenata sa trosudovnom bolesti (47.22% vs 16.07%, P < 0.01) i veći procenat pacijenata sa hirurškom revaskularizacijom miokarda (44.44% vs 12.5%, P = 0.01).

**Tabela 19.** Poređenje karakteristika između dve populacije pacijenata sa novim 30-dnevnim akutnim koronarnim sindromom (AKS)

	Kuvajt	Srbija	P vrednost
	36 (12,85%) Broj (%)	56 (14,03%) Broj (%)	
Demografske karakteristike			
Godine	61,33±8,75	65,82±11,58	<b>0,04</b>
Muškarci	12 (33,33%)	35 (62,5%)	<b>0,01</b>
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	30,74±4,20	28,15±2,59	<b>&lt;0,01</b>
Faktori rizika			
Pušenje	13 (36,11%)	28 (50%)	0,21
Hipertenzija	24 (66,66%)	56 (100%)	<b>0,013</b>
Hiperlipidemija	32 (88,88%)	42 (75%)	0,11
Diabetes mellitus	24 (66,66%)	14 (25%)	<b>&lt;0,01</b>
Prethodni infarkt miokarda	9 (25%)	20 (35,71%)	0,36
Prethodni CVI	6 (16,66%)	14 (25%)	0,44
Hronična bubrežna slabost	6 (16,66%)	21 (37,5%)	<b>0,03</b>
Hronična opstruktivna bolest pluća	4 (11,11%)	7 (12,5%)	1,00
Vrsta akutnog koronarnog sindroma			
Nestabilna angina	4 (11,11%)	2 (3,57%)	0,20
NSTEMI	24 (66,66%)	35 (62,5%)	0,82
STEMI	8 (22,22%)	19 (33,92%)	0,25
Killip klasa			
Killip I	8 (22,22%)	7 (12,5%)	0,25
Killip II	8 (22,22%)	7 (12,5%)	0,25
Killip III	8 (22,22%)	28 (50%)	<b>&lt;0,01</b>
Killip IV	12 (33,33%)	14 (25%)	0,47
Laboratorijske vrednosti			
Ukupni holesterol (mmol/l)	5,56±1,34	4,57±1,70	<b>0,01</b>
LDL holesterol (mmol/l)	3,81±0,96	3,76±0,82	0,81
Glukoza (mmol/l)	14,90±6,86	9,18±3,57	<b>&lt;0,01</b>
Hemoglobin (g/dl)	131,89±26,92	109,16±35,78	<b>&lt;0,01</b>
Kreatinin (mmol/l)	95,28±23,12	111,75±23,56	<b>&lt;0,01</b>
Kreatin kinaza (U/l) max	1112,67±721,98	1625,54±1013,53	<b>&lt;0,01</b>
Troponin I (ng/ml) max	52,10±29,16	62,66±28,62	<b>&lt;0,01</b>
Nalaz koronarografije			
Jednosudovna bolest	4 (11,11%)	23 (41,07%)	<b>&lt;0,01</b>
Dvosudovna bolest	8 (22,22%)	14 (25%)	0,80
Trosudovna bolest	17 (47,22%)	9 (16,07%)	<b>&lt;0,01</b>
Stenoza glavnog stable	7 (19,44%)	10 (17,85%)	1,00
Način tretmana			
Medikamentozni	11 (30,55%)	21 (37,5%)	0,65
pPCI	9 (25%)	28 (50%)	<b>0,03</b>
CABG	16 (44,44%)	7 (12,5%)	<b>0,01</b>
Intrahospitalni događaji			
Ventrikularna tahikardija/fibrilacija	12 (33,33%)	16 (28,57%)	0,82
Srčana slabost	10 (35,71%)	21 (37,5%)	1,00
In-stent tromboza	6 (16,66%)	15 (26,78%)	0,31
Kontrastom indukovana nefropatija	2 (5,55%)	7 (12,5%)	0,47
Komplikacije sa vaskularnim pristupom	4 (11,11%)	12 (21,42%)	0,26

**Tabela 20.** Poređenje karakteristika između dve populacije pacijenata sa novim 30-dnevnim akutnim koronarnim sindromom (AKS) (nezavisni prediktori)

	<b>Kuvajt</b>	<b>Srbija</b>	<b>p</b>
Godine	61.33±8.75	65.82±11.58	<b>0.04</b>
Muškarci	33,33%	62,5%	<b>0.013</b>
BMI	30.74±4.20	28.15±2.59	<b>&lt; 0.01</b>
Hipertenzija	66,66%	100%	<b>0.013</b>
Diabetes mellitus	66,66%	25%	<b>&lt; 0.01</b>
Killip III	22,22%	50%	<b>&lt; 0.01</b>
Ukupni holesterol mmol/L	5.56±1.34	4.57±1.70	<b>0.01</b>
Glukoza mmol/L	14.90±6.86	9.18±3.57	<b>&lt; 0.01</b>
Hemoglobin g/L	131.89±26.92	109.16±35.7	<b>&lt; 0.01</b>
Kreatin mmol/L	95.28±23.12	111.75±23.56	<b>&lt; 0.01</b>
Kreatin kinaza U/L max	1112.67±721.98	1625.54±1013.53	<b>&lt; 0.01</b>
Troponin T	52.10±29.16	62.66±28.62	<b>&lt; 0.01</b>
Jednosudovna bolest	11,11%	41,07%	<b>&lt; 0.01</b>
Trosudovna bolest	47,22%	16,07%	<b>&lt; 0.01</b>
pPCI	25%	50%	<b>0.03</b>
CABG	44,44%	12,5%	<b>0.01</b>

