



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
KLINIČKA MEDICINA

JUNG VARIJABLA U PREDIKCIJI
JEDNOGODIŠNJEG MORTALITETA I AKUTNE
SRČANE SLABOSTI KOD PACIJENATA
SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: prof. dr sc. med. Robert Jung Kandidat: mr sc. med. Aleksandra Vulin

Sinu Bogdanu,
smislu mog života

ZAHVALNICA

Profesoru dr sc. med. Robertu Jungu hvala na entuzijazmu i pregnuću koje je uložio u ideju koju nosi ovaj rad, na razumevanju, pogledu u budućnost i iskrenoj podršci.

Svom učitelju prof. dr sc. med. Slobodanu Obradoviću, zahvaljujem se na zadivljujućem optimizmu, nesebičnom pružanju znanja i strpljenju koje je trebalo uložiti u izradu rada, od početne ideje do samog kraja.

Profesorki dr sc. med. Gordani Panić se zahvaljujem na podršci kojom je bodrila moje prve korake u kardiologiji, kao i na razumevanju, blagosti i dragocenim savetima u izradi rada.

Zahvaljujem se prof. dr sc. med. Jadranki Dejanović na smernicama i ohrabrenjima koja su me vodila napred.

Zahvaljujem se prof. dr sc. med. Goranu Stankoviću koji je verovao u mene na putu mog usavršavanja.

Veliko hvala dr Slavenki Petković Čurić, dr Davoru Penjaškoviću, dr Vujadinu Trifkoviću, dr Branislavu Bojiću i dr Aleksandru Živkoviću koji su imali volje i strpljenja da i u nemogućem iznađu načina da pomognu u izradi rada.

Kolektivu Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine i Klinike za urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije hvala na pomoći i podršci u realizaciji rada.

Hvala mom suprugu, roditeljima i sestri na ljubavi koja je osmišljavala svaki moj korak.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Aleksandra Vulin
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	prof. dr sc med. Robert Jung, kardiolog
Naslov rada: NR	Jung varijabla u predikciji jednogodišnjeg mortaliteta i akutne srčane slabosti kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom
Jezik publikacije: JP	Srpski
Jezik izvoda: JI	Srpski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2015. godina
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	7 poglavlja / 108 stranica / 28 grafikona / 260 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Infarkt miokarda; Srčana insuficijencija; Mortalitet; Prognoza; Perkutana koronarna intervencija; Srčani ritam; Krvni pritisak; Algoritmi
UDK	616.127-005.8-037
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Pravovremena i pouzdana stratifikacija rizika pacijenata sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda (STEMI) je važna zbog adekvatnog zbrinjavanja ovih bolesnika. Primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI) je dovela do značajnog poboljšanja ishoda pacijenata sa STEMI, a time moguće i do promene prediktivne važnosti različitih faktora rizika. Jung variabla je jednostavan klinički indeks rizika koji se koristi tokom inicijalne prezentacije pacijenata. Pokazana je prediktivna vrednost Jung varijable za hospitalni mortalitet pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom, dok uloga Jung varijable u dugoročnoj prognozi pacijenata lečenih putem pPCI nije razjašnjena.</p> <p>Cilj: Dokazati prediktivni značaj i odrediti najbolju vrednost Jung varijable u predviđanju jednogodišnjeg neželjenog kliničkog ishoda kod pacijenata sa STEMI lečenih pPCI, kao i dokazati njenu validnost na nezavisnoj populaciji.</p> <p>Metode: Sprovedena je prospektivna studija praćenja pacijenata sa STEMI lečenih pPCI tokom godinu dana; primarna studija je sprovedena u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV), a validaciona u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA). Ishodi studije: smrtni ishod, akutna srčana insuficijencija (AHF) i zbirni neželjeni ishod. Jung varijabla je računata prema formuli: $\text{sistolni krvni pritisak} / (\text{srčana frekvencija} \times \text{godine života}) \times 100$. Prediktivna vrednost Jung variable i prethodno etabliranih skorova rizika TIMI, PAMI i Zwolle je evaluirana adekvatnim statističkim metodama.</p> <p>Rezultati: Od 647 pacijenata uključenih u primarnu studiju, umrlo je 70 (10.8%), dok je AHF imalo 42 (6.5%); od 418 pacijenata uključenih u validacionu studiju umrlo je 33 (7.9%), a 52 (12.4%) pacijenta je imalo AHF. U primarnoj studiji Jung variabla je bila prediktor smrtnog ishoda i zbirnog neželjenog ishoda, dok je u validacionoj studiji Jung varijabla bila nezavisni prediktor nastanka AHF ($p < 0.01$). Za mortalitet, Jung variabla ≤ 2.35 je imala sensitivnost</p>

