

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



Рада Вучић

**Прогностички значај НТ про БНП у
пацијената са акутним инфарктом миокарда
без срчане декомпензације**

Докторска дисертација

ментор: проф. др Марина Петровић

Крагујевац, 2014 год.

1. УВОД

1.1 Ишемијска болест срца

Кардиоваскуларне болести (КВБ) су водећи узрок смрти у високоразвијеним земљама света али и у земљама у развоју. Број смртних исхода је данас већи 4 до 5 пута у односу на период пре 30 година¹. Оне чине 38% укупног морталитета у Северној Америци и најчешћи су узрок смрти у Европи код мушкараца старијих од 65 година². Експанзија ових болести се објашњава продужењем животног века услед бољег квалитета живота и смањењем морталитета услед инфективних болести. У високоразвијеним земљама света упрокос повећању преваленце КВБ са повећањем година старости, морталитет је смањен због добро развијене примарне и секундарне превенције. Интрахоспитални морталитет код пацијената са акутним манифестацијама је смањен, али је и повећан број пацијената код којих је болест дијагностикована пре акутног кардиоваскуларног догађаја. Када су у питању ниско и средње развијене земље, КВБ добијају најчешће пацијенти у годинама највеће радне способности. Најчешћа манифестација је ишемијска болест срца и то код 43% пацијената¹. Основни патофизиолошки супстрат је атеросклеротска лезија која доводи до сужења коронарне артерије. Зависно од типа плака (стабилни, нестабилни, руптурирани), тромботске компоненте и степена опструкције различите су клиничке манифестације³:

- асимтоматска ишемија,
- стабилна ангина пекторис,
- акутни коронарни синдром (ACS, од енг. *Acute Coronary Syndrome*):
 - инфаркт миокарда са СТ елевацијом (ACS-STEMI, од енг. *ST Elevation Myocardial Infarction*)
 - инфаркт миокарда без СТ елевације (ACS-NSTEMI, од енг. *Non ST Elevation Myocardial Infarction*)
 - нестабилна ангина пекторис (ACS-UA, од енг. *Unstable Angina*)
- напрасна срчана смрт као последица поремећаја срчаног ритма, а који су настали због коронарне болести.

Велики значај за проналажење одговарајућих стратегија за превенцију и лечење имају национални регистри који прикупљају неселектоване податке о пацијентима широм света¹.

1.2 Атеросклероза

Атеросклероза је хронична инфламаторна и фибропролиферативна болест у којој учествују ћелије крвног суда, посебно ендотелне и глатке мишићне ћелије, али и леукоцити и тромбоцити⁴. Иако поприма епидемијски карактер, ни по чему није болест садашњег времена. Наиме, ова болест је била присутна и пре 15 векова. *Marc Ruffer* је 1911. године утврдио да су на левој артерији субклавији Египадских мумија постојале дегенеративне промене, за које је касније *A. T. Sandison* доказао да су атеросклеротске природе. Италијански хирург и анатомичар *Antonio Scarpa* (1752–1832. године) је први патоанатомски описао дегенерацију артеријског зида. Термин *atheroma* први је увео *Albrecht von Haller* 1755. године, а Лондонски хирург *Joseph Hodgson* је у свом објављеном раду 1815. год. тврдио да је инфламација узрок атероматозних лезија. Даљим истраживањем, од *Carla Rokitanskog*, преко *Jeana Lobsteina* и *Rudolfa Virchowa*, слика ове болести се употпуњавала, а патолог *Marchand* је први увео термин *atherosclerosis*, који је касније опште прихваћен⁵.

Атеросклероза примарно захвата интиму артерија средњег и великог калибра формирајући интимално задебљање које проминира ка лумену и смањује проток крви. Атеросклеротске лезије се јављају на интактном, али активираним ендотелу, најчешће на бифуркацијама и унутрашњим кривинама крвних судова: корен, лук, гране аорте (посебно коронарне артерије и брахиоцефалично стабло), бифуркације каротида, илијачне, реналне, плућне артерије.

Поједине артерије, као што су артерија мамарија интерна и артерија радијалис скоро никада нису захваћене процесом атеросклерозе, што се објашњава различитим анатомским позицијама самих артерија и различитом степеном изложености појединим факторима ризика⁶.

1.2.1 Стадијуми атеросклерозе

• **Ендотелна дисфункција** - Иницијалну улогу у развоју атеросклерозе има једноћелијски покривач који облаже целокупни васкуларни систем, ендотел. Као саставни, површни део зида крвног суда, који је са једне стране у најнепосреднијем контакту са крвљу и њеним елементима и са друге стране са глатким мишићним ћелијама са којима чини зид крвног суда, ендотел има посебан анатомски положај. Изузетан значај му даје његова улога модулятора васкуларног одговора у физиолошким и патолошким условима⁷. Дисфункција ендотела представља његову абнормалну (парадоксалну) секреторну активност на физиолошке стимулусе. Наиме, фактори ризика доводе до повишеног оксидативног стреса путем више метаболичких процеса. Тако створени слободни кисеоникови радикали реагују са готово свим биолошким молекулима доводећи до оштећења читавог низа различитих ћелијских система и функција⁸. Повећавају се маладаптивне промене у структури ендотела и функцији, као што је пермеабилност за плазма протеине, хиперадхезивност за леукоците у крви и функционална неравнотежа про и антиромбогених фактора, стимулације и инхибиције раста и деловања вазоактивних супстанци. Ове манифестације се једним именом зову ендотелна дисфункција и играју важну улогу у иницијацији, прогресији и клиничким компликацијама атеросклерозе^{8,9}.

Прве ћелије које се везују за активирани ендотел су тромбоцити преко *GP Ib* и *IIb/IIIa* рецептора, активирајући га додатно. Поремећен осцилаторни проток крви на кривинама и бифуркацијама крвних судова индукује *up-regulaciju* проинфламаторних адхезивних молекула, као што су васкуларни ћелијски адхезивни молекул 1 (*VCAM-1*) и интрацелуларни адхезивни молекул 1 (*ICAM-1*). Ендотел преко хемокина изазива везивање $\alpha 4$ и $\beta 2$ за *VCAM-1* и *ICAM-1* и привлачи леукоците. Експресија *ICAM-1* се повећава са повећаним уносом липида, пушењем, хипергликемијом и гојазношћу¹⁰ и корелише са развојем и експанзијом атеросклеротске лезије (значајно повећане код прогресивне атеросклерозе)¹¹. Солубилна фракција овог адхезивног молекула је у корелацији са експресијом молекула у медији и *vasa vasorum*, па се њеним одређивањем добија прави увид у прогресију процеса атеросклерозе¹². *ICAM-1* је предиктивни маркер нежељених кардиоваскуларних догађаја^{13,14}. Вредности *VCAM-1* су повећане у пацијената са хроничним атеросклеротским лезијама¹⁵.

Адхезија моноцита се види већ у шестој недељи, пенасте ћелије током осме недеље, даље се јављају глатке мишићне ћелије, а узрапредовали атеросклеротски плак након петнаест недеља.

● **Масна мрља** - На самом почетку је присутан рани ендотелни пролазак атерогених липида у субендотелни простор, где бивају заробљени и модификовани¹⁶. Минимално оксидисани ЛДЛ има фундаменталну улогу у ангажовању моноцита и Т лимфоцита јер је примарни кандидат за *up-regulaciju* проинфламаторног хемокинског моноцитног хемоатрактантног протеина 1 (*MCP-1*) који их привлачи¹⁷. Даље се експресија *MCP-1 mRNA* одвија преко моноцита у интими, а малим делом и у ендотелним и глатким мишићним ћелијама крвних судова¹⁸. Нагомилавање, односно ретенција ЛДЛ у интими оксидацијом или ензимским путем, доводи до ослобађања фосфолипида који могу активирати ендотелне ћелије и то посебно на местима великих хемодинамских осцилација крвног суда^{2,19}. Оксидација ЛДЛ је проинфламаторна, цитотоксична и препозната од стране макрофагних “*scavenger*“ рецептора који фагоцитују оксидисани ЛДЛ трансформишући се у пенасте ћелије (*foam cells*), обзиром да код њих не постоји механизам негативне повратне спреге^{20,21,22}. Т лимфоцити и макрофаги учествују у формирању ране масне лезије са односом 1:10 до 1:50 у корист макрофага као и прогресији масне мрље ка зрелом атеросклеротском плаку, што указује на имунолошки механизам у настанку атеросклеротског плака. Присуство *CD14(++)CD16(-)* је независни фактор ризика за будући кардиоваскуларни догађај²³. Присуство фактора ризика повећава цитотоксичност *CD14*²⁴. Постоји неколико антигених кандидата који би могли бити одговорни за имунску активацију, укључујући модификовани *LDL*, $\beta 2$ гликопротеин и микробни антигени (*Chlamidia pneumoniae*, *Herpes virus*, *Helicobacter pylori*). *Chlamidia pneumoniae* садржи липополисахариде који су снажни индуктори матриксне металопроотеиназе (*MMP*), а инфекција овим микроорганизмом доводи до развоја атеросклерозе само ако се у храну дода холестерол, па се сматра да је инфламација кључни фактор, а инфекција може само акцелерирати процес²⁵.

Инфламација може индуковати селективно ремоделовање ХДЛ-а са индукцијом специфичне ХДЛ липазе, губитак малих ХДЛ партикула и смањење функције селективног ХДЛ – холестерол ефлука²⁶.

Масна мрља је имуноинфламаторна реакција у интими која се састоји од макрофага испуњених липидима (*foam cells*) и Т лимфоцита. Присутне су у раном детињству и могу се развити још код фетуса код хиперхолестеролемијских мајки. То су равне, жуто пребојене, липидима богате лезије, величине до неколико милиметара које не проминирају у лумен, па су асимптоматске. Када говоримо о коронарним крвним судовима, дедиференцијација у пенасте ћелије је карактеристична и за мањи број глатких мишићних ћелија распоређених непосредно испод базалне мембране (што се доказује позитивном реакцијом на α глаткомишићни актин), које у себи садрже липидне инклузије у различитом степену што указује на различит степен дедиференцијације, а разлог је ембриолошко порекло коронарних артерија од проепикардног органа (мезенхим)²⁷.

- **Транзиторна лезија** - У тренутку када се идентификују екстрацелуларно депоновани липиди (липопротеински остаци задржани у екстрацелуларном матриксу богатом протеогликанима или могу потицати од макрофага) говоримо о следећој фази, а то је транзиторна лезија. Јављају се у другој или трећој деценији живота, макроскопски личе на масне мрље, делимично су реверзибилне и не доводе до хемодинамских промена²⁸.

- **Фиброзни атеросклеротски плак** - Даљу прогресију болести прати фибропролиферативни одговор у коме глатке мишићне ћелије имају доминантну улогу. Оне могу мигрирати из медије под утицајем цитокина (тромбоцитни фактор раста - *PDGF*, фактор раста фибробласта - *FGF-2*, трансформишући фактор раста бета - *TGF- β*) које луче ендотелне ћелије, макрофаги и адхерирани тромбоцити, али и под утицајем *Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1)*, чију експресију показују ћелије лимфоидног ткива и глатке мишићне ћелије као одговор на повреду крвног суда²⁹. Под утицајем *TGF β* , *PDGF* и *FGF-2* мишићне ћелије ће се дедиференцирати у секреторне ћелије које ће синтетисати екстрацелуларни матрикс (колаген, еластин, протеогликани) за атеросклеротски плак, што се доказује смањењем дезминске, а повећањем виментинске експресије. Мањи број глатких мишићних и ендотелних ћелија могу једним делом потицати од циркулишућих ћелија крви и коштане сржи³⁰.

Фиброзни атеросклеротски плакови настају на месту транзиторних лезија, али их има знатно мање, а хетерогеност потиче од различитог састава липида, везивног ткива, калцијума³¹. Доводе до клиничких симптома хроничне исхемије (нпр. стабилна ангина пекторис, интермитентне клаудикације) јер је присутно фиксно сужење коронарне артерије.

Патохистолошки се састоје од:

- централног липидног језгра
- фиброзног омотача
- основице од глатких мишићних ћелија

Michael Davies и *Erling Falk*, а касније и *Renu Virmani* су указали на постојање два фенотипска облика:

- стабилни (дебела фиброзна кора, са малим липидним језгром и ниским ризиком од тромбоемболијских компликација)
- нестабилни (вулнерабилни, са великим ексцентрично постављеним липидним језгром и танком фиброзном капом, уз инфилтрацију инфламаторним ћелијама и повећану неоваскуларизацију)³².

Током прогресије долази до ремоделовања плака. Вулнерабилни плакови се карактеришу позитивним ремоделовањем, а то подразумева очување лумена крвног суда упркос нагомилавању липида, тј. не проминирају значајно у лумен. Коронарографски се верификују као лезије граничних вредности и најчешће су асимптоматске³³. Када су у питању стабилни атеросклеротски плакови, они значајно проминирају у лумен крвног суда - негативно ремоделовање. У фази васкуларног ремоделовања запажају се промене и у адвеницији где адвентицијални фибробласти показују карактеристике глатких мишићних ћелија синтетског фенотипа, тј. миофибробласта. Неоваскуларизација плакова је повезана са експресијом адхезионих молекула *VCAM-1* и *ICAM-1*, што са једне стране може бити корисно због пропустљивости микросудова који могу спречити раст плака, док са друге стране могу имати важну улогу у ангажовању леукоцита и крварења унутар плака³⁴.

1.2.2 Руптура плака

Руптура плака је резултат интерреакције пре свега унутрашњих промена плака (вулнерабилност) и много ређе спољашњих (*trigger*, нпр. повишен крвни притисак). Присуство вулнерабилности је предуслов за руптуру плака. У прилог овоме говори податак да се на тесту оптерећења јавља много мало срчаних удара иако су пацијенти додатно изложени хемодинамским осцилацијама. Вулнерабилност плака повећавају: инфламација са деградацијом плака, недостатак глатких мишићних ћелија (највероватније процесом апоптозе), акумулација липида³⁵.

У комплексном процесу дисрупције плака, откривено је да је инфламација кључни патофизиолошки елемент. Руптуриране фиброзне капе су *CD40* позитивне и обично инфилтрисане макрофагима испуњеним липидима. *Culprit* лезије одговорне за акутни коронарни догађај садрже знатно више макрофага него плакови код стабилне ангине пекторис. Они могу извршити деградацију екстраћелијског матрикса процесом фагоцитозе и секрецијом протеолитичких ензима као што су чланови матриксне металопротеиназе (*MMP*): *kolagenaze*, *gelatinaze* и *stromolizini*; *cistein proteinaze* – *eleastolitički katepsin S* и *K*; *serin proteinaze* – *plazminogen* и *njegovi aktivatori*; *urokinaze* и *tkivni aktivator plazminogena* што може ослабити липидну капу и предиспинирати руптуру. *MMP* се секретују у латентној, зиможеној форми и захтевају екстраћелијску активацију након чега су способни за деградацију свих компонентни екстраћелијског матрикса. Поред макрофага и друге ћелије могу стварати *MMP*. Активирани мастоцити могу секретовати моћне протеолитичке ензиме као што су триптазе и химазе које могу активирати про-*MMP* секретоване од стране других ћелија (нпр. макрофага). Не утхрофили су способни за деструкцију ткива протеолитичким ензимима и новије студије су показале да се ове ћелије налазе на *culprit* лезијама. Осим тога, садрже и слободне радикале, вазоактивне супстанце, коагулационе факторе. Повећање инфламаторних цитокина (Ц реактивни протеин (ЦРП), фибриноген, интерлеукин 7 и 8, солубилни *CD40* лиганд)³⁶ и присуство макрофагних специфичних антигена и апоптоличних једарних фрагмената истичу инфламаторно порекло дестабилизујуће коре²¹. Клиничке студије показују да вулнерабилни плакови садрже много мање калцијума него стабилни.

Руптура плака, тромбоза и вазоспазам коегзистирају. Абнормална коронарна вазореактивност је уобичајена, али спазам лоциран на *culprit* лезији указује да је узрокован локално ослобођеним вазоактивним супстанцама. Макрофаги који се налазе у плаку садрже потентне вазоконстрикторе као што су ендотелин, а накнадно настала тромбоза може такође генерисати вазоконстрикторе као што је тромбин и серотонин из тромбоцита, као и тромбоксан А2³⁷.

Постоје три велике детерминанте тромботичног одговора на руптуру плака:

- Локални тромбогени: субстрат-макрофагна инфилтрација плака и акумулација липида, не само да дестабилизују плак већ су потентни тромбогени. Активирани макрофаги изазивају експресију ткивног фактора, а атероматозна кора богата липидима садржи велике количине ткивног фактора вероватно од мртвих макрофага. *Culprit* лезије одговорне за АКС садрже више ткивног фактора него стабилни плакови.
- Турбулентан проток крви
- Склоност ка системској тромбози. Ткивни фактор има важну протромботичну улогу локално (експресовану од стране макрофага у *culprit* лезији) и системски (активирани леукоцити у периферној крви)

Руптуром плака, која се јавља у 60 до 70% случајева² ослобађа се велика количина фосфолипида, ткивног фактора, адхезивних молекула тромбоцита и вазоконстрикторних супстанци који последично доводе до тромбозе и вазоконстрикције крвног суда са потпуном или делимичном опструкцијом истог, уз дисталну емболизацију одлужљеном липидном кором што знатно отежава реваскуларизацију³⁸.

Каскадни процес почиње учешћем матрикса оштећеног крвног суда и адхезијом тромбоцита преко одговарајућих лиганата (*Von Willebrand factor* - *vWF*, колаген, фибронектин, витронектин, ламинин). Следе активација и секреција тромбоцита (изазване колагеном и тромбином)³⁹. У овој фази се ослобађа калцијум (синтеза тромбоксана А2 који изазива и вазоконстрикцију крвног суда) и настаје диацилглицерол који индукује секрецију гранула (ослобађају се аденозин дифосфат - *ADP*, серотонин, *Ca*, *PDGF*, адхезивни молекули, фактори коагулације, фибронектин, *vWF*, тромбоцитни фактор 4 - *PF4*) и експресију *GP IIb/IIIa*, који из латентне фазе прелази у активну када се понаша као рецептор за фибриноген који премости два суседна тромбоцита.

У процесу коагулације долази до формирања тромбина који делујући на фибриноген гради растворљиву фибринску мрежу. Истовремено активира V, VII, VIII и XI фактор коагулације. Активиран фактор VIII омогућава стабилизацију и даљу пропацију тромба на месту оштећеног крвног суда јер делује на растворљиви фибрин и претвара га у нерастворљиви, односно тромб. Стварањем тромба настају повољни услови за деловање плазмина који настаје из плазминогена и изазива разградњу тромба⁴⁰.

1.3 Акутни коронарни догађај

Акутни коронарни синдром (АКС) је најчешћа клиничка манифестација некрозе компликованог атерогеног плака, због крварења, фисуре, руптуре, ерозије, улцерације, калцификације делова плака, са или без конкомитантне вазоконстрикције, узрокујући изненадну и критичу редукцију протока крви. Кора оваквог плака је најчешће аваскуларизована, смањене целуларности, мекана и потпуно лишена колагена³². Пуцање се дешава се на местима истањене липидне коре, критична дебљина је $65 \mu m$ ⁴¹. Еродирани плакови се разликују од осталих по томе што имају базу богату глатким мишићним ћелијама и протеогликанима. Чешће се јављају код особа млађе животне доби. Постоје разлике међу половима (код жена ерозија плака учествује са 37,4%, а код мушкараца са само 18,5%)⁴², а сматра се да ендотелна апоптоза може бити кључни фактор⁵, мада се значај придаје и хиперкоагубилности тромбоцита и крви, смањеној фибринолизи и циркулишућем ткивном фактору. У ретким случајевима, АКС може бити неатеросклеротске етиологије као што су артеритис, траума, дисекција, тромбоемболизам, конгениталне абнормалности, злоупотреба кокаина или компликације перкутане коронарне интервенције⁴³. Утврђивање кључног патофизиолошког механизма као што су вулнерабилни плак, коронарна тромбоза, нестабилни пацијент, ендотелна дисфункција, акцелерирана атеротромбоза, секундарни механизми АКС и миокардно оштећење су веома битни због даље терапијске стратегије.

Тромботски одговор је динамичан: тромбоза и тромболиза, често удружена са вазоспазмом, истовремено изазивајући интермитентну опструкцију протока и дисталну емболизацију. Дистална микроемболизација доводи до микроваскуларне опструкције, која може отежати реперфузију упркос успешном реканалисању инфарктне артерије⁴⁴.

Део срчаног мишића који је ирадирао захваћена артерија због смањеног допремања или потпуног недостатка кисеоника, прелази на анаеробни облик гликолизе са стварањем лактата. Након 40 минута јавља се некроза захваћеног срчаног мишића, а у првих 12 сати од појаве акутног инфаркта миокарда долази до елонгације миокардних влакана и сужавања дијаметра миоцита (*"wavy fibers"*). У наредних 12-24 сати јавља се хипереозинофилија миоцита као знак коагулационе некрозе, са интактним једром⁴⁵. Код реперфузије у првих 4-6 сати од појаве бола у грудима или ЕКГ промена, инфаркт личи на субендокардни, без трансмуралне екстензије. У центру инфарктне зоне постоји зона хеморагије окружена некрозом. Неколико сати од почетка реперфузије у пределу некрозе виде се ретки неутрофили, али за разлику од неперфундованог миокарда нису распоређени маргинално. Међутим реперфундовано ткиво врло често показује зоне некрозе на периферији уз интерпозицију незахваћеног здравог ткива. Макрофаги се јављају другога или трећег дана, а од 3-5 дана и фибробласти који доводе до акцелерираног оздрављења насупрот неперфундованом ткиву. Након 1 недеље видљив је колаген на месту некрозе са елиминацијом неутрофила, присутним макрофагима и лимфоцитима као и процес ангиогенезе. Током 5-10 дана јавља се миоцитолита, али ако се реперфузија деси у првих 6 сати, исхемија није довољна да изазове смрт ћелија, насупрот реперфузији која се деси након 6 сати или код масивног инфаркта⁴⁶.

Болеснике са акутним коронарним синдромом класификујемо у две групе⁴³:

- Болесници са типичним акутним болом у грудима који траје дуже од 30 минута и перзистентном СТ елевацијом које дефинишемо као СТЕМИ. Терапијски циљ је што пре урадити реперфузију (перкутаном интервенцијом или фибринолизом)
- Болесници са акутним болом у грудима без перзистентне СТ елевације. Ови пацијенти имају транзиторне или перзистентне СТ депресије, негативне, аплатиране Т таласе, псеудонормализацију или нормалан ЕКГ. Зависно од биохемијских маркера сврставамо их у пацијенте са НСТЕМИ или нестабилном ангином.

СТЕМИ је најлеталнија форма акутног коронарног синдрома, са потпуном оклузијом коронарне артерије тромбом и последичним прекидом циркулације у део која исхрањује захваћена артерија, а електрокардиографски са елевацијом СТ сегмента. Да би се поставила дијагноза неопходно је да пацијент има тегобе дуже од 30 минута, еволутивне промене у ЕКГ-у које указују на инфаркт миокарда и позитиван ензимски профил некрозе миоцита⁴⁷.

НСТЕ-АКС се такође манифестује болом у грудима, ЕКГ абнормалностима које искључују перзистентне СТ елевације и ензимски профил на основу којег их сврставамо у пацијенте са НСТЕМИ и нестабилном ангином пекторис⁴³. Подаци многобројних регистара показују да је НСТЕМИ чешћи од СТЕМИ⁴⁸. Истраживања показују да се инциденца НСТЕМИ полако повећава, а СТЕМИ смањује, али варира међу земљама⁴⁹.

Клинички се обе групе манифестују болом у грудима са пропацијом бола ка једној или обе руке, врату, доњој вилицы или трбуху. Електрична активност миокарда битно је промењена у миокарду изложеном акутној исхемији. Бројни озбиљни коморски поремећаји срчаног ритма јављају се већ у првим сатима акутног коронарног догађаја, клинички са вртоглавицама или губитком свести. Пацијенти са акутним инфарктом миокарда (АМИ) су у великом ризику од развоја животно угрожавајућих аритмија у раној фази исхемијског догађаја. Зато се препоручује пријем у Коронарну Јединицу и ЕКГ мониторинг у првих 24-48 сати од појаве симптома^{50,51}.

Европско удружење кардиолога - Америчко удружење фондације за срце - Америчко удружење кардиолога - Светско удружење кардиолога (*ESC-ACCF-AHA-WHF*) 2007. године је промовисало нову универзалну дефиницију акутног инфаркта миокарда као смрт миокардних ћелија и то као последицу пролонгиране миокардне исхемије. Самим тим следи и нова класификација АМИ⁵²:

- тип 1 - спонтани инфаркт миокарда због исхемије која је настала као последица ерозије, фисуре или дисекције плака
- тип 2 - инфаркт миокарда који је секундарно настао као последица исхемије, а због повећаних потреба или смањеног допремања крви (спазам, анемија, аритмија, хипотензија)

За тип 1 и 2 неопходно је да буду испуњени критеријуми који укључују скок и/или пад кардиоспецифичних ензима (пре свега тропонина) уз евиденцију исхемије:

1. симптоми исхемије
 2. ЕКГ промене (СТ и Т денивелације или новонастали блок леве гране Хисовог снопа (*LBBB*))
 3. новонастали *Q*зубац
 4. губитак или смањена контрактилност миокарда виђена *imaging* техником
- тип 3 - напрасна срчана смрт, често са симптомима исхемије миокарда, удружени са СТ елевацијама или новонасталим *LBBB*, или верификованим тромбом коронарографски и/или обдукцијом, али је смрт наступила пре него што су узети узорци крви или пре него што су се маркери јавили у периферној крви
 - тип 4
 - а - троструки пораст кардиоспецифичних ензима након перкутане коронарне интервенције (*PCI*)
 - б - тромбоза стента потврђена коронарографски или обдукцијом уз испуњене критеријуме за спонтани инфаркт миокарда
 - тип 5 – хируршки бајпас коронарних артерија (*CABG*) коју прати петоструки пораст кардиоспецифичних ензима и новонастали *Q* зубац или *LBBB*, или ангиографски доказ оклузије графта или нативне артерије, или новонастали губитак контрактилности миокарда виђен *imaging* методом.

1.3.1 Лабораторија

Лабораторијска потврда срчаног оштећења подразумева мултимаркерски приступ. Са открићем креатин киназе (*CK*), биомаркери срчаног оштећења *CK*, изоензим МБ креатин киназе (*CKMB*) и лактат дехидрогеназа (*LDH*) су преузели водећу улогу у дијагнози пацијената са акутним коронарним синдромом. 2000 - те године, *ESC/AHA* су препознали базичну улогу биомаркера и повећање њихових вредности поставили за камен темељац у дијагнози акутног коронарног синдрома⁵³.

Због дијагностичких ограничења, 2% до 8% пацијената са АКС се враћа кући без постављене дијагнозе што знатно повећава морталитет. Данас, највећу сензитивност, специфичност и клиничку употребу за АКС носе тропонини. Постоје 3 ткивно специфичне изоформе тропонина:

Тропонин C (*TnC*) (18 kD) је део тропонинског комплекса. Садржи Н и Ц наставак који има структурну улогу и везује се за Н домен тропонина I (*TnI*). Ц наставак може везивати Ca^{2+} или Mg^{2+} . Н наставак, који везује само Ca^{2+} , је регулаторни наставак и везује се за Ц домен *TnI* након везивања калцијума. Главна разлика између скелетне и срчане *TnC* субјединице тропонина је да у скелетном мишићу има 4 калцијум везујућа места, док у срчаном има само 3. Пошто је срчана форма повезана и са контракцијом скелетних мишића, он нема срчану специфичност и не користи се за дијагнозу оштећења срца⁵⁴.

Тропонин I (37 kD) је инхибиторна субјединица која спречава контракције у одсуству калцијума и тропонина C. Срчани *TnI* се разликује од *TnI* из скелетних мишића за 40%, па ова разлика омогућава специфично одређивање срчаног *TnI*.

Тропонин T (*TnT*) (23 kD) везује тропонински комплекс са тропомиозином. Између срчане и скелетне форме (*TnT*) постоји око 90% хомологије. Разлика која постоји за око 6 до 11 аминокиселинских остатака омогућава разликовање срчаног од скелетног облика, што је довољно за примену специфичних метода одређивања са моноклоналним антителима⁵⁵.

Три гена контролишу срчане тропонине. Ови гени и алтернативно везивање *mRNA* ствара серију изоформи тропонина са променљивим исходом на Н и Ц крајевима. Хумани срчани мишић садржи 4 изоформе тропонина, али је само један карактеристичан за нормално одрасло срце. Високоспецифична антитела стварају различите изоформе тропонина *cTnT*. Скелетна изоформа је присутна у феталном срцу и замењена је *cTnI* и *cTnT* касније током феталног развоја. *cTnI* није експресован у скелетним мишићима или другим ткивима током развоја, ни као одговор на дегенеративне или регенеративне процесе болести мишића. Некада може бити реисказан у оштећеном ткиву. Ситуација је комплекснија за *cTnT*. Реекспресија феталне форме се јавља на срчаном ткиву код болести скелетних мишића.

Са првом генерацијом *cTnT* анализа, овај проблем је постао сложенији због неспецифичне петље антитела које укрштено реагују са тропонином Т у скелетним мишићима.

Апроксимативно 6% *cTnT* се налази у цитоплазми кардиомиоцита наспрот 3% *cTnI*. *cTnT* у серуму постоји углавном као слободна фракција, док је *cTnI* у комплексу као бинарна структура са *TnC* или као триплет са оба тропонина Ц и Т па је *cTnI* присутан као већи комплекс. Губитак интегритета ћелијске мембране доводи о губитка компоненти цитосола у циркулацију са превасходним губитком *cTnT* када је оштећење мембране мало. Са повећањем деструкције ћелијске мембране, веће компонентне цитосола могу прећи у циркулацију доводећи до скока оба тропонина. Мада одређивање *cTnI* и *cTnT* имају исти значај код пацијената са АКС, *cTnT* је супериорнији у детектовању минималних оштећења срца⁵⁶.

Миоцити могу умрети процесом некрозе (онкозу) и апоптозе које могу бити повезане. Насупрот некрози, процеси апоптозе пролазе кроз генетски програмиране серије биохемијских и морфолошких корака, формирани да би се избегао губитак елемената цитосола. Код апоптозе ћелијска мембрана остаје интактна бар неко време. Ово објашњава једну од хипотези да се различите компоненте миоцита јављају у крви у различито време апоптотичне и некротичне ћелијске смрти⁵⁷. *cTnI* и *cTnT* се ослобађају у крви већ након 3-4 односно 4-6 сати⁵⁸. Међутим специфичност и сензитивност ових маркера није 100%, јер било које стање, односно обољење које директно или индиректно изазива оштећење срчаног мишића, последично доводи до њиховог скока у периферној крви⁵⁹:

Срчани узроци⁶⁰⁻⁷²:

- Амилоидоза срца
- Контузија срца
- Хируршка интервенција на срцу и трансплантација срца
- Ендотелна дисфункција
- Дефибрилација, кардиоверзија, аблација и срчани застој
- Затварање атријалног септалног дефекта
- Срчана слабост
- Дилатациона кардиомиопатија
- Хипертрофична кардиомиопатија

-
- Миокардитис
 - Рабдомиолиза
 - Перикардитис
 - Перкутане коронарне интервенције
 - Суправентрикуларна тахикардија

Несрчани узроци⁷³⁻⁷⁸:

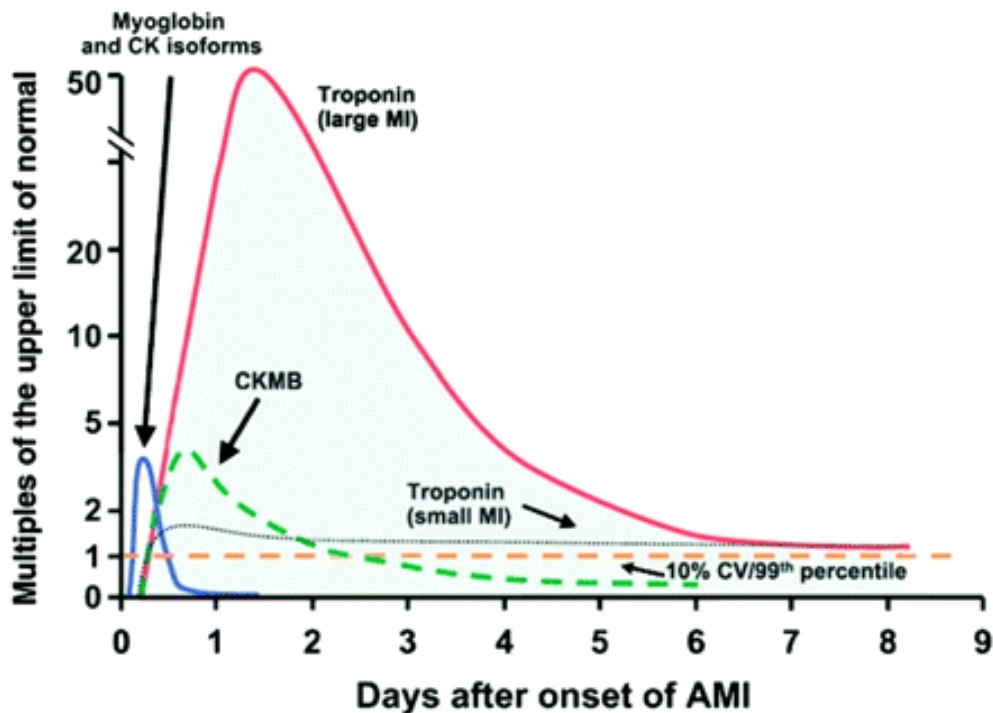
- Сепса
- Хемиотерапија
- Емболија плућа
- Примарна плућна хипертензија
- Бубрежна слабост
- Субарахноидна хеморагија
- Ујед шкорпиона, змије и други токсини (нпр. катехоламини)
- Мождани удар
- Интензивна физичка активност (маратон)

Серијским одређивањем тропонина, сензитивност и специфичност овог маркера за АКС се повећавају. У случају немогућности одређивања тропонина, *СКМВ* се још увек сматра добром алтернативом⁷⁹. Вредности се изражавају и као индекс (удео у односу на укупну *СК*), што има предност јер узима у обзир *СКМВ* која потиче из скелетних мишића. Његова вредност расте унутар 4 до 8 сати од почетка инфаркта миокарда, а нестаје после 72 сата (осим код великих инфаркта када се одржавају дуже) (слика 1.). Лабораторијска сензитивност и специфичност се повећавају његовим одређивањем у првих 6 сати од инфаркта⁸⁰.

Миоглобин је најефикаснији рани маркер, који се у крви јавља већ након 1-3 сата са већом сензитивношћу од *СКМВ* а која се креће д 89 до 98%⁸⁰. Обзиром да није специфичан јер се ослобађа и из скелетног мишића пажња је усмерена на друге протеине малих молекулских маса, као раних потенцијалних маркера. Такав је *heart fatty acid binding protein (h-FABP)*, али му је ограничена употреба у клиничкој пракси због релативно уског дијагностичког прозора (24-30 сата од почетка бола) и елиминације из плазме путем бубрега⁵⁸.

У последње време испитује се значај маркера системског стреса – капептина⁸¹, а значајно место заузима и хистамин⁸².