## 5. DISKUSIJA

Ishemijska bolest srca, predstavlja vodeći uzok morbiditeta i mortaliteta u svetu. Prema desetoj reviziji međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10), u bolestima kardiovaskularnog sistema, ishemijska bolest srca zauzima prvo mesto. Infarkt miokarda je jedna od najčešćih dijagnoza koja se postavlja kod hospitalizovanih bolesnika u zapadnim zemljama. U SAD se svake godine dogodi oko 1,5 miliona slučajeva infarkta miokarda. Mortalitet od akutnog infarkta miokarda je visok pri čemu se polovina smrtnih slučajeva dogodi pre nego što oboleli stignu do bolnice. Iako se, u poslednje dve decenije, preživljavanje posle hospitalizacije poboljšalo, ipak dodatnih 5-10% preživelih umire u prvoj godini nakon infarkta miokarda. Kod bolesnika koji se oporave postoji trajan rizik od povećanog mortaliteta i novih nefatalnih infarkta (1,2).

Ovu činjenicu potvrđuju i mnogobrojna istraživanja o opterećenju pojedinim bolestima i u svima njima je ishemijska bolest na prvom mestu. Tako, u Evropi, ali i lokalno, u Srbiji, ishemijska bolest srca čini oko 25% svih bolesti. Slični rezultati su dobijeni i analizom populacije u Kuvajtu, gde su kardiovaskularne bolesti odgovorne za 40% svih smrtnih ishoda, od kojih je na prvom mestu ishemijska bolest srca, sa učešćem od 28% u svim uzrocima smrti. Predviđa se da će 2020. godine ishemijska bolest srca i moždani udar biti i dalje vodeći uzroci morbiditeta i mortaliteta u svetu. Socioekonomske razmere ove dve veoma opasne bolesti su praktično nemerljive (5,6).

Stoga je od posebnog značaja da se kod pacijenata sa anginoznim tegobama utvrdi tzv. pre-test verovatnoća postojanja koronarne arterijske bolesti, a na osnovu istorije bolesti, pregleda i procene faktora rizika (101).

Akutni koronarni sindrom je najteži oblik koronarne bolesti, naročito onaj oblik sa elevacijom ST-segmenta (NSTEMI) i označava nekrozu miokarda uzrokovanu prestankom ili naglim smanjenjem cirkulacije, u jednom delu miokarda. Ukoliko taj prestanak dugo traje nastaju ireverzibilne promene u ćelijama miokarda i njihova smrt. Formacija tromba na rupturiranom ateromskom plaku je u oko 85% slučajeva uzrok akutnog infarkta miokarda (9).



Kao najteži oblik koronarne bolesti, akutni koronarni sindrom jedan je od najčešćih uzroka hitnog prijema i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih decenija i u zemljama u razvoju (6). Prema raspoloživim podacima Registra za akutni koronarni sindrom u Srbiji, tokom 2009. godine ova akutna forma ishemijske bolesti srca dnevno je registrovana kod 63 osobe. Iste godine dnevno je od akutnog infarkta miokarda umiralo 18 osoba. Stope incidence od akutnog koronarnog sindroma su u celini bile veće na severu Srbije (Vojvodina) u poređenju sa centralnom Srbijom u toj godini (430,4 za muškarce i 245,3 za žene vs 380,4 za muškarce i 237,8 za žene na 100.000 stanovnika) i takva se razlika održavala sve do 2015. godine. Tada je došlo do izmene, te su stope u centralnoj Srbiji (422,6 za muškarce i 287,3 za žene) bile nešto više nego u Vojvodini (374,2 za muškarce i 211,7 za žene), što je bio slučaj i u 2016. godini (8). To se delimično može objasniti većom učestalosti mnogih faktora rizika za nastanak AKS i u centralnoj Srbiji, koji su ranije, tradicionalno, bili vezani samo za Vojvodinu.

Sama etiopatogeneza koronarne bolesti još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Zbog toga govorimo o faktorima rizika koji predisponiraju određene osobe da obole od koronarne bolesti u odnosu na one koji nisu izloženi istim faktorima rizika.

Kao najvažniji faktori rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma su: genetski (nepromenljivi faktori), bolesti (promenljivi faktori) kao i životne navike (promenljivi faktori) Kao glavni nezavisni faktori rizika za pojavu koronarne bolesti i akutnog koronarnog sindroma obeleženi su: pušenje duvana, povišen krvni pritisak, povećani serumski (ukupni i LDL) holesterol, nizak HDL holesterol, dijabetes melitus, muškarci starosti > 55 godina i žene posle menopauze i starosti > 65 godina, starije životno doba (18).

Na osnovu rezultata velikih epidemioloških studija izrađen je veći broj scoring sistema za određivanje morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja, na osnovu prisustva faktora rizika, a prema rezultatima u vidu SCORE tablica za predviđanje desetogodišnjeg mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti (19, 103).

Ireverzibilna ishemija kao posledica akutnog infarkta miokarda progredira do nekroze miokarda, tako da pored funkcionalnih dovodi i do anatomskih promena i gubitka dela mase srčanog mišića. Iz tog razloga, optimalan pristup u lečenju akutnog infarkta miokarda je energična borba protiv nastajanja tromba. U tom smislu, reperfuziona terapija, mehanička (pPCI) ili hemijska je optimalna opcija, uz antiagregacionu, antikoagulantnu i antiishemijsku terapiju.