	<p>74.3% i specifičnost 77.3%. U primarnoj studiji, C-statistike i 95% interval poverenja Jung varijable za jednogodišnji mortalitet i zbirni neželjeni ishod su bile dobre (0.784 (0.750-0.815) i 0.764 (0.729-0.796)) i poredive sa TIMI, PAMI i Zwolle skorovima ($p > 0.05$). C-statistika za predikciju AHF i zbirnog neželjenog ishoda u validacionoj studiji je bila dobra (0.732 (0.655-0.809) i 0.721 (0.655-0.788)), ali manja u odnosu na ostale ispitivane skorove ($p < 0.01$).</p> <p>Zaključak: Jung varijabla je nezavisni prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda i zbirnog neželjenog ishoda pacijenata sa STEMI lečenih pPCI u IKVBV i nezavisni prediktor AHF u validacionoj studiji. Jung varijabla, TIMI, PAMI i ZWOLLE skorovi imaju dobar i porediv diskriminatorski kapacitet za sve praćene ishode u primarnoj studiji, dok je u validacionoj studiji Jung varijabla imala dobar diskriminatorski kapacitet za AHF i zbirni neželjeni ishod, ali manji u odnosu na ostale ispitivane skorove.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	15.11.2012. godine
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of NoviSad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral thesis
Author: AU	Aleksandra Vulin
Mentor: MN	Robert Jung, MD, PhD, Professor of Internal medicine
Title: TI	Jung variable as a predictor of one year mortality and acute heart failure in patients with acute coronary syndrome
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous province of Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Authors reprint
Publication place: PP	Medical faculty University of Novi Sad Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	7 chapters / 108 pages / 28 graphs / 260 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal medicine
Subject, Key words SKW	Myocardial Infarction; Heart Failure; Mortality; Prognosis; Percutaneous Coronary Intervention; Heart Rate; Blood Pressure
UC	616.127-005.8-037
Holding data: HD	Library of Medical Faculty University Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Background: Accurate early risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is important in the management of these patients. Primary percutaneous coronary intervention (pPCI) in patients with STEMI has improved the outcome significantly and might have changed the relative contribution of different risk factors. Jung variable is a simple clinical risk index, designed to be used at initial presentation. It is predictive of in-hospital mortality in STEMI patients treated with fibrinolysis, but its long-term predictive power in patients treated with pPCI is not elucidated.</p> <p>Aim: To determine the prognostic accuracy and cut-off value of Jung variable for one-year clinical outcomes in STEMI patients treated with pPCI, and to validate it in independent STEMI patients.</p> <p>Methods: Two prospective studies of consecutive patients treated with pPCI were conducted; primary study in Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina and validation study in Military Medical Academy. One-year clinical outcomes (all-cause mortality, acute heart failure (AHF) and combined end point) were assessed. The Jung variable was calculated using the equation: $\text{systolic blood pressure} / (\text{heart rate} \times \text{age}) \times 100$. The predictive value of Jung variable and previously established scores TIMI, PAMI, and Zwolle were evaluated with adequate statistical analyses.</p> <p>Results: Out of 647 patients 70 (10.8%) died and 42 (6.5%) had AHF in primary, while out of 418 patients 33 (7.9%) died and 52 (12.4%) had AHF in validation study. In primary study Jung variable was independent predictor of mortality and combined end point, while it was independent predictor of AHF in validation study ($p < 0.01$). Jung variable ≤ 2.35 had sensitivity 74.3% and specificity 77.3% for mortality. In a primary study, C-statistic and 95% confidence intervals of Jung variable for one-year mortality and for combined end point were well (0.784 (0.750-0.815) and 0.764 (0.729-0.796), respectively) and comparable to TIMI, PAMI and Zwolle risk score ($p > 0.05$). C-statistic for predicting one-year AHF and combined clinical endpoint in a validation study was well (0.732 (0.655-0.809) and 0.721 (0.655-0.788), respectively), but lower than other risk scores ($p < 0.01$).</p> <p>Conclusion: The Jung variable was independent predictor of one-year mortality and combined end point in primary study STEMI patients treated with pPCI and independent predictor of AHF in validation study. The Jung variable, TIMI, PAMI, and Zwolle risk scores performed well and comparable for all clinical outcomes in primary, while in a validation study Jung variable performed well for AHF and combined end point, but significantly lower than other risk scores.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	15.11.2012.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

UVOD

Akutni koronarni sindrom (AKS) podrazumeva grupu različitih kliničkih stanja koja nastaju kao posledica akutne ishemije i/ili nekroze miokarda, čiji je uzrok najčešće ruptura aterosklerotičnog plaka u koronarnoj ateriji sa pratećom trombozom, inflamacijom, vazokonstrikcijom i mikroembolizacijom (1, 2). AKS može da se ispolji kao nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda bez i sa elevacijom ST segmenta ili kao iznenadna srčana smrt (2). Kao najteži oblik ishemijske bolesti srca, AKS je jedan od najčešćih uzroka urgentnog prijema u bolnicu i iznenadne smrti u razvijenim delovima sveta, a poslednjih nekoliko decenija i u zemljama u razvoju (3, 4).

Poslednjih decenija učinjen je veliki iskorak na polju dijagnostike i lečenja bolesnika sa kardiovaskularnim bolestima, međutim ove bolesti su i dalje vodeći uzrok smrtnosti u Srbiji (5). U strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti (KVB), ishemijska bolest srca (IBS) zauzima 22.6% (5), dok u strukturi umiranja bolesnika od IBS u Srbiji 2011. godine, većina tj. 54.2% bolesnika umire od akutnog koronarnog sindroma (5).

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, prosečno godišnje u svetu od akutnog infarkta miokarda oboli 6 miliona ljudi, pri čemu se letalni ishod javi kod više od 25% slučajeva (6).

Prema podacima National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) od 2009. do 2012. godine u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) ukupna prevalencija koronarne bolesti srca kod bolesnika starosti ≥ 20 godina iznosi 6.2%, a prevalenca infarkta miokarda 2.8%.

U toku poslednje dekade, stopa incidencije hospitalizacija zbog akutnog ST eleviranog infarkta miokarda (STEMI) je u značajnom padu (1999. godine iznosila je 133 na 100000 osoba-godina, dok je 2008. godine ova stopa iznosila 50 na 100000 osoba-godina).

Prema podacima za SAD smatra se da će svakih 40s jedan stanovnik SAD dobiti infarkt miokarda, a oko 15% od onih koji su imali infarkt miokarda će umreti od posledica ove bolesti u toku prve godine.

Epidemiološka, populaciona istraživanja akutnog koronarnog sindroma u Evropi su retka. Jedno od njih je danska kohortna studija sa preko 130000 osoba, uzrasta od 30 do 69 godina, kojom je procenjeno da je stopa incidencije od akutnog koronarnog sindroma iznosila 234 na 100000 (7, 8).

Broj novoobolelih od infarkta miokarda u Srbiji u 2011. god. je iznosio 18050 bolesnika, a u Vojvodini 4986, što čini 27.6% bolesnika od ukupnog broja u Srbiji (5). Stopa incidencije akutnog koronarnog sindroma na 100000 stanovnika u Srbiji 2011. godine iznosi 224.4, dok ista stopa od infarkta miokarda iznosi 179.8 (5). Stopa incidencije akutnog koronarnog sindroma na 100000 stanovnika u Vojvodini 2011. godine iznosi 224.1, dok je stopa incidencije infarkta miokarda viša nego u Srbiji i iznosi 191.0 (5).