Слика 1. Срчани ензими у акутном инфаркту срца (модификовано из *Anderson J.L. et al, Circulation. 2011;123:e426-e579*)



1.4 БНП и НТ про БНП

Значајан помак у изучавању физиологије срца десио се постављањем ендокрине функције поред његове главне улоге, крвне пумпе. Данас је добро познато да су и преткоморе и коморе способне да производе норадреналин и натриуретске хормоне. Испитивања која је спровео *Kirsh* педесетих година прошлог века (1956. год.) показала су да преткоморе срца сисара садрже грануле које морфолошки подсећају на секреторне грануле у ендокриним ћелијама. Разумевање њиховог функционисања почело је доказивањем њихових натриуретских, диуретских и вазодилататорних ефеката, а потом је уследила њихова изолација^{84,85,86}.

Откриће натриуретских пептида је обележило последњу деценију двадесетог века и изазвало највећи помак у кардиологији од увођења ехокардиографије као дијагностичке методе⁸⁷.

Позната су четири натриуретска хормона:

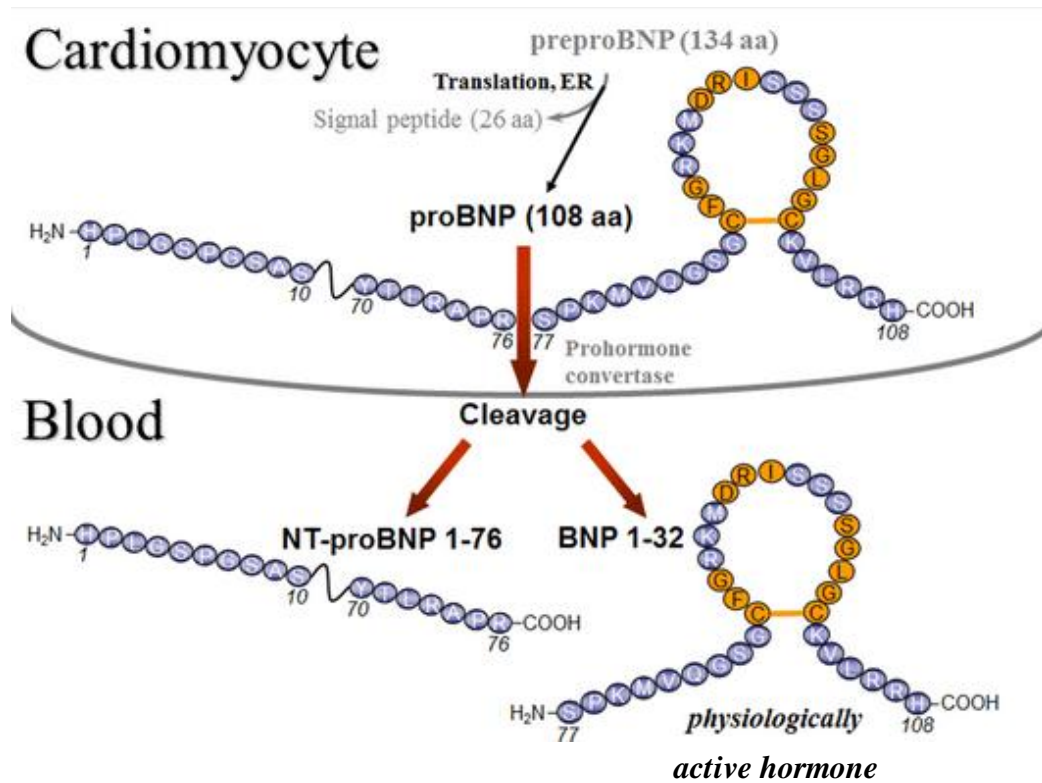
- **атријални натриуретски пептид (АНП)**
- **мождани натриуретски пептид (БНП)**
- **Ц натриуретски пептид (ЦНП)**
- **уродилатин**

Сви имају сличну структуру али не и локализацију, што условљава различите ефекте. ЦНП се првенствено ствара у крвним судовима, а АНП и БНП у срцу и на тај начин су укључени у сложен систем регулације запремине течности у организму⁸⁸. Од открића АНП од стране *De Bolda* и сарадника 1981. године, изведени су многи експерименти на натриуретским пептидима, да би се утврдила њихова синтеза, ослобађање и физиолошка функција.

БНП је регулаторни пептидни хормон, откривен 1988. год. у мозгу свиње, а открио га је *Sudoh* са својим сарадницима. Данас се зна да се преодминантно синтетише у миокарду комора^{89,90}, а мањим делом и у миокарду преткомора⁹¹. Значајну количину овог пептида коморе производе током феталног живота када коморски кардиомиоцити имају секреторну улогу. Након рођења овај фенотип се гаси у морфолошком и функционалном погледу па се и количина овог пептида значајно смањује^{92,93}. Синтеза прекурсора је генски регулисана. Молекул БНП се састоји од 32 аминокиселине, а синтеза почиње од прекурсора препрохормона (препро БНП 108) који садржи сигналну пептидну секвенцу на аминотерминалном крају.

Отцепљењем сигналног пептида у миоцитима под дејством фурина протеазе настаје дужи инактивни *NH2* фрагмент (Н терминални про БНП 1-76) и краћи физиолошки активан *COOH* терминални пептид (БНП 77-108) у еквимоларним концентрацијама (слика 2). Међутим БНП има краће полувреме живота (22 минута) у односу на НТ про БНП (1 до 2 сата) и сходно томе ниже концентрације у плазми^{55,91}.

Слика 2. Синтеза БНП и НТ про БНП (модификовано из *Mair J, et al. Clin Chem Lab Med 2001;39:571–88*).



Проучавање односа структура/активност указала је на значај централног прстена, који се формира помоћу дисулфидног моста између два цистеинска остатка. Овај цистеински мост је потребан за везивање специфичних рецептора. Хидролитичком разградњом прстена долази до губитка биолошке активности. Из тог разлога, само БНП који има дисулфидни мост у пептидном ланцу има хормонску активност, док је НТ про БНП нема⁵⁵.

БНП и НТ про БНП се ослобађају у циркулацију као одговор на дилатацију и повећање притиска и рефлектују стрес мишићног зида и ткивну хипоксију пре него ћелијско оштећење⁹⁰. Маркери су срчане дисфункције и корелишу са тежином симптоматске и асимптоматске хипертрофије леве коморе и срчаном слабошћу^{95,96}.

Повећане вредности БНП и НТ про БНП јављају се и код акутног инфаркта миокарда⁹⁷, фибрилације преткомора⁹⁸, амилоидозе срца⁹⁹, есенцијалне хипертензије¹⁰⁰, дисфункције десног срца¹⁰¹, валвуларних болести срца¹⁰², плућне хипертензије¹⁰³, субарахноидне хеморагије¹⁰⁴, хиперволемијских стања, хроничне бубрежне инсуфицијенције (чак и након хемодијализе)¹⁰⁵ и цирозе јетре¹⁰⁶.

У срчаној инсуфицијенцији, синтеза БНП и НТ про БНП је уско повезана са БНП *mRNA* експресијом у миоцитима, а стимулус је дилатација и повећање притиска у срцу. Однос експресије БНП *mRNA* и АНП *mRNA* регулисан је конкордантним односом, и синтеза АНП и БНП је повећана у коморама, док је код пацијената са АМИ у коморама повећана синтеза само БНП. БНП се брзо секретује из комора, а АНП из складишта у преткоморама, па се може закључити да је БНП сензитивнији маркер функције комора¹⁰⁷.

Када су у питању пацијенти са манифестном коронарном болешћу (АКС) и знацима исхемије на тесту оптерећења, синтеза БНП и НТ про БНП је такође повећана, али се стимулус разликује. Наиме, исхемичан миокард има повећану експресију транскрипционог гена у односу на здраве, што је доказано узимањем биопсијског материјала из миокарда где је парцијални притисак кисеоника смањен за 50%. Хипоксија активира уско повезан АНП ген преко хипоксија индукцибилног фактора (*HIF-1*), који регулише БНП експресију у миоцитима. Повећане плазма концентрације БНП и про БНП највероватније рефлектују повећану БНП експресију гена у исхемијској левој комори, пошто су концентрације уско повезане са коморском БНП *mRNA* експресијом. Насупрот томе, не постоји веза између плазма концентрације БНП и про БНП са преткоморском БНП *mRNA* експресијом, упркос значајно већим садржајем БНП *mRNA* у преткоморама него у коморама. То може да укаже на различите механизме обраде и складиштења БНП пептида у преткоморама и коморама. Мада молекуларне форме БНП пептида у плазми нису до детаља испитане, мерењем БНП и проБНП у циркулацији, показано је да је концентрација готово једнака повећаној коморској експресији БНП гена у миокардној исхемији. Експресија срчаног БНП у пацијената са коронарном болешћу и нормалном или готово нормалном коморском функцијом, процењена плазма концентрацијом БНП и проБНП је истог реда величине као код пацијената са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом, али без срчане исхемије¹⁰⁸.

Имунохистохемијским испитивањем у акутном инфаркту миокарда, показано је да преживели миоцити у некротичном ткиву и око њега синтетишу више БНП. Познато је да се у миоцитима око инфарктне регије повећано стварају фибробластни фактор раста и *tumor necrosis factor beta (TNF β)*. Паркер и сар. су показали да ови фактори раста стимулишу експресију АНП гена.

Такође је познато да *TNF β* стимулише секрецију ЦНП у ендотелним ћелијама. Ови фактори или неке друге супстанце створене у већим количинама могу бити одговорне за синтезу АНП и БНП у инфарктној регији.

Доказано је да било каквно повећање притиска у миоцитима доводи до ослобађања БНП¹⁰⁹. Обзиром да је инфарктна регија тања од неинфарктне, према *La Place-ovom* закону она трпи већи притисак, што је још један разлог повећане синтезе БНП. У АМИ се региструје повећање БНП и БНП *mRNA* у неинфарктној регији као и у инфарктној. Концентрације БНП и *mRNA* у десном срцу који је оптерећен *overload-om* такође је повећан што потврђује да је стимулус за БНП синтезу коморски *overload*. Према најновијим сазнањима натриуретски пептиди реагују на хипоксију (на нивоу АНП и БНП гена). Предоптерећење мења потрошњу и дифузију кисеоника. Синтетисани натриуретски пептиди својим ефектима (натриуреза, диуреза и вазодилатација) ће смањити нежељене ефекте предоптерећења тако што ће се повећати транспорт кисеника¹¹⁰.

Вредност БНП је већа у пацијената са *Takotsubo* кардиомиопатијом него у пацијената са АИМ, али вредности нису у корелацији са хемодинамским параметрима као што су ејекциона фракција срца и енддијастолни притисак¹¹¹.

Серијским мерењем концентрације БНП у АМИ утврђено је да се у 12 до 24 сата јавља пик овог пептида, а пад се дешава након 96 сати. Ако се не деси реперфузија вредност остаје иста или се повећава^{112,113}. Истовремено се региструје и скок БНП *mRNA* еквивалентан скоку БНП. БНП се секретује одмах након синтезе са малим капацитетом складиштења¹⁰⁷.

Излучени пептиди остварују своје ефекте везивањем за одговарајуће мембранске рецепторе у бубрезима (рецептори за пептид А,Б,Ц), а рецептори за БНП се налазе и у мозгу⁸⁸.

Физиолошки ефекти БНП:

- натриуреза
- вазодилатација
- смањење волумена циркулишуће течности
- инхибиција ослобађања ренина из бубрега
- инхибиција ослобађања алдостерона из надбубрега
- антагониста је симпатикусу⁹⁰

Главни механизам елиминације натриуретских пептида је ендоцитоза преко натриуретског пептиног рецептора Ц и ензимска деградација путем неутралне ендопептидазе. НТ про БНП се елиминише преко ретикулоендотелног система и бубрега⁹¹.

Референтна вредност БНП је 100 pg/ml , а НТ про БНП за млађе од 75 год је 125 pg/ml , а за старије од 75 година је 450 pg/ml .

Повишене вредности бележимо код пацијената са коронарном болешћу срца, а вредност је у корелацији са бројем захваћених крвних судова. Максимална вредност се бележи код тросудовне болести срца. Код пацијената који имају шећерну болест или претходни срчани удар, бележе се повишене вредности овог пептида, али код њих те вредности нису у корелацији са бројем захваћених коронарних артерија¹¹⁴. Студије су показале да се код пацијената са ЕФ > 50% и коронарном болешћу, током и након теста оптерећења вредност БНП повећава, а сензитивност теста се може чак дуплирати, те би се исти могао користити као маркер исхемије. Међутим, то правило не важи и за пацијенте са ЕФ < 45%¹¹⁵. Слично се дешава и код здравих испитаника током теста оптерећења, као и код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом. Међутим то се не односи и на НТ про БНП због дужег полувремена живота, па се БНП сматра сензитивнијим маркером рапидних осцилација¹¹⁴. Ниво овог пептидног хормона транзиторно расте након некомплицованих перкутаних интервенција, чак и када нема промена пулмонално-капиларног *wedge* притиска^{116,117}.

Натриуретски пептиди могу директно повећати ниво адипонектина, липолитичким и липид мобилишућим механизмима. Ово се одвија путем специфичних адипоцитних мембранских рецептора, уз активацију цикличног гуанин монофосфата (*cGMP*)¹¹⁸.

Инфузија АНП у пацијената са срчаном инсуфицијенцијом изазива скок адипонектина. *TNF α* (преко других проинфламаторних цитокина) највероватније инхибира експресију адипонектина у ткиву здравих^{119,120} али не и у гојазних¹²¹. *TNF α* је повећан у срчаној инсуфицијенцији и АКС¹²² па је код ових пацијената инхибиторни сигнал изгубљен, а повећане вредности адипонектина који може директно редуковати оксидативни исхемијско-реперфузиони ефекат, се објашњавају преко БНП-а, индукујући кардиопротективни ефекат. Када су у питању пацијенти са нестабилном ангином, вредност НТ про БНП је повећана код половине пацијената са негативним вредностима срчаног тропонина Т¹²³⁻¹²⁵.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ

2.1 Циљеви

1. Генерални циљ ове студије је да се утврди да ли НТ-про-БНП има прогностички значај (краткорочни и дугорочни) у пацијената акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације. У складу са овим општим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве:
2. Утврдити ниво НТ про БНП-а у крви особа које имају акутни инфаркт миокарда без срчане декомпензације (СТЕМИ и НСТЕМИ)
3. Испитати да ли концентрација НТ про БНП-а у крви зависи од облика акутног инфаркта миокарда без срчане декомпензације (СТЕМИ и НСТЕМИ).

2.2 Хипотезе

1. Вредност НТ про БНП има краткорочни и дугорочни прогностички значај у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације (у корелацији је са појавом нежељених догађаја)
2. Концентрација НТ про БНП-а у крви се повећава у акутном инфаркту миокарда без срчане декомпензације
3. Концентрација НТ про БНП-а у крви болесника са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације је у корелацији са обликом акутног инфаркта миокарда и при томе је већа код оних пацијената са НСТЕМИ.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1 Испитаници

Нашим испитивањем су обухваћене одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година лечени у Клиници за кардиологију - Клинички центар Крагујевац током 2009 године због акутног инфаркта миокарда. Од укупног броја пацијената са акутним инфарктом миокарда, искључени су пацијенти који имају срчану декомпензацију (\geq Килип 2), бубрежну и респираторну инсуфицијенцију.

Сви пацијенти су подељени у две групе :

I група - пацијенти са СТЕМИ

II група- пацијенти са НТЕМИ

- Критеријуми за СТЕМИ: бол у грудима дуже од 30 минута, СТ елевације и повишени кардиоспецифични ензими (пре свега тропонин)
- Критеријуми за НТЕМИ: бол у грудима дуже од 30 минута, денивелације СТ сегмента / Т таласа / нормалан ЕКГ и повишени кардиоспецифични ензими (пре свега тропонин)

Након укључивања испитаника у студију првог студијског дана, односно на дан болесниковог пријема, утврђене су базалне вредности студијских варијабли и обављен комплетан клинички преглед пацијента. Код свих испитаника првог дана хоспитализације урађен је детаљан физикални преглед и прикупљени су подаци који укључују:

- пол, старост,
- друга обољења у личној и породичној анамнези (претходна срчана обољења, шећерна болест, повишене масноће у крви, повишен крвни притисак, плућне и бубрежне болести)
- стрес у последњих месец дана,
- физичка активност мања од 30 минута дневно у последњих месец дана,
- бол (када је бол почео, колико је трајао, да ли се негде ширио, да ли је праћен малаксалошћу и презнојавањем)
- пушачки статус,
- *BMI* kg/m^2 и крвни притисак на пријему: израчунавање *BMI* смо вршили по *Du Bois*-овој формули: телесна тежина/телесна висина². Горња граница референтних

вредности 24,9кг/м². Вредност од 25-29.9кг/м² - гојазност првог степена, средње тешка 30-40 кг/м² и екстремна гојазност ако је вредност преко 40кг/м².

3.2 Биохемијске анализе

У току прва 24 сата од акутног инфаркта миокарда и то одмах након медицинске стабилизације пацијента, узете су рутинске лабораторијске анализе и одређене у Централној лабораторији КЦ Крагујевац. Додатно је узет узорак од 5мл пуне венске крви ради одређивања вредности НТ про БНП-а.

3.2.1 Одређивање концентрације НТ про БНП-а

За одређивање концентрације НТ про БНП-а користили смо имуноесеј сендвич технику са финалном флуоросцентном детекцијом (ЕЛФА техника). Као субстрат смо користили *4-Methyl-umelliferylphosphate*. Коњуговани ензим катализује хидролизу субстрата у флуоресцентни продукт (*4-Methyl-umelliferyl*) која се мери на 450 nm. Интензитет флуоросценције је пропорционалан концентрацији антигена у узорку.

3.2.2 Одређивање креатинин киназе – МБ (СКМВ)

За квантитативно одређивање изоензима креатин киназе-МБ (СКМВ) у серуму користили смо ензимски имуноинхибициони тест на *Olympus* анализаторима (*Olympus СКМВ OSR6153* тест). Принцип теста подразумева низ реакција којима се добијају *NADPH* и 6-фосфоглуконат. Брзина повећања апсорбације на 340 nm због формирања *NADPH* је директно пропорционална активности *СКМВ* у узорку.

3.2.3 Одређивање срчаног тропонина I (сТnI).

За одређивање срчаног тропонина I из хуманог серума користили смо имуноесеј сендвич технику са финалном флуоросцентном детекцијом (ЕЛФА техника). Као субстрат се користи *4-Methyl-umelliferylphosphate*. Интензитет флуоросценције је пропорционалан концентрацији антигена у узорку.

3.2.4 Одређивање хемоглобина

Одређивање смо вршили на апарату *Coulter Counter AcTdiff*. Примењује се литички реагенс који разграђује хемоглобин у пигмент. Абсорбована количина пигмента сразмерна је концентрацији хемоглобина у крви.

3.2.5 Одређивање концентрације уреје

За одређивање концентрације уреје користили смо уреа реагенс уз *Synchron LXDXC 600/800 sistemi Synchron Systems Multi Calibrator*. Уреу смо одређивали ензимском кинетичком методом. У реакцији уреу хидролизује уреаза до амонијака и угљен диоксида. Глутамат дехидрогеназа катализује реакцију амонијака и алфа кето глутарата до глутамата са пратећом оксидацијом редукованог *NADH* до *NAD*. *Synchron sistem* аутоматски разблажује узорке у односу 1:100 и контролише промену у абсорбанци на 340nm, која је директно је пропорционална концентрацији уреје у узорку.

3.2.6 Одређивање концентрације креатинина

За квантитативно одређивање концентрације креатинина користили смо *CREA* реагенс уз *Unicel 600/800 sistem i Synchron Systems Multi Calibrator*. Креатинин смо одређивали *Jaffe-ovom* методом. Креатинин реагује са пикратом у алкалном раствору и формира се креатинин-пикрат комплекс. Систем аутоматски прави пропорцију узорака и реагенса (1:11) и прати промену у абсорбанци на 520 nm која је директно пропорционална концентрацији креатинина у узорку.

3.2.7 Одређивање клиренса ендогеног креатинина (C_{Cr})

Клиренс ендогеног креатинина ($\mu\text{mol/L}$)смо одређивали према *Cockcroft-Gault-ovoj formuli*:

$$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Mass (in kilograms)} \times \text{Constant}}{\text{Serum Creatinine (in } \mu\text{mol/L)}}$$

Где је константа 1.23 за мушкарце и 1.04 за жене.

3.2.8 Одређивање концентрације гликемије

За одређивање гликемије користили смо *Synchron CX Delta* системи и калибратори. Вредност се одређује методом праћења оксигенације користећи оксиген електроде. Тачна запремина (10 микролитара) се убације у реакциону чашицу која садржи раствор глукоза оксидазе, са односом 1:100 у корист реагенса. Пик степена кисеоника је директно пропорционалан концентрацији гликемије у узорку.

3.2.9 Одређивање липидног профила

Холестерол – користили смо *chol* реагенс методом у завршној тачки током времена. У реакцији холестерол естераза хидролизује холестерол естре до слободног холестерола и масних киселина. Слободан холестерол се оксидује у холестен-3-он и водоник пероксид дејством холестеро оксидазе. Пероксидаза катализује реакцију водоник пероксида са 4-1 аминоквинуолином и фенолом и стварање обојеног хинонимског производа. *Synchron* систем аутоматски прави пропорцију узорака и реагенаса (1:100). Систем прати промене у апсорбанци на 520nm, која је директно пропорционална концентрацији *chol* у узорку и користи се за израчунавање и изражавање концентрације *chol*.

Триглицериди – *triglycerides GPO* реагенс се користи за мерење концентрације триглицерида временском методом завршне тачке. Триглицериди у узорку хидролизују до глицерола и слободних масних киселина деловањем липазе. Секвенца од три везана ензимска корака коришћењем глицерол киназе, глицерофосфат оксидазе и *horseradish* пероксидазе изазива оксидативно везивање *DHBS* са 4-аминоквинуолином да би се градила црвена квиномин боја. Систем прати промене у апсорбанци на 520nm, која је директно пропорционална концентрацији реагенса у узорку и користи се од стране система за израчунавање и изражавање концентрације триглицерида.

ХДЛ - одређивање се врши преципитационим методом где се након преципитације и центрифугирања квантитативно одређује ХДЛ холестерол.

ЛДЛ - одређивање се врши *Friedwald-ovom* формулом: укупан холестерол - ХДЛ - триглицериди/2.2

3.3 Електрокардиограм

Сваком пацијенту урађен је стандардни електрокардиограм одмах по пријему на 12 каналном ЕКГ апарату, при чему је извршена подела на *STE* и *NSTE* инфаркт миокарда.

Одређена је:

- срчана фреквенца,
- локализација (на основу СТ елевације, депресије, негативних Т таласа)
- утврђене су друге абнормалности ЕКГ: блок леве гране *Hiss-ovog* снопа (*LBBB*), блок десне гране *Hiss-ovog* снопа (*RBBB*), атриовентрикуларни блокови, абсолютна аритмија, нодални ритам, коморске екстрасистоле, коморска фибрилација, постојање *Q* зубца.

3.4 *GRACE* ризик скор

GRACE (*global registry of acute coronary event*) ризик скор се примењује за одређивање ризика од фаталног исхода и реинфаркта интрахоспитално и 6 месеци од срчаног удара. Укључује следеће варијабле: године старости, срчана фреквенца, систолни крвни притисак, креатинин (*mg/dl*), срчани застој на пријему, девијације СТ сегмента, повишене кардиоспецифичне ензиме и *Killip* класу (слика 4), која је код нас била ограничавајући фактор (≤ 2). Добијене резултате смо упоредили са једномесечним и шестомесечним исход код наших пацијената.

Слика 4.: GRACE ризик скор за прогнозу пацијената интрахоспитално и 6 месеци након атака (модификовано из Fox K.A. et al, BMJ, 2006)

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Age: Years
HR: bpm
SBP: mmHg
Creat.: mg/dL
CHF: Killip Class

Cardiac arrest at admission
 ST-segment deviation
 Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	--	--
To 6 months	--	--

SI Units | Reset

Calculator | Instructions | GRACE Info | References | Disclaimer

3.5 Ултразвучни преглед срца

Ултразвучна дијагностика је заснована на краткотрајном слању ултразвучних таласа одређене фреквенце према ткивима или ткиву које се испитује. Одаслани таласи пролазе кроз ткива различитом брзином, неки се распрше, неки се одбију према емитору. Одбијене таласе прихвата детектор сонде у времену између слања два пулсна таласа. Сигнал се на крају обраде приказује као видеосигнал на сивој скали различитог интензитета светла, складно амплитуди сигнала. Трансторакални ехокардиографски преглед се изводи постављањем мултифреквентне сонде на ехокардиографске прозоре (основни: парастернални, апикални, субокстални, супрастернални) из којих се најбоље приказују срчане структуре.

Пацијент за време прегледа лежи на ехокардиографском кревету у левом декубиталном положају са левом руком испод главе и за 30° подигнутом горњом половином тела. Овом методом се може проценти глобално стање срчаног мишића или поремећај покретљивости, постојање срчаних мана или дефеката и стање перикарда. Стандардни пресеци су: парастернални (дуги и кратки), апикални (2,3,4,5 шупљина), субкостални и супрастернални. У нашој студији прегледи су урађени на апарату “*GE VIVID 4*”, у току хоспитализације, при чему је одређена ејекциона фракција срца (по *Simpsonu*).

3.6 Коронарографија

Процедура је урађена у ангиосали Клинике за кардиологију КЦ Крагујевац. Коронарна ангиографија или коронарографија (од грч. *angeion* - суд-крвни суд и *graphein* - записати) је инвазивна дијагностичка процедура у којој се под контролом рендгена (флуороскопија), уз убризгавање хидросолубилног контрастног средства кроз катетере, који се уводе у крвни суд, исти снимају. Овако добијени запис крвних судова срца зове се ангиограм. Метода се изводи прављењем малог реза на кожи у пределу препоне како би се кроз начињени отвор добио приступ бутној артерији. Кроз тај отвор се у бутну артерију убацује специјална метална флексибилна жица која служи као водич катетеру који се навлачи преко ње и канулира коронарну артерију. Кроз катетер се убризгава контрастно средство и праве се ангиограми из више пројекција, при чему се приказују абнормалности коронарних артерија. Од параметара за студију разматрани су: *culprit* лезија, коронарна болест једног, 2 и сва 3 крвна суда и коронарна болест главног стабла леве коронарне артерије.

3.7 Терапија

Прикупљени су подаци о терапији којом је пацијент третиран (тромболитичка терапија, *PCI*, антикоагулантна (нефракционирани и нискомолекуларни хепарин) и двојна антиагрегациона терапија (Ацетилсалицилна киселина и Клопидогрел), бета блокатори, АЦЕ инхибитори, нитрати, статини, диуретици, калцијумски антагонисти).

Друге две студијске визите обављали смо путем телефонског разговора након месец дана и шест месеци. Током тих визита обрадили смо податке о стању након хоспитализације, односно појави нежељених исхода (*MACE*): нова хоспитализација због реинфаркта, срчане декомпензације, поремећаја срчаног ритма, цереброваскуларног инсульта или смртни исход.

Након тога пацијенти су завршавали учешће у студији.

3.8 Статистичка обрада података

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије *Omland T, i sar. 2002 god.* Коришћењем Студентовог Т теста, уз претопставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2), са односом испитаника 1:1 уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (*Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behavior Research Methods 2007; 39: 175-91.*) је одређен узорак на 66 пацијената.

За променљиве које имају нормалну расподелу, средњу вредност смо приказали као аритметичку средину \pm СД, а за оне које немају нормалну расподелу рачунали смо медијану (25-ти – 75-ти перцентил). *Spearman*-ова корелација је коришћена за одређивање корелације НТ про БНП са испитиваним варијаблама.

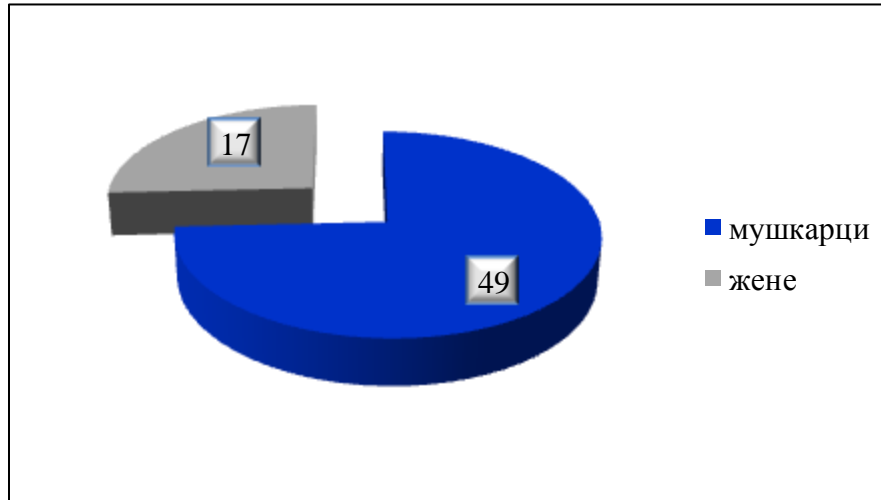
За испитивање статистички значајне разлике за варијабле међу групама са и без *MACE*, месец и 6 месеци након срчаног удара користили смо X^2 test, Fisher's test, Student t test, Mc Nemar test. Утицај варијабли на једномесечни и шестомесечни исход приказали смо користећи униваријантну, мултиваријантну бинарну логистичку регресију.

Одређене су и *ROC* (од енгл. *receiver-operating characteristic*) криве за НТ про БНП, креатинин, године старости и *GRACE* и њихов утицај на једномесечни и шестомесечни *MACE*.

4. РЕЗУЛТАТИ

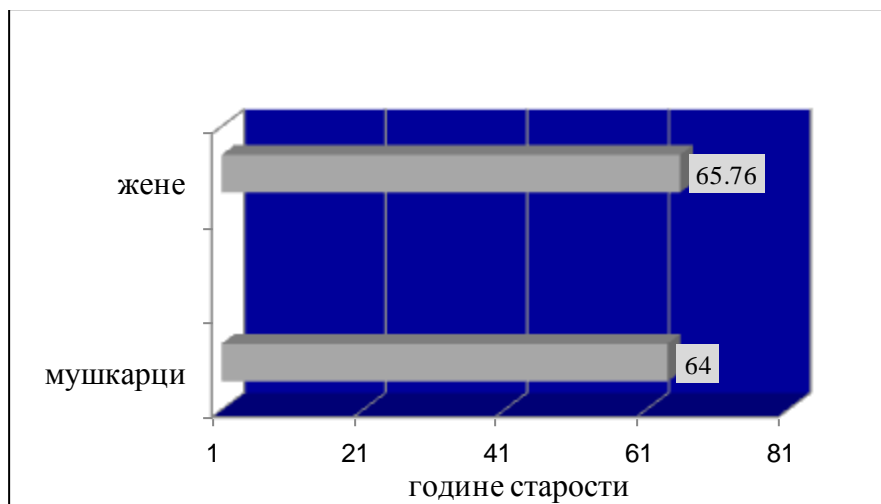
У студију је укључено 66 пацијената. Од тога је 49 (74.2%) мушкараца и 17 (25.8%) жена (графикон 1).

Графикон 1. Дистрибуција пацијената према полу



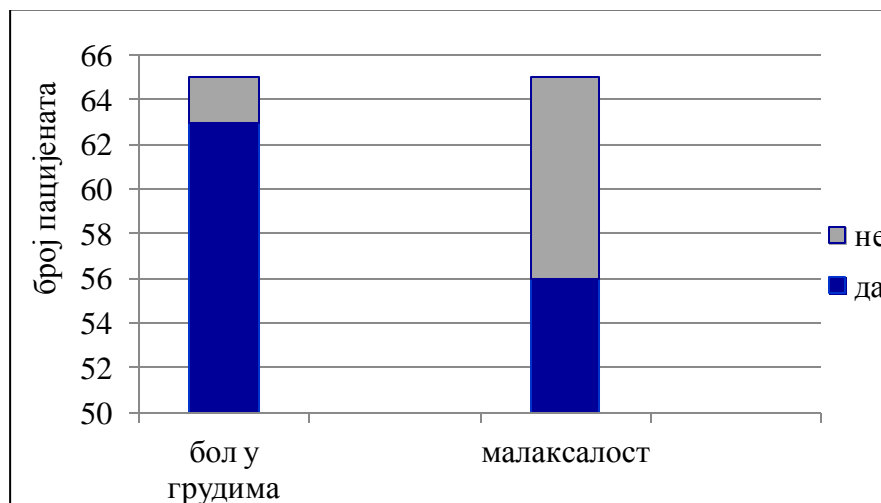
Средња вредност година старости свих пацијената износила је $64,45 \pm 10,361$ год., и то за мушкарце $64 \pm 10,17$, а за жене $65,76 \pm 10,81$ год. (графикон 2).

Графикон 2. Дистрибуција пацијената према старости



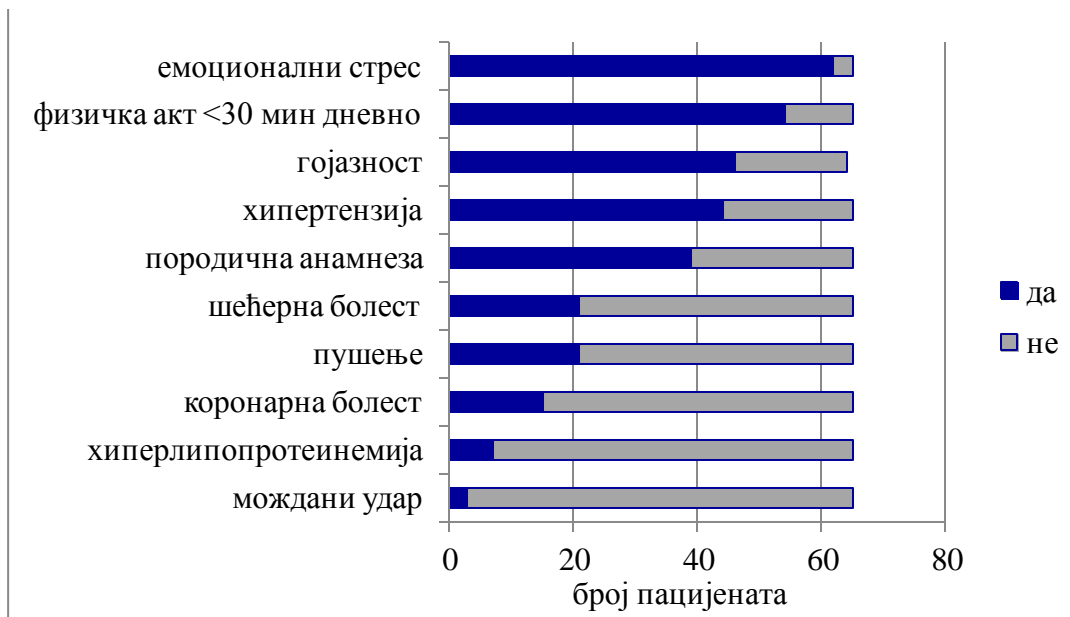
Бол у грудима и осећај малаксалости су били најчешћи симптоми код пацијената. Од 66 пацијената, 63 (95,45%) је имало бол у грудима, а осећај малаксалости је био заступљен код 56 (84,85%) пацијената (графикон 3).