Prema Grejs registru, NSTEMI je vodeći uzrok smrtnosti u bolnici, kao i tokom šest meseci od inicijalnog tretmana. Nažalost, kod čak 62% muškaraca i 46% žena, akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je prva manifestacija koronarne bolesti (67, 103).

Patoanatomski supstrat STEMI je aterom, nakon čije rupture nastaje trombna formacija koja dovodi do kompletne okluzije koronarnog krvnog suda. Miokard (deo koji zahvata aficirana arterija) prolazi put od ishemije, preko lezije do nekroze te su u ovom procesu sva događanja u funkciji vremena kao i sama odluka o započinjanju terapije ovog oboljenja je u funkciji vremena.

Posebno mesto u lečenju ovih pacijenata pripada reperfuzionoj terapiji naročito ukoliko se primeni u prvih 12 časova i kada se sprečava dalja progresija miokardne nekroze. Reperfuziona terapija primenjena u ovom intervalu smanjuje veličinu infarkta koja najčešće i uslovljava prognozu pacijenata (93). Uspešnost i efikasnost primenjenih mera lečenja zavisi od mnogih faktora među kojima veliku ulogu imaju stručna, kadrovska i tehnološka opremljenost intenzivnih nega i koronarnih jedinica kao i njihova organizacija. Rezultat velikog broja kliničkih studija kao i podaci nacionalnih registara o AKS su pokazali da je kritično vreme koje potrebno za spasavanje funkcije miokarda mnogo kraće nego što se ranije smatralo (94). Iako je prema preporukama za lečenje STEMI infarkta “zlatni period” primene reperfuzione terapije 12 časova, najbolji rezultati se prema aktuelnim studijama postižu u prva tri sata (95).

U cilju toga i lečenja po principima dobre kliničke prakse napisani su različiti vodiči uz pravljenje registara pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i infarktom miokarda, kako u Srbiji, tako i u Kuvajtu. Cilj ovih vodiča i registara je unapređenje lečenja ove bolesti koja je na prvom mestu uzročnika svih smrtnih slučajeva (96, 10). Što se tiče Srbije, oko 60% svih primljenih bolesnika u koronarnu jedinicu ima neki oblik akutnog koronarnog sindroma, a najviše ih je sa akutnim infarktom sa ST elevacijom.

Ishod lečenja akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom zavisi od više faktora, a tu prednjače vreme započinjanja lečenja, mogućnost primene reperfuzione terapije, komplikacija bolesti, starost bolesnika i prateće terapije. Značajno mesto pripada i ekstenzivnosti infarktne lezije, odnosno lokalizaciji infarkta.

Uzimajući u obzir sve pretpostavke toka i ishoda akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom, danas je u primeni vodič dobre kliničke prakse koji definiše vreme započinjanja lečenja, inicijalne mere zbrinjavanja akutnog infarkta miokarda i dalju sveobuhvatnu terapiju.

Sama stopa koronarne bolesti varira između zemalja, odražavajući u mnogim slučajevima razlike u socijalnim klasama kao i odrazima trenutne političke i ekonomske situacije. Takođe veliku ulogu u incidenciji ove bolesti igra i starost populacije. S obzirom da je broj pacijenata starije životne dobi sa akutnim infarktomiokarda, danas značajan, te da se očekuje u budućnosti povećanje ovog broja, neophodno je uočiti i definisati neke specifičnosti akutnog infarkta miokarda kod ovih osoba.

Svrha naše studije je bila da se komparacijom kliničkih i demografskih karakteristika, uz sagledavanje faktora rizika i poređenja nalaza koronarnog angiograma pokaže da li postoje razlike u prezentaciji AKS u Kuvajtu i Srbiji kao i kliničkim karakteristikama ili rasprostranjenosti faktora rizika.

U ovu studiju je bilo uključeno 679 pacijenata sa prisustvom akutnog koronarnog sindroma koji su lečeni u dva velika zdravstvena centra u ove dve zemlje (399 pacijenata u Beogradu i 280 u Kuvajtu).

Od posebnog je značaja da se napomene da, u fazi ekonomske tranzicije, ne samo različiti faktori rizika, već i socio-ekonomski faktori, mogu uticati na razvoj kardiovaskularnih oboljenja. Naime, Kuvajt spada u grupu razvijenih ekonomskih zemalja sa ukupnim bruto-domaćim proizvodom od 114 milijarde dolara i sa 28.975 dolara BDP-a po glavi stanovnika. Sa druge strane, Srbija je zemlja koja prolazi kroz fazu ekonomske tranzicije, tako da raspolaže ukupnim bruto-domaćim proizvodom od 37,75 milijarde dolara (tri puta manje) a BDP od 5.348 dolara po glavi stanovnika predstavlja peti deo istog parametra u Kuvajtu. Predstavljeni podaci se odnose na 2016. godinu i odražavaju aktuelnu ekonomsku situaciju u dve navedene zemlje, koja svakako ima uticaj i sveobuhvatni način života.

Pacijenti iz posmatrane grupe u Srbiji bili su stariji od pacijenata iz Kuvajta za prosečno četiri godine, što je u skladu sa očekivanim životnim vekom koji je u srpskoj populaciji duži. Pored toga, pacijenti iz srpske populacije su dominantno bili muškog pola i sa statistički

značajnim većim bojem pušača. Pušenje, kao nezavisan prediktor nastanka kardiovaskularnih bolesti, ima veliku ulogu u razvoju ateroskleroze.