U zavisnosti od pola, starosti i kliničkog ishoda, u odnosu na opštu populaciju, bolesnici koji prežive akutnu fazu infarkta miokarda (IM) imaju 1.5 do 15 puta veću šansu da pogoršaju svoju bolest i umru. Ovi bolesnici, oba pola, imaju veoma velik rizik od novog infarkta, iznenadne smrti (4 do 6 puta), angine pectoris, srčane slabosti i moždanog udara. 19% Muškaraca i 26% žena starosti ≥ 45 godina, kao 25% muškaraca i 30% žena starosti ≥ 65 godina će umreti u toku prve godine nakon prvog infarkta miokarda. Takođe, pokazano je da

će tokom prvih 5 godina nakon infarkta miokarda 8% muškaraca i 18% žena starosti 45 do 64 godine, kao i 20% muškaraca i 23% žena starosti ≥ 65 godina dobiti simptome i znake srčane slabosti (9).

Broj umrlih od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2011. godine iznosi 5787, dok je broj umrlih od infarkta miokarda 5560 (5). Broj umrlih od akutnog koronarnog sindroma u Vojvodini 2011. godine iznosi 1548, od čega broj umrlih od infarkta miokarda iznosi 1502 tj. 27% od broja umrlih od infarkta miokarda u Srbiji (5).

Uzrasno specifične stope mortaliteta od infarkta miokarda iznose 51.6 na 100000 stanovnika 2011. godine u Srbiji, odnosno 55.5 na 100000 stanovnika u Vojvodini, dok su stope mortaliteta od nestabilne angine 2.4, odnosno 1.6 (5). U koronarnoj jedinici Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine intrahospitalni mortalitet pacijenata sa infarktom miokarda sa ST-elevacijom 2010. godine iznosio 11%, a kod 5.3% pacijenata infarkt miokarda se komplikovao srčanom slabošću u toku intrahospitalne faze (5). Koronarna bolest, uključujući i ST elevirani infarkt miokarda je najčešće, u 50% do 70% pacijenata uzrok srčane slabosti.

Prema podacima National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) od 1990. do 2006. godine hospitalni mortalitet nakon akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom je u padu sa 11.5% na 8.0% (10). Prema rezultatima velike populacione studije Yeh-a i sar. na 46086 pacijenata koji su objavljeni 2010. godine incidencija infarkta miokarda sa ST elevacijom je u opadanju od 1999. godine (133 slučajeve na 100000 osoba-godina) do 2008. godine (50 slučajeve na 100000 osoba-godina), možda i zbog ogromnih napredaka u primarnoj prevenciji. Kratkoročni mortalitet od infarkta miokarda posebno bez ST elevacije, ali ne i od STEMI, je u značajnom opadanju. Pokazano je da su pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sve stariji, sa više komorbiditeta kao što su arterijska hipertenzija, diabetes mellitus (DM), dislipidemija, hronična srčana slabost, oboljenja perifernih arterija i hronične bolesti pluća (11).

Zabeleženo je da je u 21% u osnovi godišnjeg pada mortaliteta bolesnika nakon STEMI, odgovoran značajan napredak u lečenju ovih bolesnika u akutnoj fazi (10). **Prvu primarnu angioplastiku u lečenju akutnog infarkta miokarda (AIM)** učinili su Hartzler i sar. **1982. godine** (12), a prema preporukama evropskog i američkog udruženja kardiologa primarna perkutana koronarna intervencija (pPCI) kateterom - angioplastika i/ili implantacija stenta danas je metoda izbora u lečenju ovih bolesnika. Ovaj vid revaskularizacije bolesnika sa STEMI spada u klasu I preporuka, sa nivom dokaza A tj. dokaza koji potiču iz više randomizovanih kliničkih studija i meta analiza (13, 14).

Prema preporukama, ovom metodom se u prvih dvanaest sati od početka bola u grudima kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, intervencijom otvara arterija koja je okludirana trombom i spašava značajan deo miokarda od nekroze (13, 14). Za razliku od hemijske, mehanička reperfuziona terapija putem koronarne angioplastike je u vezi sa značajno većom stopom uspeha, naime TIMI 3 protok se postiže u više od 90% pacijenata i javlja se manje reokluzija. Pored toga, pacijenti lečeni mehaničkom reperfuzijom nemaju povišen rizik od intrakranijalnog krvarenja koje ugrožava život, smanjuje se ponovna pojava ishemijske, novog akutnog infarkta, poboljšava se funkcija miokarda leve komore, prevenira nastanak srčane slabosti, te i klinički ishod bolesnika (15). Prema rezultatima meta analize 23 randomizovane studije koje su spovedene na 7437 pacijenata između 1990. i 2003.

godine, primarna perkutana koronarna intervencija je, u poređenju sa fibrinolizom, dovela do smanjenja tridesetodnevno mortaliteta za 30%, kao i smanjenja incidencije renfarkta miokarda, ishemijskog moždanog udara i intrakranijalne hemoragije (16). Pokazano je da se inicijalni benefit primarne perkutane koronarne intervencije u odnosu na fibrinolitičku terapiju se održa na istom nivou i pri dugogodišnjem praćenju (15, 17). Huynh i sar. su 2009. godine objavili meta analizu poređenja pPCI i fibrinolitičke terapije koja osim 23 RCT uključuje i 32 opservacijske studije (17). Opservacione studije obuhvataju mnogo veći broj bolesnika i time su sveobuhvatnije i realnije predstavljaju svakodnevnu praksu. U citiranoj metaanalizi u analiziranim opservacionim studijama je bilo uključeno 180877 bolesnika, a u 23 randomizovana klinička istraživanja ukupno 8140 bolesnika. Važnost uključivanja opservacionih istraživanja u ovu meta analizu je i u činjenici da su randomizovana istraživanja provedena od strane vrhunskih interventnih kardiologa u vrhunskim centrima, u njih se uključuju bolesnici koji su mlađi i imaju manje komorbiditeta nego bolesnici uključeni u registre koji uključuju i podatke za bolesnike kojima je pPCI rađena i od strane operatera i centara s manjim volumenom i potencijalno lošijim ishodima. I u ovoj meta-analizi je pPCI u poređenju s fibrinolitičkom terapijom povezana s kratkoročnim smanjenjem smrtnosti, ponovnog infarkta i moždanog udara i u RCT i u opservacionim studijama. Dugoročno smanjenje ponovnog infarkta i smrtnosti dokazano je samo u RCT, a u opservacionim studijama nije bilo razlike u dugoročnom smanjenju smrtnosti i reinfarkta između pPCI i fibrinolitičke terapije.