Графикон 3. Заступљеност осећаја бола у грудима и малаксалости на пријему



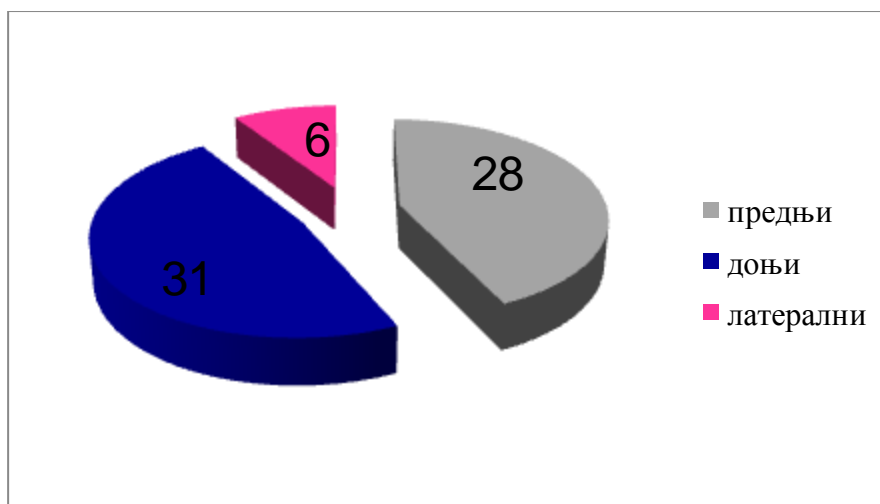
Анализом фактора ризика за исхемијску болест срца, показано је да је најзаступљенији био стрес у последњих месец дана пре срчаног удара код 62 (93,94%) пацијента. Следи физичка активност мања од 30 минута дневно у последњих месец дана код 54 (81,82%) пацијента, гојазност код 46 (69,69%), хипертензија код 44 (66,67%), позитивна породична анамнеза код 39 (59,09%), шећерна болест код 21 (31,82%), пушење код 21 (31,82%), претходно дијагностикована коронарна болест код 15 (22,73%), повишене масноће у крви код 7 (10,61%), претходни мождани удар код 3 пацијента (4,61%) (графикон 4.)

Графикон 4. Фактори ризика за кардиоваскуларне болести срца



Увидом у ЕКГ запис показано је да је највећи број пацијената имао инфаркт миокарда доњег зида и то 31 (46,96%) пацијент, затим следи предњи инфаркт са 28 (42,42%) пацијената, а најређи је био изоловани инфаркт латералног зида леве коморе са 6 (9,09%) пацијената (графикон 5.)

Графикон 5. Електрокардиографска локализација срчаног удара



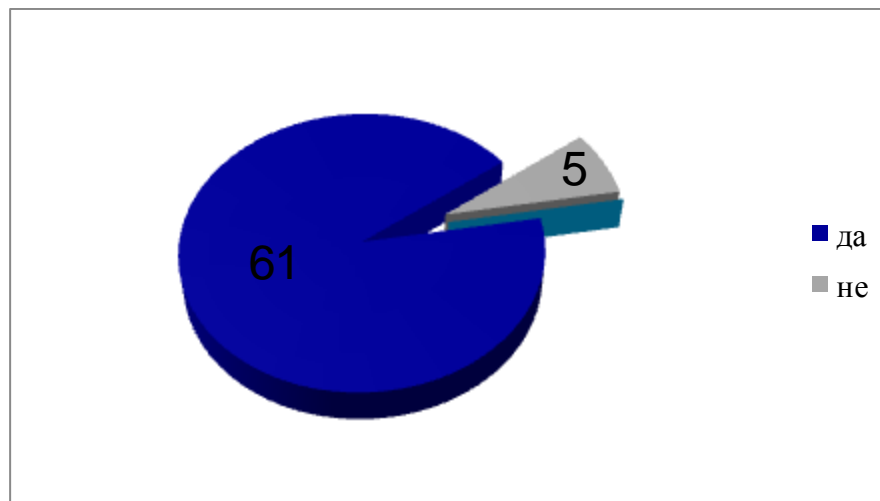
Поремећаји срчаног ритма код болесника са АИМ на пријему су регистровани код 47 (71,21%) пацијената. Најчешћи поремећаји ритма биле су коморске екстрасистоле које су забележене у 39 (59,09%) пацијената (табела 1).

Табела 1. Поремећаји срчаног ритма

	абсолютна аритмија	коморска фибрилација	Q зубац	RBBB	LBBB	нодални ритам	АВ блок	коморске екстрасистоле
N (%)	2 (3,03)	3 (4,54)	5 (7,57)	3 (4,54)	3 (4,54)	1 (1,51)	2 (3,03)	39 (59,09)
<i>LBBB-од енгл. left bundle branch block , RBBB-од енгл. right bundle branch block, AV-од енгл. atrio-ventricular</i>								

Од укупно 66 болесника коронарографија је урађена код 61 (92,42%) пацијента (графикон 6).

Графикон 6. Број болесника са урађеном коронарографијом



Анализом коронарографије показано је да су *culprit* лезије најчешће локализоване на *RCA* код 23 (37,7%) пацијента и на *LAD* код 23 (37,7%) пацијента (табела 2).

Табела 2. Culprit лезије на коронарним артеријама

culprit artery	LCA					RCA	укупно
	LM	LAD	LCx	DG	OM	RCA	
N (%)	3 (4,54)	23 (34,85)	6(9,09)	2(3,03)	4(6,06)	23(34,85)	61(92,42)

LCA - од енгл. left coronary artery, RCA - од енгл. right coronary artery, LMCA - од енгл. left main, LAD - од енгл. left anterior descending artery; LCx – од енгл. left circumflex artery, DG - од енгл. diagonal branch, OM – од енгл. obtuse marginal

Вредности НТ про БНП су значајно веће код пацијената са АИМ него код здравих испитаника ($p = 0,0001$) (943 pg/ml vs. 162,5 pg/ml) (табела 3). Статистичка анализа је показала да постоји и значајна разлика у вредностима НТ про БНП у групи пацијената са СТЕМИ и НСТЕМИ ($p = 0,005$). Значајно веће вредности НТ про БНП биле су у групи пацијената са НСТЕМИ (1427 pg/ml vs. 592 pg/ml) (табела 3).

Табела 3. Вредности НТ про БНП у пацијената са АИМ /здрави и STEMI/NSTEMI

	медијана (25-75 перцентил) НТ про БНП (pg/ml)	p (Mann Whitney U)
<i>АИМ</i>	943 (437,5- 2034)	0,0001
здрави (реф. вредности)	162,5 (125-350)	
<i>STEMI</i>	592 (315-714)	0,005
<i>NSTEMI</i>	1427 (658-2438)	

НТ про БНП- од енгл. NT pro brain natriuretic peptide; АИМ- акутни инфаркт миокарда; STEMI - од енгл. ST Elevation Myocardial Infarction; NSTEMI- од енгл. Non ST Elevation Myocardial Infarction

Вредности НТ про БНП су се значајно разликовале између леве и десне коронарне артерије ($p = 0,020$). Веће вредности НТ про БНП се јављају када је culprit лезија локализована на левој него на десној коронарној артерији (1421 pg/ml vs. 548 pg/ml) (табела 4).

Табела 4. Вредности НТ про БНП у левој и десној коронарној артерији

коронарна артерија	медијана (25-75 перцентил) НТ про БНП (pg/ml)	p (Mann Whitney U)
Лева	1421 (586-2290)	0,020
Десна	548 (393-1017)	

Вредности НТ про БНП су значајно разликовале у зависности од локализације инфаркта ($p = 0,022$). Средња вредност НТ про БНП код предњег срчаног инфаркта је знатно већа од вредности код инфаркта доњег зида. (1714 *pg/ml* vs. 625 *pg/ml*) (табела 5).

Табела 5. Вредности НТ про БНП зависно од локализације акутног инфаркта миокарда

Локализација	медијана (25-75 перцентил) НТ про БНП (<i>pg/ml</i>)	<i>p</i> (Mann Whitney U)
предњи	1714 (604-2424)	0,022
доњи	625 (393-1354)	

Анализирајући вредности НТ про БНП међу пацијентима са једносудовном и вишесудовном болешћу показано је да нема статистички значајне разлике међу групама ($p = 0,124$) (табела 6).

Табела 6. Вредности НТ про БНП зависно од броја захваћених крвних судова

болест коронарних артерија	медијана (25-75 перцентил) НТ про БНП (<i>pg/ml</i>)	<i>p</i> (Mann Whitney U)
1-судовна болест	660 (254,5-1070,5)	0,124
вишесудовна болест	1354,5 (493,5-2034)	

Ако упоредимо средње вредности НТ про БНП међу половима не налазимо статистички значајну разлику ($p = 0,528$) (табела 7).

Табела 7. НТ про БНП у акутном инфаркту миокарда зависно од пола

пол	медијана (25-75 перцентил) НТ про БНП (<i>pg/ml</i>)	<i>p</i> (Mann Whitney U)
мушки	821 (469-1943)	0,528
женски	1439 (367-1987)	

Мултифакторијалном анализом показано је да су вредности ЦРП-а, урее и креатинина у позитивној корелацији са вредностима НТ про БНП-а, а вредности триглицерида, хемоглобина и ејекционе фракције срца показују негативну корелацију (табела 8.).

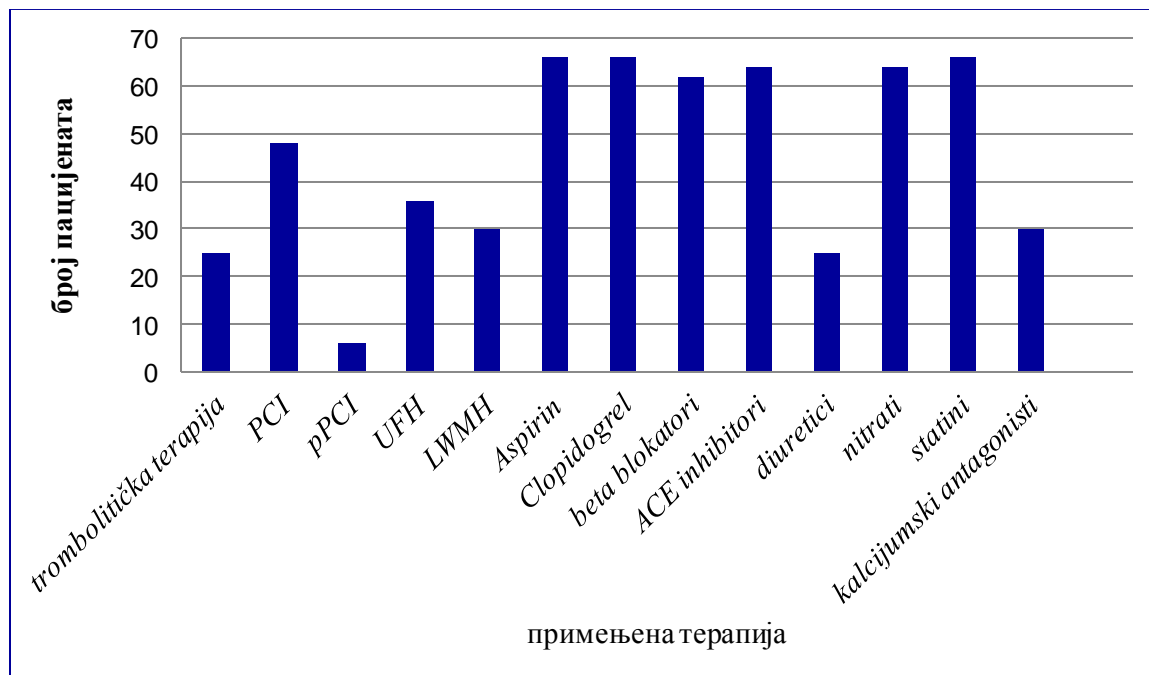
Табела 8. Мултифакторијална анализа испитиваних варијабли

варијабле	коэффициент корелације (<i>r</i>)	<i>p</i> (<i>Spearman correlation</i>)
НТ про БНП	1,000	
глукоза	0,099	0,449
ЦРП	0,287	0,033
тропонин	0,241	0,066
холестерол	-0,081	0,520
ХДЛ	0,111	0,386
ЛДЛ	-0,024	0,856
триглицериди	-0,311	0,012
ЦКМБ	0,157	0,217
хемоглобин	-0,481	0,000
уреа	0,369	0,003
креатинин	0,316	0,011
телесна тежина	-0,028	0,828
телесна висина	0,158	0,212
БМИ	-0,154	0,225
срчана фреквенца	0,211	0,092
ЕФ	-0,352	0,004

ЦРП- од енг. *C reactive proteine*; ХДЛ- од енг. *high density lipoprotein* ; ЛДЛ – од енг. *low density lipoprotein*; ЦКМБ – МБ изоензим креатин киназе; БМИ - од енг. *body mass index*;
ЕФ - ејекциона фракција; остало видети у табели 3

Графикон 7. показује примењену терапију у групи испитиваних болесника. Код свих пацијената је примењена двојна антиагрегациона (Ацетилсалицилна киселина и Клопидогрел), антикоагулантна терапија (нефракционирани или нискомолекуларни хепарин) и статини. Тромболитичка терапија примењена је у 25 (75,75%) пацијената, остали пацијенти су или дошли након 12 сати од појаве бола, или је урађена примарна перкутана интервенција (укупно код 6 (9,09% пацијената)) или су имали контраиндикације за исту. Од 61 пацијента којима је урађена коронарографија (до отпуста или у наредних месец дана), 48 (48,68% од 61) је интервенција завршено је са имплантацијом стента. Бета блокатори су примењени код 62 (93,94%) пацијента, АЦЕ инхибитори код 64 (96,97%), диуретици код 25 (37,88%), калцијумски антагонисти код 30 (45,45%), а нитрати код 64 (96,97%) пацијента.

Графикон 7. Лекови коришћени код пацијената са акутним инфарктом миокарда

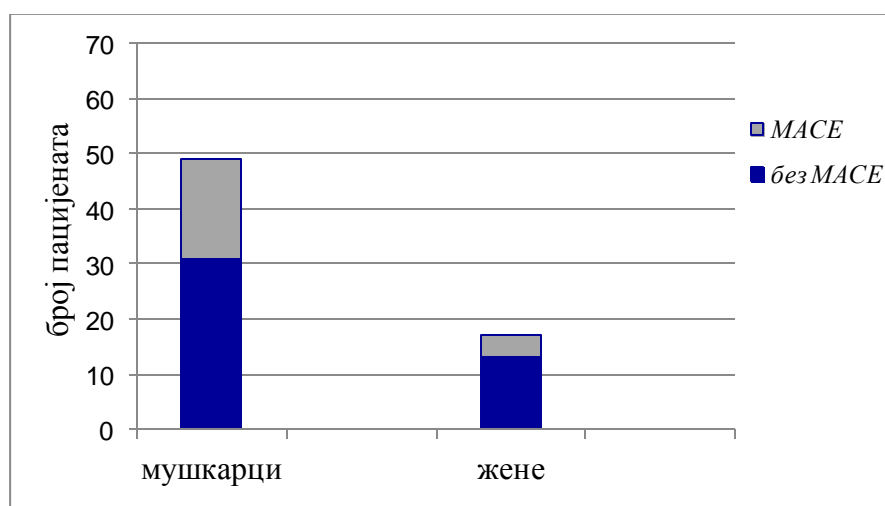


Скраћенице: *pPCI* - од енг. *primary percutaneous coronary intervention*; *UFH* - од енг. *unfractionated heparine*; *LWMH* - од енг. *low weight molecule heparine*; *ACE inhibitor* - инхибитор ангиотензин конвертујућег ензима

Резултати након месец дана

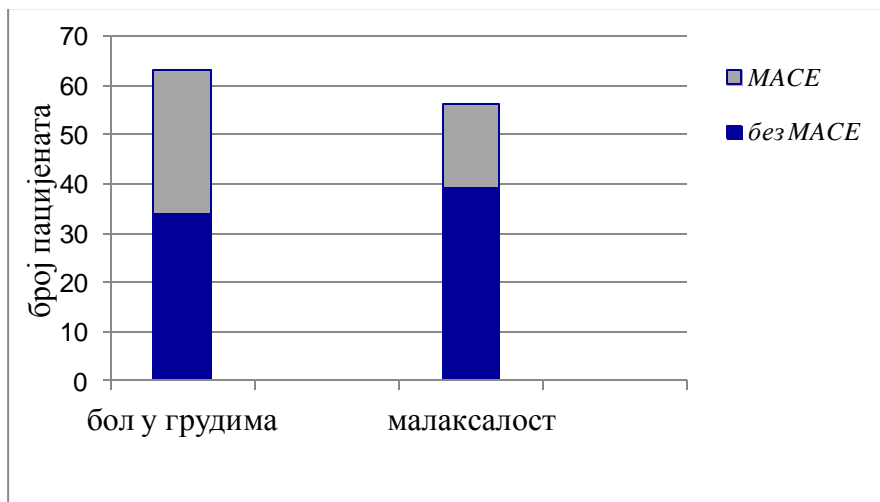
Након месец дана праћена је појава нежељених исхода (*MACE*) и исти су забележени код 22 (33,33%) пацијента. *MACE* након месец дана је забележен код 18 (36,73%) мушкараца и 4 (23,53%) жене (графикон 8.). Пол није утицао на једномесечни исход пацијената (X^2 test, $p= 0,864$).

Графикон 8. Једномесечни исход (*MACE*) према половима



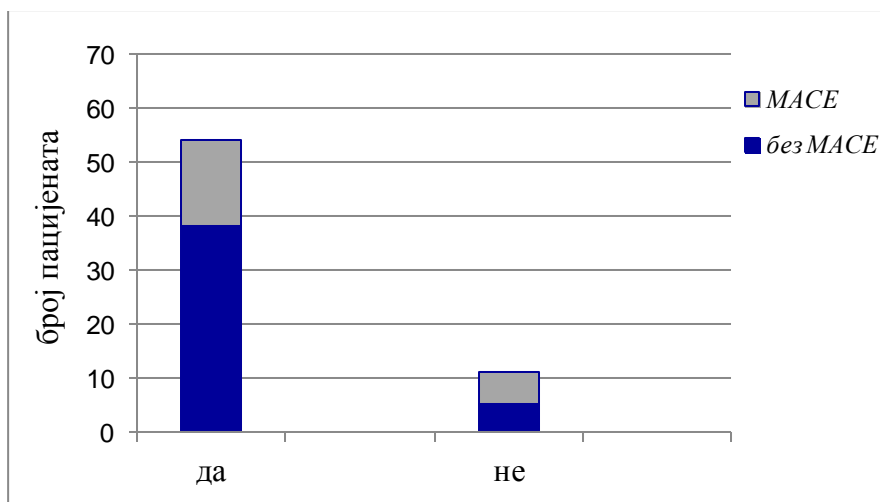
Од 56 пацијената који су имали осећај малаксалости, 17 (30,4%) је имало *MACE* након месец дана од срчаног удара. Осећај малаксалости није утицао на једномесечни исход пацијената (X^2 test, $p= 0,253$). Од 63 пацијената са болом у грудима на пријему, 21 (33,3%) је имало *MACE* након месец дана. Осећај бола у грудима није утицао на једномесечни исход пацијената (X^2 test, $p= 1,000$) (графикон 9).

Графикон 9. Једномесечни исход (MACE) према субјективним тегобама на пријему



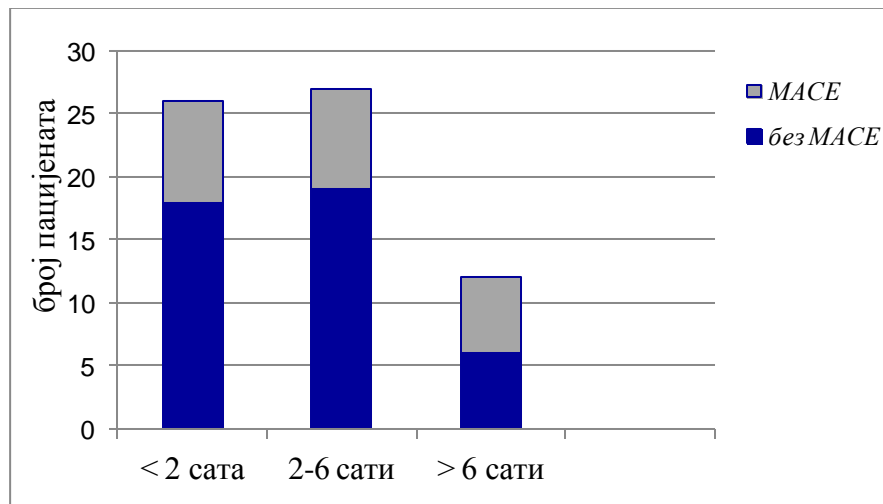
Од 54 особе које нису имале физичку активност већу од 30 минута дневно месец дана пре срчаног инфаркта, код 16 (29,63%) пацијената је забележен *MACE* месец дана након инфаркта. Од пацијената који били физички активни код 6 (54,5%) је забележен *MACE* месец дана касније (графикон 10). Физичка активност мања од 30 минута дневно није утицала на једномесечни исход (X^2 test, $p= 0,214$)

Графикон 10. Једномесечни исход (MACE) према физичкој активности



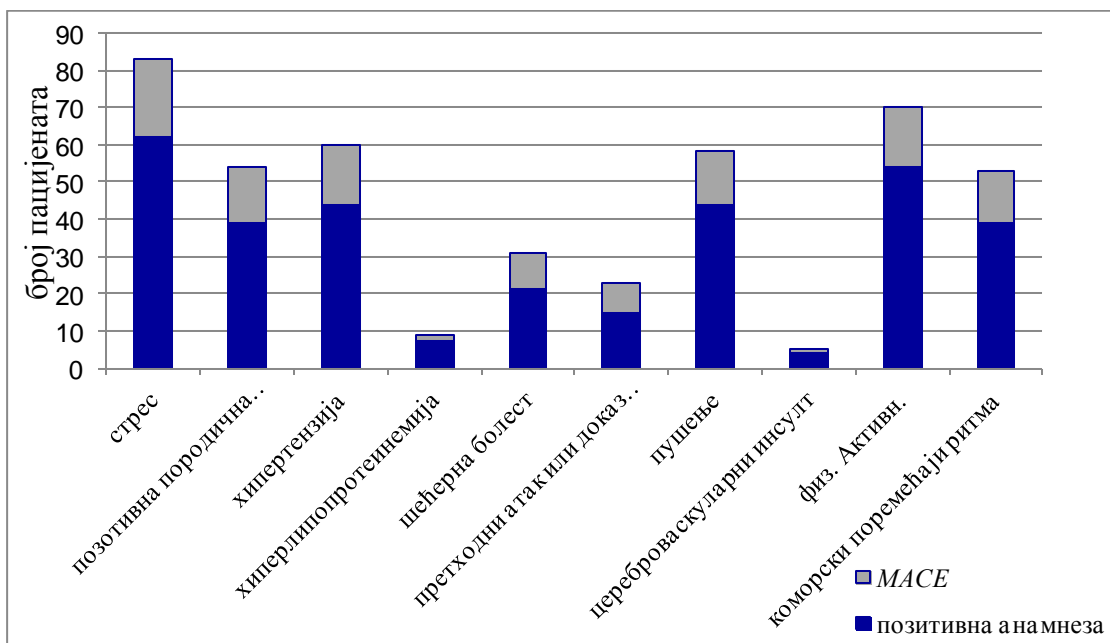
Од укупног броја, 8 (30,8%) пацијената који су се јавили лекару у прва 2 сата од појаве бола имало је *MACE* након месец дана, исто толико (29,6%) је забележено код пацијената који су се јавили између 2 и 6 сата, а код оних након 6 сати код 6 (50%) пацијената (графикон 11). Време доласка у здравствену установу у прва 24 сата од појаве бола у грудима није утицало на једномесечни исход пацијената исход (X^2 test, $p=0,423$).

Графикон 11. Једномесечни исход (*MACE*) и време доласка у здравствену установу



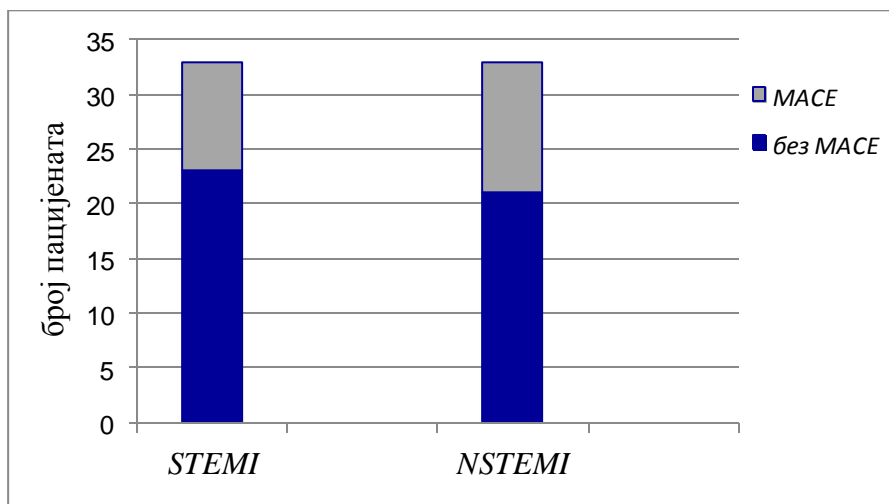
Употребом X^2 testa утврдили смо да на *MACE* месец дана од срчаног удара нису утицали: стрес ($p = 1,000$), позитивна породична анамнеза ($p = 0,487$), повишен крвни притисак ($p = 0,733$), шећерна болест ($p = 0,18$), повишене масноће у крви ($p=1,000$), лична анамнеза о претходном атаку или доказ исхемијске болести срца ($p=0,132$), цереброваскуларни инсулт ($p = 0,257$), пушење ($p=0,826$), коморски поремећаји срчаног ритма ($p = 0,621$) (графикон 12).

Графикон 12. Једномесечни исход (*MACE*) и кардиоваскуларни фактори ризика



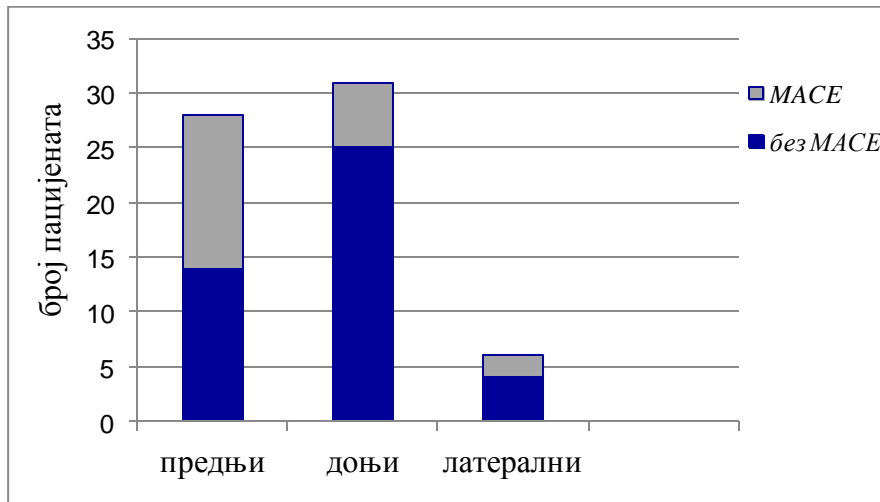
Од 33 СТЕМИ пацијената, 10 (30,3%) је имало *MACE* након месец дана, а од НСТЕМИ пацијената 12 (36,4%) (графикон 13). Врста срчаног удара не утиче на једномесечни исход (X^2 test, $p=0,794$).

Графикон 13. Једномесечни исход (*MACE*) зависно од врсте срчаног удара



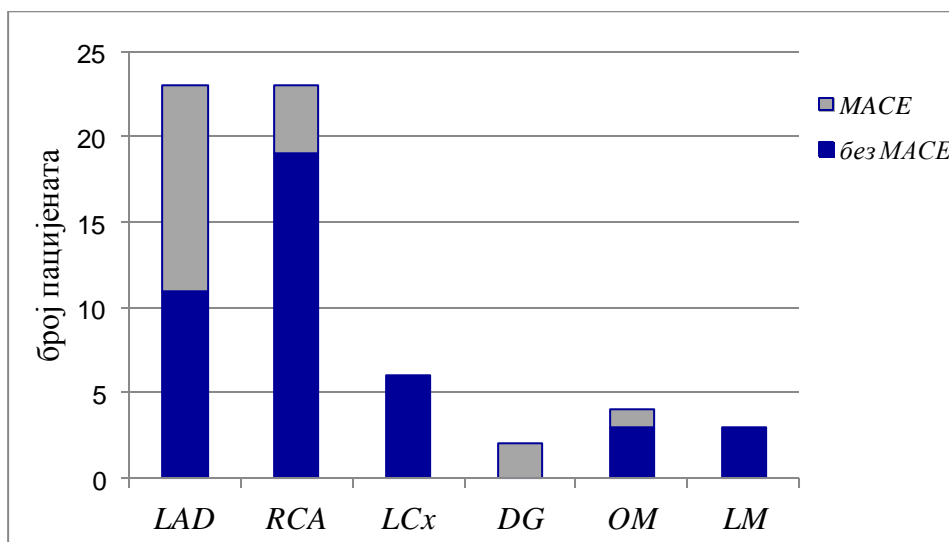
MACE након месец дана је имало 14 (50%) пацијената са предњим срчаним ударом, 6 (19,4%) пацијената са доњим и 2 (33,33%) пацијента са латералним (графикон 14). Локализација срчаног удара је утицала на једномесечни исход болести. (X^2 test, $p = 0,046$). Код пацијената са предњим срчаним ударом компликације су заступљеније.

Графикон 14. Једномесечни исход (*MACE*) зависно од локализације



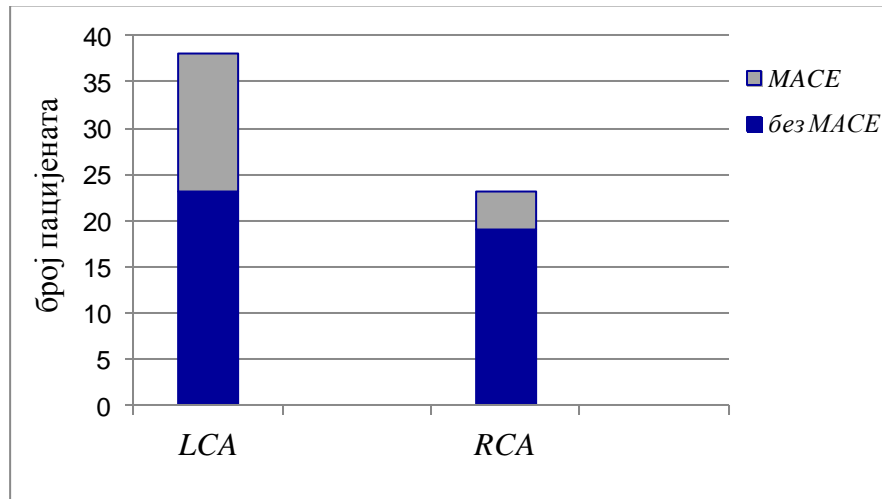
MACE након месец дана имало је 12 (52,2%) пацијената код којих је лезија била на *LAD*, 4 (17,4%) са лезијом на *RCA*, 0 (0%) на *LCx*, 2 (100%) на *DG*, 1 (25%) на *OM* и 0 (0%) на главном стаблу (графикон 15).

Графикон 15. *Culprit* артерије у пацијената са и без *MACE* месец дана након АИМ



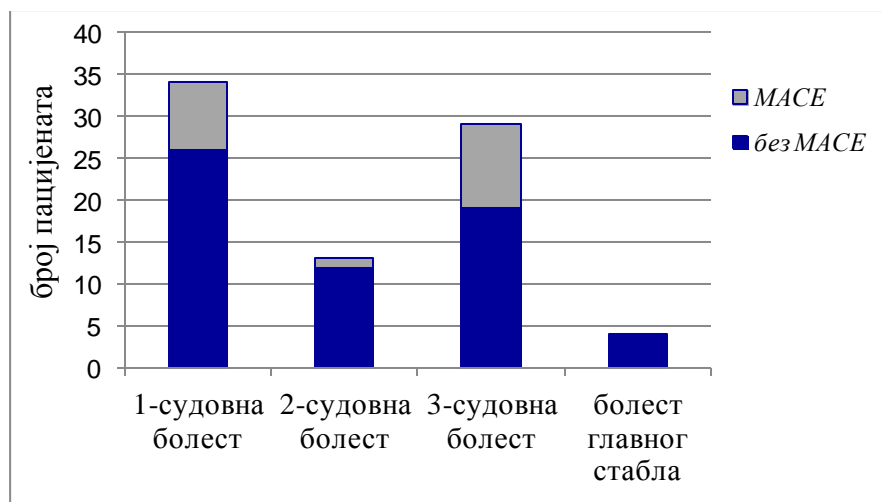
Поделом локализације *culprit* лезије на леву и десну коронарну артерију, добијамо: од 38 пацијената са *culprit* лезијом на левој коронарној артерији 15 је имало *MACE* месец дана касније, а од 23 пацијента са лезијом на десној коронарној артерији 4 (графикон 16). *Culprit* артерија и појава компликација су независни (X^2 test, $p = 0,091$).

Графикон 16. Једномесечни исход (*MACE*) зависно од *culprit* артерије



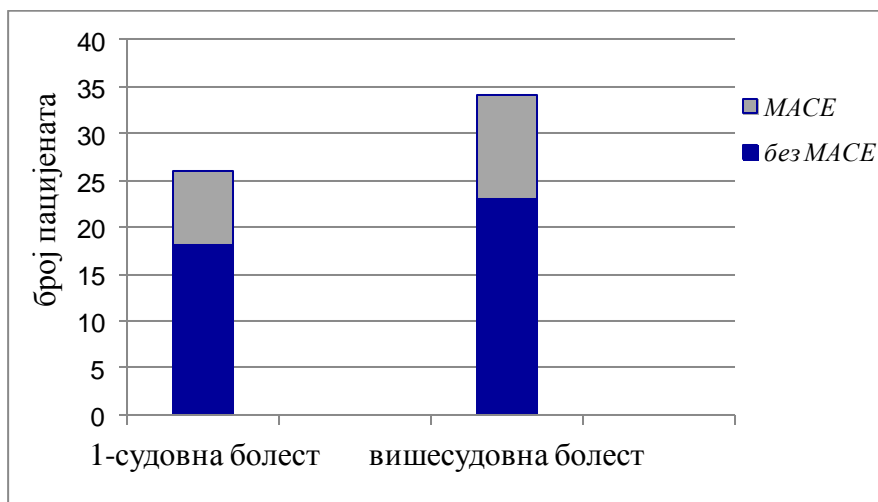
MACE након месец дана имало је 30,8% пацијената са 1-судовном, 8,3% са 2-судовном, 52,6% пацијената 3-судовном болешћу срца, и ни један пацијент са болешћу главног стабла (графикон 17). Између група постоји статистички значајна разлика, тј. пацијенти са 3-судовном коронарном болешћу имају најгору прогнозу (X^2 test, $p = 0,032$).

Графикон 17. Једномесечни исход (*MACE*) зависно од броја захваћених артерија



Обзиром да је узорак мали све пацијенте смо поделили у две групе: група са болешћу једног крвног суда и друга група су сви остали пацијенти (графикон 18). Међу групама није забележена статистички значајна разлика (X^2 test, $p = 1,000$).

Графикон 18. Једномесечни исход (MACE) зависно од броја захваћених артерија (једно и вишесудовна болест)



У табели 9. је приказан утицај испитиваних варијабли на једномесечни исход. Варијабле су приказане као средње вредности са СД и добијена вредност p се показала као статистички значајна за године старости, телесну висину, клиренс креатинина.