Sa druge strane pacijenti iz kuvajtske populacije su bili gojazniji sa stastički značajnim višim indeksom telesne mase (BMI 30.45 / 26.94). Uz to, pacijenti iz Kuvajtske grupe su imali veću zastupljenost šećerne bolesti. Ovo ide u prilog poslednjim studijama koje ukazuju na značajno povećanje prevalencije dijabetesa u zemljama Bliskog Istoka (97, 98), te su stoga izražene i komplikacije šećerne bolesti koje se odražavaju na kardiovaskularni sistem, naročito na koronarne arterije. Ipak, moramo istaći da u poslednje vreme postoji trend porasta incidencije gojaznosti i u srpskoj populaciji i porast incidencije nastanka kardiovaskularnih događaja, naročito kod mlađih osoba. Predviđa se da će narednim godinama viši indeks telesne težine, kao i prevalencija diabetes mellitus-a biti jedni od najznačajnijih faktora rizika za nastanak koronarne bolesti.

Obzirom da prosečna starost ispitanika ni u jednoj grupi nije prelazila 65 godina logično je da su muškarci bili zastupljeniji kao populacija sklonija nastanku akutnog koronarnog sindroma, naročito u mlađem životnom dobu. Iako rizik od nastanka koronarne bolesti kod žena raste posle 50 godine života, noviji podaci govore da se tek posle 70. godine života rizik od nastanka koronarne bolesti kod žena praktično izjednačava sa muškarcima (23). Sve veća učestalost faktora rizika kod žena takođe dovodi do toga da se poništavaju efekti dejstva polnih hormona, te da su sada i žene u sve ranijem životnom dobu podložne aterosklerotskim promenama. Ipak navedena ispitivanja u srpskoj populaciji nisu u korelaciji sa nekim od prethodnih istraživanja rađenih u klinici u kojoj je vršeno ispitivanje (99).

U „srpskoj” populaciji, STEMI je bio vodeći u nastanku akutnog koronarnog sindroma, tako da su pacijenti iz ove populacije imali statistički značajno veći procenat STEMI infarkta, odnosno 50.38% prema 23.57%, što je bilo visoko statistički značajan rezultat. Objašnjenje za značajno veći broj STEMI infarkata verovatno leži u koronarografskom nalazu. Naime, nakon učinjenog koronarografskog ispitivanja vidimo da je među pacijentima iz Srbije značajno najveći broj imao dvosudovnu koronarnu bolest (42%), nasuprot pacijentima iz kuvajtske populacije gde je vodeći koronarografski nalaz bila jednosudovna bolest (oko 58%). Sve ovo je predstavljalo statistički značajnu razliku sa P manjim od 0.01. Ozbiljniji nalaz u vidu stenoze glavnog stabla

kao i trosudovne bolesti nije se statistički značajno razlikovao između dve populacije. Ovakvi nalazi su delimično u korelaciji sa prethodno objavljenim epidemiološkim istraživanjima, gde je STEMI bio vodeći uzrok akutnog koronarnog sindroma u obe populacije, i kuvajstkoj i srpskoj, dok to ovde nije slučaj sa pacijentima iz Kuvajta, gde je NSTEMI sa više od 45% bio vodeća manifestacija AKS (9, 10).

Što se tiče laboratorijskih parametara pacijenti iz srpske populacije su imali statistički viši nivo kreatinina, kao i markera miokardne nekroze (kreatin kinaze i troponina I). Sa druge strane, pacijenti iz kuvajstke populacije su češće imali nestabilnu anginu pectoris od srpskih pacijenata, uz nižu klasu srčane insuficijencije (Killip klasifikacija). Ovo se može objasniti time što je kuvajtska grupa redovnije i češće koristila prehospitálnu terapiju, što govori da adekvatna regulacija faktora rizika mora biti prioritet u prevenciji, jer može značajno da izmeni ishod bolesti i lečenja. Čak 97% pacijenta iz kuvajtske populacije je pre nastanka akutnog koronarnog sindroma dobijao antiagregacionu terapiju, nasuprot 90% pacijenata u populaciji iz Srbije, a razlika je bila statistički značajna. Ovo takođe može objasniti i da su zbog redovnog uzimanja antiagregacione terapije nakon učinjene PCI postproceduralne "in-stent" restenoze bile značajno više izražene u Srpskoj nego u Kuvajtskoj populaciji (14,53% nasuprot 7,14%). U cilju kontrole faktora rizika treba napomenuti da su pacijenti iz Kuvajtske populacije bili disciplinovani prilikom uzimanja beta blokatora kao i insulinske terapije za glikoregulaciju.

Veći nivo ukupnog holesterola kao i glukoze u populaciji Kuvajta u saglasnosti je sa prethodno pomenutim epidemiološkim ispitivanjima i višom prevalencijom gojaznosti i šećerne bolesti u ovoj populaciji. Povišeni nivoi lipida u krvi su veoma dobro dokumentovan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. Postojeće klasifikacije i nivoi tretmana se zasnivaju na smernicama *National Cholesterol Education Panel's (NCEP) Adult Treatment Program-3 (ATP-III)* vodiča (100). Statini predstavljaju poželjnu klasu lekova za snižavanje povišenih vrednosti holesterola, naročito LDL frakcije te je imajući u vidu dobijene rezultate agresivan tretman hiperlipoproteinemije veoma bitan.