Treba istaći da se povećanje učestalosti pPCI, kao metoda lečenja poklapa sa značajnim smanjenjem učestalosti umiranja, kardiogenog šoka i srčane slabosti i više godina nakon infarkta miokarda (15, 17, 18). Tridesetodnevni mortalitet pacijenata sa STEMI lečenih pPCI iznosi između 4 i 8%, jednogodišnji između 4 i 10%, dok je petogodišnji mortalitet od 15 do 20% (19-22).

Prema rezultatima Damman-a i sar. četvorogodišnji kumulativni mortalitet pacijenata sa STEMI lečenih pPCI je iznosio 17.2%, unutar 30 dana umrlo je 8.3% od svih pacijenata (22). Prema rezultatima prethodnih studija kumulativna stopa ukupnog mortaliteta nakon infarkta miokarda je bila 5% nakon 90 dana, 6% tokom prve godine i 14% nakon tri godine (23-25).

Mortalitet hospitalizovanih bolesnika lečenih primarnom PCI kreće se između 0% do 13%, zavisno od kriterijima za uključivanje u ovaj način lečenja u pojedinoj ustanovi (26). Stopa preživljavanja godinu dana nakon otpusta iz bolnice kreće se između 88% i 98%, tri godine nakon otpusta 87% do 90%, a nakon pet godina 78% do 89% (26). Većina nepovoljnih kardijalnih događanja javlja se tokom prve godine nakon intervencije, tako da je mortalitet bolesnika sa AIM lečenih PCI tokom prve godine oko 5%, a sledećih godina oko 1% po godini.

Primena primarne PCI je, međutim, značajno smanjila bolnički mortalitet bolesnika sa kardiogenim šokom, koji je od oko 80% pre primene interventne strategije lečenja smanjen na oko 40% u bolesnika s uspešno primenjenom PCI.

Uprkos napretku u različitim terapijskim modalitetima, jednogodišnja incidencija glavnih neželjenih kardijalnih događaja (kardijalne smrti, reinfarkta i revaskularizacije) pacijenata nakon ST eleviranog infarkta miokarda lečenih PCI sa implantacijom čeličnih stentova je još uvek 8.7% (27).

2015. godine objavljeni su rezultati opservacione retrospektivne analize velikog nacionalnog švedskog registraobjavljenim, Jernberg-a i sar. na 97254 pacijenata sa infarktom miokarda (od kojih je 50% starosti preko 75 godina) lečenih od 2006. do 2011. godine, od kojih je 48.1% pacijenata lečeno invazivno. Kod 18.3% pacijenata je tokom godinu dana praćenja zabeležen reinfarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt. Međutim, pacijenti koji su bili stabilni tokom prve godine nakon IM, su ipak imali veliki dugoročni rizik, naime jedan od pet je doživeo neželjeni kardijalni događaj tokom sledećih 36 meseci. Prema savremenim studijama nezavisni prediktori reinfarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti tokom godinu dana nakon IM su starija životna dob, istorija prethodnih bolesti (diabetes mellitus, prethodni IM, moždani udar, nestabilna angina ili srčana slabost), kao i ukoliko nije urađena revaskularizacija miokarda u akutnoj fazi IM (28).

Uprkos savremenoj invazivnoj strategiji lečenja bolesnika sa STEMI, morbiditet i mortalitet pacijenata nakon STEMI je još uvek visok, posebno u određenim podgrupama pacijenata (29-33). kao što su pacijenti sa mehaničkim komplikacijama (ruptura slobodnog zida leve komore, interventrikularnog septuma ili papilarnog mišića), srčanom slabošću i kardiogenim šokom.

Zahvaljujući povećanom preživljavanju pacijenata sa STEMI lečenih reperfuzionom terapijom, kao i starenju populacije, broj pacijenata sa komorbiditetima, koji su skloniji ishemijskoj srčanoj slabosti se povećava i predstavlja značajan socioekonomski problem. Stoga je važna stratifikacija ovih pacijenata prema riziku, kao i sekundarna prevencija kardiovaskularnog mortaliteta i srčane slabosti tokom lečenja pacijenata sa STEMI.

Prema rezultatima analize Framingham-ske studije Velagaleti-ja i sar. poredeći period od 1970 – 1979. sa periodom 1990.-1999. godine tridesetodnevni dnevni (sa 12.2% na 4.1%) i petogodišnji (sa 41.1 na 17.3%) mortalitet pacijenata opada, dok je incidencija srčane slabosti 30 dana (od 10% do 23.1%) i pet godina (od 27.6% do 31.8%) posle IM u porastu. Međutim, kod pacijenata koji su preživeli mesec dana nakon infarkta miokarda bez srčane slabosti, nije bilo porasta incidencije srčane slabosti. Stoga se porast incidencije srčane slabosti posle IM, najvećim delom odnosi na porast incidencije u toku prvih mesec dana nakon IM (34).

Prema rezultatima retrospektivne studije McAlister i sar. na 13472 pacijenta (starosti 65+/-13 godina) sa infarktom miokarda u periodu između 1994. i 1999. godine smrtnost pacijenata lečenih invazivnom koronarnom revaskularizacijom (2757 PCI, a 521 hirurškom revaskularizacijom miokarda) u odnosu na pacijente lečene medikamentnom terapijom, je tokom 32 meseca praćenja bila manja (5% vs. 17%), kao i incidencija srčane slabosti tokom hospitalizacije (17% vs. 24%), ali i kasnije tokom 32 meseca (4% vs. 7%) praćenja (35).

Stopa intrahospitalne srčane slabosti posle IM prema GRACE i Second National Registry of Myocardial Infarction (NRM-2) iznosi oko 20% (36, 37).