Табела 9. Утицај других фактора ризика на једномесечни исход

	без MACE средња вредност \pm СД	MACE средња вредност \pm СД	p (t test)
Године	62,39 \pm 10,429	68,59 \pm 9,096	0,021
ЛДЛ (mmol/L)	3,681 \pm 1,177	3,366 \pm 0,778	0,267
телесна висина (цм)	171,81 \pm 8,370	178,29 \pm 7,551	0,004
телесна маса (кг)	81,47 \pm 12,665	83,71 \pm 11,529	0,495
БМИ (кг/м ²)	27,53 \pm 3,189	26,28 \pm 3,086	0,141
клиренс креатинина	104,62 \pm 36,40	72,63 \pm 30,55	0,001

Статистички значајна разлика између групе пацијената са *MACE* и без месец дана након срчаног удара није забележена за глукозу, ЦРП, тропонин, холестерол, ХДЛ, ЦКМБ, срчану фреквенцу, низак систолни крвни притисак (табела 10).

Табела 10. Утицај других варијабли на једномесечни исход (*MACE*)

варијабле	број пацијената		<i>p</i> (<i>Mann-Whitney U</i>)
	без <i>MACE</i>	<i>MACE</i>	
глукоза	41	20	0,896
Ц реактивни протеин	38	17	0,071
тропонин	41	18	0,547
холестерол	43	22	0,608
ХДЛ	42	21	0,137
ЦКМБ	43	21	0,427
срчана фр.	43	22	0,499
низак систолни ТА	10	2	1,000

У табели 11. приказане су медијане испитиваних варијабли (са 25-75 перцентилима) које су се показале статистички значајним између групе пацијената са *MACE* и без, месец дана након срчаног удара. Вредност НТ про БНП, урее, креатинина, *GRACE* код пацијената са *MACE* је већа него код пацијената без *MACE*, а обрнута слика је за хемоглобин, триглицериде и ејекциону фракцију леве коморе.

Табела 11. Медијане испитиваних варијабли које су се показале као статистички значајне за прогнозу пацијената након месец дана од срчаног инфаркта

варијабле	без <i>MACE</i> медијана (25- 75 перцентил)	<i>MACE</i> медијана (25-75 перцентил)	<i>p</i> (<i>Mann-Whitney</i>)
НТ про БНП (<i>pg/ml</i>)	658,00 (315,00-1107,00)	2424,00 (1808,00- 2557,00)	0,000
хемоглобин (<i>g/L</i>)	141,00 (130,0-149,00)	132,00 (119,00-140,00)	0,038
уреа (<i>mmol/L</i>)	5,60 (4,10-7,00)	8,00 (6,90-10,00)	0,000
креатинин (<i>mmol/L</i>)	78,00 (65,00-86,00)	100,00 (85,0-140,00)	0,000
ЕФ (%)	50,00 (45,00-55,00)	45,00 (40,00-45,00)	0,004
<i>GRACE</i>	5,00 (3,50-11,00)	11,00 (5,00-17,00)	0,047
триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1,51 (1,01-2,27)	1,225 (0,800-1,390)	0,033

GRACE- од енг. *global registry of acute coronary event*; остало видети у табели 3 и 8

Применом униваријантне бинарне логистичке регресије показали смо да на једномесечни исход утичу године, НТ про БНП, креатинин, ејекциона фракција срца и клиренс ендогеног креатинина (табела 12).

Табела 12. Униваријантна бинарана логистичка регресија за параметре код којих је забележена разлика између група са и без *MACE* месец дана након срчаног удара

варијабле	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i> <i>EXP p (95% CI for EXP (B))</i>
године	0,025	1,065 (1,008 - 1,124)
НТ про БНП	0,000	1,002 (1,001 - 1,003)
хемоглобин	0,054	0,966 (0,932 - 1,001)
уреа	0,665	1,000 (1,000 - 1,000)
креатинин	0,001	1,049 (1,020 - 1,079)
ЕФ	0,012	0,919 (0,861 - 0,982)
триглицериди	0,065	0,557 (0,330-1,036)
клиренс креатинина	0,002	0,966 (0,954-0,988)

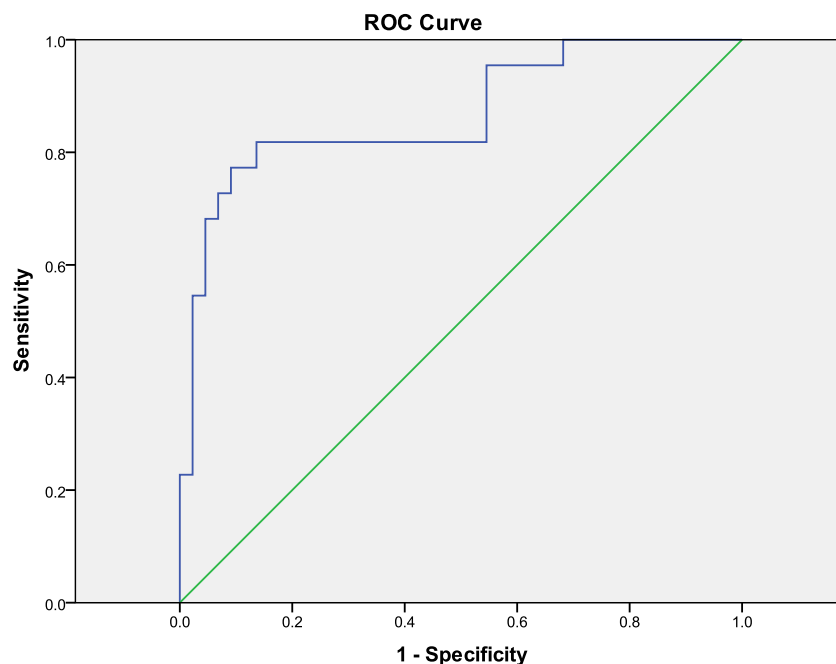
Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да на једномесечни исход код пацијената са срчаним ударом без срчане декомпензације утиче само НТ про БНП. Утицај креатинина је индикативан (табела 13).

Табела 13. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија

варијабле	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i> <i>EXP p (95% CI for EXP (B))</i>
године	0,950	0,995 (0,855 - 1,158)
физ. неактивн.	0,307	2,887 (0,378 - 22,033)
<i>Culprit</i> лезија	0,604	0,613 (0,097 - 3,883)
ЦРП	0,279	1,013 (0,990 - 1,036)
хемоглобин	0,661	0,983 (0,910 - 1,062)
ЕФ	0,683	0,977 (0,875 - 1,092)
клиренс креатинина	0,666	0,987 (0,929 - 1,048)
НТ про БНП	0,002	1,002 (1,001 - 1,003)
креатинин	0,060	1,036 (0,998 - 1,075)

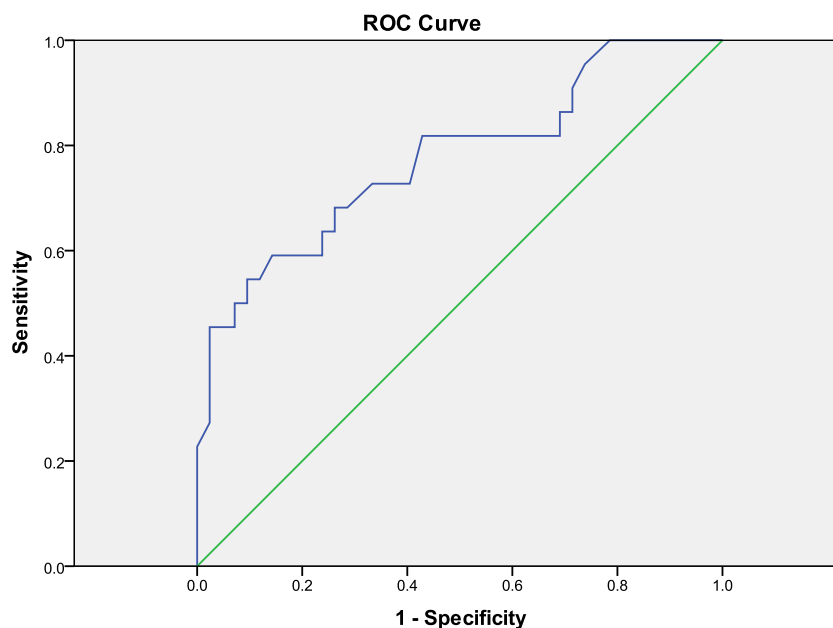
ROC (од енг. *receiver-operating characteristic*) крива показује да НТ про БНП може бити маркер за *MACE1* ($area = 0,868$, $p < 0,0005$). За *cut-off* је 1467 pg/ml сензитивност је 81,8 % , а специфичност је 86,4 %. Позитивна предиктивна вредност је 75,0 %. Негативна предиктивна вредност је 90,5 % (графикон 19).

Графикон 19. НТ про БНП као маркер за једномесечни исход (ROC крива)



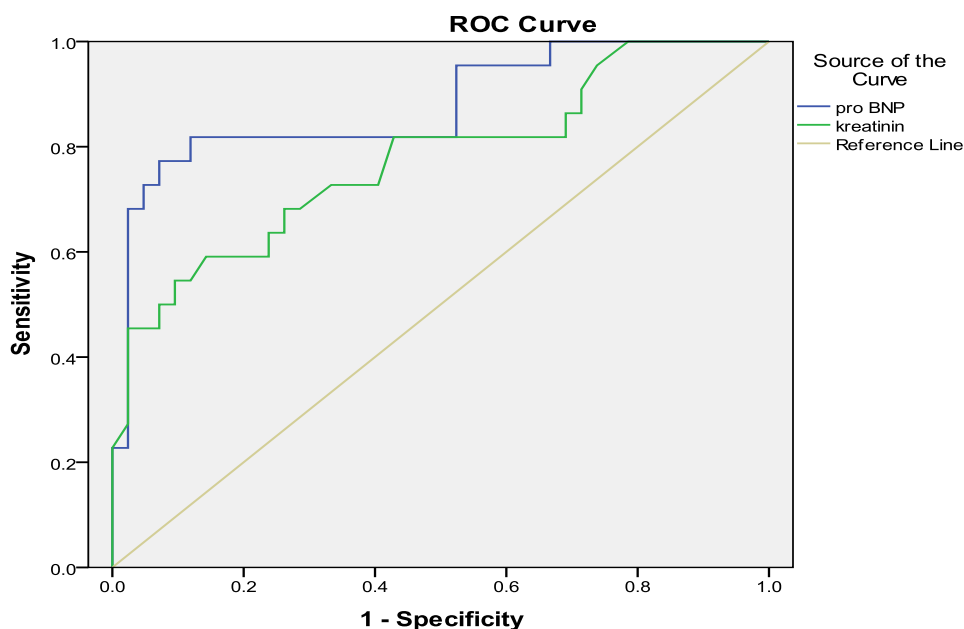
ROC крива показује да и креатинин може бити маркер за *MACE* месец дана након срчаног инфаркта ($area = 0,775, p < 0,0005$). За *cut-off* 84mmol/L сензитивност је 72,3 %, специфичност 61,9 %, позитивна предиктивна вредност 50,0 %, а негативна предиктивна вредност је 81,2 % (графикон 20).

Графикон 20. Креатинин као маркер за једномесечни исход (ROC крива)



Упоређујући НТ про БНП и креатинин, показано је да је НТ про БНП бољи маркер од креатинина за *MACE* месец дана од срчаног удара ($Z = 10,10$, $p < 0,0005$). (Графикон 21 и Табела 14)

Графикон 21. НТ про БНП и креатинин као маркери за једномесечни исход (ROC криве)

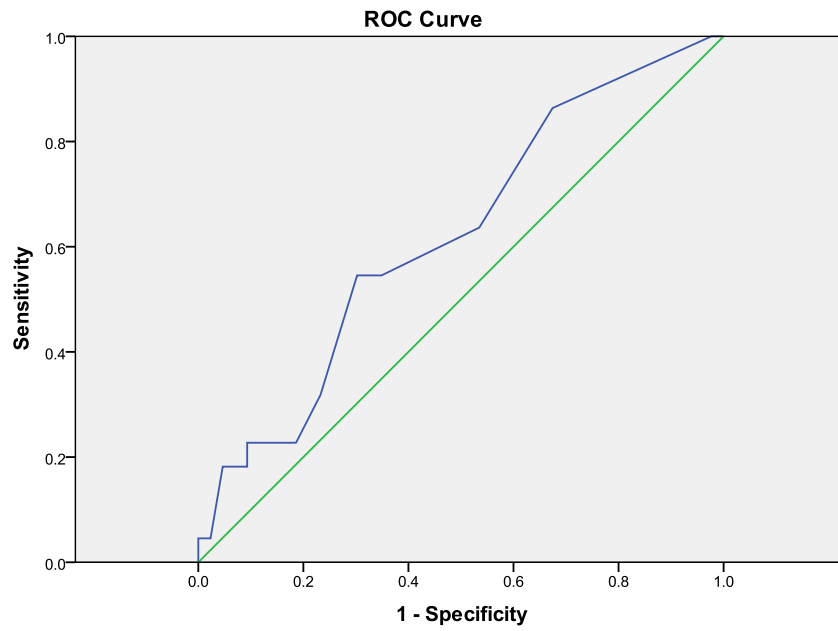


Табела 14: НТ про БНП и креатинин као маркери за једномесечни исход

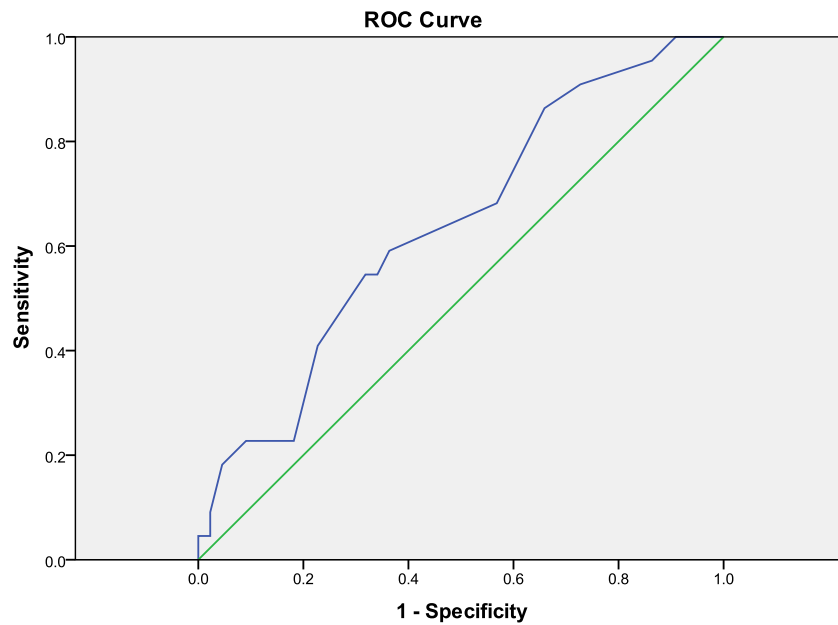
варијабле	<i>area under curve</i>			<i>95% CI</i>	
	<i>area</i>	<i>SD</i>	<i>p</i>	<i>lower bound</i>	<i>upper bound</i>
креатинин	0,775	0,065	0,000	0,649	0,902
Нт про БНП	0,877	0,050	0,000	0,779	0,974

ROC крива показује да се *GRACE* ризик скор од фаталног исхода и реинфаркта не може користити као маркер за једномесечни *MACE* код пацијената са срчаним ударом без срчане декомпензације (*GRACE rizik od fatalnog ishoda*: $area = 0,621$, $p = 0,112$; *GRACE rizik od fatalnog ishoda ili reinfarkta*: $area = 0,649$, $p = 0,064$) (графикони 22 и 23).

Графикон 22. GRACE ризик од фаталног исхода након месец дана

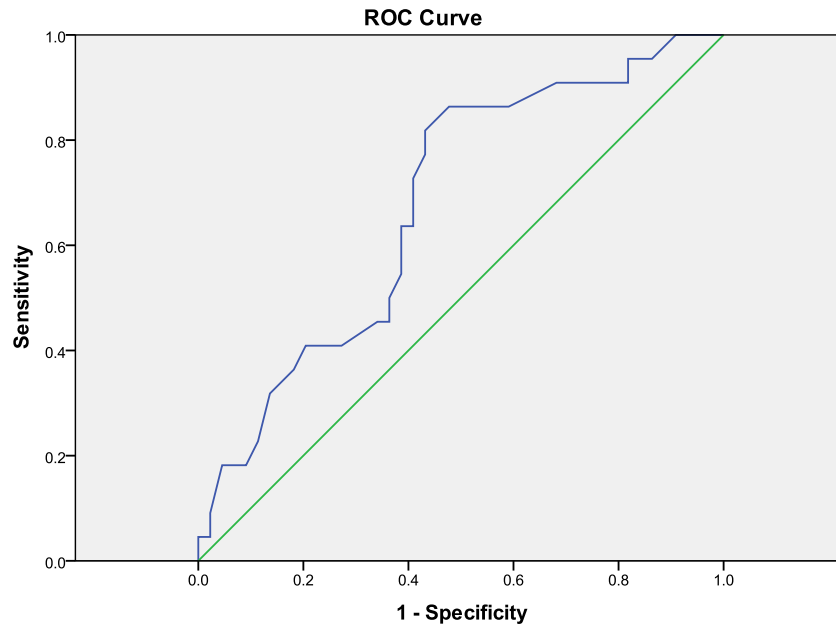


Графикон 23. GRACE ризик од фаталног исхода или реинфаркта након месец дана



Године старости се могу користити као слаб прогностички маркер за *MACE* месец дана од срчаног удара ($area = 0,678$, $p = 0,019$) (графикон 24).

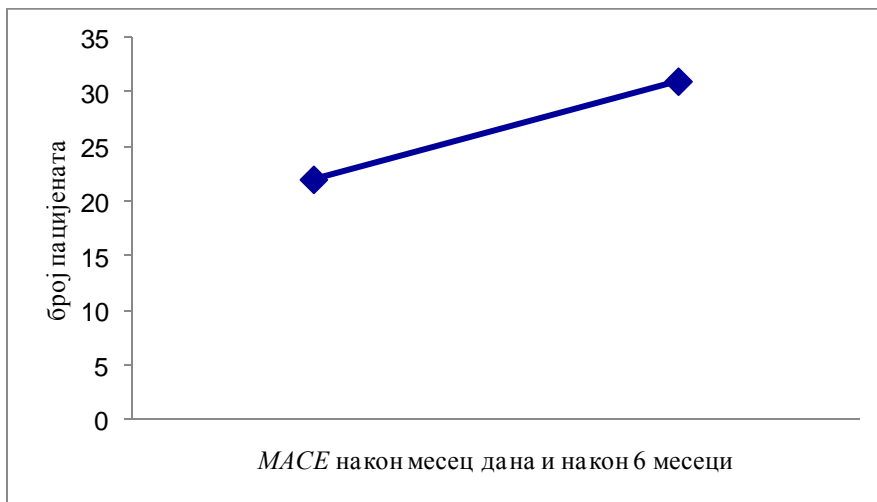
Графикон 24. Године старости као маркер за *MACE* након месец дана



Резултати након 6 месеци

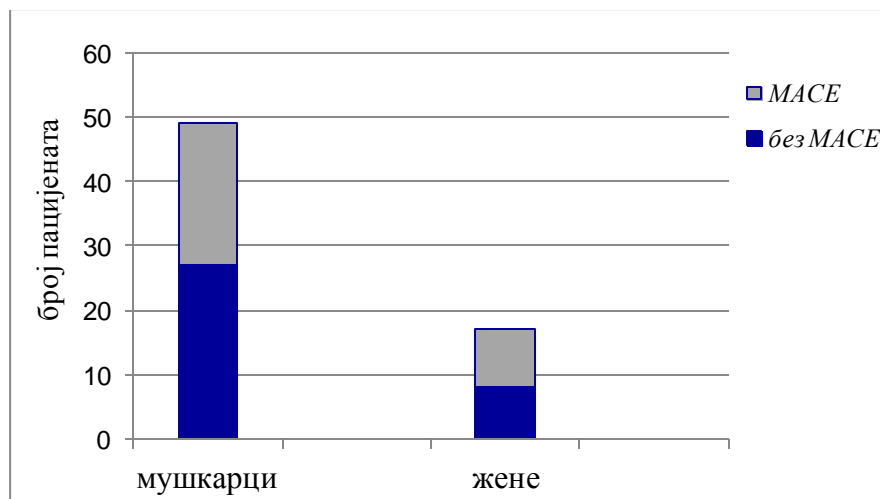
Код пацијената је праћена појава нежељених исхода (*MACE*) након 6 месеци. Од укупног броја пацијената, 31 (46,97%) пацијент је имао *MACE* након 6 месеци од срчаног удара (графикон 25). Број пацијената са *MACE* након 6 месеци (47%) се значајно повећао у односу на број пацијената са *MACE* након месец дана (33,33%) (*McNemar test*, $p=0,0005$).

Графикон 25. Промена MACE од једног месеца ка 6 месеци



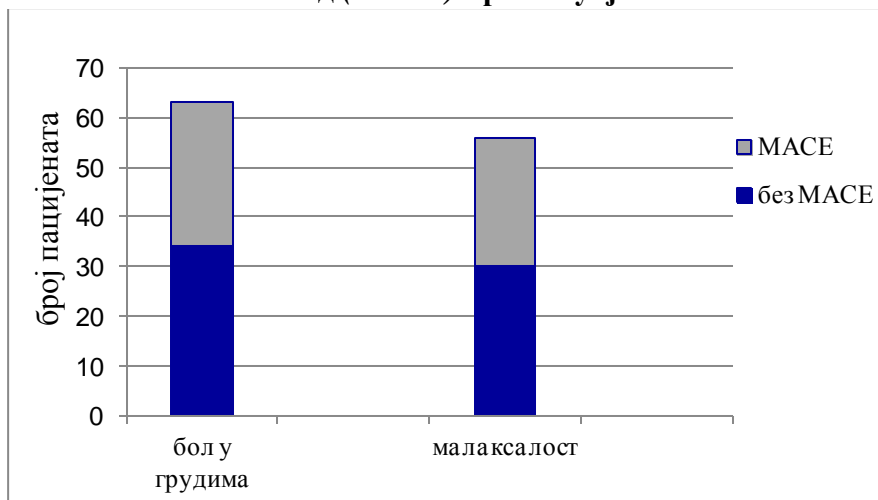
Након 6 месеци MACE је забележен код 22 (44,9%) мушкарца и 9 (52,9%) жена. (графикон 26). На шестомесечни исход није утицао пол ($X^2 test, p = 0,771$).

Графикон 26. Шестомесечни исход(MACE) према половима



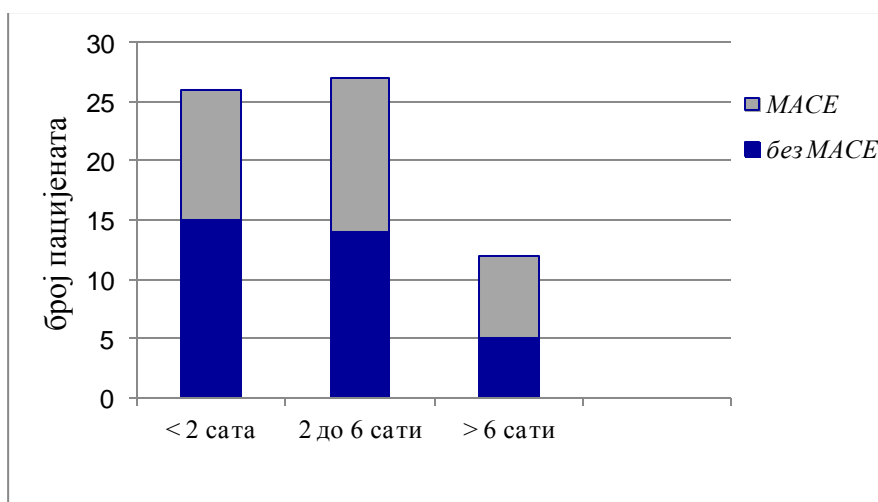
Од 63 пацијента са болом у грудима на пријему, након 6 месеци MACE је забележен код 29 (46%) пацијената, а од 56 пацијената који су имали осећај малаксалости на пријему код 26 (46,4%) (графикон 27). Ни осећај бола у грудима (*Fisher's Exact test, p = 0,224*) ни осећај малаксалости (*Fisher's Exact test, p=0,726*) не утичу на шестомесечни исход пацијената.

Графикон 27. Шестомесечни исход (*MACE*) према субјективним тежбама на пријему



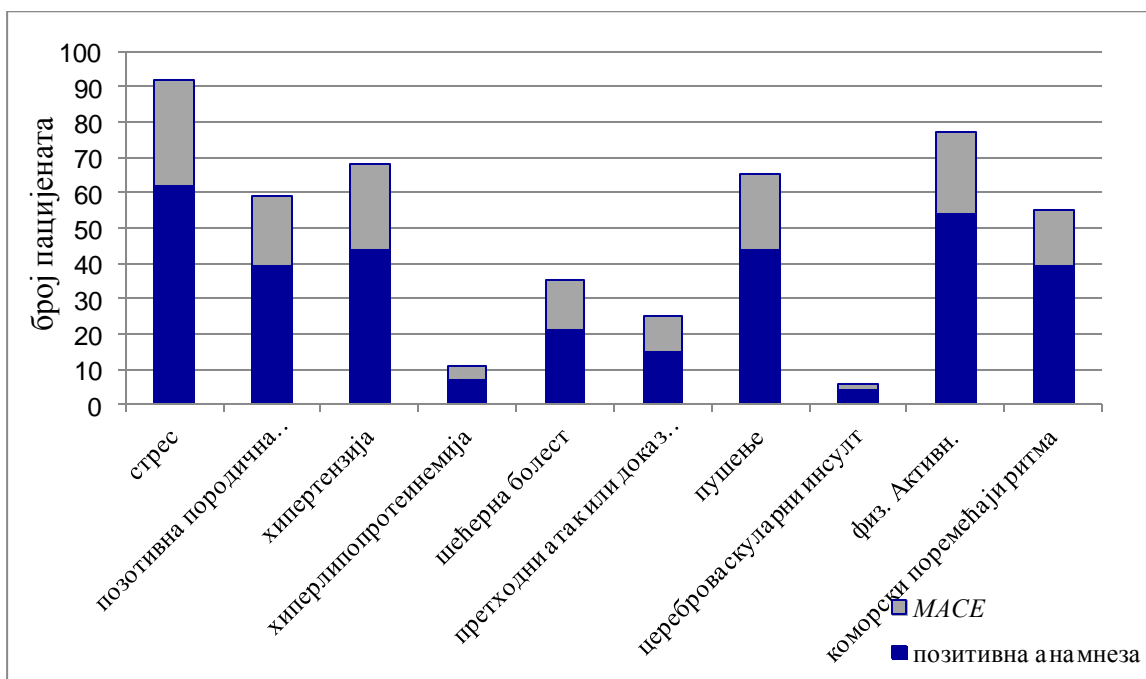
Од укупног броја, 11 (42,3%) пацијената који су се јавили лекару у прва 2 сата од појаве бола имало је *MACE* након 6 месеци, 13 (48,1%) пацијената код оних који су се јавили између 2 и 6 сата, а код оних који су се јавили од 6 до 24 сата код 7 (58,3%) пацијената (графикон 28). Време доласка у здравствену установу није утицало на шестомесечни исход пацијената (X^2 test, $p = 0,654$).

Графикон 28. Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од времена доласка у болницу



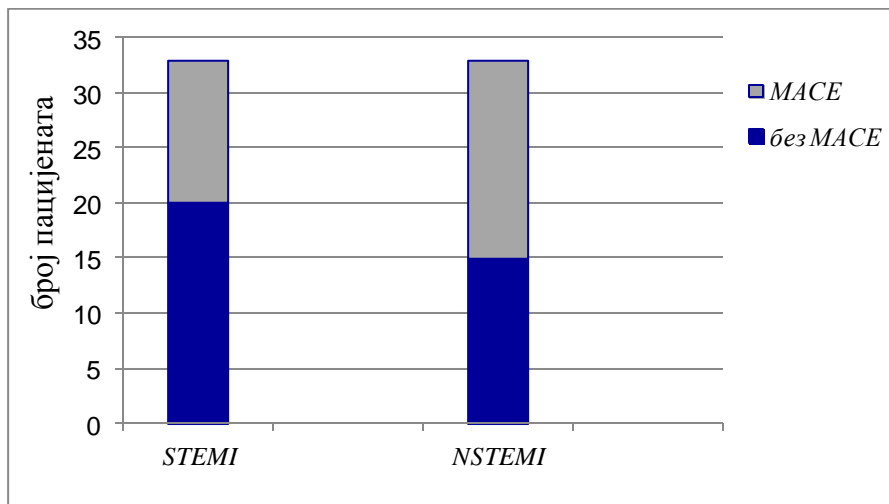
Статистичком обрадом података утврдили смо да на *MACE* 6 месеци од срчаног удара нису утицали: стрес (X^2 test, $p = 1,000$), позитивна породична анамнеза (X^2 test, $p = 0,684$), повишени крвни притисак (X^2 test, $p = 0,182$), повишене масноће у крви (*Fisher's Exact test*, $p = 0,701$), шећерна болест (X^2 test, $p = 0,064$), лична анамнеза о претходном атаку или доказ исхемијске болести срца (X^2 test, $p = 0,167$), цереброваскуларни инсулт (X^2 test, $p = 0,442$), пушење (X^2 test, $p = 1,000$), коморски поремећаји срчаног ритма (X^2 test, $p = 0,713$). (графикон 29).

Графикон 29. Шестомесечни исход (*MACE*) и кардиоваскуларни фактори ризика



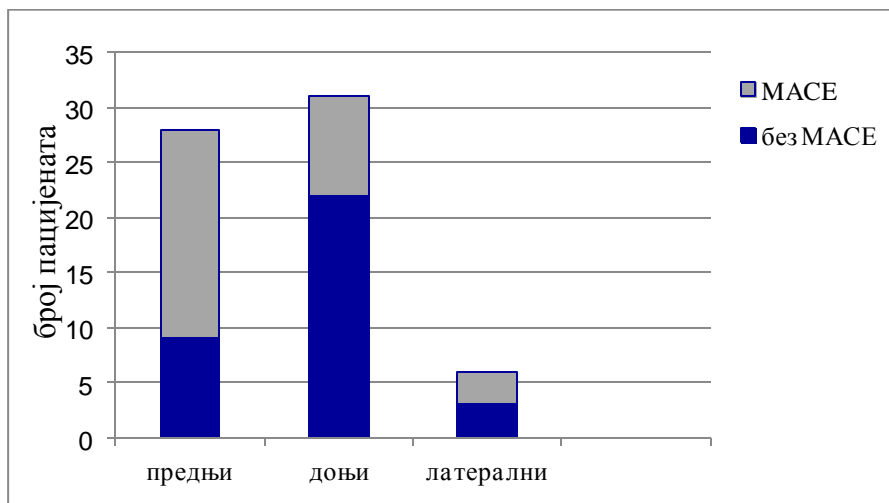
Од 33 пацијената са СТЕМИ 13 (39,4%) је имало *MACE*, а од НСТЕМИ 18 (54,5%) (графикон 30). Шестомесечни исход не зависи од врсте срчаног удара (*Fisher's Exact test*, $p = 0,324$).

Графикон 30. Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од врсте срчаног удара



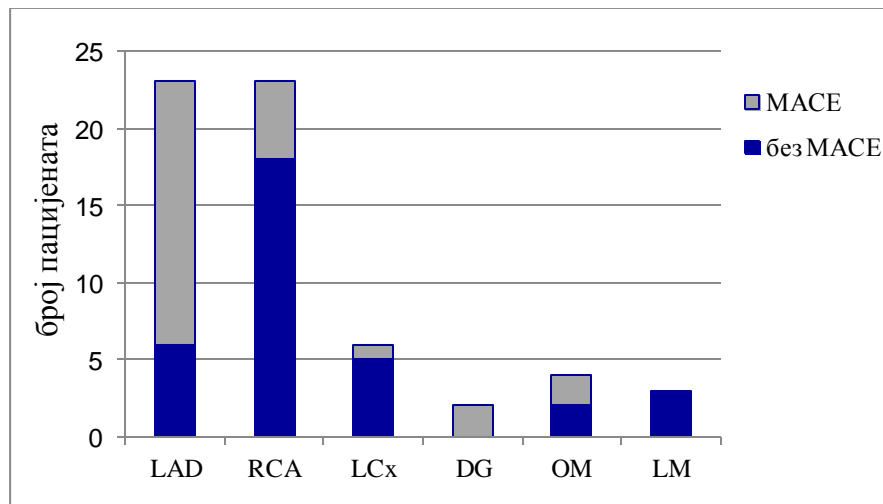
Од 28 пацијената који су имали АИМ предњег зида, 19 (67,9%) је имало *MACE* након 6 месеци, а од 31 пацијента са АИМ доњег зида 9 (29%). Од 6 пацијената са АИМ латералне локализације 3 (50%) је имало *MACE* (графикон 31). *MACE* и локализација срчаног инфаркта су повезани. Највећи број нежељених исхода је забележен код пацијената са предњим срчаним ударом (X^2 test, $p = 0,012$).

Графикон 31. Шестомесечни исход зависно од локализације инфаркта миокарда

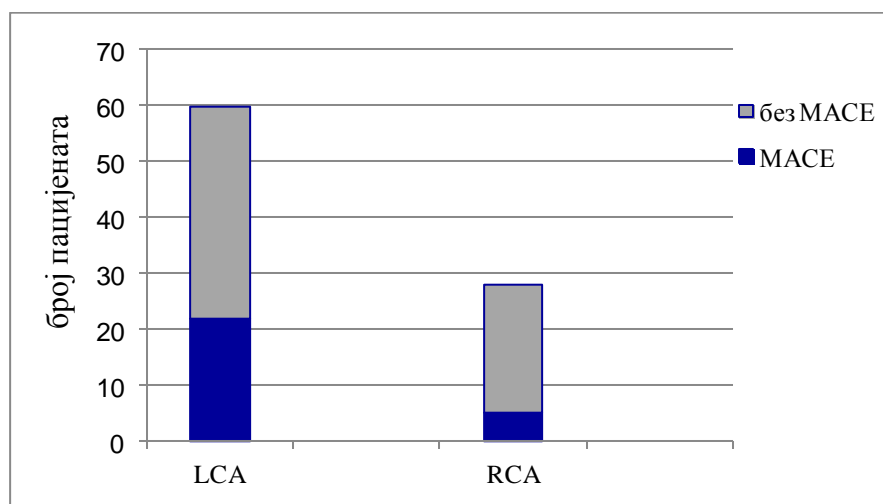


Поделом локализације *culprit* лезије на леву и десну коронарну артерију добијамо следеће резултате. Од 38 пацијената код којих је *culprit* лезија била на левој коронарној артерији, 22 је имало *MACE* након 6 месеци од срчаног удара, а од 23 код којих је десна коронарна артерија била одговорна за исти 5 је имало *MACE* (графикон 32 и 33). Артерија и појава компликација су зависни (X^2 test, $p = 0,013$).