Što se tiče koronarografskog nalaza, načina tretmana kao i intrahospitalnih događaja takođe postoje razlike u dve komparativne grupe. Pacijenti u srpskoj populaciji su češće imali

dvosudovnu bolest i češće su tretirani primarnom perkutanom koronarnom intervencijom. Veća učestalost PCI procedura u srpskoj populaciji u direktnoj je vezi sa tipom akutnog koronarnog sindroma, odnosno većim procentom STEMI u odnosu na kuvajtske pacijente (50%:23%) Međutim i pored češće primenjivane PCI procedure srpski pacijenti su u većem procentu imali intrahospitalnu ventrikularnu tahikardiju ili fibrilaciju, intrahospitalno srčano popuštanje, kao i in-stent trombozu i kontrastom indukovanu nefropatiju koja se može objasniti sa jedne strane većim procentom angiografskog ispitivanja ali i verovatno različitim vrstama kontrasta koji se koriste prilikom angiografije. Kuvajtska populacija pacijenata je češće imala jednosudovnu i trosudovnu bolest te su stoga češće imali i hiruršku revaskularizaciju miokarda.

Veći procenat pacijenata koji se tretirao aortokoronarnim bajpasom se objašnjava većim procentom pacijenata koji imaju šećernu bolest. Naime pacijenti sa dijabetes mellitus-om su na koronarografiji često imali veoma opsežan koronarografski nalaz uključujući višesudovnu bolest te su stoga i ti pacijenti bili pre kandidati za hiruršku revaskularizaciju nego interventnu koronarnu proceduru (70).

Multivarijantnom analizom 30-dnevnog mortaliteta kao nezavisni prediktori u kuvajtskoj grupi su se izdvojili sledeći faktori: diabetes mellitus, STEMI infarkt, Killip IV klasa na prijemu, uzimanje insulina za glikoregulaciju kod dijabetičara, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, izvođenje hirurške revaskularizacije miokarda, intrahospitalno srčano popuštanje i pojava reinfarkta.

Istom analizom za 30-dnevni mortalitet u srpskoj grupi pacijenata kao nezavisni faktori izdvojeni su: diabetes mellitus, hronična bubrežna slabost, STEMI infarkt, Killip III i IV klasa na prijemu, trosudovna koronarna bolest, stenoza glavnog stabla, hirurška revaskularizacije miokarda, ventrikularna tahikardija/fibrilacija i pojava reinfarkta.

Još jednom se mora napomenuti da hirurška revaskularizacija miokarda nije izbor u situacijama kada pacijent ima STEMI infarkt ili Killip III i IV klasu na prijemu što je pokazano i ovim analizama.

Takođe, analizom uticaja načina lečenja na ishod, bolje preživljavanje su imali pacijenti koji su lečeni pPCI od pacijenata koji su lečeni bez reperfuzije. Multivarijantnom analizom (način lečenja i komplikacije na ishod lečenja) je sa statističkom značajnošću pokazano da ove dve varijable zajedno utiču na ishod lečenja. Sve većom upotrebom reperfuzione terapije, primarne perkutane koronarne intervencije, moderne antitrombotske terapije dokazali smo da je smrtnost statistički značajno manja kod pacijenata koji su na ovaj način lečeni.

Ovde ćemo se osvrnuti na neke od faktora koji su se pokazali kao nezavisni prediktori 30-dnevnog mortaliteta, a zajednički su za obe grupe pacijenata.

Dijabetes melitus je ovde potvrdio izuzetno značajnu ulogu u nastanku koronarne bolesti. Treba ponoviti da u trenutku kada se postavi dijagnoza dijabetes melitusa tip 2, kod pacijenata često već postoji uznapredovala ateroskleroza. Pacijenti koji kao jedini faktor rizika imaju šećernu bolest, spadaju u grupu pacijenata sa povišenim kardiovaskularnim rizikom (31). Dijabetes značajno redukuje koronarnu rezervu protoka te uz smanjenu sposobnost koronarne vazodilatacije dovodi do značajnih postinfarktnih komplikacija. Kod 20-25% pacijenata, kod kojih nakon IM koronarografija pokaže postojanje veoma značajnih lezija kao npr. bolest glavnog stabla, tešku proksimalnu bolest leve descedentne arterije, trosudovnu bolest i kada se mora razmatrati hirurška revaskularizacija miokarda kao najčešći riziko-faktor javlja se dijabetes. Obzirom da se hirurška revaskularizacija miokarda takođe pokazala kao nezavistan prediktor lošeg ishoda jasno je kolika je važnost adekvatne regulacije glikemije i prevencije koronarne bolesti (103).

Iako, ne vodeći uzrok hospitalizacije, STEMI je označen kao nezavistan prediktor lošeg ishoda. Stoga rane revaskularizacione procedure miokarda (fibrinolitičke ili mehaničke) za pacijentne sa kliničkom manifestacijom STEMI u toku prvih 12h od početka simptoma, naročito sa perzistentnom ST-elevacijom ili novonastalim blokom grane trebaju biti preduzete što ranije ukoliko nema ograničenja u cilju boljeg ranog preživljavanja ovih pacijenata (67).

Nezavisni faktori 30-dnevne pojave novog akutnog koronarnog sindroma su slični u obe grupe i takođe su u korelaciji sa faktorima koji dovode do 30-dnevnog mortaliteta.

Kada uporedimo dve populacije pacijenata koji su preminuli u toku prvih 30 dana srpska grupa pacijenata je bila starija (72 / 63 godine), imala češće od faktora rizika na prijemu hipertenziju, nižu vrednost hemoglobina na prijemu, viši nivo kreatin kinaze i češću dvosudovnu bolest na koronarografiji.