Primarna PCI je postala reperfuziona strategija izbora u lečenju pacijenata sa STEMI, jer u odnosu na fibrinolitičku terapiju u većem stepenu dovodi do ponovnog uspostavljanja epikardnog i tkivnog protoka, a na taj način i smanjenja polja nekroze miokarda i redukuje pojavu mehaničkih komplikacija, te spašava više miokardiocita, a što dovodi do očuvanja funkcije komore. Međutim, akutna insuficijencija leve komore i dalje može da komplikuje tok akutnog infarkta i predstavlja vodeći uzrok hospitalne smrti svih ovih pacijenata, a posebno pacijenata kod kojih je krajnji rezultat PCI suboptimalan tj. infarktna arterija nije

otvorena ili je otvorena, ali tkivna reperfuzija nije postignuta, kao i ukoliko se zakasni sa otvaranjem krvnog suda, jer je već veliki deo miocita podlegao nekrozi (38). Lečenje pacijenata sa STEMI kod kojih se tok komplikuje pojavom akutne srčane insuficijencije ostaje izazov za kardiologe, čak i danas u eri pPCI. Teška disfunkcija leve komore dovodi do akutne srčane insuficijencije, koja se u najtežem obliku manifestuje kao kardiogeni šok. Prema podacima novijih registara 15 do 20% pacijenata sa STEMI imaju akutnu srčanu slabost na prijemu (36, 37, 39). Ovi pacijenti imaju veći rizik od kratkoročnog i dugoročnog morbiditeta i mortaliteta u poređenju sa pacijentima koji nisu imali znake srčane slabosti na prijemu. Treba takođe istaći i činjenicu da pacijenti **čiji se klinički tok komplikuje srčanom slabošću imaju značajno veći rizik od smrti** od pacijenata koji su imali srčanu slabost već na prijemu. Primarna PCI dovodi do smanjenja incidencije nastanka srčane slabosti tokom hospitalizacije na 2%, u poređenju sa drugim terapijskim modalitetima, gde je incidencija ove komplikacije 8% do 10% (39). Pokazano je da se kardiogeni šok javljao kod 6% do 12% pacijenata sa STEMI pre uvođenja primarne PCI, kao i da je klinički tok ovih pacijenata veoma loš sa mortalitetom do 30% do 60% (40). U osnovi najvećeg broja, preko 75% slučajeva kardiogenog šoka, koji komplikuje akutni STEMI je akutna insuficijencija leve komore (41). Studija rađena na osnovu podataka National Registry of Myocardial Infarction registra je pokazala da se u čak oko 70% slučajeva kardiogeni šok javlja samo kasnije u toku hospitalizacije (42). Pokazano je da je sve češće lečenje primarnom PCI u vezi sa smanjenjem intrahospitalnog mortaliteta i boljom hospitalnom prognozom pacijenata sa kardiogenim šokom (30, 42). Međutim, ishod ovih pacijenata je još uvek nezadovoljavajući, te je potrebno njihovo agresivnije lečenje (43).

Prema podacima studija objavljenih do 2006. godine, oko 30%–45% pacijenata nakon IM razvija znake srčane slabosti, oko 25%–60% sistolnu disfunkciju leve komore (procenat se razlikuje u zavisnosti od definicije), a $\geq 50\%$ pacijenata sa sistolnom disfunkcijom leve komore nakon IM će imati srčanu slabost (44). Vreme ispoljavanja srčane slabosti ima uticaja na prognozu ovih pacijenata. Srčana slabost na prijemu je jedan od najjačih prediktora intrahospitalnog mortaliteta. Podaci iz NRMI-2 govore u prilog da srčana slabost na prijemu (odds ratio (OR) 1.68 (95% interval poverenja (IP), 1.62–1.75)), ima veću prediktivnu vrednost u odnosu na klasične prediktore kratkoročnog i dugoročnog lošeg ishoda, kao što su starosno doba (OR, 1.58; 95% IP, 1.55–1.61), diabetes mellitus (OR, 1.21; 95% IP, 1.17–1.26), prethodna srčana slabost (OR, 0.92; 95% IP, 0.88–0.97) i moždani udar (OR, 1.36; 95% IP, 1.29–1.44) (45). Uprkos ovim podacima, kombinovani rezultati iz NRMI-2 NRMI-3 registara pokazuju da oni pacijenti koji dobiju srčanu slabost u daljem toku (a nisu je imali na prijemu) imaju i veći intrahospitalni mortalitet u odnosu na pacijente koji su imali srčanu slabost samo na prijemu (31.5% vs 20.9%; $p < 0.001$; statistički prilagođeni OR, 5.5; 95% IP, 5.4–5.7 za srčanu slabost koja se javlja u kasnijem toku vs 3.1; 95% CI, 3.0–3.2 za srčanu slabost na prijemu) (36). Trideset dana nakon IM, rizik od smrti (relativni rizik (RR) u multivarijantnoj analizi, 1.55; 95% IP, 1.38–1.74) i od smrti ili reinfarkta (RR 2.15; 95% IP, 1.96–2.36) rastu ako se pojave znaci srčane slabosti. Takođe, pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu koja perzistira i tokom hospitalizacije, kao i pacijenti koji dobiju srčanu slabost u toku hospitalizacije imaju lošiji ishod u odnosu na pacijente sa srčanom slabošću na prijemu, koja u daljem toku ne perzistira (46).

Pacijenti koji imaju postinfarktnu srčanu slabost imaju veći mortalitet, ali i morbiditet.

U registru NRMI-2 pacijenti sa STEMI i srčanom slabošću imaju značajno veću intrahospitalnu incidenciju reinfarkta (3.0 vs 2.7%; $p < 0.002$), moždanog udara (2.2 vs 1.4%; $p < 0.001$) i postojeće ventrikularne tahikardije/ventrikularne fibrilacije (11.9 vs 9.0%; $p < 0.001$) u poređenju sa pacijentima bez srčane slabosti (47). 30 do 40% pacijenata u Sjedinjenim Američkim Državama dobije srčanu slabost na prijemu ili u daljem toku.

Prema rezultatima studije Weir-a i sar. srčana slabost ili disfunkcija leve komore na prijemu ili nakon prijema su među najsnažnijim prediktorima intrahospitalne smrti i u vezi je sa značajno većim intrahospitalnim, tridesetodnevnom i dugoročnim mortalitetom i rehospitalizacijama (44).

Srčana slabost je česta komplikacija akutnog infarkta miokarda (incidencija 10 do 40%) i udružena je sa lošom prognozom. Savremeni pristup lečenju pacijenata sa STEMI putem primarne PCI dovodi do smanjenja incidencije srčane slabosti i smrtnosti, dok pacijenti sa srčanom slabošću i dalje imaju lošu kratkoročnu i dugoročnu prognozu. Naime, Hallermann i sar. iznose podatke analize literature od 1978. do 2000. godine prema kojoj pacijenti sa postinfarktnom srčanom slabošću tokom hospitalizacije imaju dva do šest puta veći intrahospitalni mortalitet, kao i čak do pet puta veći jednogodišnji mortalitet u odnosu na pacijente bez srčane slabosti (48). Prediktori pojave srčane slabosti tokom hospitalizacije su starije životno doba, ženski pol, diabetes mellitus i tahikardija na prijemu (44, 48).