Графикон 32. Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од *culprit* артерије



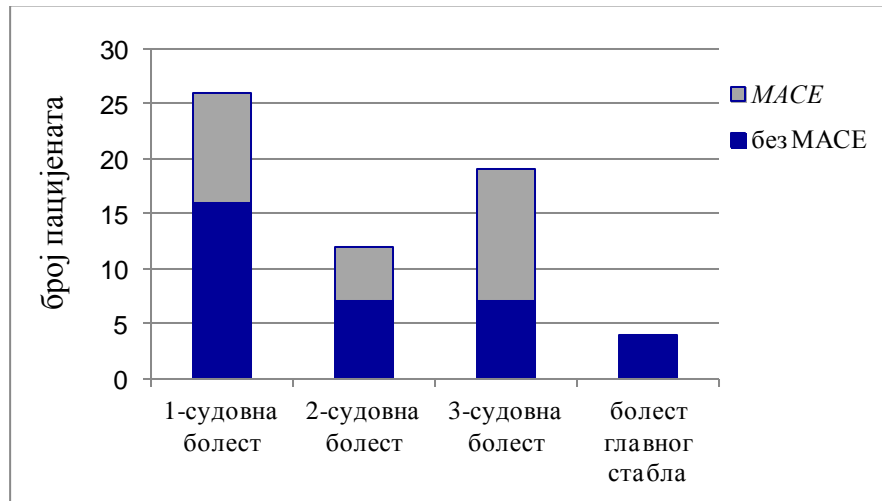
Графикон 33. Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од *culprit* артерије (*LAD*, *RCA*)



MACE након 6 месеци је имало 10 (38,5%) пацијената са 1-судовном, 5 (41,7%) пацијената са 2-судовном и 12 (63,15%) пацијената са 3-судовном болешћу срца.

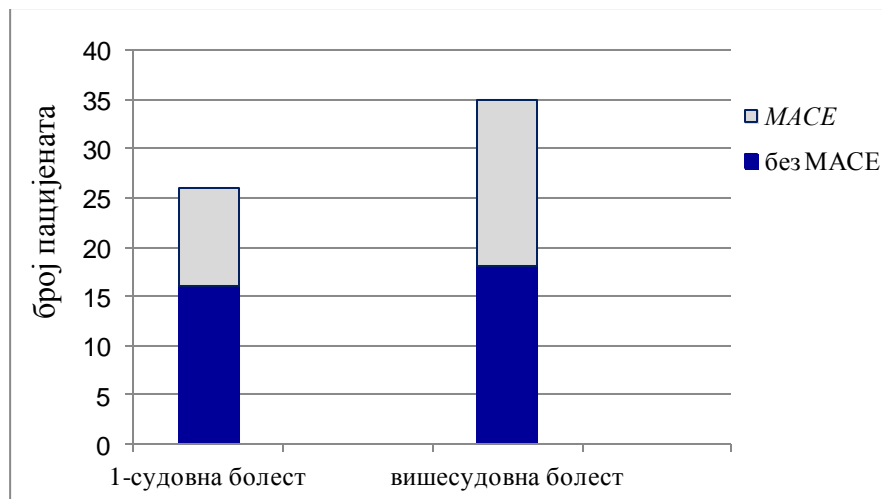
Од 4 пацијента која су имала болест главног стабла, нико није имао *MACE* након 6 месеци (графикон 34). Број крвних судова са ангиогарфски значајним лезијама није утицао на шестомесечни исход пацијената (X^2 test, $p = 0,097$)

Графикон 34. Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од броја захваћених артерија



Поделом на две групе (1-судовна болест и остали) (графикон 35), међу групама није забележена статистички значајна разлика (X^2 test, $p = 0,599$).

Графикон 35 Шестомесечни исход (*MACE*) зависно од броја захваћених артерија (једно и вишесудовна болест)



Од испитиваних варијабли на шестомесечни исход као статистички значајне су се показале године старости и клиренс креатинина (табела 15).

Табела 15. Утицај других варијабли на шестомесечни исход

варијабле	без <i>MACE</i>	<i>MACE</i>	<i>P</i> (<i>t test</i>)
	средња вредност ± СД	средња вредност ± СД	
године	61,71±10,461	67,55±9,295	0,021
ЛДЛ (<i>mmol/L</i>)	3,624±1,2265	3,513±0,8758	0,683
телесна висина (цм)	172,38±8,521	175,70±8,514	0,125
телесна маса (кг)	80,88±13,126	83,70±11,225	0,363
БМИ (кг/м ²)	27,14±3,248	27,093±3,170	0,94
клиренс креатинина	107,11±39,29	78,54±39,02	0,002

У табели 16. су приказане варијабле код којих не постоји статистички значајна разлика између групе пацијената без и са *MACE* након 6 месеци од срчаног удара.

Табела 16. Утицај варијабли које се нису показале као статистички значајне на шестомесечни исход

варијабле	број пацијената		<i>p</i> (<i>Mann-Whitney U</i>)
	без <i>MACE</i>	<i>MACE</i>	
глукоза	33	28	0,602
ЦРП	29	26	0,153
тропонин	34	25	0,842
холестерол	34	31	0,679
ХДЛ	33	30	0,213
ЦКМБ	34	30	0,451
срчана фр.	34	31	0,325
низак систолни ТА	14	5	0,741

Вредности НТ про БНП, хемоглобина, урее, креатинина, ејекционе фракције су се показале као значајне у пацијената са и без *MACE* 6 месеци од срчаног удара (табела 17).

Табела 17. Медијане варијабли код пацијената са и без *MACE* 6 месеци након АИМ

варијабле	без <i>MACE</i> медијана (25- 75 перцентил)	<i>MACE</i> медијана (25-75 перцентил)	<i>p</i> (Mann Whitney)
НТ про БНП (<i>pg/ml</i>)	541,00 (273,00-927,00)	2034,00 (1495,00- 2503,00)	0,000
хемоглобин (<i>g/L</i>)	141,00 (133,0-150,00)	132,00 (119,00-140,00)	0,002
уреа (<i>mmol/L</i>)	5,50 (4,10-7,00)	7,60 (6,30-9,40)	0,003
креатинин (<i>mmol/L</i>)	75,00 (65,00-86,00)	90,00 (81,0-121,00)	0,003
ЕФ (%)	50,00 (45,00-55,00)	45,00 (40,00-50,00)	0,024
<i>GRACE</i>	5,00 (3,00-13,00)	8,00 (5,00-17,00)	0,083
триглицериди (<i>mmol/L</i>)	1,400 (0,960 -1,900)	1,311 (0,980-1,985)	0,582

Применом униваријантне бинарне логистичке регресије показали смо да на једномесечни исход утичу године, НТ про БНП, хемоглобин, креатинин, ЕФ, клиренс ендогеног креатинина и *culprit* артерија (табела 18).

Табела 18. Униваријантна бинарна логистичка регресија

варијабле	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i> <i>EXP p</i> (95% <i>C I.</i> for <i>EXP (B)</i>)
године	0,025	1,060 (1,007 - 1,115)
НТ про БНП	0,000	1,002 (1,001 - 1,004)
хемоглобин	0,007	0,948 (0,912 – 0,985)
уреа	0,544	1,000 (1,000 - 1,000)
креатинин	0,004	1,020 (0,997 - 1,043)
ЕФ	0,034	0,934 (0,877 - 0,995)
триглицериди	0,761	0,939 (0,624-1,411)
клиренс	0,004	0,973 (0,955-0,991)
дистална <i>LAD</i>	0,085	1,020 (0,997-1,043)
<i>culprit</i>	0,037	0,413 (0,180/0,949)

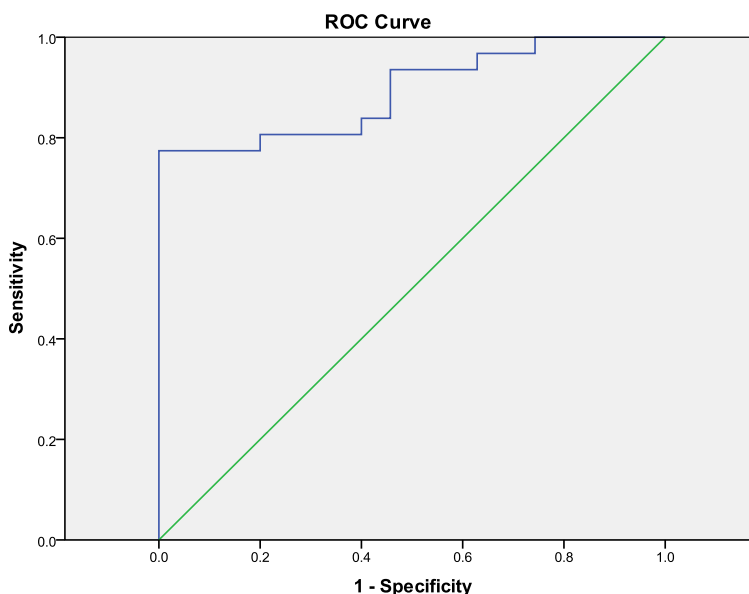
Мултиваријантна бинарна логистичка регресија показује да на појаву *MACE* 6 месеци након срчаног удара утиче само НТ про БНП (табела 19)

Табела 19. Мултиваријантна бинарна логистичка регресија

варијабле	<i>p</i>	<i>Odds ratio</i> <i>EXP p (95% C I. for EXP (B))</i>
године	0,331	0,938 (0,825 - 1,067)
хемоглобин	0,107	0,945 (0,883 - 1,012)
<i>culprit</i>	0,213	0,361 (0,073 - 1,795)
клиренс креат.	0,683	0,988 (0,931 - 1,048)
ЕФ	0,471	1,041 (0,933 - 1,161)
физ. неактивност	0,083	9,057 (0,748 - 109,668)
НТ про БНП	0,000	1,003 (1,001 - 1,004)
креатинин	0,091	5,159 (0,767 - 34,683)

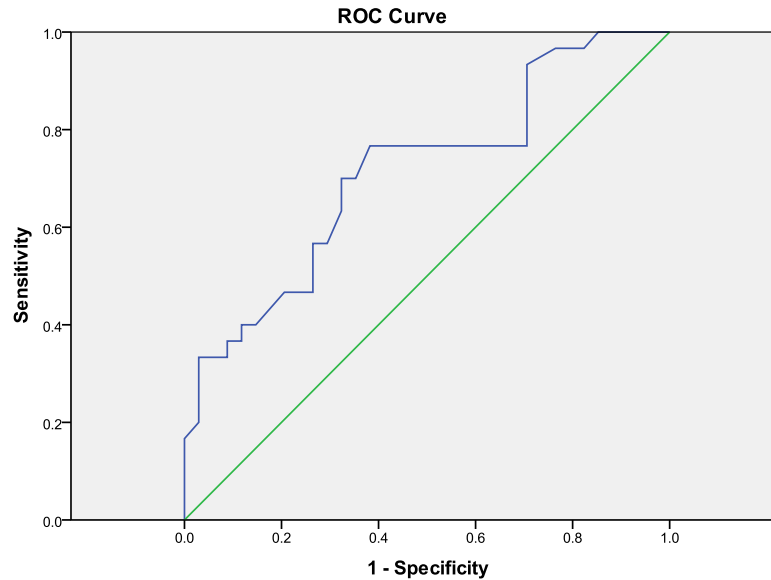
ROC крива показује да НТ про БНП може бити маркер за *MACE* 6 ($area = 0,892$, $p < 0,0005$) За *cut-off* 996 *pg/ml* сензитивност је 80,6%, специфичност је 80,0%, позитивна предиктивна вредност 78,1 %, а негативна предиктивна вредност је 82,3 % (графикон 36).

Графикон 36: НТ про БНП као маркер за шестомесечни исход (*ROC* крива)



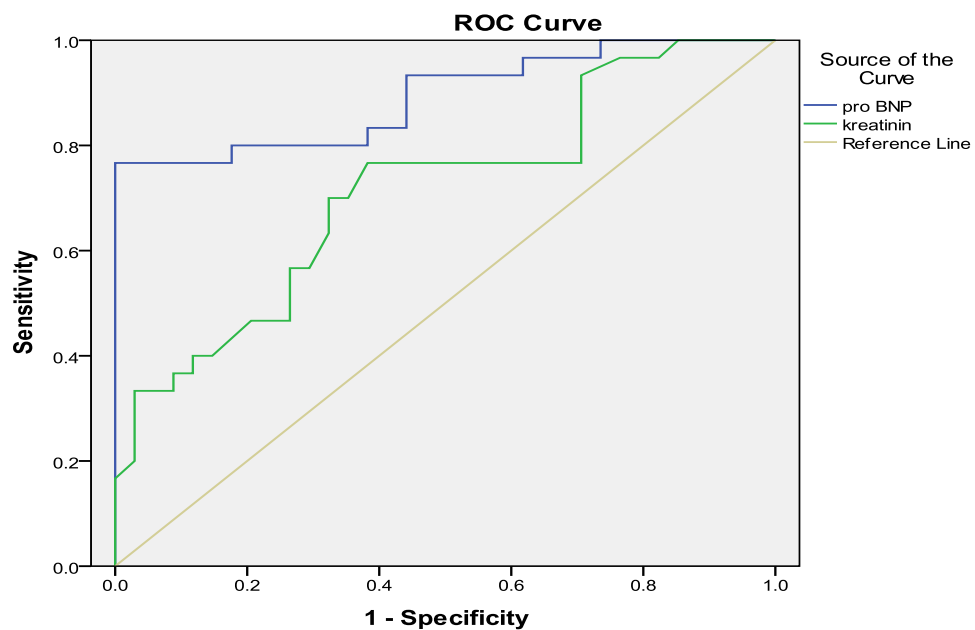
Креатинин може бити маркер за МАСЕ 6 месеци након срчаног удара ($area = 0,714$, $p = 0,003$) (Графикон 37).

Графикон 37: Креатинин као маркер за шестомесечни исход (ROC крива)



Упоређивањем НТ про БНП и креатинина, показано је да је НТ про БНП бољи маркер за МАСЕ 6 од креатинина ($Z = 18,69$, $p < 0,0005$). (графикон 38 и табела 20).

Графикон 38.: НТ про БНП и креатинин као маркери за 6-месечни исход (ROC криве)

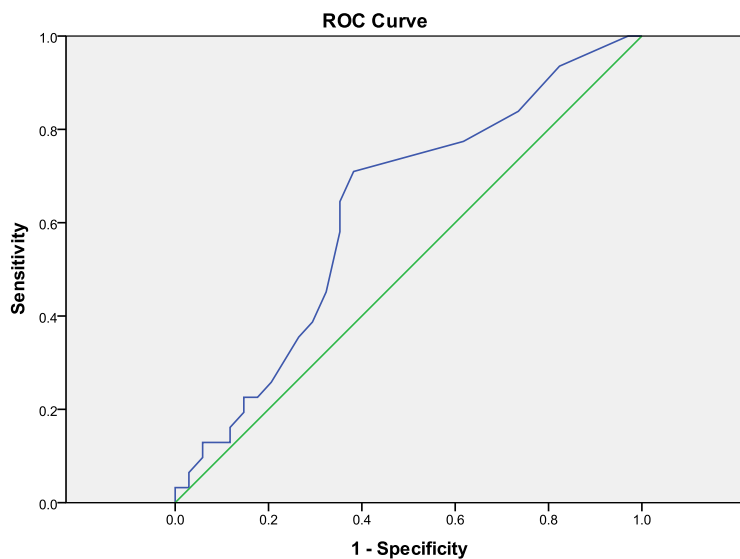


Табела 20: НТ про БНП и креатинин као маркери за шестомесечни исход

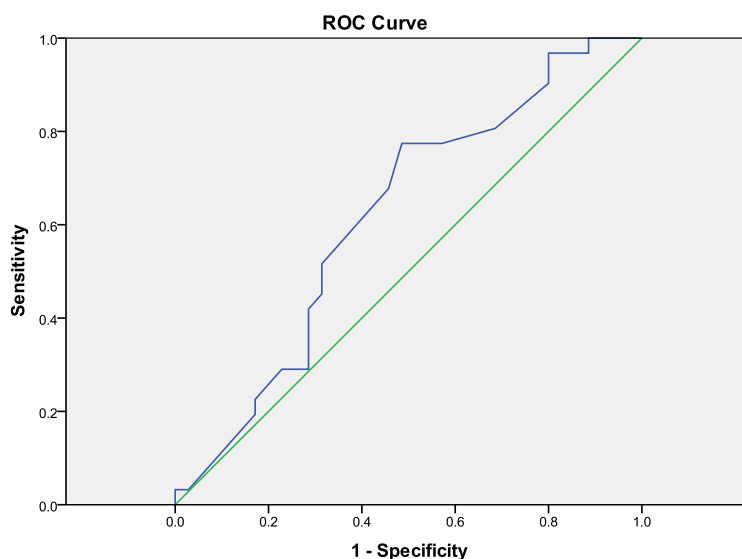
варијабле	<i>area under curve</i>		<i>p</i>	<i>95% CI</i>	
	<i>area</i>	<i>SD</i>		lower bound	upper bound
креатинин	0,714	0,065	0,003	0,587	0,840
НТ про БНП	0,892	0,042	0,000	0,809	0,975

ROC крива показује да се *GRACE* ризик скор не може користити за као предиктивни скоринг систем за пацијенте са АИМ без срчане декомпензације (*GRACE rizik skor od fatalnog ishoda* : $area = 0,626$, $p = 0.082$, *GRACE rizik skor od fatalnog ishoda ili reinfarkta*: $area = 0,618$, $p = 0.099$) (графикони 39 и 40).

Графикон 39: *GRACE* ризик од фаталног исхода након 6 месеци

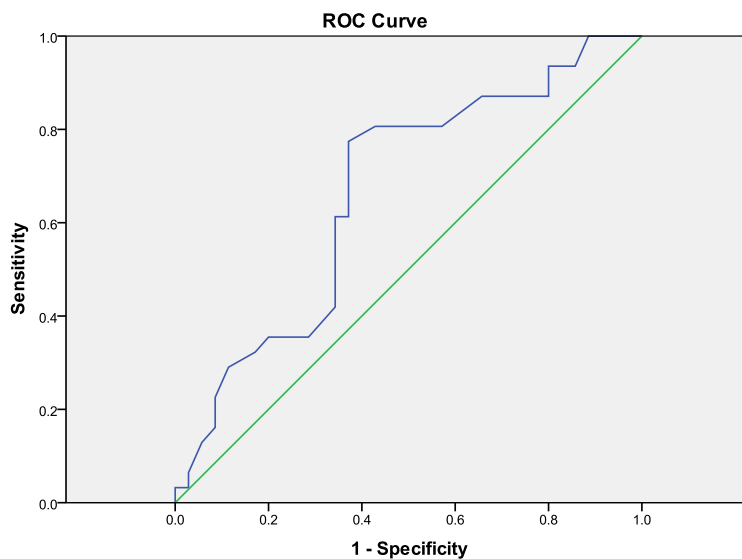


Графикон 40: GRACE ризик од фаталног исхода или реинфаркта након 6 месеци



Године старости се могу користити као слаб маркер за *MACE* 6 месеци од срчаног удара ($area = 0,665$, $p = 0,022$) (графикон 41).

Графикон 41. Године старости као предиктивни маркер након 6 месеци од срчаног инфаркта



5. ДИСКУСИЈА

Иако се данас о превентиви говори у првом плану савремена медицина се, на жалост, све више базира на решавању последица многобројних болести како би се продужио животни век човека. Да би превентивна медицина остварила своју улогу, неопходно је открити што већи број патофизиолошких механизма и етиолошких фактора који их прате. Атеросклероза, од тренутка свог откривења заузима значајно место у научним круговима, као саставни део водећег узрока смрти у свету, кардиоваскуларне. Иако се у решавању ове енигме доста постигло, још увек се изналазе новине које прате открића нових молекула и хемијских реакција.

Превентивна медицина, као базични део клиничке праксе, покушава да утиче на низ етиолошких фактора како би смањила учесталост ове подмукле болести, односно њених језивих поседица: коронарне, цереброваскуларне и болести периферних артерија. У новије време се о хипертензији, шећерној болести, гојазности говори не само као о етиолошким факторима атеросклерозе, већ као о болестима које заједно са атеросклерозом чине зачарани круг узајамно повезаних чинилаца које узрокују једна другу. Тиме се отварају нова поглавља научних открића и нове идеје које треба испитати.

Акутни инфаркт миокарда (*STEMI* и *NSTEMI*), акутна, животно угрожавајућа манифестација коронарне болести, заузима значајно месту међу ургентним стањима у медицини⁴³. Инцијални догађај је руптура атеросклеротског плака, а затим следе патофизиолошки механизми одговорни за крајњи резултат, делимичну или потпуну оклузију крвног суда насталим тромбом. Ако оклузија крвног суда траје до 20 минута, она изазива реверзибилне процесе: исхемију и лезију, а ако траје дуже прелази у ирреверзибилну фазу са развојем некрозе миокарда⁸⁰.

80% пацијената са коронарном болешћу срца има кардиоваскуларне факторе ризика¹²⁶. Присуство било ког фактора ризика дуплира ризик од развоја коронарне болести срца. Етиолошки фактори за исхемијску болест срца, којима се до сада придавао значај, узели су учешће и у нашој студији. Најзначајније место у етиологији срчаног удара у нашој студији заузео је стрес у последњих месец дана, затим следи физичка неактивност, гојазност, хипертензија, позитивна породична анамнеза (графикон 4), ... што прати резултате готово свих савремених студија¹²⁷. Његова велика учесталост у овој групи пацијената се може објаснити утицајем на симпатикус као могући тригер руптуре атеросклеротског плака.

У савременом друштву стрес прати готово сваку јединку и данас се бележи све млађа популација ризичних пацијената. Међутим, данас се све више пажња усмерава ка генетским студијама које су до сада утврдиле око 30 локуса повезаних са акутним инфарктом миокарда и коронарном болешћу. *ABO* и *ADA MTS7* су повезани са ангиографски потврђеном атеросклерозом, *CNNM2* са високим крвним притиском, а *APOA5* са повишеним триглицеридима и субфракцијама холестерола. Новије анализе су потврдиле још 4 нова локуса заједничка за мултипле етничке групе¹²⁸. Студије које су се бавиле испитивањем инфаркта миокарда код особа млађе животне доби су показале још 10 нових локуса¹²⁹ од којих је најјачу везу са акутним инфарктом миокарда показао локус *9p21*^{130,131}. Овај регон кодира гене (*CDKN2A* и *CDKN2B*) који су укључени у ћелијски циклус и развој карцинома, али његов мали некодирајући део *RNA* молекула (*ANRIL*) је повезан са појавом миокардног инфаркта¹³². *9p21* локус је такође повезан са другим кардиоваскуларним болестима укључујући анеуризму аорте¹³³ и мождани удар¹³⁴. Учесталост овог ризичног локуса на хромозому *9p21* је велика, тако да приближно 50% популације поседује 1 копију (хетерозиготи), а 20 до 25% поседује две копије (хомозиготи). Свака копија повећава вероватноћу за развој инфаркта миокарда за 10 до 30% по алелу¹³⁵.

Полна заступљеност у нашој студији није била равномерна, три пута је више било мушкараца него жена (графикон 1). Средња вредност година старости износила је 64,45 ±10,361 год. и била је приближно иста код оба пола (графикон 2), иако су жене у већем кардиоваскуларном ризику тек након менопаузе¹³⁶.

Међутим, студије скоријег датума су показале да жене у генеративном периоду имају већи ризик од мушкараца од акутног исхемијског догађаја, посебно ако имају придружену гојазност, метаболички синдром и ако су пушачи¹²⁶. Оне имају чешће атипичну клиничку слику акутног инфаркта миокарда и касније се јављају лекару од појаве тегоба¹³⁷.

Најзаступљенији симптом ове болести у нашој студији је био бол у грудима (графикон 3). Према подацима из других студија, 50% пацијената са акутним инфарктом миокарда има ангину пекторис или еквивалент ангине пре развоја истог. У Сједињеним Америчким Државама бол у грудима је по заступљености други симптом код пацијената у Ургентном Центру¹³⁸.

Појава бола у грудима код акутног инфаркта миокарда објашњава се прекидом или смањењем перфузије миокарда што доводи до анаеробног облика гликолизе са стварањем киселих лактата. Одсуство бола у грудима, што најчешће прати пацијенте са шећерном болешћу, је најзначајнији фактор мање употребе фибринолитичке терапије према Националном Регистру за инфаркт миокарда 2 (NRFMI-2)¹³⁹. Ови пацијенти имају и лошију прогнозу у односу на оне са болом у грудима и чешће развију срчану инсуфицијенцију, хипотензију и шлог¹⁴⁰.

Електрокардиографска дијагностика срчаног инфаркта није изгубила на значају од када је откривена. На њој се заснива основна подела на СТЕМИ и НСТЕМИ, одређује се локализација, а са одређеним степеном сигурности и *culprit* артерија. У нашој студији је највећи број пацијената имао инфаркт доњег зида, нешто ређи је инфаркт предњег зида, а најређи је био срчани удар латералног зида леве коморе (графикон 5). Међутим ако све пацијенте поделимо на две групе (предњи и доњи срчани удар) видећемо да је инфаркт предњег зида био заступљенији (34 vs. 31).

Појава акутног инфаркта миокарда носи са собом велику опасност од фаталног исхода због малигних поремећаја срчаног ритма те је учесталост истих испитивана и у нашој студији. Поремећаји срчаног ритма у акутном инфаркту миокарда, посебно коморске екстрасистоле су код нас заузели значајно место (59,09% пацијената) (табела 1).

Према другим студијама поремећаји срчаног ритма прате 72% до 96% пацијената са акутним коронарним синдромом, а највећи број се заправо јави у најранијој фази болести, па инциденца може бити и 100%¹⁴¹. Водећа хипотеза о механизму настанка аритмија је *mikroentry* због нехомогености електричних особина исхемијског ткива. Ћелије граничних зона између нормалног и исхемичног миокарда су окидачи поремећаја срчаног ритма. Успорено спровођење и настанак блока у њима доводи до појаве и најмалигнијих поремећаја срчаног ритма: коморске тахикардије и фибрилације. Исхемијски миокард је осетљив на аритмогена дејства норадреналина (појачана симпатичка активност) те се употреба бета блокатора показала успешном у лечењу коморских аритмија, ремоделовању леве коморе, постинфарктној ангини^{142,143} и редукацији mortalитета након истог¹⁴⁴. Коморски поремећаји срчаног ритма који се одржавају, јављају се код 5-10% пацијената са акутним инфарктом срца^{145,146}.

Са друге стране, за настанак реперфузионих аритмија најзначајнији окидач је испирање различитих јона, пре свега лактата и калијума, као и токсичних метаболичких супстанци у исхемијском ткиву, па терапија тахиаритмија не укључује само примену антиаритмика, већ и корекцију електролитног и ацидобазног статуса. Доказано је да је праг за настанак коморске фибрилације смањен, а инциденца коморских поремећаја ритма уско повезана са величином инфаркта¹⁴⁷.

Традиционални терапијски приступ пацијентима са акутним инфарктом миокарда подразумева примену двојне антитромбоцитне терапије, хепарина, кисеоника, аналгетика, нитрата и тромболитичке терапије када су у питању пацијенти са СТЕМИ-јем што је показала и наша студија (графикон 7). Новији приступи у лечењу инфаркта миокарда перкутаном интервенцијом, сада су доступни готово сваком пацијенту. Сви пацијенти у нашој студији су примили двојну антиагрегациону, антикоагулантну терапију и статине, а преко 90% пацијената је примило и бета блокаторе, АЦЕ инхибиторе и нитрате (графикон 7). Тромболитичку терапију примило је 75,75% СТЕМИ пацијената.

Коронарна ангиографија има неприкосновену улогу у дијагностици *culprit* лезије, и у нашој студији је урађена код великог броја пацијената, на основу које смо утврдили да су *LAD* (37,7%) и *RCA* (37,7%) најчешће *culprit* артерије (табела 2). Терапијски третман *culprit* лезије примарном перкутаном интервенцијом знатно смањује морталитет, али и инвалидитет, појаву компликација, као и дужину хоспитализације ових пацијената^{148,149}. Примарна перкутана интервенција у нашој студији је урађена код малог броја пацијената. Већина процедура је спроведена током хоспитализације и мањи број до месец дана од срчаног удара, и код већине се завршавала терапијским третманом са имплантацијом стента и то код 48 пацијената (графикони 6 и 7).

Код пацијената који након прељаног срчаног удара, нису кандидати нити за перкутану коронарну интервенцију, ни оперативни захват, у свету се данас, као најсавременија метода примењују матичне ћелије¹⁵⁰. Техника се састоји у узимању матичних ћелија из сопствене кошгане сржи (*BMSCs*) и убацивању у оштећено ткиво срца. Обзиром да ове ћелије имају способност регенерације, могу заменити оболеле и оштећене ћелије. Овај вид лечења је за сада доступан само у истраживачким центрима, али би теоријски требало бити понуђен свим пацијентима са инфарктом миокарда. Терапијски ефекти су испитивани у разним студијама и показују одличне резултате¹⁵¹.

НТ про БНП је као маркер иницијално коришћен за диференцијацију срчаних од несрчаних узрока диспнеје. Према резултатима студије изведене 2002. године овај маркер има сензитивност 90% у детекцији срчане инсуфицијенције у пацијената са акутном диспнејом¹⁵². Даља примена се проширила и на диференцијацију пацијената са бубрежним, плућним и КВБ. БНП је наиме паракрин хормон који испољава антихипертрофични и антифиброзни ефекат на срце. Паракрину функцију остварује преко гуанил циклазе А, познате као натриуретски пептидни рецептор А који је експресован на различитим ткивима укључујући бубреге, крвне судове, надбубрежну жлезду и срце¹⁵³.

Бубрези имају важну улогу у инцијацији и прогресији срчане инсуфицијенције, и око 1/3 пацијената са срчаном инсуфицијенцијом има неки степен бубрежне дисфункције. Веза између бубрежне дисфункције и срчане инсуфицијенције је класификована као кардиоренални синдром, указујући на бидирекциону природу зачараног круга који доводи до оштећења оба органа. Можемо га класификовати у 5 типова. Биомаркере можемо класификовати као функционалне (креатинин, цистатин Ц, ...) или лезијске бубрежне маркере (уринарни цистатин Ц, ...) и функционалне (натриуретски пептиди, ...) или лезијске срчане маркере (тропонин, ФАБП)¹⁵⁴. Натриуретски пептиди и тропонини су најчешће коришћени срчани маркери због њихове орган специфичне природе. Међутим, за оба маркера морају бити редефинисане *cut off* код реналне дисфункције, у корелацији са годинама старости, полом и степеном бубрежне дисфункције¹⁵⁵.

Неке експерименталне студије су показале да је заправо истезање срчаног мишића и повећање интракавитарног притиска један од разлога повишених вредности овог маркера, па смо у нашој студији искључили све пацијентне са клинички манифестном срчаном декомпензацијом (*Killip*≥2), издвајајући на тај начин исхемију као базични механизам. У нашој студији је НТ про БНП повишен у пацијента са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације (табела 3, $p < 0,005$), што указује да је хипоксемија миокарда основни патофизиолошки механизам ослобађања овог маркера.

У студији, објављеној 2011. године, такође су забележене повећане вредности НТ про БНП код пацијената са акутним коронарним синдромом, односно акутним инфарктом миокарда, али у њој није искључена срчана декомпензација која врло често прати пацијенте са АКС, посебно код опсежних срчаних удара⁹⁷.

Повишене вредности овог маркера се јављају и код пацијената са факторима ризика за кардиоваскуларне болести, али и пацијената са стабилном ангином пекторис при физичком напору^{114,156}, као и након некомплицованих перкутаних коронарних интервенција упркос стабилном интракавитарном притиску^{116,117}. Ниво овог маркера је у корелацији са величином исхемичне зоне, мерено нуклеарним стрес тестом¹⁵⁷, сцинтиграфијом¹⁵⁸, талијумом 201 *SPECT*¹⁵⁹, технецијумом 99 *SPECT*¹⁶⁰, срчаним ензимима¹⁶¹ и магнетном резонанцом срца^{161,162,163}. Проинфламаторни цитокини *TNF α* , *IL-1 β* , *IL-6* и имунорегулаторни цитокини *IL-2*, *IL-4* и *INF γ* повећавају експресију гена за БНП. *TNF α* и *IL-1 β* то чине на транскрипционом и транслационом нивоу^{164,165}. Још један медијатор запаљења, липополисахарид, може такође регулисати експресију БНП гена. Ослобађањем липополисахарида из грам негативних бактерија настаје акутни инфламаторни одговор и значајна промена експресије гена у миокарду. Оксидативни стрес може утицати на експресију БНП. Наиме, током оштећења ћелија, механизмом исхемија-реперфузија, само ткиво може довести до експресије БНП гена. Показано је и да је концентрација оксидисаног ЛДЛ већа у левој комори него у периферној крви, па би та локализована концентрација могла бити значајан стимулус¹⁶⁶. Повећањем старости за 10 година повећава се НТ про БНП за 1,4 пута¹⁶⁷. Повећане вредности БНП сразмерно годинама старости могу рефлективати субклиничка срчана обољења у здравих старих особа. Са друге стране, повећање њихових вредности може бити резултат смањеног клиренса НТ про БНП и поред очуване функције бубрега код старијих пацијената¹⁶⁸. Повећање НТ про БНП са годинама старости је доказано и код здравих волонтера^{167,169}, а у анималним студијама је показано да експресија натриуретског гена расте са годинама старости^{170,171}. Када су у питању жене, студије су показале да су вредности код њих веће него код мушкараца, што се може објаснити сензитивношћу Б натриуретских пептида на естрогене¹⁷¹.

Наши резултати показују да је НТ про БНП у позитивној корелацији са ЦРП-ом, уреом, креатинином, а у негативној са триглицеридима, хемоглобином и ејекционом фракцијом срца (табела 8). За остале параметре није забележена корелација. Не постиги разлика у вредностима овог маркера међу половима (табела 7, $p = 0,528$).

Досадашње студије су показале негативну корелацију НТ про БНП са ејекционом фракцијом леве коморе¹⁷², позитивну са ЦРП-ом у срчаној инсуфицијенцији¹⁷³, са тропонином *I* у акутном инфаркту миокарда¹⁷⁴, годинама, женским полом, шећерном болешћу код пацијената без срчаног удара, хипертензијом, претходним срчаним ударом, срчаном инсуфицијенцијом и фреквенцом и негативну корелацију са БМИ и хиперхолестеролемијом¹⁷⁵. Веће вредности овог маркера се бележе и код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом и мултисудовном болешћу срца¹⁷⁶, што не показују наши резултати (табела 6, $p = 0,124$).

Опречни резултати многих истраживања упркос сличним методолошким поступцима наводе на размишљање. Неки резултати показују да коморбидитети, као што су повишен крвни притисак и шећерна болест мало утичу на вредност НТ про БНП¹⁶⁸. Постоје и резултати који показују да је ниво НТ про БНП нижи у пацијената са метаболичким синдромом и да постоји инверзна веза НТ про БНП са БМИ¹⁷⁷ и то независно од година, серумских вредности инсулина, холестерола, триглицерида и пола¹⁷⁸. Инверзна веза се објашњава потенцијалном везом између гојазности и хипертензије, јер гојазни пацијенти имају ниже вредности натриуретских пептида за дату вредност крвног притиска, утичући на природну регулацију крвног притиска¹⁷⁹. Пацијенти са хиперинсулинемијом¹⁸⁰ или гојазношћу¹⁸¹ су осетљивији на натријум због редукованих натриуретских пептида¹⁸² и делом због повећане елиминације у масном ткиву¹⁸³. Алтернативно, БНП или НТ про БНП путем липолитичких и липомобилишућих ефеката могу изменити метаболички статус као што је показано и за атријалне натриуретске пептиде¹⁸⁴ и на тај начин смањити инциденцу гојазности¹⁸⁵. НТ про БНП је у теснијој вези са хиперинсулинемијом и дислипидемијом него са БМИ и гојазношћу, указујући да је метаболички статус ређе одговоран за ниво НТ про БНП од количине и локализације масног ткива¹⁷⁸.