Sa druge strane kuvajtska grupa pacijenata je bila gojaznija (značajno veći indeks telesne mase) i imala je više dijabetičara (čak 90% u odnosu na 40% u srpskoj populaciji).

Kada se porede dve populacije pacijenata koji su imali novu epizodu 30-dnevnog AKS-a srpska populacija je bila starija imala veći procenat muškaraca i hipertoničara, veći procenat pacijenata sa Killip III klasom na prijemu, niži nivo hemoglobina, viši nivo kreatinina, viši nivo srčanih enzima (kreatin kinaze i troponina, češću jednosudovnu bolest, češće su dobijali primarnu perkutanu koronarnu intervenciju.

Kuvajtska populacija sa druge strane bila gojaznija, imala veći procenat dijabetičara, veći nivo ukupnog holesterola i glukoze na prijemu, veći procenat pacijenata sa trosudovnom bolesti i veći procenat pacijenata sa hirurškom revaskularizacijom miokarda.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Opravdani su ciljevi istraživanja.
2. Postoje razlike u kliničkim i demografskim karakteristikama osoba sa AKS u Kuvajtu i Srbiji.
3. Postoje razlike u učestalosti pojedinih faktora rizika za AKS u Kuvajtu i Srbiji.
4. Postoji razlika u broju zahvaćenih koronarnih krvnih sudova u nastanku AKS između dva pola u populaciji Kuvajta i Srbije.
5. Postoje razlike u prezentaciji kliničkog oblika AKS, sa statistički značajnim većim brojem STEMI kod populacije u Srbiji, a nestabilne AP i NSTEMI kod populacije u Kuvajtu.
6. Revaskularizacione procedure miokarda (fibrinolitičke ili mehaničke) za pacijente sa kliničkom manifestacijom STEMI u toku prvih 12h od početka simptoma, naročito sa perzistentnom ST-elevacijom ili novonastalim blokom grane trebaju biti preduzete što ranije ukoliko nema ograničenja u cilju boljeg ranog preživljavanja ovih pacijenata.
7. Svi pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom treba da budu podvrgnuti reperfuzionoj terapiji, pre svega pPCI, bez obzira na životnu dob, ali uvažavajući kriterijume koji isključuju istu.
8. Ustanove koje tretiraju akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom reperfuzionom terapijom, treba da budu opremljene savremenom opremom i kadrom, kako bi se zbrinulo ne samo osnovno oboljenje, već i komplikacije lečenja i pridruženi komorbiditeti.

9. Medikamentozni terapijski pristup koji prati reperfuzionu terapiju treba da je u skladu sa važećim vodičima dobre kliničke prakse, a korekciju terapije treba sprovoditi u odnosu na životnu dob, kliničko stanje i laboratorijske parametre.

10. Kod pacijenta sa NSTEMI pored optimalnog medikamentoznog tretmana odluku o invazivnim procedurama revaskularizacije treba doneti shodno kliničkom, elektrokardiografskom nalazu, laboratorijskim markerima kao i scoring sistemima.

11. Hemijska reperfuzija (tromboliza) je u klasi I nivo dokaza A samo ukoliko nije moguće načiniti PCI proceduru. Tromboliza pomoću fibrinolitika je manje uspešna u postizanju reperfuzije, ali je u mnogim zemljama, pa i našoj, prihvatljiv u prehospitalnoj fibrinolizi ili u centrima bez pPCI laboratorije

12. Kod pacijenata sa AKS bez elevacije ST segmenta se ne preporučuje fibrinolitička terapija (tromboliza) jer prema aktuelnim studijama nosi veći mortalitet od placebo grupe

## 7. LITERATURA

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e182.
2. Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H, Esson K. *A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies*. Sidney, Australia. New York: Earth Institute, Columbia University; 2004. Dostupno na: [https://www.earth.columbia.edu/news/2004/images/raceagainsttime\\_FINAL\\_051104.pdf](https://www.earth.columbia.edu/news/2004/images/raceagainsttime_FINAL_051104.pdf)
3. Vasiljević Z., Matić D., Mickovski-Katalina N, Ekspertski tim za akutni koronarni sindrom. Prvi epidemiološki podaci o akutnom koronarnom sindromu u Srbiji. *Acta Clinica* 2006;6(1):13-16.
4. Jownett NI, Tompson DR. Chapter 1: An introduction to coronary care. *Comprehensive coronary care*. 4th ed. Philadelphia: BAILLIÈRE TINDAL, Elsevier; 2007.
5. World Health Organization (WHO). *The atlas of heart disease and stroke* / Judith Mackay and George Mensah; with Shanthi Mendis and Kurt Greenland. World Health Organization. 2004. Dostupno na: <http://www.who.int/iris/handle/10665/43007>
6. Gaziano TA, Reducing the growing burden of cardiovascular disease in the developing world. *Health Aff (Millwood)* 2007;26(1):13-24.
7. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of physiological factors on pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999;99(16):2192-217.
8. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” (IZJS). Izveštaj br. 4: Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. Institut za javno zdravlje republike Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”; 2009-2015. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/>
9. Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putinković B, Miljus D, et al. [Clinical characteristics, management and mortality in patients with acute coronary syndrome from 2002 to 2005: report from the National Registry of Acute Coronary Syndrome in Serbia]. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(11-12):645-54.