Chen i sar. su 2013. godine objavili rezultate populacionog istraživanja na 2789943 pacijenata starosti 78.5 \pm 8 godina sa akutnim infarktom miokarda lečenih od 1998. godine do 2010. godine, gde je pokazano da je incidencija srčane slabosti tokom godinu dana nakon infarkta miokarda u značajnom opadanju od 16.1 na 100 osoba-godina 1998. godine na 14.2 na 100 osoba godina 2010. godine, što predstavlja relativno smanjenje broja hospitalizacija zbog srčane slabosti nakon infarkta miokarda od 1998. godine do 2010. godine za 14.6%. Međutim, stopa mortaliteta pacijenata koji su bili hospitalizovani zbog srčane slabosti nakon infarkta miokarda je i dalje visoka (2010. godine iznosi 45.5%) i u relativnom porastu za čak 5.1% od 2007. do 2010. godine, uprkos savremenom lečenju (49). Poređenja radi, jednogodišnje preživljavanje pacijenata nešto mlađe životne dobi nakon srčane slabosti posle infarkta miokarda je bilo veće i to 72% u Olmsted County (50), a preživljavanje pacijenata sa srčanom insuficijencijom uopšte, iznosilo je 57% za muškarce i 64% za žene u framinghamskoj studiji (51).

Hung i sar su 2013. godine objavili rezultate analize registra 20812 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda od 1996. do 2007. godine u Australiji (33). Pacijenti su bili starosti od 40 do 84 godine, u 17.4% do 43.2% lečeni PCI-om, a praćeni su tokom godinu dana. Tokom godinu dana 21.2% pacijenata je imalo srčanu slabost i to 15.8% na prijemu, a dok je 5.4% razvilo srčanu slabost kasnije tokom godinu dana. Od ukupnog broja pacijenata sa akutnom srčanom slabošću, 75% srčanih slabosti je bilo na prijemu. Kada su u pitanju pacijenti koji su dobili srčanu slabost u periodu tokom narednih godinu dana, kod 84.9% pacijenata srčana slabost je nastala tokom prvih 30 dana, kod 90.8% tokom 90 dana, a kod 95.0% tokom 6 meseci nakon IM. U prethodnim studijama incidencija srčane slabosti koja komplikuje IM je iznosila od 10 do 48% u zavisnosti od tipa studije, kriterijuma za uključenje (pacijenti sa prethodnim IM, prethodnom srčanom slabošću), kao i od vremena praćenja. Incidencija srčane slabosti tokom godinu dana nakon infarkta je opala tokom

opservacionog perioda i to sa 28.1% između 1996. i 1998. godine na 16.5% između 2005 i 2007. godine i to najvećim delom zahvaljujući smanjenju incidencije srčane slabosti na prijemu.

Prediktori pojave srčane slabosti koja komplikuje AIM su bili odmaklo životno doba, ženski pol, diabetes mellitus, atrijska fibrilacija, hronična bubrežna insuficijencija, periferna arterijska i cerebrovaskularna bolest, dok su prediktori srčane slabosti tokom godinu dana nakon IM bili svi pomenuti faktori, osim bubrežne insuficijencije (33).

Pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu su imali gotovo tri puta veću smrtnost u toku 28 dana nakon IM. Tokom opservacionog perioda ukupan mortalitet tokom 28 dana je bio u značajnom padu (11.0% na 4.8%) i to zahvaljujući padu mortaliteta pacijenata bez udružene srčane slabosti i to sa 8.4 na 3.2% ($P < 0.001$); dok je dvadesetosmodnevna smrtnost pacijenata sa srčanom slabošću koja komplikuje IM manje opala i to sa 20.5% na 15.9% ($P < 0.05$). Jednogodišnji mortalitet pacijenata koji su preživeli 28 dana, a imali su srčanu slabost na prijemu je bio 15.3%, u odnosu na pacijente bez srčane slabosti na prijemu čiji mortalitet je iznosio 3.6%; tokom dugogodišnjeg perioda opservacije nije bilo statistički značajne promene mortaliteta obe grupe pacijenata.

Jednogodišnji mortalitet pacijenata koji su preživeli 90 dana, a imali su srčanu slabost tokom 90 dana iznosio je 10.9%, u odnosu na pacijente bez srčane slabosti tokom 90 dana, čiji mortalitet je iznosio 2.2%; tokom perioda dugogodišnje opservacije nije bilo statistički značajne promene jednogodišnjeg mortaliteta pacijenata sa srčanom slabošću tokom 90 dana (gde je zabeležen i mali porast mortaliteta), kao i kod onih bez srčane slabosti tokom prvih 90 dana nakon IM. Pacijenti sa srčanom slabošću koja komplikuje IM na prijemu su imali 2.2 puta veći rizik od smrti tokom prvih 28 dana, kao i tokom godinu dana ukoliko prežive prvih 28 dana. Pacijenti sa srčanom slabošću koju su zadobili tokom 90 dana nakon infarkta miokarda, su imali 2.7 puta veći rizik od smrti tokom narednih godinu dana. Pokazano je da je lečenje primarnom PCI bilo u vezi sa manjim brojem smrtnih ishoda tokom godinu dana nakon IM. Hung i sar. su zaključili da su kratkoročni mortalitet i incidencija srčane slabosti nakon IM u opadanju (33). Međutim, incidencija srčane slabosti je i dalje visoka, a pacijenti sa srčanom slabošću tokom akutne faze IM ili u kasnijem toku imaju veliki kratkoročni i dugoročni mortalitet. Iako je kratkoročni mortalitet od srčane slabosti nakon IM u opadanju, dugoročni mortalitet – između 90 dana i godinu dana – pacijenata sa srčanom slabošću tokom 90 dana nakon IM je u porastu. Stoga je pojava srčane slabosti nakon IM jedan od veoma važnih prediktora mortaliteta. Uprkos smanjenju incidencije srčane slabosti koja komplikuje klinički tok pacijenata sa IM, ona ostaje čest problem sa visokim mortalitetom (33).