У нашој студији су лабораторијске вредности одређиване у прва 24 сата од срчаног удара, када се ослобађају максималне вредности овог маркера. Примарна перкутана интервенција је урађена код занемарљиво малог броја пацијената, те је, иако су пацијенти са СТЕМИ примили тромболитичку терапију, највероватније одложено време реперфузије. Досадашња сазнања показују да је вредност овог маркера значајно повећана код пацијената са одложеном реперфузијом и *TIMI 0* протоком на коронарографији¹⁸⁶.

Пратећи однос НТ про БНП код пацијената са СТЕМИ и НСТЕМИ у нашој студији уочена је такође статистички значајна разлика међу групама ($p = 0,005$). Веће вредности су пратиле пацијенте са НСТЕМИ ($1427 \text{ pg/ml vs. } 592 \text{ pg/ml}$) (табела 3), што су показале и друге студије¹⁸⁷, мада неке студије наводе сличне резултате ако се узме НТ про БНП на пријему, али не и ако је узет наредног дана¹⁸⁸. Обзиром да је патофизиолошки механизам на коронарној артерији, који доводи до акутног инфаркта миокарда исти, а крајњи резултат различит код пацијената са СТЕМИ и НСТЕМИ, можемо претпоставити и да је механизам ослобађања НТ про БНП можда другачији. У прилог овоме говори и податак да се НТ про БНП синтетише у инфарктној и неинфарктној регији, са нешто већом синтезом у миоцитима у и око некротичног ткива¹⁰⁷. Највероватније је да се код НСТЕМИ пацијената јављају рекурентне епизоде руптуре или ерозије плака, симптоматске и асимптоматске, неколико сати или чак дана пре постављања дијагнозе, па је код ове групе пацијената присутна продужена исхемија што је и показано у студији скоријег датума¹⁸⁹. Слични резултати су показани у студији коју су радили *Ogawa A.* и сар. , где су вредности НТ про БНП биле значајно веће у НСТЕМИ него СТЕМИ пацијената, посебно у прва 3 сата од појаве симптома¹⁹⁰.

Електрокардиографском поделом на предњи и задњи срчани инфаркт и упоређивањем вредности НТ про БНП међу групама, такође је добијена статистички значајна разлика ($p = 0,022$). Повишене вредности су биле присутне код предњег срчаног удара ($1714 \text{ pg/ml vs. } 625 \text{ pg/ml}$, табела 5), што одговара иригационом подручју предње леве десцедентне артерије. Коронарографским налазом утврђена је и *culprit* лезија. Веза постоји и између *culprit* лезије и вредности НТ про БНП ($p = 0,020$), па су веће вредности присутне ако је лезија локализована на левој коронарној артерији ($1421 \text{ pg/ml vs. } 548 \text{ pg/ml}$, табела 4).

Друге студије су показале да су вредности овог маркера повишене код пацијената са *in stent* рестенозом и са очуваном ејекционом фракцијом срца, али су и веће код пацијената са лезијом на *LAD* него на *LCx*. Обзиром да иригационо подручје артерије одређује и величину инфарктне зоне, то донекле може објаснити овакав резултат. Наиме, величина инфарктне зоне миокарда коју изазива оклузија леве коронарне артерије корелише са већим ензимским скоком лактат дехидрогеназе и већим падом ејекционе фракције, када се упореди са инфарктом друге локализације^{156,192,193}.

Обзиром да је показано да се синтеза НТ про БНП не разликује на предњем и другим зидовима¹⁰⁷, наши резултати указују да вредност НТ про БНП зависна од количине исхемичног ткива, па је код инфаркта предњег зида (*culprit LAD*) који доводи до значајнијег пада ЕФ, већа. Резултати других студија корелишу са нашим, али су неке са већим бројем пацијената у истраживању отишле нешто даље, показујући и да су вредности веће, ако је лезија локализована на проксималној *LAD*. То није случај и са нашим резултатима, јер је број укључених пацијената био ограничавајући фактор. Неке студије показују да је ова корелација присутна и код стабилне ангине пекторис¹⁹⁴.

Применом виртуалне хистологије интраваскуларним ултразвуком (*VH-IVUS*) показано је да пацијенти са акутним коронарним синдромом и високим вредностима НТ про БНП имају проксималније локализоване лезије са вулнерабилнијим плаковима (лезије садрже некротичну кору и фиброатероме са танком капом)¹⁹⁵. Повишене вредности НТ про БНП су у корелацији са теснијим стенозама на *culprit* лезијама¹⁸⁶. Пацијенти који имају мултисудовне болести имају веће вредности овог маркера од пацијената који имају једносудовну болест^{156,196,197,198}, што се није показало у нашој студији ($p = 0,528$, табела 7).

Данас се све више говори о протективном ефекту НТ про БНП на срчани мишић. БНП и други натриуретски пептиди ограничавају ширење инфарктне зоне током исхемије и реперфузује. Механизам цитопротекције се базира на акумулацији *cGMP* и отварању *ATP* зависних калијумских канала^{108,199}. Рана активација натриуретског рецептор/*cGMP* сигналног система би могао бити важан аутокрин/паракрин одговор на исхемију. То укључује инотропне ефекте, акутну регулацију васкуларног тонуса и слабљење осетљивости миокарда на исхемију, супресије раста и пролиферативног одговора у разним миокардним и васкуларним ћелијама. У исхемичном миокарду акутно давање БНП пре и током оклузије коронарне артерије делује протективно и ограничава инфаркт зависно од дате дозе. Овај цитопротективни ефекат натриуретског сигналног пута може представљати алтернативни ендогени заштитни пут у миокарду, који је потенцијално терапијски искористив²⁰⁰.

Рано повећање вредности БНП рефлектује количину исхемичног ткива, а не праву величину инфаркта и степен срчане инсуфицијенције. Студије новијег датума су показале да хипоксија индуцибилни фактор (*HIF-1 α*) може бити директан стимулус за лучење БНП, а његово повећање могу индуковати механички стрес и повећани *overload*²⁰¹.

Базални ниво НТ про БНП зависи од протеклог времена од појаве бола код пацијената са СТЕМИ. Такође, вредност НТ про БНП корелише са инфарктном зоном, али само код пацијента који су имали опсежне инфаркте због пресинтетисаног БНП који се ослободио из некротичних регија, повећаној *mRNA* у периинфарктним миоцитима или повећању стреса зида ЛК²⁰². Постоје и опречни резултати, где нису нађене корелације између НТ про БНП и величине инфаркта. Међутим, у овим студијама ограничавајући фактор је био мали број пацијената са предњим инфарктом миокарда (30%)²⁰³.

Висока инциденца акутног инфаркта миокарда носи са собом велики краткорочни и дугорочни морталитет, али и инвалидитет што је довело до стратификације ризика и процене истог путем многобројних ризик скорова. Сви они, са мањим или већим степеном сензитивности и специфичности издвајају вискоризичне пацијенте.

Наша студија је показала да се старост пацијената са нежељеним исходом и без разликује међу групама месец дана (табела 9, $p = 0,021$) и 6 месеци након срчаног удара (табела 15, $p = 0,021$). Применом униваријантне логистичке регресије године старости су се показали као предиктори нежељених исхода месец дана (табела 12, $p = 0,025$) и 6 месеци након срчаног удара (табела 18, $p = 0,025$), што се губи применом мултиваријантне логистичке регресије за краткорочну (табела 13, $p = 0,950$) и дугорочну прогнозу (табела 19, $p = 0,331$). ROC крива је показала да се године могу користити као слабији прогностички маркер за месец дана (графикон 24, $area = 0,678$, $p = 0,019$) и 6 месеци након срчаног удара (графикон 41, $area = 0,665$, $p = 0,022$).

Према досадашњим студијама примена инвазивних процедура код пацијената старије животне доби за решавање акутног инфаркта миокарда значајно повећава преживљавање ових пацијената, скраћује дужину хоспитализације у коронарним јединицама, мада се и број компликација повећава²⁰⁴, али не и ако се користи трансрадијални приступ²⁰⁵.

Обзиром да између мушкараца и жена постоје биолошке разлике, дуго се сматрало да постоје и разлике у преживљавању, што су и неке студије показале²⁰⁶. Међутим, даљим истраживањем је показано да је код жена хоспитализација дуже траје него код мушкараца, да имају тежи кардиоваскуларни профил, на пријему имају лошију клиничку слику са тежим степеном срчане инсуфицијенције²⁰⁷, ређе добијају примарну ангиографију и ређе добијају дуготрајну терапију бета блокаторима који имају антиисхемијски ефекат²⁰⁸.

Са друге стране, постоји разлика у деловању антитромбоцитних лекова, па се у *CURE* студији наводи да постоји дискрепанца у деловању *Clopidogrel-a* код мушкараца и жена, а показано је и да примена *GPIIb/IIIa* инхибитора повећава mortalitet код жена за 15%, а код мушкараца смањује за 19%²⁰⁹. На тај начин се разлика у преживљавању објашњава разликом у дијагностици и терапијском приступу, али и различитом одговору на лекове међу половима. Новије студије, међутим, показују да жене имају нешто већи интрахоспитални mortalitet, број нежељених исхода након 6 месеци, али нема статистички значајне разлике међу групама¹³⁷, што потврђују и наши резултати за месец дана (графикон 8, $p = 0,864$) и 6 месеци од срчаног удара (графикон 26, $p = 0,771$).

Наши резултати показују да на једномесечни исход нису утицали осећај бола у грудима (графикон 9, $p = 1,000$), малаксалости (графикон 9, $p = 0,253$), физичка неактивност (графикон 10, $p = 0,214$), време доласка у здравствену установу (графикон 11, $p = 0,423$), стрес ($p = 1,000$), позитивна породична анамнеза ($p = 0,487$), повишени крвни притисак ($p = 0,733$), шећерна болест ($p = 0,18$), повишене масноће у крви ($p = 1,000$), лична анамнеза о претходном атаку или доказ исхемијске болести срца ($p = 0,132$), цереброваскуларни инсулт ($p = 0,257$), пушење ($p = 0,826$), коморски поремећаји срчаног ритма ($p = 0,621$) (графикон 12).

На шестомесечни исход нису утицали осећај бола у грудима (графикон 27, $p = 0,224$), малаксалости (графикон 27, $p = 0,726$), време доласка у здравствену установу (графикон 28, $p = 0,654$), стрес ($p = 1,000$), позитивна породична анамнеза ($p = 0,684$), повишен крвни притисак ($p = 0,182$), повишене масноће у крви ($p = 0,701$), шећерна болест ($p = 0,064$), лична анамнеза о претходном атаку или доказ исхемијске болести срца ($p = 0,167$), цереброваскуларни инсулт ($p = 0,442$), пушење ($p = 1,000$), коморски поремећаји срчаног ритма ($p = 0,713$) (графикон 29).

Досадашње студије су показале да анамнестички подаци о повишеном крвном притиску не утичу на прогнозу ових пацијената²¹⁰, али не и ако су удружени са шећерном болешћу²¹¹ и да време доласка у здравствену установу од појаве бола у грудима није у корелацији са преживљавањем пацијената²¹². Интрахоспитални mortalitet пацијената са коморским поремећајима срчаног ритма који се јављају у првих 48 сати креће се од 16-20% упркос примени ране реваскуларизације и медикаментној терапији^{213,214}, а ако се исти јаве након 48 сати повећан је mortalitet након хоспитализације²¹⁴.

Наши резултати корелишу са претходним, обзиром да смо и ми забележили повећан број коморских поремећаја срчаног ритма (графикони 12 и 29). Са друге стране, није нађена веза између срчане фреквенце и краткорочне (табела 10, $p = 0,499$) и дугорочне прогнозе (табела 16, $p = 0,325$), што је показано у досадашњим студијама²¹⁵.

Гојазност се од давнина сматра фактором ризика за кардиоваскуларне болести. Испитивање њеног прогностичког значаја у преживљавању пацијената са акутним инфарктом миокарда већ дуже време узима учешће у многим студијама. Интрахоспиталини морталитет и краткорочно преживљавање пацијената са акутним инфарктом миокарда је парадоксно смањен, а дугорочно ови пацијенти имају лошију прогнозу ако се упореде са пацијентима који нису гојазни. Ово се објашњава тиме да су ти пацијенти најчешће млађе животне доби у тренутку када имају инфаркт миокарда и имају мањи број фактора ризика. Дугорочно, имају лошију прогнозу и чешће умиру од срчаног узрока²¹⁶. Пацијенти са нормалним БМИ и шећерном болешћу имају већи ризик од нежељеног исхода након годину дана, а они са високим БМИ и без шећерне болести имају бољу прогнозу ако се посматра предњи срчани удар²¹⁷. У нашој студији није нађена веза између БМИ и прогнозе након месец дана (табела 9, $p = 0,141$) нити након 6 месеци од срчаног удара (табела 15, $p = 0,94$), али се телесна висина издвојила као прогностички фактор месец дана након срчаног удара (табела 9, $p = 0,004$).

Код пацијената са акутним инфарктом миокарда и анемијом, једномесечни кардиоваскуларни ризик је повећан²¹⁸. То потврђује и наша студија, где је показано да се његова вредност разликује између испитиваних група након месец дана (табела 11, $p = 0,038$) и 6 месеци од срчаног удара (табела 17, $p = 0,002$). Једномесечни прогностички значај се губи применом униваријантне регресије (табела 12, $p = 0,054$), и мултиваријантне регресије (табела 13, $p = 0,661$). Када говоримо о шестомесечном исходу хемоглобин се показао као значајан предиктивни фактор униваријантном бинарном регресијом (табела 18, $p = 0,007$), али се применом мултиваријантне бинарне логистичке регресије губи његов прогностички значај (табела 19, $p = 0,107$).

Друге студије су показале да је код пацијената са СТЕМИ критична вредност хемоглобина 14 g/dl и испод ње се бележи драстично повећање кардиоваскуларног морталитета и компликација. Код пацијената са НСТЕМИ гранична вредност је нешто нижа и износи 11 g/dl ^{218,219}.

Код пацијената који иду на перкутану коронарну интервенцију због акутног коронарног догађаја, анемија је повезана са повећаним ризиком од перипроцедуралних срчаних удара и *MACE* у наредних 30 дана^{220,221}. Код пацијената са акутним коронарним синдромом након примене трансфузије пуне крви, повећава се кардиоваскуларни морталитет, али не и ако је хематокрит $< 25\%$ ²²². Насупрот томе, старије особе имају бенефит од трансфузије ако је хематокрит $< 33\%$ ²²³. Код пацијената са СТЕМИ и хемоглобином мањим од 12 g/dl који су примили трансфузију пуне крви кардиоваскуларни морталитет је редукован, али код пацијената са НСТЕМИ је повећан ризик од кардиоваскуларне смрти, инфаркта миокарда или рекурентне исхемије²¹⁸.

Објашњење би могло бити да анемија изазива хипоксемију ткива упркос убрзаном протоку крви, која прогредира уколико постоји стеноза на коронарној артерији. Истовремено анемија изазива позитиван инотропан и дромотропан ефекат, што додатно оптерећује срчани мишић²¹⁸. Са друге стране, еритропоетин има мултипле кардиоваскуларне ефекте који се крећу од протекције срчаног мишића и ангиогенезе, до активације тромбоцита и *upregulation PAI 1*²²⁴, па се поставља питање да ли су нежељени догађаји резултат ниског хемоглобина, ефеката еритропоетина или највероватније удружени. Са друге стране повећане концентрације хемоглобина, 16 до 17 g/dl такође носе ризик од нежељених кардиоваскуларних догађаја, због повећања вискозности, успореног протока крви, предиспониране тромбозе и повећаног срчаног рада.

Велики број студија показује да је вредност гликемије на пријему код пацијената са акутним инфарктом миокарда повишена. Често је у питању недијагностикована шећерна болест или претходно постоји *IGT*. Са друге стране, повећана гликемија може бити резултат акутног и хроничног стреса²²⁵. Она је важан предиктивни фактор па се може користити као скрининг за детектовање високоризичних пацијената^{225,226,227}. У акутном инфаркту миокарда одговор катехоламина је пропорционалан величини инфаркта што су потврдиле неке студије. У нашој студији гликемија се није издвојила као предиктивни фактор за месец дана (табела 10, $p = 0,869$), нити 6 месеци од срчаног удара (табела 16, $p = 0,602$).

Тропонин, као маркер миокардне исхемије и лезије, до сада је коришћен не само за доказивање акутног коронарног догађаја већ и за прогнозу тих пацијената. Свако повећање тропонина Т у НСТЕ-АКС пацијената праћено је повећањем ризика од морталитета или рекурентне исхемије у наредних годину дана^{228,229}. Високосензитиван тропонин Т се код пацијената са НСТЕМИ показао као супериорнији у односу на стандардни тропонин Т када говоримо о краткорочној²³⁰ и дугорочној прогнози^{231,232} али је НТ про БНП супериорнији од њега када говоримо о шестомесечном исходу²³⁰. Код нас се тропонин I није издвојио као предиктивни маркер месец дана (табела 10, $p = 0,547$), нити 6 месеци од срчаног удара (табела 16, $p = 0,842$). Није забележена ни веза између СКМВ и једномесечног (табела 10, $p = 0,427$) и шестомесечног исхода (табела 16, $p = 0,451$) иако друге студије показују да има велики значај како за процену интрахоспиталног ризика²³³, а неке наводе да се може изловано користити као маркер месец дана од срчаног удара²³⁴.

Када говоримо о рест азотним материјама, од раније је познат прогностички значај креатинина код акутног инфаркта миокарда и срчане инсуфицијенције. Још боља корелација се добија ако се упореди клиренс ендогеног креатинина са преживљавањем пацијената²³⁵. Међутим, наша студија је искључила све пацијенте који од раније имају болести бубрега и хроничну бубрежну инсуфицијенцију, па су скокови креатинина транзиторни, а и искључени су сви пацијенти који имају срчану декомпензацију ($Killip \geq 2$). Акутна бубрежна инсуфицијенција је мултифакторијални феномен, који најчешће настаје на терену претходно оштећене функције бубрега. Код акутног инфаркта миокарда у настанку овог стања важну улогу могу имати неурохормони (норепинефрин, ренин, ангиотензин, вазопресин, ендотелин)^{236,237}, варијабилан волумен крви, примена лекова као што су: диуретици, АЦЕ инхибитори, блокатори ангиотензинских рецептора. Повишене вредности рест азотних материја (транзиторних и перзистентних) имају краткорочни²³⁸ и дугорочни прогностички значај^{238,239}. Наиме, динамске промене креатинина током хоспитализације у пацијената са акутним инфарктом миокарда са реверзибилном акутном бубрежном инсуфицијенцијом имају велики дугорочни прогностички значај на морталитет, али и развој срчане инсуфицијенције. Па ипак, боље корелације се бележе код пацијената са транзиторним скоком, а не перзистентно повишеним вредностима рест азотних материја²⁴⁰.

У нашој студији се месец дана након срчаног удара разликују средње вредности уреје (табела 11, $p = 0,000$), креатинина (табела 11, $p = 0,000$) и клиренса ендогеног креатинина (табела 9, $p = 0,001$) између групе пацијената са и без *MACE*. Применом униваријантне бинарне логистичке регресије креатинин (табела 12, $p = 0,001$) и клиренс ендогеног креатинина (табела 12, $p = 0,002$) су се поред НТ про БНП, издвојили као предиктори нежељених догађаја након месец дана. Применом мултиваријантне регресије, прогностички значајим се губи, али је утицај креатинина индикативан (табела 13, $p = 0,060$). Међутим, *ROC* крива је показала да креатинин може бити предиктор нежељених догађаја месец дана након срчаног удара (графикон 20, $area = 0,775$, $p < 0,0005$) са сензитивношћу 72,3% и специфичношћу 61,9%.

Када говоримо о шестомесечном исходу, вредности рест азотних материја су се такође разликовале између испитиваних група (табела 17, $p = 0,003$ за уреу и $p = 0,003$ за креатинин и табела 15, $p = 0,002$ за клиренс ендогеног креатинина). Униваријантном бинарном регресијом су се издвојили креатинин (табела 18, $p = 0,004$) и клиренс ендогеног креатинина (табела 18, $p = 0,004$) али не и мултиваријантном регресијом (табела 19, $p = 0,683$ за клиренс креатинина и $p = 0,091$ за креатинин). Применом *ROC* криве креатинин се показао као предиктор нежељених догађаја 6 месеци од срчаног удара (графикон 37, $area = 0,714$, $p = 0,003$) али као слабији маркер од НТ про БНП (графикон 38 и табела 20, $Z = 18,69$, $p < 0,0005$).

Решавањем оклузивне или субоклузивне лезије медикаментима или жицом, промптно и најчешће дугорочно, ипак не затварамо основни патофизиолошки механизам, зачарани круг атеросклерозе. Она сама по себи није јединка, већ се састоји од низа етиолошких фактора и патофизиолошких механизма на које треба деловати након прележаног инфаркта, односно наставити ако су започете раније. Резултати других студија показују да је интрахоспитални морталитет код пацијената са СТЕМИ већи у односу на НСТЕМИ (7% наспрот 3-5% респективно), али након 6 месеци морталитет је сличан код обе групе (12 и 13 % респективно)²⁴¹. Дугорочна праћења показују да је морталитет након 4 године 2 пута чешћи код НСТЕМИ него СТЕМИ пацијената. Ова разлика се објашњава различитим профилима пацијената, обзиром да су НСТЕМИ пацијенти старији, имају више коморбидитета, посебно шећерну болест и бубрежну инсуфицијенцију²⁴².

У нашој студији није забележена разлика у преживљавању између СТЕМИ и НСТЕМИ пацијената месец дана (графикон 13, $p = 0,794$), а ни 6 месеци касније (графикон 30, $p = 0,324$).

На једномесечни исход јесте утицала локализација срчаног удара (графикон 14, $p = 0,046$), али не и инфарктна артерија (графикони 15 и 16, $p = 0,091$). Особе са предњим срчаним ударом су имале лошију прогнозу. Када је у питању шестомесечни исход, резултати су охрабрујући. Наиме, и инфарктна артерија (графикон 31, $p = 0,012$) и локализација (графикони 32 и 33, $p = 0,013$) утичу, и то предњи срчани инфаркт, односно предње лева десцендентна артерија носи већи ризик, што су показале и досадашње студије. Објашњење би могло бити да предњи срчани удар, због великог иригационог подручја предње леве десцендентне артерије корелише са већом инфарктом регијом.

Према досадашњим студијама особе са мултисудовном болешћу срца имају лошију краткорочни у дугорочну прогнозу у односу на особе са једносудовном болешћу²⁴³, што нису показали резултати наше студије за месец дана (табела 18, $p = 1,000$) као ни након 6 месеци (табела 35, $p = 0,599$).

Прекидом или смањењем коронарне циркулације код АИМ, ехокардиографски се код највећег броја пацијената верификују сегментни испади контрактилности, што последично смањује ејекциону фракцију леве коморе, зависно од величине инфарктне регије. Међутим, ејекциона фракција леве коморе се може поправити у наредних неколико недеља или месеци. Разлог за то је и постојање ошамућеног (*stunning*) миокарда, посебно код опсежних срчаних удара. Ти пацијенти имају ниску ејекциону фракцију леве коморе и велике перфузионе дефекте. Веза између ејекционе фракције и величине инфарктне зоне је утврђивана и одређивањем биохемијских маркера, радионуклидном и контрастном вентрикулографијом. Чак и у ери примарних перкутаних интервенција ејекциона фракција леве коморе има велики значај²⁴⁴. Предњи срчани удар се карактерише већим губитком миокардног ткива и значајнијим падом ејекционе фракције, када се пореди са инфарктима друге локализације. Прогностички значај ејекционе фракције леве коморе и величине инфарктне зоне корелише са преживљавањем ових пацијената¹⁹². Нижа ејекциона фракција је повезана са годинама старости и коморбидитетима²⁴⁵.

Наша студија је показала да постоји разлика у ејекционој фракцији између пацијената са и без *MACE* након месец дана (табела 11, $p = 0,004$) и 6 месеци од срчаног удара (табела 17, $p = 0,024$). Применом униваријантне бинарне логистичке регресије показано је да се ејекциона фракција срца може користити као предиктивни маркер месец дана (табела 12, $p = 0,012$) и 6 месеци од срчаног удара (табела 18, $p = 0,034$), а мултиваријантном логистичком регресијом њен прогностички значај се губи (табела 13, $p = 0,683$ за месец дана и табела 19, $p = 0,471$ за 6 месеци).

У нашој студији није нађена веза између ниског систолног крвног притиска у акутном инфаркту и *MACE* након месец дана (табела 10, $p = 1,000$) и 6 месеци касније (табела 16, $p = 0,741$) иако се показао као лош прогностички знак у студији где је био удружен са ниском ЕФ²⁴⁶.

Када говоримо о липидном профилу, наши резултати показују да између групе пацијената са *MACE* и без постоји статистички значајна разлика само у вредностима триглицерида, месец дана након срчаног удара (табела 11, $p = 0,033$) али не и након 6 месеци (табела 17, $p = 0,582$). Униваријантном логистичком регресијом триглицериди се нису издвојили као прогностички маркер за месец дана (табела 12, $p = 0,065$), нити за 6 месеци (табела 18, $p = 0,761$). За остале маркере (холестерол, ХДЛ, ЛДЛ) није нађена веза за месец дана (табеле 9 и 10) као ни за 6 месеци (табеле 15 и 16), као ни за ЦРП (табела 10 и 16).

До сада је прогностички значај НТ про БНП испитиван у АКС са различитих аспеката, код различитих група пацијената, не би ли се открио патофизиолошки механизам одговоран за његову предиктивну вредност. У првој малој контролисаној студији на НСТЕМИ пацијентима, НТ про БНП је био већи у групи пацијената која је умрла у односу на преживеле. Закључено је да је његово ослобађање, чак и у одсуству некрозе, појачано дејством транзиторне или перманентне коморске дисфункције, индуковане миокардном исхемијом. Висина повећаних вредности НТ про БНП, може рефлектовати ширење исхемичне регије. Насупрот високосензитивним и специфичним макерима миокардне некрозе, повећање НТ про БНП и лошија прогноза се повезују са другим факторима ризика, укључујући године старости, бубрежну функцију, срчане аритмије, преегзистентну систолну или дијастолну дисфункцију.

Самим тим, он можда рефлектује сумиране друге различите факторе ризика, па би прогностичка снага НТ про БНП можда била недостатак његове специфичности²⁴⁷.

У једној од студија која је спроведена на пацијентима са акутним коронарним догађајем, НТ про БНП је мерен 40 сати од појаве симптома, и морталитет и развој срчане инсуфицијенције 10 месеци касније су корелисали са висином НТ про БНП код свих облика АКС (197). У годину дана касније објављеној другој студији, НТ про БНП је мерен на пријему и био је у корелацији са дугорочним морталитетом²⁴⁸. Слични резултати су добијени и мерењем од 40 до 72 сата од појаве акутног догађаја, када се НТ про БНП показао независним предиктором морталитета²⁴⁹. У другим студијама НТ про БНП је независни предиктор морталитета било ког узрока и знатно бољи од оба тропонина (*T* и *I*) и *TIMI* скор⁹⁷.

У нашој студији се, у популацији пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације, средња вредност овог маркера разликовала међу испитиваним групама месец дана након срчаног удара (табела 11, 658 *pg/ml* vs 2424 *pg/ml*, $p = 0,000$).

Досадашње студије су показале да је овај маркер значајан у прогнози пацијената независно од других прогностичких маркера и да идентификује високоризичне пацијенте са стабилном коонарном болешћу чак иако се ехокардиографски не верификују систолна и дијастолна дисфункција²⁵⁰. Постоје и студије које показују да не постоји веза између вредности овог маркера и инфарктне величине и функције леве коморе након 6 месеци, али постоји веза када је у питању ремоделовање леве коморе 6 месеци од срчаног удара²⁵¹.

У студији која се бавила испитивањем његовог значаја у откривању вискоризичних пацијената са АКС, показано је да код пацијената без миокардне некрозе, евидентиран ниским тропонином *T*, НТ про БНП идентификује групу пацијената са високим кардијалним ризиком. Серијским мерењем НТ про БНП у АКС током 24, 48 и 72 сата од појаве тегоба, можемо идентификовати групе пацијената са малим и великим ризиком. Наиме, пацијенти код којих је НТ про БНП био висок на пријему, имали су велики интрахоспитални морталитет и *MACE* након месец дана. Ако се узме и након 72 сата, високе вредности у групи пацијената који су у првом узетом узорку имали висок БНП, идентификује најризичније пацијенте. Код групе који су имали низак БНП у прва 24 сата, повишене вредности у 72 сату идентификује ризичне у тој групи, а ниске вредности идентификују нискоризичне пацијенте.

Ова студија показује да је серијско мерење НТ про БНП у прва 72 сата, независни предиктор краткорочне прогнозе у пацијената са АКС. У мултиваријантној анализи предиктивни значај НТ про БНП превазилази тропонин Т и ЦРП који су се издвојили као значајни предиктори униваријантном анализом, и изгубили када је НТ про БНП унет у модел²⁵². Сличне резултате добили су и *Kwan G.* и сар. 2007 године²⁵³. Повећање вредности НТ про БНП > 290 ng/L код здравих испитаника повезано је повећаним ризиком од фаталног исхода¹⁷⁵.

Наша студија је испитујући пацијенте код којих су искључени сви потенцијални фактори који би могли драстично утицати на његову вредност показала да је његова предиктивна вредност велика. Када говоримо о *MACE* месец дана од срчаног инфаркта, применом униваријантне (табела 12, $p = 0,000$) и мултиваријантне бинарне логистичке регресије (табела 13, $p = 0,002$) прогностички значај овог маркера се показао неприкосновеним. Користећи *ROC* криву показали смо да НТ про БНП може бити прогностички маркер за *MACE* нако месец дана од срчаног удара (графикон 19, *area* 0,775, $p < 0,005$). Сензитивност овог маркера за једномесечни *MACE* је 81,8 %, а специфичност 86,3 % и бољи је прогностички маркер од креатинина (графикон 21 и табела 14, $Z = 10,10$, $p = 0,0005$).

Према неким студијама одређивање овог маркера у НСТЕМИ пацијената може послужити за утврђивање локализације инфаркта миокарда предњег зида леве коморе и предикцију морталитета тих пацијената²⁵⁴, а по другим студијама повишене вредности овог маркера могу бити корисни предиктори код инфаркта друге локализације²⁵⁵. НТ про БНП је независни предиктор интрахоспиталног морталитета и након 3 месеца независно од времена када је примењена терапија и *TIMI* протока пре, односно након интервенције²⁵⁶.

Ако посматрамо вредности овог маркера у испитиваним групама 6 месеци од срчаног удара, његове средње вредности се значајно разликују (табела 17, 541 pg/ml vs 2034 pg/ml, $p = 0,000$). Применом униваријантне логистичке регресије прогностички значај овог маркера се и даље одржава (табела 18, $p = 0,000$), а мултиваријантна регресија га издваја као јединог који утиче на шестомесечну прогнозу (табела 19, $p = 0,000$).

ROC крива показује да се показао као добар дугорочни прогностички маркер 6 месеци од срчаног удара (графикон 36, *area* 0,892, $p < 0,005$) са сензитивношћу 80,6 % и специфичношћу 80 % и супериорнији је од креатинина (графикон 38 и табела 20, $Z = 18,69$, $p = 0,0005$). Висока сензитивност и специфичност овог маркера показују да би се он са великом сигурношћу могао користити за процену ризика месец дана и 6 месеци од срчаног инфаркта.

Досадашње испитивање прогностичког значаја НТ про БНП и *TIMI* скорa у свих пацијената са АКС и АМИ, показује да НТ про БНП има осредњи прогностички значај на дуготрајно преживљавање пацијената и допуњује, односно повећава снагу *TIMI* скорa у прогнози ових пацијената¹⁷⁴.

Најчешће коришћени скоринг систем у пацијената са акутним инфарктом миокарда је *GRACE* ризик скор, а на процену ризика код ових пацијената посебно утиче појава срчане инсуфицијенције. Средње вредности *GRACE* ризик скорa се у нашој студији значајно разликују међу испитиваним групама месеца дана од срчаног удара (табела 11, $p = 0,047$), али не и након 6 месеци (табела 17, $p = 0,081$). Применом *ROC* криве за *MACE* месец дана и 6 месеци од срчаног удара, *GRACE* ризик скор се није издвојио ни као краткорочни (*GRACE* ризик од *fatalnog ishoda*: *area* = 0,621, $p = 0,112$, *GRACE* ризик од *fatalnog ishoda* или *reinfarkta*: *area* = 0,649, $p = 0,064$, графикон 22 и 23), нити као дугорочни прогностички маркер (*GRACE* ризик скор од *fatalnog ishoda* : *area* = 0,626, $p = 0,082$, *GRACE* ризик скор од *fatalnog ishoda* или *reinfarkta*: *area* = 0,618, $p = 0,099$, графикони 39 и 40). То указује да је срчана декомпензација значајан фактор који доприноси повећању осетљивости овог скоринг система код пацијената са срчаним ударом.

Према студији која је рађена 2009 године, ако НТ про БНП упоредимо са *GRACE* скором, НТ про БНП и *GRACE* имају готово исти краткорочни и дугорочни предиктивни значај²⁵⁷. Према другој студији, НТ про БНП је комплементаран *GRACE* скору, али се у овој студији изгубио прогностички значај енормно високих вредности тропонина.²³² Резултати других студија говоре да ако посматрамо све пацијенте са акутним коронарним догађајем, НТ про БНП је независни предиктор интрахоспиталног морталитета и морталитета након 30 дана, независно од функције леве коморе, али не повећава прогностички значај *GRACE* скорa²⁵⁸. Сличне резултате су добили и они који су одређивали његов прогностички значај у пацијената са НСТЕ-АКС²⁵⁹.

Комбинацијом *GRACE* скорa и НТ про БНП можемо идентификовати групу пацијената са великим ризиком. Наиме, они можда рефелектују утицај различитих фактора ризика на исход ових пацијената, па њиховом синергистичком употребом повећавају стратификацију ризичних пацијената²⁶⁰. Када су у питању пацијенти старије животне доби, на секрецију утичу и симпатикус и животно доба, што изазива разлике у екскрецији у СТЕМИ и НСТЕМИ старијих пацијената, уз повишене вредности код СТЕМИ²⁶¹. У старијих пацијената са акутним инфарктом миокарда, НТ про БНП има бољи прогностички значај од *GRACE* ризик скорa и традиционалних биомаркера¹⁶⁸. Када се испитује дугорочни предиктивни значај у НСТЕМИ пацијената, након перкутане коронарне интервенције студије показују да има осредњи прогностички значај²⁶². У студији која је спроведена 2008. године показано је да је НТ про БНП значајан предиктор mortalитета било ког узрока након акутног инфаркта миокарда, 30 дана и 2 године након истог (90). Студија објављена 2004. године показује да је НТ про БНП одличан прогностички маркер и да значајно повећава сензитивност *TIMI* скоринг система²⁶³.

Пацијенти који имају повишене вредности тропонина *T* и *I* након АКС, имају бенефит од ране, агресивне терапије која укључује двојну антитромбоцитну, антикоагулантну терапију и рану ревакуларизацију^{264,265,266}. Пацијенти са високим вредностима ЦРП имају бенефит од терапије статинима²⁶⁷. Пацијенти са повишеним вредностима НТ про БНП након акутног коронарног догађаја имају велики ризик од смртог исхода, новог срчаног удара и срчане инсуфицијенције и могу имати бенефит од интензивне двојне антитромбоцитне, антикоагулантне терапије, неурохормоналних антагониста као што су бета блокатори, АЦЕ инхибитори и ране ревакуларизације миокарда. Исто тако, пацијенти са нормалним вредностима НТ про БНП након АКС имају мали ризик од смртог исхода и срчане инсуфицијенције¹⁹⁷. Насупрот томе, друге студије међутим показују да не постоји веза између ране примене инвазивне терапије у пацијената са НСТЕМИ и нестабилном ангином и вредностима НТ про БНП²⁴⁹.