10. Zubaid M, Rashed WA, Saad H, Attiya A, Al-Banat BA, Ridha M, et al. Kuwait acute coronary syndromes registry: baseline characteristics, management practices and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in Kuwait. *Med Princ Pract* 2007;16(6):407-12.
11. Al-Lawati JA, Barakat MN. Fasting cut-points in determining prevalence of diabetes in an Arab population of the Middle East. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(2):241-5.
12. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša – Thorax. Deseto izdanje. Beograd: Savremena administracija a.d.; 2004. p.121-124.
13. McKay R, Anderson RH, Smith A. The coronary arteries in hearts with discordant atrioventricular connections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(5):988-97.
14. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol* 2002;7(1):40-53.
15. Pittilo MR, Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *Int J Exp Pathol* 2000;81(4):219-30.
16. Raloff J. Oxidized lipids, A key to heart disease? National AIDS treatment advocacy project (NATAP): *Sci News* 1985. Dostupno na: [http://www.natap.org/2009/HIV/082509\\_04.htm](http://www.natap.org/2009/HIV/082509_04.htm)
17. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. 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(17):1406-32.
18. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358(9294):1682-6.
19. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:S1-113.
20. Shattat G. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomed. Pharmacol. J* 2014;7(2):399-409.

21. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-16.
22. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(3):299-310.
23. Shoen FJ. Systemic Pathology: Diseases of Organ Systems. The Heart. In: Robbins Pathologic Basis of disease. 6th ed. Philadelphia: SAUNDERS, Elsevier; 1999. p. 543-600.
24. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, Sorlie PD, et al. A comparison of death certificate out-of-hospital coronary heart disease death with physician-adjudicated sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2005;95(7):856–9.
25. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998;97(18):1876-87.
26. Hickler RB. Aging and hypertension: hemodynamic implications of systolic pressure trends. *J Am Geriatr Soc* 1983;31(7):421-5.
27. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
28. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000;342(1):1-8.
29. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (CDC)90-8416. 1990.
30. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987;317(21):1303-9.
31. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.

32. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136.
33. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2601-7.
34. Higgins M, Kannel W, Garrison R, Pinsky J, Stokes J 3rd. (1988) Hazards of obesity--the Framingham experience. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723:23-36.
35. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2117-28.
36. Carlson JJ, Norman GJ, Feltz DL, Franklin BA, Johnson JA, Locke SK. Self-efficacy, psychosocial factors, and exercise behavior in traditional versus modified cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2001;21(6):363-73.
37. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):953-62.
38. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
39. Blake GH, Triplett LC. Management of hypercholesterolemia. *Am Fam Physician* 1995;51(5): 1157-66, 1171-2.
40. Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1626-34.

41. Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Lowe GD. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004;25(12):1049-56.
42. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350(14):1387-97.
43. Harison TR, Ivančević Ž, urednik prevoda. Principi interne medicine. Trinaesto izdanje. Split:Placebo;1997.
44. Salonen JT, Nyssönen K, Salonen R, Lakka HM, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, et al. Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) study: a randomized trial of the effect of vitamins E and C on 3-year progression of carotid atherosclerosis. *J Intern Med* 2000;248(5):377-86.
45. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 1991;54(6 Suppl):1113S-1118S.
46. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996;347(9004):781-6.
47. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-71.
48. 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(4):242-50.
49. McKenna CJ, Forfar JC. Was it a heart attack? *BMJ* 2002;324(7334):377-8.
50. Šmalcelj A, Mohaček I. Poremećaj koronarnog krvotoka. In: *Patofiziologija*. S.Gamulin; 1990. p. 837-845.
51. Lanza GA, Figliozzi S, Parrinello R. Physiology and Pathophysiology of Coronary Circulation. In: *PanVascular Medicine. 2nd ed.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. p. 1789-1809.
52. Shaw RF, Mosher P, Ross J Jr, Joseph JI, Lee AS. Physiologic principles of coronary perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962;44:608-16.
53. Liu Y, Gutterman DD. Vascular control in humans: Focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol* 2009;104(3):211-27.

54. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341–81.
55. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):2092–197.
56. Ostojić M, Terzić B, Jančev M, Rajković T, Ničić B, Nedeljković I. Protokol za prehospitalnu dijagnostiku i terapiju akutnog koronarnog sindroma radna verzija za diskusiju. Beograd: Medicinski fakultet. 2010.
57. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):28-66.
58. Herlitz J, Karlson BW, Sjölin M, Lindquist J. Ten-year mortality for patients discharged after hospitalization for chest pain or other symptoms raising suspicion of acute myocardial infarction in relation to hospital discharge diagnosis. *J Intern Med* 2002;251(6):526-32.
59. Collinson J, Flather MD, Fox KA, Findlay I, Rodrigues E, Dooley P, et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000;21(17):1450-7.
60. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
61. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes



- (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
62. Vasiljević Z. Poglavlje: Akutni koronarni sindrom. In: *Kardiologija*. Beograd: Zavod za udžbenike; 2011. p. 423-64.
63. Franco E, Núñez-Gil IJ, Vivas D, Ruiz Mateos B, Ibañez B, Gonzalo N, Macaya C, et al. Heart failure and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a review for a widespread situation. *Eur J Intern Med* 2011;22(6):533-40.
64. Hollman A. Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis. *Proc R Soc Med* 1977;70(5):361.
65. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(18):1333-41.
66. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999;100(15):1593-601.
67. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, et al. Coronary care unit and primary percutaneous coronary intervention networks improve the standard of care: reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. *J Cardiovasc Med* 2011;12(4):300-2.
68. Vasiljević Z. Poglavlje: Akutni koronarni sindrom. In: *Klinička kardiovaskularna farmakologija*. Kažić T, Ostojić M, urednici. Beograd: Integra; 2009. p. 263-321
69. 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(4):1545-56.
70. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110(14):e340-437.