6.3АКЉУЧЦИ

-
- Вредност НТ про БНП је повећана у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације.
 - Веће вредности НТ про БНП су присутне код пацијената са НСТЕМИ, пацијената са инфарктом предњег зида и ако је *culprit* лезија на левој коронарној артерији.
 - Вредности креатинина, ЦРП-а и урее су у позитивној корелацији са НТ про БНП, а вредности триглицерида, хемоглобина и ејекционе фракције срца показују негативну корелацију.
 - НТ про БНП се може користити као независни предиктор нежељених догађаја месец дана од срчаног удара.
 - На једномесечни исход код пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације утичу и године старости, клиренс креатинина, телесна висина, триглицериди, хемоглобин, уреа, креатинин, ејекциона фракција леве коморе, *GRACE* ризик скор.
 - НТ про БНП се може користити и као независни предиктор нежељених догађаја шест месеци од срчаног удара.
 - На шестомесечни исход код пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације утичу и године старости, клиренс креатинина, хемоглобин, уреа, креатинин и ејекциона фракција.

7.ЛИТЕРАТУРА

-
1. Vasiljevic Z. i Krljanac G. *Epidemiologija koronarne bolesti u Kardiologija, Ostojic M, Kanjuh V i Beleslin B. Zavod za udzbenike Beograd, I izdanje, 2011: 404-407.*
 2. Hansson Goran, *Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease, N Engl J Med 2005; 352: 1685-95.*
 3. Štambuk K. *Ishemijska bolest srca. U: Vrhovac B., Jakšić B., Reiner Ž., Vucelić B. ed. Interna medicina, IV izdanje, Zagreb: 2008: 573-577*
 4. Libby P. *Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002; 26; 420(6917): 868-74.*
 5. Tedgui Alain, and Ziad Mallat. *Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev 2006; 86: 515–581*
 6. Mitrovic P. i Vasiljevic Z. *Etiologija ateroskleroze u Kardiologija, Ostojic M, Kanjuh V i Beleslin B. Zavod za udzbenike BeogradI izdanje. 2011: 390-396*
 7. Pratico D. *Antioxidants and endothelium protection. Atherosclerosis. 2005; 181(2): 215-24*
 8. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. *Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. Circ J 2009; 73: 411–418*
 9. Wójcicka G, Beltowski J, Jamroz A. *Oxidative stress in hypertension. Postepy Hig Med Dosw. 2004; 58: 183-93.*
 10. Keaney JF Jr., Massaro JM, Larson MG, et al. *Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study. J Am Coll Cardiol 2004; 44(1): 168-173.*
 11. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD and Fowkes FG: *C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. Circulation 2005; 112(7): 976-983.*
 12. Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos I, et al. *Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. In vivo. 2012; 26: 243-50*
 13. Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, et al. *The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. Diabetologia 2005; 48(9): 1749-1755.*
 14. Luc G, Arveiler D, Evans A, et al. *Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and incident coronary heart disease: the PRIME Study. Atherosclerosis. 2003; 170(1): 169-176.*

-
15. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al: Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(12): 1336-1342.
 16. Najafi M, Roustazadeh A, Alipoor B. Ox-LDL Particles: Modified components, Cellular uptake, Biological roles and Clinical assessments. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2011 Oct 26. [Epub ahead of print]
 17. Lappalainen J, Lindstedt KA, Oksjoki R, Kovanen PT. OxLDL-IgG immune complexes induce expression and secretion of proatherogenic cytokines by cultured human mast cells. *Atherosclerosis*. 2011; 214(2): 357-63.
 18. Harrington JR. The Role of MCP-1 in Atherosclerosis. *Stem Cells*. 2000; 18: 65-66
 19. Violi F, Pignatelli P. Clinical application of NOX activity and other oxidative biomarkers in cardiovascular disease? A critical review. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Feb 24
 20. Allahverdian S, Francis GA. Cholesterol homeostasis and high-density lipoprotein formation in arterial smooth muscle cells. *Trends Cardiovasc Med*. 2010; 20(3): 96-102.
 21. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 297-329.
 22. Rosenson RS, Brewer HB, Davidson WS, et al. Cholesterol Efflux and Atheroprotection: Advancing the Concept of Reverse Cholesterol transport. *Circulation*. 2012; 125: 1905-1919
 23. Berg KE, Ljungcrantz I, Andersson L, et al. Elevated CD14⁺⁺ CD16⁻ monocytes predict cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012; 5(1): 122-31
 24. Téo FH, de Oliveira RT, Mamoni RL, et al. Characterization of CD4⁺CD28^{null} T cells in patients with coronary artery disease and individuals with risk factors for atherosclerosis. *Cell Immunol*. 2013; 281(1): 11-9.
 25. Rosenfeld ME, Campbell LA. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011; 106(5): 858-67.
 26. de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function in vivo. *Atherosclerosis*. 2012; 222(2): 390–394
 27. Ando K, Takahashi M, Yamagishi T, et al. Tenascin C may regulate the recruitment of smooth muscle cells during coronary artery development. *Differentiation*. 2011; 81(5): 299-306.
 28. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovascular Research*. 2008; 79: 14–23

-
29. Doran AC, Meller N and McNamara CA. *Role of Smooth Muscle Cells in the Initiation and Early Progression of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 812-819
 30. Allahverdian S, Chehroudi AC, McManus BM, Abraham T, Francis GA. *Contribution of Intimal Smooth Muscle Cells to Cholesterol Accumulation and Macrophage-Like Cells in Human Atherosclerosis. Circulation AHA.* 2014 Jan 30. doi. 113.005015.
 31. Libby P. *Collagenases and cracks in the plaque. J Clin Invest.* 2013 August 1; 123(8): 3201–3203.
 32. Stone G.W. et al. *A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med* 2011; 364: 226–235
 33. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. *Positive remodeling is associated with vulnerable coronary plaque components regardless of clinical presentation: Virtual histology-intravascular ultrasound analysis. International Journal of Cardiology.*2013; 167(3): 871-876
 34. Gössl M, Versari D, Hildebrandt HA, et al. *Segmental Heterogeneity of Vasa Vasorum Neovascularization in Human Coronary Atherosclerosis. JACC: Cardiovascular imaging.* 2010; 3(1): 32–40
 35. Finn AV, Nakano M, Narula J, Kolodgie FD and Virmani R. *Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1282-1292
 36. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. *Inflammation in Atherosclerosis: Transition From Theory to Practice. Circ J.* 2010; 74: 213–220
 37. Lanza GA, Carreri G, Crea F. *Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine. Mechanisms of Coronary Artery Spasm.* 2011;124:1774-1782.
 38. Topol EJ. *Acute myocardial infarction: thrombolysis. Heart.* 2000; 83(1): 122–126.
 39. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H. *Platelets at work in primary hemostasis. Blood Reviews.* 2011; 25(4): 155–167
 40. Elezović I. *Antitrombozni lekovi. U: Kažić T. i Ostojić M., ed. Klinička kardiovaskularna farmakologija, IV izdanje, Beograd: Integra, 2004. str. 307-338*
 41. Van der Wal AC, A.E. Becker. *Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. Cardiovascular Research.* 1999; 41: 334–344
 42. Arbustini E, B Dal Bello, P Morbini, et al. *Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. Heart* 1999; 82: 269–272

-
43. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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). *European Heart Journal*. 2011; 32: 2999–3054
 44. Claessen BE, Maehara A, Fahy M, Xu K, Stone GW, Mintz GS. Plaque Composition by Intravascular Ultrasound and Distal Embolization After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular imaging*. 2012; 5 (3): S111–118
 45. Virmani R. et al. Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 275-282
 46. Antman E, Bassand JP, Klein W et al. Myocardial Infarction Redefined - A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction JACC. 2000; 36 (3): 959–69
 47. Arslanovic A., Kušljugić Z., Barakovic F. u Kusljugic Z. i sar. *Ishemijska bolest srca u Kardiologija*. 2006: 513-563.
 48. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV and Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-2165
 49. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent Trends in the Incidence, Treatment, and Outcomes of Patients with STEMI and NSTEMI. *The American Journal of Medicine*, 2011; 124(1): 40-47.
 50. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *EHJ*, 2005; 26: 1676–1682
 51. Winkler C, Funk M, Schindler DS, Hemsey JZ, Lampert R, Drew DJ. Arrhythmias in patients with acute coronary syndrome in the first 24 hours of hospitalization. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*. 2013; 42(6): 422-427
 52. Thygesen K, Alpert JS and White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *JACC*. 2007; 50(22): 2173-95.
 53. Babuin L. and Jaffe S. A. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ*. 2005; 173(10): 1191–1202)
 54. Brandon J. Biesiadecki, Stephen M. Chong, Thomas M. Nosek, and J.-P. Jin. Biochemistry. Troponin T Core Structure and the Regulatory NH₂-Terminal Variable Region. *Biochemistry*. 2007; 46(5): 1368–1379.

-
55. Majkic-Singh N. *Primena biohemijskih markera ya dijagnostikovawe akutnog koronarnog sindroma. Jugoslov Med Biohem* 2003; 22: 289–301
56. Melanson SEF, Tanasijevic MJ, Jarolim P. *Cardiac Troponin Assays. Circulation.* 2007; 116: 501-504.
57. Ooi DS, Isotalo PA and Veinot JP. *Correlation of Antemortem Serum Creatine Kinase, Creatine Kinase-MB, Troponin I, and Troponin T with Cardiac Pathology. Clinical Chemistry* 2000; 46: 338-344.
58. Ćirić Zdravković S., Pavlović M, Glasnovic J, et al. *Markeri nekroze i ishemije miokarda u Akutni koronarni sindrom.* 2008: 119-134.
59. Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H. *Raised cardiac troponins. BMJ.* 2004; 328: 1028-9
60. Miller WL, Wright RS, McGregor CG, et al. *Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. Am J Cardiol* 2001; 88: 813-5.
61. Salim A, Velmahos GC, Jindal A, et al. *Clinically significant blunt cardiac trauma: role of serum troponin levels combined with electrocardiographic findings. J Trauma* 2001; 50: 237-43.
62. Bugiardini R, Bairey Merz CN. *Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. JAMA* 2005; 293: 477-84
63. Lund M, French JK, Johnson RN, et al. *Serum troponins T and I after elective cardioversion. Eur Heart J.* 2000; 21: 245-53.
64. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. *Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation* 2003; 108: 833-8
65. Perna ER, Macin SM, Canella JPC, et al. *Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. Circulation* 2004; 110: 2376-82
66. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. *Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. Circulation* 2001; 103: 369-74
67. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, et al. *Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. Am J Cardiol* 2003; 92: 88-90
68. Jaffe A. *Use of cardiac biomarkers for detection of myocarditis. In: Cooper LT, editor. Myocarditis: from bench to bedside. Totowa (NJ): Humana Press Inc.; 2002: 283-94.*

-
69. Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. *Int J Cardiol.* 2004; 96: 35-40
70. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1326-8
71. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS and Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *European Heart Journal* 2006; 27(9): 1061-1069
72. de Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, et al. Increased Troponin Levels in Nonischemic Cardiac Conditions and Noncardiac Diseases. *Journal of Interventional Cardiology.* 2008; 21(2): 129
73. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2004-9
74. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749-54
75. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003; 145: 821-5
76. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8
77. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2047-52
78. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2005; 76: 76-81
79. Matunovic Radomir, Stojanovic Aleksandar, Damjanovic Milorad. Natriuretski peptidi u klinickoj praksi. *VSP*; 2005; 62(2): 147-153.
80. Vasiljevic Z. i Krljanac G. Akutni koronarni sindrom u *Kardiologija*, Ostojic M, Kanjuh V i Beleslin B. *Zavod za udzbenike Beograd, I izdanje*, 2011: 423-464.
81. Reichlin T, Willibald H, Stelzig S, et al. Incremental Value of Copeptin for Rapid Rule Out of Acute Myocardial Infarction. *JACC*, 2009; 54(1): 60–8

-
82. Clejan S, Japa S, Clemetson C, Hasabnis SS, David O, Talano JV. Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2002; 6(4): 583-592.
83. Anderson JL, Adams CD, Antman EM., et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/NonST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: e426-e579
84. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun*. 1984 Jan 13; 118(1): 131-9.
85. Sudoh T, Kengawa K, Minamino N and Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78 – 81
86. Sudoh T, Kengawa K, Minamino N and Matsuo H. C-Type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1990; 168(2): 863-870
87. Kosic Lj.S. Brain natriuretic peptides: diagnostic potential in dogs. *Vet. glasnik* 2009; 63 (5-6): 381 – 392
88. Davidovic G. Ispitivanje srcane insuficijencije – dijagnosticke mogucnosti i patofizioloske osnove savremene terapije srcane insuficijencije. 2008: 149-174.
89. Turk JR. Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease. *J Am Vet Med Assoc*. 2000; 15; 216(12): 1970-6.
90. Brügger-Andersen T, Pönitz V, Staines H, Pritchard D, Grundt H and Nilsen DWT. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008; 8:34
91. Balion C, Santaguida LP., Hill S, et al. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess*. 2006; 142: 1-147
92. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2005; 16: 469-477.

-
93. de Bold AJ. Determinants of brain natriuretic peptide gene expression and secretion in acute cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol.* 2007; 22: 146-150.
 94. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571–88.
 95. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998; 351: 9-13
 96. Mukoyama Y, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, ANP and BNP. *J Clin Invest.* 1991; 87: 1402-1412.
 97. Haaf P, Balmelli C, Reichlin T, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide in the early evaluation of suspected acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2011; 124(8): 731-9.
 98. Kamikawa S, Miyoshi T, Dou M, Orita N, Sanagawa M, Nakatsu T et al. Reduced Diurnal Variation of Heart Rate is Associated With Increased Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Atrial Fibrillation. *Clinical Cardiology.* 2013; 36(7): 394-400
 99. Maurer MS, Cristen A, Rapezzi C, Suhr O, Kolluri S, Damy T. Cardiac markers in patients with transthyretin amyloidosis as documented in thaos. The transthyretin amyloidosis survey. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(10_S) doi:10.1016/S0735-1097(13)61244-9)
 100. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. N-terminal pro brain natriuretic peptide in arterial hypertension—a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 313–7.
 101. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M and Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Critical Care* 2011, 15: R103
 102. Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic Peptides in Common Valvular Heart Disease. *JACC.* 2010; 55(19): 2034 – 48
 103. Mansour AE, Abdelsamad A, El Arman MM. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2012; 61(4): 297–300

-
104. Taub PR, Fields JD, Wu AHB, et al. Elevated BNP is Associated with Vasospasm-Independent Cerebral Infarction Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*. 2011; 15(1): 13-18
105. Jensen J, Ma LP, Bjuman C, Hammarsten O, Fu MLX. Prognostic values of NTpro BNP/BNP ratio in comparison with NTpro BNP or BNP alone in elderly patients with chronic heart failure in a 2-year follow up. *International Journal of Cardiology*. 2012; 155(1) :1-5
106. Licata A, Corrao S, Petta S, et al. NT Pro BNP Plasma Level and Atrial Volume Are Linked to the Severity of Liver Cirrhosis. *Plos One*. 2013; 8 (8): e68364
107. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid Ventricular Induction of Brain Natriuretic Peptide Gene Expression in Experimental Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1995; 92:1558-1564.
108. Goetze JP, Christoffersen UC, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *The FASEB Journal express article*. 2003; 17: 1105-7
109. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–1395.
110. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: the volume overload hypothesis revisited. *World J Cardiol*. Jan 26, 2014; 6(1): 4–7.
111. Kamran A. A, Malini M; Abhiram P. Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Takotsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2012; 23 (4): 259–264
112. Buchner S, Debl K, Barlage S, et al. Dynamic changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention: a marker of ischemic burden, reperfusion and outcome. *Clin Chem Lab Med*. 2010; 48(6): 875-81.
113. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. RICO survey working group. High levels of N-terminal pro B-type natriuretic peptide are associated with ST resolution failure after reperfusion for acute myocardial infarction. *QJM*. 2007; 100(4): 211-6.
114. Weber M, Thorsten D, Roman A, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *American Heart Journal*. 2004; 148 (4): 612-20.

-
115. de Greff J, Funk M, Vermaak W, Perumal NS, Libhaber CD, Vangu MDT. NT-proBNP and the diagnosis of exercise-induced myocardial ischaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2008; 19 (5): 264-267
116. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 776-780.
117. Kyriakides ZS, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou NI, Kremastinos DT. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 285-288.
118. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000; 14: 1345–1351.
119. Bruun, J. M., Lihn, A. S., Verdich, C., et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285: 527–33
120. Wang, B. and Trayhurn, P. Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Pflugers Arch.* 2006; 452: 418–427
121. Degawa-Yamauchi M, Moss, KA, Bovenkerk JE, et al. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor α . *Obes. Res.* 2005; 13: 662–669
122. Mizia-Stec K., Gasiór Z., Zahorska-Markiewicz B., et al. Serum tumour necrosis factor- α , interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coron. Artery Dis.* 2003; 14: 431–438
123. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat. Med.* 2005; 11: 1096–1103
124. Tao L, Gao E, Jiao X, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; 115: 1408–1416
125. Gonon A. T., Widegren U., Bulhak A., et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide. *Cardiovasc. Res.* 2008; 78: 116–122

-
126. Çengel A. *Cardiovascular risk factors in women. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2010; 38 (Suppl 1): 17-24
127. Arbab-Zadeh A., Nakano M., Virmani R., Fuster V. *Contemporary reviews in cardiovascular medicine: acute coronary events. Circulation* 2012; 125(9): 1147-1156
128. O'Donnell CJ and Nabel EG. *Genomics of Cardiovascular Disease. N Engl J Med* 2011; 365: 2098-2109
129. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. *Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nat Genet* 2009; 41(3): 334-41.
130. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. *A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science* 2007; 316: 1488-91.
131. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. *A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science* 2007; 316: 1491-3.
132. Visel A, Zhu Y, May D, et al. *Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. Nature* 2010; 464(7287): 409-12.
133. Helgadóttir A, Thorleifsson G, Magnuson KP, et al. *The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. Nat Genet* 2008; 40: 217-24.
134. Anderson CD, Biffi A, Rost NS, Cortellini L, Furie KL, Rosand J. *Chromosome 9p21 in ischemic stroke: population structure and meta-analysis. Stroke* 2010; 41: 1123-31.
135. Jozić T, Stojković O, Stanković G, Ašanin M, Jozić I, Vasiljević Z. *Genetika i koronarna bolest-put u središte srca? Acta clinica.* 2013; 13 (1): 23-37
136. Mannsverk J, Wilsgaard T, Njølstad I, et al. *Age and gender differences in incidence and case fatality trends for myocardial infarction: a 30-year follow-up. The Tromsø Study. European Journal of Preventive Cardiology* 2012; 19(5): 927-934
137. Hee Tae Yu, Kwang Joon Kim, Woo-Dae Bang et al. *Gender-based differences in the management and prognosis of acute coronary syndrome in Korea. Yonsei Med J,* 2011; 52(4): 562-568
138. Razzouk L, Fusaro M and Esquitin R. *Novel biomarkers for risk stratification and identification of lifethreatening cardiovascular disease: troponin and beyond. Curr Cardiol Rev.* 2012; 8(2): 109-15

-
139. Barron HV, Bowlby LJ, Breen T et al. Use of reperfusion therapy for acute myocardial infarction in the United States. *Circulation*. 1998; 97(12): 1150-1156
140. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Mortality Among Patients With Myocardial Infarction Presenting Without Chest Pain. *JAMA*. 2000; 283(24): 3223-9.
141. Aufderheide T.P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16: 583-600.
142. Al-Reesi A, Al-Zadjali N, Perry J, et al. Do beta-blockers reduce short-term mortality following acute myocardial infarction? A systematic review and meta-analysis. *Can J Emerg Med*. 2008; 10(3): 215–23
143. Kolettis TM, Oikonomidis DL, Baibaki ME, et al. Endothelin B-receptors and sympathetic activation: Impact on ventricular arrhythmogenesis during acute myocardial infarction. *Life Sciences*. In Press, Uncorrected Proof, Available online 3 February 2014
144. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta blockade after myocardial infarction. Beta blockers have key role in reducing morbidity and mortality after infarction. *BMJ*. 2000; 320(7234): 581.
145. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2009; 301: 1779–1789.
146. Piccini JP, Hranitzky PM, Kilaru R, et al. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation following acute myocardial infarction (from the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial [VALIANT] Registry) *Am J Cardiol*. 2008; 102(11): 1427–32.
147. Karagueuzian HS, Mandel WJ. Electrophysiologic mechanisms of ischemic ventricular arrhythmias: experimental and clinical correlations. In Mandel WJ (ed): *Cardiac arrhythmias: their mechanisms, diagnosis, and management*. Philadelphia, JB Lippincott, 1995; pp 563-603.
148. Janda SP, Tan N. Thrombolysis versus primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarctions at Chilliwack General Hospital. *Can J Cardiol*. 2009 Nov; 25(11): e382-4.
149. Bhatt NS, Solhpour A, Balan P et al. Comparison of in-hospital outcomes with low-dose fibrinolytic therapy followed by urgent percutaneous coronary intervention versus percutaneous

-
- coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013 Jun 1;111(11):1576-9
150. Clifford DM, Fisher SA, Brunskill SJ, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub3.
151. Shah VK and Shalia KK. Stem Cell Therapy in Acute Myocardial Infarction: A Pot of Gold or Pandora's Box. *Stem Cells International.* Volume 2011, Article, ID 536758, 20 pages doi: 10.4061/2011/536758 Epub 2011 May 11.
152. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347 (3): 161–7.
153. Kuwahara K. and Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocrine Journal* 2010; 57(7): 555-565
154. Kuster N, Moréna M, Bargnoux AS et al. Biomarkers of cardiorenal syndrome. *Ann Biol Clin (Paris).* 2013 Jul-Aug; 71(4): 409-18.
155. Palazzuoli A, Masson S, Ronco C, Maisel A. Clinical relevance of biomarkers in heart failure and cardiorenal syndrome: the role of natriuretic peptides and troponin. *Heart Fail Rev.* 2014 Mar;19(2):267-84
156. Khaled SM, Alaa M I, Mohamed S, Mohamed A. Relation between serum B-type brain natriuretic peptide level and complexity & severity of coronary artery disease in non-ST elevation myocardial infarction, *The Egypt Heart J* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2013.03.001>
157. Marumoto K, Hamada K, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 551-6
158. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, et al. N terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficiency of reperfusion and prognosis. *Am J Cardiol.* 2006; 97(8): 1151-6
159. Nakagawa K, Umetani K, Fujioka D et al. Correlation of plasma concentration of B natriuretic peptide with infarct size quantified by tomographic thallium 201 myocardial scintigraphy in asymptomatic patients with previous myocardial infarction. *Circ J* Oct 2004; 68(10): 923-7

-
160. Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Pagani F, Giubini R, Bonini E. Rapid determination of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* Feb 2003; 41(2): 164-8
161. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT pro BNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004; 6(3): 295-300
162. Mayr A., Mair J., Schocke M. et al. Predictive value of NT pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *International J of Card*. 2011; 147: 118-123
163. Bruder O, Jensen C, Jochims M et al. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *Int J Cardiol*. 2010 Sep 24;144(1):53-8.
164. Ma KK, Ogawa T, de Bold AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase. *J Mol Cell Cardiol*. 2004; 36: 505-513.
165. Duquesnoy RJ, Demetris AJ. Immunopathology of cardiac transplant rejection. *Curr Opin Cardiol*. 1995; 10: 193-206.
166. Chandrakala NA, Sukul D, Selvarajan K, et al. Induction of brain natriuretic peptide and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression by oxidized low-density lipoprotein: relevance to ischemic heart failure. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012; 302: 165-177.
167. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90(3): 254-8.
168. Lorgis L, Zeller M, Dentan G, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in elderly people with acute myocardial infarction: prospective observational study. *BMJ*. 2009; 338: b1605.
169. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609-16.
170. Raizada V, Thakore K, Luo W, McGuire PG. Cardiac chamber-specific alterations of ANP and BNP expression with advancing age and with systemic hypertension. *Mol Cell Biochem* 2001; 216(1-2): 137-40.

-
171. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(5): 976-82.
172. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *Journal of Cardiology*. 2010; 55(3): 377-383
173. LV Xian-guang, LIU Chao-zhong, Zhang Ping, et al. Correlation of concentrations of plasma B-type Natriuretic Peptide and C-reactive Protein with echocardiographic parameter in patients with chronic heart failure. *Chinese general practice*. 2010-01
174. Eren NK, Ertaş F, Yüksek U, et al. Additive prognostic value of NT-proBNP over TIMI risk score in intermediate-risk patients with acute coronary syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009; 37(1): 1-8.
175. James S, Lindahl B, Siegbahn A, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: A global utilization of strategies to open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation*. 2003; 108: 275-281
176. Yamamoto T, Sato N, Yasutake M, et al. B-type natriuretic peptide as an integrated risk marker in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2006; 111(2): 224-30.
177. Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(9): 1590–1595.
178. Olsen HM, Hansen WT, Christensen KM, et al. NT Pro Brain Natriuretic Peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005; 46: 660-666
179. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004; 109(5): 594–600.
180. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med*. 1989; 321(9): 580–585.
181. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension*. 1994; 23: I20–I24.

-
182. Nannipieri M, Seghieri G, Catalano C, Prontera T, Baldi S, Ferrannini E. Defective regulation and action of atrial natriuretic peptide in type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2002; 34 (5): 2665–2670.
183. Sarzani R, Paci VM, Zingaretti CM, et al. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens.* 1995; 13(11): 1241–1246.
184. Moro C, Polak J, Richterova B, et al. Differential regulation of atrial natriuretic peptide- and adrenergic receptor-dependent lipolytic pathways in human adipose tissue. *Metabolism.* 2005; 54 (1): 122–31.
185. Sarzani R, Strazzullo P, Salvi F, et al. Natriuretic peptide clearance receptor alleles and susceptibility to abdominal adiposity. *Obes Res.* 2004; 12(2): 351–356.
186. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, et al. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 564-8.
187. Salama R, El-Moniem A, El-hefney N, Samor T. NT pro BNP in Acute Coronary Syndrome patients with ST elevation versus non ST elevation in Qassim Region of Saudi Arabia. *International Journal of Health Sciences.* 2011; 5(2): 136-145
188. Weber M, Kleine C, Keil E, et al. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol.* 2006; 95(5): 270-80.
189. Zdravkovic V, Mladenovic V, Colic M, et al. NT pro BNP for prognostic and diagnostic evaluation in patients with acute coronary syndromes. *Kardiologia Polska* 2013; 71(5): 472–9.
190. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T. Difference in elevation of N-Terminal Pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs. Non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ J* 2006; 70: 1372–1378
191. Hong SN, Ahn Y, Yoon NS, et al. Usefulness of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict in-stent restenosis in patients with preserved left ventricular function and normal troponin I levels. *Am J Cardiol.* 2007 Apr 15; 99(8): 1051-4.
192. Elsman P, van 't Hof AW, de Boer MJ, et al. Impact of infarct location on left ventricular ejection fraction after correction for enzymatic infarct size in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Am Heart J.* 2006; 151(6): 1239.

-
193. Bassan R, Potsch A, Maisel B, et al. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005; 26: 234–40.
194. Sahinarlan, Cengel M, Okyay, et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2005; 16(4): 225–9
195. Hong YJ, Ahn Y, Sim DS, et al. Relation between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *Coronary Artery Disease.* 2009; 20 (8): 518-24
196. Palazzuoli A, Deckers J, Calabro A, et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coronary syndromes and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1322-8.
197. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1014–1021.
198. Neyou A, O’Neil B, Berman AD, Boura JA, McCullough PA. Determinants of markedly increased B-type natriuretic peptide in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2011; 29(2): 141–7.
199. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol.* 2004; 99:90-3
200. Rautureau Y, Baxter GF. Acute actions of natriuretic peptides in coronary vasculature and ischaemic myocardium. *Curr PharmDes.* 2004; 10(20): 2477-82.
201. Weidemann A, Klanke B, Wagner M et al. Hypoxia, via stabilization of the hypoxia-inducible factor HIF-1 α , is a direct and sufficient stimulus for brain-type natriuretic peptide induction. *Biochem. J.* 2008; 409: 233–242
202. Ezekowitz A. J, Th eroux P, Chang W, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the timing, extent and mortality in ST elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2006; 22(5): 393-7.
203. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: An ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 335-9.
204. Rittger H, Hochadel M, Behrens S, et al. Age-related differences in diagnosis, treatment and outcome of acute coronary syndromes: results from the German ALKK registry. *EuroIntervention* 2012; 7(10): 1197-1205

-
205. Secco GG, Marinucci L, Uguccioni L, Parisi R, Uguccioni S, Fattori R. *Transradial versus transfemoral approach for primary percutaneous coronary interventions in elderly patients. J Invasive Cardiol.* 2013 May;25(5):254-6.
206. Køber L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Rasmussen S, Lessing M, Skagen K. *Influence of gender on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. TRACE study group. Am J Cardiol* 1996; 77: 1052-6.
207. Trigo J, Mimoso J, Gago P, et al. *Female gender: an independent factor in ST-elevation myocardial infarction. Rev Port Cardiol.* 2010 Sep;29(9):1383-94.
208. Anand SS, Xie CC, Mehta S, et al. *Differences in the management and prognosis of women and men who suffer from acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10): 1845-51.
209. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet* 2002; 359 (9302): 189-98.
210. Cecchi E, D'Alfonso MG, Chiostrri M et al. *Impact of Hypertension History on Short and Long-Term Prognosis in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Angioplasty: Comparison Between STEMI and NSTEMI. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* 2014; 21(1); 37-43
211. Lee MG, Jeong MH, Lee KH et al. *Prognostic impact of diabetes mellitus and hypertension for mid-term outcome of patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. Journal of Cardiology.* 2012; 60 (4): 257–263
212. Ribicic NK, Peric I, Batinic I, Ribicic I, Stula I. *Impact of Late Hospital Admission on the Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction. Collegium Antropologicum.* 2012; 36 (3): 812
213. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. *Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. Am J Med.* 2008; 121(9): 797–804.
214. Laidlaw DW, Homoud MK, Weinstock J, Mark E, Link MS. *Prognosis and Treatment of Ventricular Arrhythmias Following Myocardial Infarction. Current Cardiology Reviews.* 2007; 3(1): 23-33
215. Han Z, Yan-min Y, Jun Z, Li-sheng L, Hui-qiong T and Yao L. *Prognostic value of admission heart rate in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Role of Type 2 diabetes mellitus. BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:104

-
216. Nigam A, Wright RS, Allison TG, et al. Excess weight at time of presentation of myocardial infarction is associated with lower initial mortality risks but higher long-term risks including recurrent re-infarction and cardiac death. *Int J Cardiol.* 2006; 110(2): 153-9.
217. Ikeda N, Nakajima R, Utsunomiya M, et al. Higher body mass index at the time of acute myocardial infarction is associated with a favorable long-term prognosis (8-year follow-up). *Heart Vessels.* 2011; 26(5): 495-501.
218. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-2049
219. Sugie T, Namiuchi S, Takii T, et al. Combination of anemia and high B-type natriuretic peptide levels is indicative of in-hospital mortality of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* (2013) 34 (suppl 1):doi:10.1093/eurheartj/eh308.P2213
220. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(3): 541-6.
221. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 547-553.
222. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004; 292(13): 1555-1562.
223. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345(17): 1230-1236.
224. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res.* 2003; 59(3): 538-548.
225. Mladenovic V, Zdravkovic V, Jovic M, Vucic R, Iric-Cupic V, Rosic M. Uticaj nivoa glukoze u plazmi na prijemu na kratkoročnu i dugoročnu prognozu kod bolesnika sa infarktomiokarda i elevacijom ST segmenta. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(4): 291-295.
226. Capes S, Hunt DR, Malmberg K, Pathak P, Gerstein H. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. *Stroke* 2001; 32: 2426-30.
227. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111(6): 754-60.

-
228. Lim KD, Yan AT, Casanova A, et al. Canadian ACS Registry II Investigators. Quantitative troponin elevation does not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 155(4): 718-24.
229. Setiadi BM, Lei H, Chang J. Troponin not just a simple cardiac marker: prognostic significance of cardiac troponin. *Chi med J.* 2009; 122(3): 351-8.
230. Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, et al. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J.* 2013; 165(5): 716-24.
231. Mueller M, Celik S, Biener M, et al. Diagnostic and prognostic performance of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay compared to a contemporary sensitive cardiac troponin I assay in patients with acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol.* 2012; 101(10): 837-45.
232. Sinclair H, Paterson M, Walker S, Beckett G, Fox KA. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome: evaluation of B-type natriuretic peptide and the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score. *Scott Med J.* 2007; 52(3): 8-13.
233. Chin CT, Wang TY, Li S, et al. Comparison of the prognostic value of peak creatine kinase-MB and troponin levels among patients with acute myocardial infarction: a report from the Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-get with the guidelines. *Clin Cardiol.* 2012; 35(7): 424-9.
234. McCord J, Nowak RM, Hudson MP, et al. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Annals of Emergency Medicine.* 2003; 42 (3): 343-350
235. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DMT and Burdmann EA. Effect of Kidney Disease on Acute Coronary Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1530-1536.
236. Petersen CL, Nielsen JR, Petersen BL, Kjaer A. Catecholaminergic activation in acute myocardial infarction: time course and relation to left ventricular performance. *Cardiology* 2003; 100: 23-8.
237. Tsutamoto T, Wada A, Hayashi M, et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24(4): 346-55.

-
238. Li BQ, Yang LJ, Hu DY, Wu C, Xu CB. *The impact of elevated serum creatinine on the prognosis of acute myocardial infarction.* *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2006; 45(7): 544-7.
239. Kim MJ, Choi HS, Oh HS, et al. *Impact of acute kidney injury on clinical outcomes after ST elevation acute myocardial infarction.* *Yonsei Med J,* 2011; 52(4): 603-609
240. Goldberg A, Kogan E, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. *The impact of transient and persistent acute kidney injury on long-term outcomes after acute myocardial infarction.* *Kidney Int.* 2009; 76(8): 900-6.
241. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. *The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004.* *European Heart Journal.* 2006; 27: 2285–2293
242. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard CJ, et al. *Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort.* *Eur Heart J.* 2005; 26(1): 18-26
243. Hoebbers LP, Vis MM, Claessen BE et al. *The impact of multivessel disease with and without a co-existing chronic total occlusion on short- and long-term mortality in ST-elevation myocardial infarction patients with and without cardiogenic shock.* *European Journal of Heart Failure.* 2013;15(4):425-432.
244. De Bruyne B, Heyndrickx RG. *Changes in infarct size and left ventricular ejection fraction. New prognostic factors after acute myocardial infarction?* *Journal of the American College of Cardiology,* 2007; 50(2): 157-158
245. Miller AL, Dib C, Li L, et al. *Left ventricular ejection fraction assessment among patients with acute myocardial infarction and its association with hospital quality of care and evidence-based therapy use.* *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5(5): 662-71.
246. Yap YG, Duong T, Bland JM, et al. *Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials.* *J Hypertens.* 2007 Feb;25(2):307-13.
247. Omland T, de Lemos JA, Morrow DA, et al. *Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* *Am J Cardiol.* 2002; 89: 463-465.

-
248. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 437–445.
249. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/nonST elevation myocardial infarction. *B-Type Natriuretic Peptide and Prognosis in TACTICS-TIMI 18*. *JACC*. 2003; 41 (8): 1264-72
250. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-pro BNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary disease. *JAMA*. 2007; 297: 169–176.
251. Kleczyński P, Legutko J, Rakowski T et al. Predictive utility of NT-pro BNP for infarct size and left ventricle function after acute myocardial infarction in long-term follow-up. *Dis Markers*. 2013;34(3):199-204.
252. Heeschen, Hamm W. C., Mitrovic V., Lantelme N. and White D. H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004; 110: 3206-3212
253. Kwan G, Isakson SA, Beede J, et al. Short term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(11): 1186–92.
254. Ramos RB, Strunz CM, Avakian SD, Ramires JA, de Padua Mansur A. B-type natriuretic peptide as a predictor of anterior wall location in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Clinics*. 2011; 66(3): 437-441
255. Haeck JD, Verouden NJ, Kuijt WJ, et al. Comparison of usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of cardiac function among admission cardiac serum biomarkers in patients with anterior wall versus nonanterior wall ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010 Apr 15; 105(8): 1065-9.
256. Jarai R, Huber K, Bogaerts K, et al ; ASSENT IV-PCI investigators. Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: a substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial. *Am Heart J*. 2010 Jan; 159(1): 131-40.

-
257. Khan SQ, Narayan H, Kelvin NG, et al. NG. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome. *Clinical Science*. 2009; 117: 31–39
258. Timoteo AT, Toste A, Ramos R, et al. Does admission NT-proBNP increase the prognostic accuracy of GRACE risk score in the prediction of short-term mortality after acute coronary syndromes? *Acute Card Care*. 2009; 11(4): 236-42
259. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(4): 357-64.
260. Ang DSC, Wei L, Kao MPC, Lang CC, Struthers AD. A comparison between B-type natriuretic peptide, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) score and their combination in ACS risk stratification. *Heart* 2009; 95: 1836-1842
261. Ferraro S, Lupi A, Marano G, et al. Different patterns of NT-proBNP secretion in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2009; 402(1-2): 176-81
262. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Niemöller K, Schömig A, Kastrati A. A prospective cohort study of prognostic power of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(1): 30-37
263. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J; PACS group of investigators. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25(10): 859-66.
264. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-1629.
265. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI 11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1812-1817.
266. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344 (25): 1879-1887.

267. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation 1998; 98(9): 839-844.*

8.ПРИЛОГ

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:
РБ

Идентификациони број:
ИБР

Тип документације: Монографска публикација
ТД

Тип записа: Текстуални штампани
ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација
ВР

Аутор: Рада Вучић
АУ

Ментор/коментор: проф. Др Марина Петровић
МН

Наслов рада: Прогностички значај НТ про БНП
у пацијената са акутним инфарктом
миокарда без срчане декомпензације
НР

Језик публикације: Српски (ћирилица)
ЈП

Језик извода: Српски/Енглески
ЈИ

Земља публикавања: Србија
ЗП

Уже географско подручје: Шумадија
УГП

Година: 2014
ГО

Издавач: Ауторски репринт
ИЗ

Место и адреса: 34000 Крагујевац, Србија
МС Светозара Марковића 69

Физичи опис рада: Дисертација има 133 стране,
ФО садржи 7 поглавља, 3 слике,
41 графикон, 20 табела,
267 референци

Научна област: Интерна медицина
НО

Научна дисциплина: кардиологија
ДИ

Предметна одредница/кључне речи НТ про БНП, СТЕМИ,
ПО НСТЕМИ, прогноза

УДК

Чува се: У Библиотеци Факултета
ЧУ медицинских наука у Крагујевцу,
34000 Крагујевац, Србија,
Светозара Марковића 69

Важна напомена:
МН

Извод: НТ про БНП је маркер који се
ИД углавном користи за детекцију
срчане инсуфицијенције.
Циљ овог истраживања био је
да се утврди прогностички значај
НТ про БНП у пацијената са
акутним инфарктом миокарда
без срчане декомпензације.
Крв за анализе је узет на пријему
у пацијената са акутним
инфарктом миокарда. Утврдили
смо да је вредност НТ про БНП повећана у
пацијента са АМИ, да је већа код
пацијената са НСТЕМИ и да је
НТ ПРО БНП независни предиктор
нежељених догађаја месец дана и шест
месеци од срчаног удара.

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

19. март 2012 године

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

проф. Др Виолета Ирић Ђупић,
Факултет медицинских наука у
Крагујевцу, председник
проф. др Синиша Павловић,
Медицински факултет у
Београду, члан
доц. др Горан Давидовић,
Факултет медицинских наука у
Крагујевцу, члан

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type:
DT

Monographic publication

Type of record:
TR

Textual printed material

Contents code:
CC

PhD thesis

Author:
AU

Rada Vučić

Menthor/co-mentor

prof. dr Marina Petrović

MN

Title: Prognostic value of NT pro BNP
TI in patients with acute myocardial
infarction without heart failure

Language of text: Serbian (Cyrillic)
LT

Language of abstract: Serbian
LA (Cyrillic)/English

Country of publication: Serbia
CP

Locality of publication: Sumadija municipality
LP

Publication year: 2014.
PY

Publisher: Author reprint
PU

Publication place: 34000 Kragujevac, Serbia
PP Svetozara Markovica 69

Physical description Thesis contains 133 pages
PD 7 chapters, 3 figures,
41 graphs, 20 tables
and 267 citations

Scientific field: Internal medicine
SF

Scientific discipline: Cardiology
SD

Subject/key words: NT pro BNP, STEMI
SKW NSTEMI, prognosis

UDC
Holding data: Library of Faculty of Medical
Sciences Kragujevac
34000 Kragujevac, SERBIA
Svetozara Markovica st.,69

Note:

N

Abstract:

NT pro BNP is a marker mostly used for detection of heart failure. The aim of this study was to determine prognostic value of NT pro BNP in patients with acute myocardial infarction without heart failure. Blood samples were collected at admission day in patients with acute myocardial infarction. We found that NT pro BNP value was higher in patients in AMI, as well as in NSTEMI patients, and it was independent marker for adverse event one month and six month after myocardial infarction.

**Accepted by the Scientific Board on:
ASB**

March, 19th, 2012

**Defended on:
DE**

**Thesis defended board:
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB**

**Violeta Iric Cupic, MD, PhD,
Faculty of Medical sciences in
Kragujevac, the chairman
Sinisa Pavlovic, MD, PhD,
Medical faculty in Belgrade,
the member,
Goran Davidovic, MD, PhD,
Faculty of Medical sciences in
Kragujevac, the member**

8.3 БИОГРАФИЈА АУТОРА

Име и презиме	Рада Вучић
Датум, година и место рођења	23.01.1979 године, Крагујевац
Садашње запослење	- Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу - Одељење интервентне кардиологије, Клиника за кардиологију, КЦ Крагујевац
Тел./ Електронска пошта	+38134505058 / rada.vucic@gmail.com
Основне студије	2004. година, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу
Специјализација	2012. година, Интерна медицина, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Докторска теза	Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације
Ментор	Проф. др Марина Петровић
Медицинско усавршавање	- Едукација из области УЗ дијагностике у Институту за КВБ " Дедиње ", 2011 год.
Академско запослење	2012. године сарадник у настави, Катедра за интерну медицину
Укупан број радова (SCI листа) Укупан број цитата	6
Чланство у стручним организацијама	Европско удружење кардиолога, Удружење кардиолога Србије, Лекарска комора Србије
Познавање страних језика	Енглески

8.4 БИБЛИОГРАФИЈА АУТОРА

- 6 научних радова штампаних у целини у часописима међународног значаја
- 6 научних радова штампаних у целини у часописима националног значаја
- 6 радова саопштених на научним скуповима међународног значаја
- 19 радова саопштених на научним скуповима националног значаја

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20):

1. **Vučić R**, Knežević S, Lazić Z, Andrejić O, Dinčić D, Irić-Ćupić V, Zdravković V. *Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain (in view of pulmonary thromboembolism). Vojnosanitetski pregled* 2012; 69 (10): 913-916.
2. Zdravkovic V, **Vucic R**, Lazić Z, Iric-Cupic V, Jovic M, Davidovic G, Zdravkovic N. *Two different ischaemic heart entities with the same clinical presentation. Post Kardiol Interw* 2011; 7, 3 (25): 265–269.
3. Mladenović V, Zdravković V, Jović M, **Vučić R**, Irić-Ćupić V, Rosić M. *Influence of admission plasma glucose level on short and long term prognosis in patient with ST segment elevation myocardial infarction. Vojnosanitetski pregled.* 2010; 67 (4):291-295.
4. Simić I, Zdravković V, Davidović G, Irić-Ćupić V, **Vučić R**, Tasić M and Ignjatović V. *Fractional flow reserve of intermediate lesions on collateral donor coronary arteries after myocardial infarction. Archives of biological sciences, Belgrade.* 2013; 65(2):571-576
5. Simić I, Zdravković V, **Vučić R**, Miloradović V, Jagić N, Irić-Ćupić V, Ignjatović V and Petrović M. *Fractional flow reserve in patients with intermediate values of DUKE treadmill score and borderline coronary lesions. Archives of biological sciences, Belgrade.* 2013; 65 (4): 1285-1292
6. Simic, Iric Cupic V, **Vucic R**, Petrovic M, Mladenovic V, Veselinovic M, Ignjatovic V and Vuckovic V. *The subchronic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on oxidative stress in rat's brain. ABS, vol 66, issue 3, 2014 in press.*

Радови објављени у часописима националног значаја (категорија М50):

1. Davidovic GT, Djokic I, Radenkovic M, **Vucic R**. The importance of expanded Sgarbossa criteria for diagnosis of acute coronary syndromes in patients with left bundle branch block: a case series. *Ser J Exp Clin Res*. 2008; 9 (4) :149-154.
2. **Vučić R.**, Pavlović M., Salković S. i Milosavljević Z. Stereološke karakteristike epidermisa kod normalne humane kože i seboroične keratoze. *Medicus* 2003;4(Suppl): 44-46.
3. **Vučić R**, Jovanović Đ i Irena Vukovic. Histological and immunohistochemical analysis of the intimal thickening in coarctation of human aorta. *Medicus* 2003; 4(suppl) 47-50.
4. Andrejić O., **Vučić R.**, Čolić M., Zdravković V. CRP and gender difference in patients with acute myocardial infarction. *PONS Med J* 212;9(3):89-92
5. Iric Cupic V, Milanov S, Davidovic G, Zdravkovic V, Vuckovic Filipovic J, **Vucic R**, Simic I. Can statins help „good cholesterol“ to become even better. *Macedonian Journal of medical science*. 2013 Sep 15; 6(3):244-250
6. Simić I, Zdravković V, **Vučić R**, Irić-Ćupić V, Davidović G, Ignjatović V, Banković D. Fractional flow reserve method in cardiac catheterization laboratory without cardiosurgical backup: initial experiences. *Macedonian Journal of medical science*, 2013 Nov 2; <http://doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0326>

Зборници међународних научних скупова (категорија М30):

1. V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, **R. Vučić**, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patient with hyperlipidemia. *Mediterranean Cardiology meeting. Abstract book*. 2011; p 23
2. V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, **R. Vučić**, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. Hypotensia as the bad side effect during neuroleptic treatments. *Mediterranean Cardiology meeting. Abstract book*. 2011; p 42
3. V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, **R. Vučić**, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. *Mediterranean Cardiology meeting. Abstract book*. 2011; p 42

-
4. *V. Miloradović, N. Jagić, M. Tasić, M. Srećković, D. Nikolić, I. Simić, V. Zdravković, R. Vučić, D. Vulović, N. Tasić. PCI on semiprotected left main stenosis and case of FFR not predicting 2 year outcome. 7th Belgrade summit of interventional cardiologists. Srce i krvni sudovi 2011;30 (Suppl A): 170-171.*
 5. *V. Miloradović, N. Jagić, M. Tasić, M. Srećković, D. Nikolić, R. Vučić, D. Vulović. Case of repeated stent thrombosis (very late stent thrombosis) shortly after discontinuation of dual antiplatelet therapy. 7th Belgrade summit of interventional cardiologists. Srce i krvni sudovi 2011;30 (Suppl A): 179-180.*
 6. *Petrovic M., Cekerevac I., Cupurdija V., Zdravkovic V., Vucic R. TNF alpha, IL-1 and IL-6 concentration in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) on non-small cell lung cancer (NSCLC). ERS.2013: 617-618.*
 7. *Vucic R, Andrejic O, Zdravkovic V, Petrovic M, Simic I, Iric Cupic V, Vulovic D, Cupurdija V. Prognostic value of heart rate in patients with acute myocardial infarction. Cardiovascular Research Supplements. 2014;103:S9–S46 (p241)*

Зборници националних научних скупова (категорија М60):

1. *Vučić R. Subclinical hyper and hypothreoidism in patients with Morbus Graves treated by 11J. 43 Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, 2002 godine*
2. *Pavlović M., Vučić R., i Jovanović Đ. Distribution and characteristics off mast cells in normal ant pathologically changed skin. 42 Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, 2001 godine.*
3. *Jovanović Đ, Vučić R. Characteristics of neointimal thickening in aortic coarctation of adult type. 45 Kongres studenata medicine i stomatologije Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem 2004 godine.*
4. *Vučić R., Jovanović Đ. Study of phenotyp status cells on early stage of atherosclerotic plaque. 45 Kongres studenata medicine i stomatologije Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem; 2004 .*
5. *Vučić R, Miloradović V, Jović M, Petrović Nj, Irić- Ćupić V, Miloradović M, Vučković M, Zdravković V, Đokić I, Tasić M. 2007 godina. Lokalizacija infarkta miokarda sa ST*

-
- elevacijom kao factor brzine hospitalizacije. *Sazeciradova – XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007*;28:87.
6. **Vučić R**, Jović M, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Miloradović V, Vučković J, Miloradović M, Zdravković V, Đokić I, Tasić M. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa infarktom sa ST elevacijom hospitalizovanih u Koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. *Sazeci radova- XVI kongres kardiologa samedjunarodnim učešćem 2007*; 28:89.
 7. Jović M, **Vučić R**, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Vučković J, Miloradović V, Đokić I, Tasić M, Zdravković V, Mitrović V. Plućna embolija i tireotoksična kriza. *Sazeci radova- XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007*; 28:117.
 8. Jović M, **Vučić R**, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Vučković J, Vejnović Z, Milojković B, Ignjatović V, Zdravković V, Davidović G. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa infarktom bez ST elevacije hospitalizovanih u Koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. *Sazeci radova- XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007*; 28:89
 9. Đokić I, Miloradović M, Irić-Ćupić V, Jović M, **Vučić R**, Tasić M, Simić I, Petrović Nj, Zdravković V. Lipidni profil kod bolesnika sa koronarnom bolešću verifikovanu selektivnom koronarografijom na intenzivnoj terapiji statinima u KC Kragujevac u periodu oktobar 2005 - avgust 2007 godine, 2007, 28:71
 10. Davidović G, Djokić I, Zdravković V, **Vučić R**. Značaj EKG dijagnostike akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa blokom leve grane Hissovog snopa u racionalnoj primeni trombolitičke terapije. *Prvi nacionalni kongres racionalne primene terapije u medicini. 2008 god.*
 11. Vulovic D, Tasic M, Jagic N, Zdravkovic V, Simic I, Nikolic D, Sreckovic M, **Vucic R**, Smiljanic Z. Dugorocni efekat perkutanih koronarnih intervencija vodjenih koriscenjem FFR. *Kongres kardiologa Srbije sa međunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 81.*
 12. Miloradovic V, Tasic M, Nikolic D, Jagic N, Sreckovic M, Vulovic D, Zdrakovic V, **Vucic R**, Simic I, Ignjatovic V, Iric Cupic V, Davidovic G, Djokic Nikolic I. Ehokardiografska procena vitalnog miokarda dobutamin stress ehokardiografijom kod pacijenata sa niskom EF I dijabetes melitusom. *Kongres kardiologa Srbije sa međunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 97.*

-
13. Zdravkovic V, Mladenovic V, Vucic R, Petrovic J, Iric Cupic V, Maric Lj, Davidovic G, Rosic M. Influence of admission plasma glucose level on short term prognosis in patients with STEMI. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 106-107
 14. Tasic M, Miloradovic M, Jagic N, Zdravkovic V, Simic I, Nikolic D, Vulovic D, Sreckovic M, **Vucic R**, Tasic MN, Tomasevic S. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 107
 15. Simic I., Miloradovic V., Zdravkovic V. , Vulovic D., Tasic M., **Vucic R.** Angiografija, dvo i trodimenzionalno softversko modeliranje u korelaciji sa frakcionom rezervom protoka kod granicnih stenoza koronarnih arterija. Sazeci radova- XVIII kongres kardiologa sa medjunarodnim ucescem. Heart and Blood vessels, 2011; 30(2):99-100
 16. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. Interventional cardiac three-dimensional reconstruction software and fractional flow reserve. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Okt 2013, str 223.
 17. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. Diagnostic accuracy of exercise ECG tests in functional assessment of borderline stenosis on coronary arteries. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 281
 18. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. The influence of myocardial viability, collaterals and diabetes on hemodynamic significance of intermediate stenosis on collateral donor arteries after myocardial infarction. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 224
 19. **Vucic R**, Zdravkovic V, Simic I, Vulovic d, petrovic M, Iric Cupic V, Davidovic G, Andrejic O. Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta kod pacijenta sa hemoragijskim sindromom. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 239

Учесће на пројектима

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а: др Рада Вучић
Број уписа: 2006/107

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом:

Прогностички начај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

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

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : др Рада Вучић

Број уписа: 2006/107

Студијски програм : Докторске академске студије

Наслов рада: Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

Ментор: проф. др Марина Петровић

Потписани : Рада Вучић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

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

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу се моју докторску дисертацију под насловом:

Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

које је моје ауторско дело.

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

Моју Докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4.)

Потпис аутора

У Крагујевцу, _____

8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Рада Вучић
Датум и место рођења: 23.01.1979 године у Крагујевцу
Садашње запослење: Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу; Одељење интервентне кардиологије, Клиника за кардиологију, КЦ Крагујевац
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације
Број страница: 133
Број слика: 3
Број библиографских података: 267
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука Универзитет у Крагујевцу, Клиника за кардиологију КЦ Крагујевац
Научна област (УДК): кардиологија
Ментор: проф. Др Марина Петровић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 19.11.2011 год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: бр: 124/18, датум: 19.03.2012 године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: проф. Др Марина Петровић проф. Др Зорана Васиљевић проф. Др Драган Јовановић
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: проф. Др Марина Петровић проф. Др Зорана Васиљевић проф. Др Драган Јовановић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. Др Виолета Ирић Ћупић Проф. др Сениша Павловић Доц. др Горан Давидовић
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. Др Виолета Ирић Ћупић Проф. др Сениша Павловић Доц. др Горан Давидовић
Датум одбране дисертације:

8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:
РБ

Идентификациони број:
ИБР

Тип документације: Монографска публикација
ТД

Тип записа: Текстуални штампани
ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација
ВР

Аутор: Рада Вучић
АУ

Ментор/коментор: проф. Др Марина Петровић
МН

Наслов рада: Прогностички значај НТ про БНП
у пацијената са акутним инфарктом
миокарда без срчане декомпензације
НР

Језик публикације: Српски (ћирилица)
ЈП

Језик извода: Српски/Енглески
ЈИ

Земља публиковања: Србија
ЗП

Уже географско подручје: Шумадија
УГП

Година: 2014
ГО

Издавач:
ИЗ

Ауторски репринт

Место и адреса:
МС

34000 Крагујевац, Србија
Светозара Марковића 69

Физичи опис рада:
ФО

Дисертација има 133 стране,
садржи 7 поглавља, 3 слике,
41 графикон, 20 табела,
267 референци

Научна област:
НО

Интерна медицина

Научна дисциплина:
ДИ

кардиологија

Предметна одредница/кључне речи:
ПО

НТ про БНП, СТЕМИ,
НСТЕМИ, прогноза

УДК

Чува се:
ЧУ

У Библиотеци Факултета
медицинских наука у Крагујевцу,
34000 Крагујевац, Србија,
Светозара Марковића 69

Важна напомена:
МН

Извод:
ИД

НТ про БНП је маркер који се углавном користи за детекцију срчане инсуфицијенције. Циљ овог истраживања био је да се утврди прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације. Крв за анализе је узет на пријему у пацијената са акутним инфарктом миокарда. Утврдили смо да је вредност НТ про БНП повећана у пацијента са АМИ, да је већа код пацијената са НСТЕМИ и да је НТ ПРО БНП независни предиктор нежељених догађаја месец дана и шест месеци од срчаног удара.

Датум прихватања теме од стране ННВ:
ДП

19. март 2012 године

Датум одбране:
ДО

Чланови комисије:
КО

проф. Др Виолета Ирић Ћупић,
Факултет медицинских наука у
Крагујевцу, председник
проф. др Сениша Павловић,
Медицински факултет у
Београду, члан
доц. др Горан Давидовић,
Факултет медицинских наука у
Крагујевцу, члан

8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION

UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC

Accession number:
ANO

Identification number:
INO

Documentation type:
DT

Monographic publication

Type of record:
TR

Textual printed material

Contents code:
CC

PhD thesis

Author:
AU

Rada Vučić

Menthor/co-mentor
MN

prof. dr Marina Petrović

Title:

Prognostic value of NT pro BNP

TI

**in patients with acute
myocardial infarction without
heart failure**

**Language of text:
LT**

Serbian (Cyrillic)

**Language of abstract:
LA**

**Serbian
(Cyrillic)/English**

**Country of publication:
CP**

Serbia

**Locality of publication:
LP**

Sumadija municipality

**Publication year:
PY**

2014.

**Publisher:
PU**

Author reprint

**Publication place:
PP**

**34000 Kragujevac, Serbia
Svetozara Markovica 69**

**Physical description
PD**

**Thesis contains 133 pages
7 chapters, 3 figures,
41 graphs, 20 tables
and 267 citations**

**Scientific field:
SF**

Internal medicine

**Scientific discipline:
SD**

Cardiology

**Subject/key words:
SKW**

**NT pro BNP, STEMI
NSTEMI, prognosis**

**UDC
Holding data:**

**Library of Faculty of Medical
Sciences Kragujevac
34000 Kragujevac, SERBIA
Svetozara Markovica st.,69**

**Note:
N**

Abstract:

NT pro BNP is a marker mostly used for detection of heart failure. The aim of this study was to determine prognostic value of NT pro BNP in patients with acute myocardial infarction without heart failure. Blood samples were collected at admission day in patients with acute myocardial infarction. We found that NT pro BNP value was higher in patients in AMI, as well as in NSTEMI patients, and it was independent marker for adverse event one month and six month after myocardial infarction.

**Accepted by the Scientific Board on:
ASB**

March, 19th, 2012

**Defended on:
DE**

**Thesis defended board:
(Degree/name/surname/title/faculty)
DB**

**Violeta Iric Cupic, MD, PhD,
Faculty of Medical sciences in
Kragujevac, the chairman
Sinisa Pavlovic, MD, PhD,
Medical faculty in Belgrade,
the member,
Goran Davidovic, MD, PhD,
Faculty of Medical sciences in
Kragujevac, the member**

8.3 БИОГРАФИЈА АУТОРА

Име и презиме	Рада Вучић
Датум, година и место рођења	23.01.1979 године, Крагујевац
Садашње запослење	- Катедра за Интерну медицину, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу - Одељење интервентне кардиологије, Клиника за кардиологију, КЦ Крагујевац
Тел./ Електронска пошта	+38134505058 / rada.vucic@gmail.com
Основне студије	2004. година, Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу
Специјализација	2012. година, Интерна медицина, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Докторска теза	Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације
Ментор	Проф. др Марина Петровић
Медицинско усавршавање	- Едукација из области УЗ дијагностике у Институту за КВБ " Дедиње ", 2011 год.
Академско запослење	2012. године сарадник у настави, Катедра за интерну медицину
Укупан број радова (SCI листа) Укупан број цитата	6
Чланство у стручним организацијама	Европско удружење кардиолога, Удружење кардиолога Србије, Лекарска комора Србије
Познавање страних језика	Енглески

8.4 БИБЛИОГРАФИЈА АУТОРА

- 6 научних радова штампаних у целини у часописима међународног значаја
- 6 научних радова штампаних у целини у часописима националног значаја
- 6 радова саопштених на научним скуповима међународног значаја
- 19 радова саопштених на научним скуповима националног значаја

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (категорија М20):

1. **Vučić R**, Knežević S, Lazić Z, Andrejić O, Dinčić D, Irić-Ćupić V, Zdravković V. Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain (in view of pulmonary thromboembolism). *Vojnosanitetski pregled* 2012; 69 (10): 913-916.
2. Zdravkovic V, **Vucic R**, Lazic Z, Iric-Cupic V, Jovic M, Davidovic G, Zdravkovic N. Two different ischaemic heart entities with the same clinical presentation. *Post Kardiol Interw* 2011; 7, 3 (25): 265–269.
3. Mladenović V, Zdravković V, Jović M, **Vučić R**, Irić-Ćupić V, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short and long term prognosis in patient with ST segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanitetski pregled*. 2010; 67 (4): 291-295.
4. Simić I, Zdravković V, Davidović G, Irić-Ćupić V, **Vučić R**, Tasić M and Ignjatović V. Fractional flow reserve of intermediate lesions on collateral donor coronary arteries after myocardial infarction. *Archives of biological sciences, Belgrade*. 2013; 65(2): 571-576
5. Simić I, Zdravković V, **Vučić R**, Miloradović V, Jagić N, Irić-Ćupić V, Ignjatović V and Petrović M. Fractional flow reserve in patients with intermediate values of DUKE treadmill score and borderline coronary lesions. *Archives of biological sciences, Belgrade*. 2013; 65 (4): 1285-1292
6. Simic, Iric Cupic V, **Vucic R**, Petrovic M, Mladenovic V, Veselinovic M, Ignjatovic V and Vuckovic V. The subchronic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on oxidative stress in rat's brain. *ABS*, vol 66, issue 3, 2014 in press.

Радови објављени у часописима националног значаја (категорија М50):

1. *Davidovic GT, Djokic I, Radenkovic M, Vucic R. The importance of expanded Sgarbossa criteria for diagnosis of acute coronary syndromes in patients with left bundle branch block: a case series. Ser J Exp Clin Res. 2008; 9 (4) :149-154.*
2. *Vučić R., Pavlović M., Salković S. i Milosavljević Z. Stereološke karakteristike epidermisa kod normalne humane kože i seboroične keratoze. Medicus 2003;4(Suppl): 44-46.*
3. *Vučić R, Jovanović Đ i Irena Vukovic. Histological and immunohistochemical analysis of the intimal thickening in coarctation of human aorta. Medicus 2003; 4(suppl) 47-50.*
4. *Andrejić O., Vučić R., Čolić M., Zdravković V. CRP and gender difference in patients with acute myocardial infarction. PONS Med J 212;9(3):89-92*
5. *Iric Cupic V, Milanov S, Davidovic G, Zdravkovic V, Vuckovic Filipovic J, Vucic R, Simic I. Can statins help „good cholesterol“ to become even better. Macedonian Journal of medical science.2013 Sep 15; 6(3):244-250*
6. *Simić I, Zdravković V, Vučić R, Irić-Ćupić V, Davidović G, Ignjatović V, Banković D. Fractional flow reserve method in cardiac catheterization laboratory without cardiosurgical backup: initial experiences. Macedonian Journal of medical science, 2013 Nov 2; [http: doi.org/10.3889 /MJMS.1857-5773.2013.0326](http://doi.org/10.3889/MJMS.1857-5773.2013.0326)*

Зборници међународних научних скупова (категорија М30):

1. *V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, R. Vučić, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. The effect of two years statin therapy on atherogenic index in patient with hyperlipidemia. Mediterranean Cardiology meeting. Abstract book. 2011; p 23*
2. *V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, R. Vučić, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. Hypotensia as the bad side effect during neuroleptic treatments. Mediteranean Cardiology meeting. Abstract book. 2011; p 42*
3. *V. Irić Ćupić, G Davidović, V. Zdravković, I. Đokić, R. Vučić, M. Petrović, P. Đurđević, V. Mladenović, J. Vučković, B. Ćupić. The effect of atorvastatin on lipoproteins parameter. Mediteranean Cardiology meeting. Abstract book. 2011; p 42*

4. V. Miloradović, N. Jagić, M. Tasić, M. Srećković, D. Nikolić, I. Simić, V. Zdravković, **R. Vučić**, D. Vulović, N. Tasić. PCI on semiprotected left main stenosis and case of FFR not predicting 2 year outcome. 7th Belgrade summit of interventional cardiologists. *Srce i krvni sudovi* 2011;30 (Suppl A): 170-171.
5. V. Miloradović, N. Jagić, M. Tasić, M. Srećković, D. Nikolić, **R. Vučić**, D. Vulović. Case of repeated stent thrombosis (very late stent thrombosis) shortly after discontinuation of dual antiplatelet therapy. 7th Belgrade summit of interventional cardiologists. *Srce i krvni sudovi* 2011;30 (Suppl A): 179-180.
6. Petrovic M., Cekerevac I., Cupurdija V., Zdravkovic V., **Vucic R.** TNF alpha, IL-1 and IL-6 concentration in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) on non-small cell lung cancer (NSCLC). *ERS.2013*: 617-618.
7. **Vucic R.**, Andrejic O, Zdravkovic V, Petrovic M, Simic I, Iric Cupic V, Vulovic D, Cupurdija V. Prognostic value of heart rate in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Research Supplements*. 2014;103:S9–S46 (p241)

Зборници националних научних скупова (категорија М60):

1. **Vučić R.** Subclinical hyper and hypothyroidism in patients with Morbus Graves treated by 11J. 43 Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, 2002 godine
2. Pavlović M., **Vučić R.**, i Jovanović Đ. Distribution and characteristics off mast cells in normal ant pathologically changed skin. 42 Kongres studenata medicine i stomatologije Jugoslavije, 2001 godine.
3. Jovanović Đ, **Vučić R.** Characteristics of neointimal thickening in aortic coarctation of adult type. 45 Kongres studenata medicine i stomatologije Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem 2004 godine.
4. **Vučić R.**, Jovanović Đ. Study of phenotyp status cells on early stage of atherosclerotic plaque. 45 Kongres studenata medicine i stomatologije Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem; 2004 .
5. **Vučić R.** Miloradović V, Jović M, Petrović Nj, Irić- Čupić V, Miloradović M, Vučković M, Zdravković V, Đokić I, Tasić M. 2007 godina. Lokalizacija infarkta miokarda sa ST

elevacijom kao factor brzine hospitalizacije. Sazeciradova – XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007;28:87.

6. **Vučić R**, Jović M, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Miloradović V, Vučković J, Miloradović M, Zdravković V, Đokić I, Tasić M. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa infarktom sa ST elevacijom hospitalizovanih u Koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. Sazeci radova- XVI kongres kardiologa samedjunarodnim učešćem 2007; 28:89.
7. Jović M, **Vučić R**, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Vučković J, Miloradović V, Đokić I, Tasić M, Zdravković V, Mitrović V. Plućna embolija i tireotoksična kriza. Sazeci radova- XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007; 28:117.
8. Jović M, **Vučić R**, Petrović Nj, Irić-Ćupić V, Vučković J, Vejnović Z, Milojković B, Ignjatović V, Zdravković V, Davidović G. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa infarktom bez ST elevacije hospitalizovanih u Koronarnoj jedinici KC Kragujevac tokom 2006 godine. Sazeci radova- XVI kongres kardiologa sa međunarodnim učešćem 2007; 28:89
9. Đokić I, Miloradović M, Irić-Ćupić V, Jović M, **Vučić R**, Tasić M, Simić I, Petrović Nj, Zdravković V. Lipidni profil kod bolesnika sa koronarnom bolešću verifikovanu selektivnom koronarografijom na intenzivnoj terapiji statinima u KC Kragujevac u periodu oktobar 2005 - avgust 2007 godine, 2007, 28:71
10. Davidović G, Djokić I, Zdravković V, **Vučić R**. Značaj EKG dijagnostike akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata sa blokom leve grane Hissovog snopa u racionalnoj primeni trombolitičke terapije. Prvi nacionalni kongres racionalne primene terapije u medicini. 2008 god.
11. Vulovic D, Tasic M, Jagic N, Zdravkovic V, Simic I, Nikolic D, Sreckovic M, **Vucic R**, Smiljanic Z. Dugorocni efekat perkutanih koronarnih intervencija vodjenih koriscenjem FFR. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 81.
12. Miloradovic V, Tasic M, Nikolic D, Jagic N, Sreckovic M, Vulovic D, Zdrakovic V, **Vucic R**, Simic I, Ignjatovic V, Iric Cupic V, Davidovic G, Djokic Nikolic I. Ehokardiografska procena vitalnog miokarda dobutamin stress ehokardiografijom kod pacijenata sa niskom EF I dijabetes melitusom. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 97.

13. Zdravkovic V, Mladenovic V, Vucic R, Petrovic J, Iric Cupic V, Maric Lj, Davidovic G, Rosic M. Influence of admission plasma glucose level on short term prognosis in patients with STEMI. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 106-107
14. Tasic M, Miloradovic M, Jagic N, Zdravkovic V, Simic I, Nikolic D, Vulovic D, Sreckovic M, **Vucic R**, Tasic MN, Tomasevic S. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Srce I krvni sudovi. Okt 2011, str 107
15. Simic I., Miloradovic V., Zdravkovic V. , Vulovic D., Tasic M., **Vucic R.** Angiografija, dvo i trodimenzionalno softversko modeliranje u korelaciji sa frakcionom rezervom protoka kod granicnih stenoz koronarnih arterija. Sazeci radova- XVIII kongres kardiologa sa medjunarodnim ucescem. Heart and Blood vessels, 2011; 30(2):99-100
16. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. Interventional cardiac three-dimensional reconstruction software and fractional flow reserve. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem, Okt 2013, str 223.
17. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. Diagnostic accuracy of exercise ECG tests in functional assessment of borderline stenosis on coronary arteries. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 281
18. Simic I, Zdravkovic V, Vulovic D, **Vucic R**, Iric Cupic V, Ignjatovic V. The influence of myocardial viability, collaterals and diabetes on hemodynamic significance of intermediate stenosis on collateral donor arteries after myocardial infarction. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 224
19. **Vucic R**, Zdravkovic V, Simic I, Vulovic d, petrovic M, Iric Cupic V, Davidovic G, Andrejic O. Infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta kod pacijenta sa hemoragijskim sindromom. Kongres kardiologa Srbije sa medjunarodnim ucescem. Okt 2013, str 239

Учесће на пројектима

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а: др Рада Вучић

Број уписа: 2006/107

Изјављујем

Да је докторска дисертација под насловом:

Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

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

Потпис аутора

У Крагујевцу, 18.09.2014 год.

др Рада Вучић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора : др Рада Вучић

Број уписа: 2006/107

Студијски програм : Докторске академске студије

Наслов рада: Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

Ментор: проф. др Марина Петровић

Потписани : Рада Вучић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

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

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 18.09.2014 год.

др Рада Вучић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу се моју докторску дисертацију под насловом:

Прогностички значај НТ про БНП у пацијената са акутним инфарктом миокарда без срчане декомпензације

које је моје ауторско дело.

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

Моју Докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство – некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат на обрасцу број 4.)

Потпис аутора

У Крагујевцу, __18.09.2014_ год. _____

др Рада Вучић