71. Antithrombotic Tralists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329):71-86.
72. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:847-58.
73. Stefanović B, Vasiljević Z, Mitrovic P, Matic G, Radovanovic M, Karadzic A. Klinička slika i terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta. *Acta Clinica* 2006;6(1):72-86.
74. Watt J, Davie AP, Cruickshank A. Elevation of troponin I in acutely ill medical patients: a pilot study and literature review. *Br J Cardiol (Acute Interv Cardiol)* 2005;12:AIC 9-AIC 14.
75. Matic M, Vukićević V, Asanin M, Mrdovic I, Rajic D, Matic D. Markeri srčanog oštećenja u akutnom koronarnom sindromu. *Acta Clinica* 2006;6(1):37-44.
76. Bhar-Amato J, Davies W, Agarwal S. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: 'The Perfect Storm' *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2017;6(3):134–9.
77. Hosseinzadeh-Maleki M, Valizadeh N, Rafatpanah N, Moezi SA. Survival after left ventricular free wall rupture due to acute myocardial infarction. *ARYA Atheroscler* 2015;11(5):310–3.
78. Shen WF, Tribouilloy C, Mirode A, Dufossé H, Lesbre JP. Left ventricular aneurysm and prognosis in patients with first acute transmural anterior myocardial infarction and isolated left anterior descending artery disease. *Eur Heart J* 1992;13(1):39-44.
79. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail* 2008;10(8):780-5.
80. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömsstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
81. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo

- Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
82. Bhatt DL, Flather MD, editors, Bax JJ, Boersma E, Cannon CP. *Handbook of Acute Coronary Syndromes*. London: Remedica Publishing; 2004.
83. Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, Ecollan P, Elhadad S, Villain P, et al Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;344(25):1895-903.
84. Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, Mortelmans L, Wackers FJ, Willems GM, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(2):407-16.
85. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation* 1998;97(22):2202-12.
86. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
87. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(16):1632-46.
88. Cairns JA, Théroux P, Lewis HD Jr, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 2001;119(1 Suppl):228S-252S.
89. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88.
90. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005;353(26):2758-68.
91. 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(9351):13-20.

92. Cucherat M, Bonnefoy E, Tremeau G. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001560.
93. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
94. Boersma E, The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Euro heart J* 2006; 27(7):779-88.
95. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 2005;111(20):2699-710.
96. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Milasinovic G, editor. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse - ishemijska bolest srca. Klinički vodič 2/11. Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
97. Abdella N, Khogali M, al-Ali S, Gumaa K, Bajaj J. Known type 2 diabetes mellitus among the Kuwaiti population. A prevalence study. *Acta Diabetol* 1996;33(2):145-9.
98. Channanath AM, Farran B, Behbehani K, Thanaraj TA. State of Diabetes, Hypertension, and Comorbidity in Kuwait: Showcasing the Trends as Seen in Native Versus Expatriate Populations. *Diabetes Care* 2013; 36(6):e75.
99. Vasiljevic-Pokrajcic Z, Mickovski N, Davidovic G, Asanin M, Stefanovic B, Krljanac G, et al. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2016;217 Suppl:S27-31.

100. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
101. Koller D. Assessing diagnostic performance in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2002;9(1):114-23.
102. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. 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(17):1406-32.
103. Chotechuang Y, Phrommintikul A, Muenpa R, Patumanond J, Chaichuen T, Kuanprasert S, et al. The prognostic utility of GRACE risk score in predictive cardiovascular event rate in STEMI patients with successful fibrinolysis and delay intervention in non PCI-capable hospital: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):212.

## Biografija

Jadan Alsaddah rođen je u Siriji, 1968. godine.

Diplomirao je 1996. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Završio postdiplomske studije Magisteriuma iz kardiologije pod mentorstvom prof. Zorane Vasiljević na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2000. godine.

Dr Jadani je radio u Albasel Hospital – Sirija od 2000 – 2003 godine. Od 2003. do 2006. radio u Alrass Hospital – Saudijska Arabija. Od 2007. do 2013. godine je radio u Dr Alshifa Hospital – Kuvajt. Od 2013. godine do danas radi u Chest Diseases Hospital - Kuvajt.

Član je udruženja Kardiologa Kuvajta, GHA-a, Evropskog i Američkog udruženja kardiologa.

Autor je 5 radova, učesnik brojnih domaćih i stranih kongresa.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jadan Alsaddah

---

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Poređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i u Srbiji

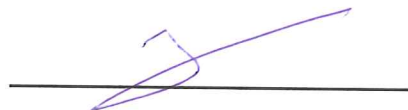
---

---

- 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 doktoranda**

U Beogradu, \_12.06.2019\_\_\_\_\_



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Jadan Alsaddah

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program Kardiologija

Naslov rada Poređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom u Kuvajtu i u Srbiji

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**.

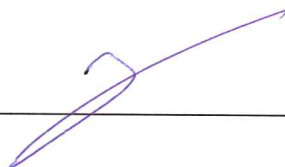
Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 12.06.2019

\_\_\_\_\_





### Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

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

Poreređenje kliničkih i angiografskih karakteristika bolesnika sa akutnim Koronarnim sindromom u Kuvajtu i Srbiji

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 poleđini lista).

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, \_\_12.06.2019\_\_\_\_\_