Gotovo polovina (27 do 60%) svih pacijenata sa akutnim infarktomiokarda imaju i sistolnu disfunkciju leve komore i jedna četvrtina je sa kliničkim znacima srčane slabosti, a oba ova stanja su udružena sa lošom prognozom (18, 37, 44). Prema podacima Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) registra revaskularizacija miokarda i savremena farmakološka terapija su prepolovili incidenciju srčane slabosti koja komplikuje akutni infarkt miokarda (18). Međutim, ova komplikacija i dalje ostaje klinički izazovna, jer 80% morbiditeta i mortaliteta u akutnoj fazi infarkta se registruje u grupi pacijenata sa srčanom slabošću (47).

Gubitak miocita, nije jedini uzrok akutne kontraktilne disfunkcije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, jer prema GRACE registru 11.2% pacijenata sa nestabilnom

anginom ima srčanu slabost (37). Stoga miokardni stunning/hibernacija, remodelovanje komore, akutna mitralna regurgitacija i ishemijsko oštećenje miokardne relaksacije imaju ulogu u nastanku srčane slabosti u stanjima sa akutnom ishemijom (44).

Prema rezultatima Carillo i sar. ukupan mortalitet 4634 pacijenata sa STEMI komplikovanog akutnom srčanom insuficijencijom tokom 2.5 godine praćenja iznosi 16.2% (52).

Prema podacima iz literature prevalenca LVEF < 40% kod bolesnika sa STEMI određena 4-6 meseci nakon otpusta se procenjuje na 21–30% (53-55). Postinfarktna sistolna disfunkcija leve komore je važan marker loše prognoze, povezana sa veoma dugoročno povišenim rizikom od srčane smrti, reinfarka i rehospitalizacija (44, 56). Čak 50% pacijenata sa ranom postinfarktnom sistolnom disfunkcijom leve komore razvijaju srčanu slabost [38]. Rezultati Świątkiewicz-a i sar. potvrđuju ove opservacije, naime simptomi srčane slabosti, hospitalizacije zbog srčane slabosti i ukupan MACE su tokom 12 meseci bili češći u grupi pacijenata sa EF<40% na otpustu (53).

Prema podacima Truong i sar. nakon gotovo 4.4 godine praćenja pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolizom, akutnu srčanu slabost dobije oko 21% bolesnika (57). Međutim, pokazano je da je pojava novonastale srčane slabosti nakon pPCI ređa i iznosi tokom hospitalizacije 1.3%, nakon mesec dana učestalost raste na 4.6%, nakon jedne godine iznosi 4.8%, a 5.1% nakon dve godine, kada se kod 0.8% pacijenata beleži NYHA klasa III/IV(58, 59). Treba naglasiti da je u obe studije novonastala srčana slabost bila udružena sa značajno većom ukupnom stopom umiranja i glavnih neželjenih ishemijskih događaja (srčane smrti, reinfarkta, tromboze stenta i ponovne revaskularizacije) (58, 59).

Srčana slabost koja komplikuje tok akutnog infarkta miokarda je još šezdesetih godina dvadesetog veka prepoznata kao značajan prediktor povećanog morbiditeta i mortaliteta. Ranije sprovedene deskriptivne studije takođe sugerišu da je nastanak srčane slabosti tokom akutne faze infarkta miokarda bio u vezi sa većom veličinom infarkta miokarda i većom prevalencijom višesudovne koronarne bolesti (60). Zapaženo je da povećana upotreba modaliteta lečenja kojim se pravovremeno uspostavlja anterogradni protok uz noviju farmakološku terapiju dovodi do smanjenja incidencije srčane slabosti koja komplikuje akutni infarkt miokarda (61, 62). Interesantno je da podaci iz studije Worcester Heart Attack Study takođe pokazuju da su pacijenti sa AIM koji se komplikovao srčanom slabošću 1990-ih godina bili stariji, sa više komorbiditeta, kao i da su češće imali infarkt bez ST elevacije u poređenju sa pacijentima koji su lečeni u ranijem periodu (62). Ovi podaci govore u prilog da je srčana slabost nakon infarkta miokarda komplikovan sindrom, na koji utiču karakteristike samog pacijenta, uspeh reperfuzione terapije, kao i adjuvantna farmakološka terapija. Takođe vreme javljanja srčane slabosti kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda može da bude odraz međuodnosa ovih faktora sa različitim implikacijama za prognozu pacijenta. U cilju boljeg razumevanja i efikasnijeg lečenja, potrebna je sistematska evaluacija veličine i kliničkog značaja srčane slabosti koja komplikuje tok akutnog infarkta miokarda u današnjim uslovima.

Pokazano je da je incidencija srčane slabosti, kao i stopa mortaliteta pacijenata sa infarktom miokarda koji se komplikuje srčanom slabošću velika, a čak i veća kod pacijenata kod kojih srčana slabost nastaje u kasnijem hospitalnom toku.

Spencer i sar. su analizirali podatke 606500 pacijenata sa AIM bez ranije istorije srčane slabosti koji su lečeni od 1994. do 2000. godine iz NRMI (36). Angioplastika i hirurška revaskularizacija su učinjene kod oko 40% pacijenata sa AIM bez srčane slabosti. Međutim, kod svega 20% pacijenata sa srčanom slabošću na prijemu učinjena je revaskularizacija miokarda u poređenju sa 36% onih kod kojih je srčana slabost nastala u kasnijem hospitalnom toku. Od njih, 71% nije dobilo srčanu slabost tokom hospitalizacije. Kod ostatka pacijenata, 123 938 (20.4%) pacijenata je imalo srčanu slabost na prijemu, a 52 220 (8.6%) je istu dobilo tokom hospitalizacije. Pacijenti sa srčanom slabošću su bili stariji, češće ženskog pola, sa više komorbiditeta i u manjem procentu su lečeni efektivnom medikamentnom terapijom u poređenju sa pacijentima bez srčane slabosti. Hospitalni mortalitet pacijenata sa akutnim infarktom miokarda koji je komplikovan srčanom slabošću je iznosio 24.0% u poređenju sa mortalitetom pacijenata bez srčane slabosti kod kojih je mortalitet iznosio 6.2%. Pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu su imali manji hospitalni mortalitet, u odnosu na pacijente kod kojih je srčana slabost nastala u kasnijem toku hospitalizacije (20.9% u odnosu na 31.5%). Relativni rizik za hospitalnu smrt je veći kod pacijenata sa srčanom slabošću u kasnijem toku, u odnosu na one sa srčanom slabosti na prijemu (5.5 u odnosu na 3.1), kao i u odnosu na pacijente bez srčane slabosti.

Pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu su bili starijeg životnog doba, češće ženskog pola, sa infarktom miokarda, moždanim udarom, diabetes mellitus-om ili arterijskom hipertenzijom u anamnezi u odnosu na pacijente kod kojih je srčana slabost nastala u kasnijem toku hospitalizacije. Međutim, oni su ređe imali ST elevirani infarkt prednjeg zida ili velike infarkte (36).

Pokazano je da su sistolna i dijastolna disfunkcija važni prognostički faktori nakon akutnog IM (63-65). Prema rezultatima prethodno sprovedenih studija, najlošiji kratkoročni i dugoročni ishod imaju pacijenti sa STEMI koji se komplikuje srčanom slabošću tokom hospitalizacije u poređenju sa pacijentima koji imaju srčanu slabost na prijemu (39). Malo je podataka u vezi sa incidencom i prognostičkim značajem akutne srčane slabosti tokom hospitalizacije kod pacijenata lečenih pPCI (39). Prema rezultatima studije Savića i sar. koja je obuhvatila 1074 konsekutivnih pacijenata sa STEMI lečenih uspešnom pPCI koji nisu imali znake srčane slabosti na prijemu, znaci akutne srčane slabosti su nastali kod 11.1% pacijenata tokom hospitalizacije i to predominantno blagog do umerenog stepena - Killip klase II i III (66). Nezavisni prediktori pojave akutne srčane slabosti su bili infarkt prednjeg zida, nivo kreatin kinaze >2000 U/L i trosudovna koronarna bolest. Stope tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta su bile značajno veće kod pacijenata sa akutnom srčanom slabošću u odnosu na one bez srčane slabosti. Pojava akutne srčane slabosti tokom hospitalizacije je bila nezavisni prediktor tridesetodnevnog mortaliteta (hazard ratio [HR] 10.5) i jednogodišnjeg mortaliteta (66).

Stratifikacija rizika pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda

Osnovni postupak lekara kliničara je utvrđivanje vrste i stepena oboljenja, a na osnovu tih pokazatelja i procena ishoda bolesti. Naime, procena ishoda oboljenja se vrši putem stratifikacije pacijenata prema riziku od neželjenih događaja, uslovljenog težinom stanja pacijenta pri prijemu. Ključni aspekt uspešnog lečenja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom je promptna reakcija, procena rizika i lečenje.

Proces stratifikacije rizika kod pacijenata koji su imali akutni infarkt miokarda ima nekoliko komponenata:

- Ranu intrahospitalnu i kasniju (pred otpust) identifikaciju pacijenata sa povišenim rizikom od rekurentnih ishemijskih događaja i određivanje ejskione frakcije leve komore.
- Identifikacija pacijenata sa povišenim rizikom od aritmijske i nearitmijske smrti; aritmije su, na primer, najčešći uzrok smrti tokom prvih godina nakon IM.
- Identifikacija pacijenata sa visokim rizikom od razvoja drugih komplikacija kao što su srčana slabost i šok.

Lečenje PCI-om dovelo je do značajnog poboljšanja ishoda pacijenata sa STEMI, u poređenju sa fibrinolitičkom terapijom, međutim, određene kategorije pacijenata tj. oni sa visokim rizikom još uvek imaju zabrinjavajuće visok morbiditet i mortalitet (68).

Različite studije su koristile različite kliničke definicije i skorove. Nema slaganja u vezi sa tim kako definisati visoko-rizične pacijente sa STEMI, kao i koji skor najbolje procenjuje rizik pacijenata (67-69).

Na osnovu analiza velikih kliničkih studija i registara, identifikovan je veliki broj pojedinačnih prediktora rizika, kojima se procenjuje kratkoročni i dugoročni ishod pacijenata nakon STEMI, a od kojih su multivarijantnim analizama načinjeni skorovi (70, 71). U izveštajima publikovanim iz registra National Registry of Myocardial Infarction (NRFMI) u kojoj je obuhvaćeno preko 17000 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda značajni faktori rizika su bili starost pacijenta preko sedamdeset godina, prethodni infarkt miokarda, znaci srčane insuficijencije tj. veća Killip klasa na prijemu, posebno kardiogeni šok, infarkt miokarda prednjeg zida, i kombinacija hipotenzije i tahikardije (70). Prema rezultatima Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) studije u kojoj je obuhvaćeno preko 41000 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda značajni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta su bili starost pacijenta preko pedeset pet godina, prethodni infarkt miokarda, telesna masa ispod 80kg, veći infarkt tj. veća Killip klasa na prijemu, posebno kardiogeni šok, infarkt miokarda prednjeg zida, hipotenzija, tahikardija, niža istisna frakcija leve komore, trajanje QRS kompleksa preko 125ms, kao i faktori rizika kao što su pušenje, arterijska hipertenzija, prethodni moždani udar i supraventrikularni i ventrikularni poremećaji srčanog ritma (71).

Prema rezultatima velikog broja studija, najvažniji faktori rizika neželjenih ishoda pacijenata lečenih fibrinolitičkom terapijom su: starosna dob >65 godina; Killip klasa II-IV; krvni pritisak <100 mmHg ili hipotenzija; srčana frekvencija >100/min; povišen nivo serumskog kreatinina, infarkt prednjeg zida i srčani zastoje na prijemu. Pacijenti odmakle životne dobi i veće Killip klase imaju najveći rizik od smrti tokom 30 dana nakon STEMI(72).

Prema vodiču američkog koledža za kardiologiju i američkog udruženja za srce (AmericanCollegeofCardiologyFoundation/AmericanHeartAssociation - ACC/AHA) za lečenje STEMI 2013. godine nezavisni prediktori rane smrti nakon STEMI su starosna dob, Killip klasa, vreme do reperfuzije, srčani zastoje, tahikardija, hipotenzija, infarkt prednjeg

zida, prethodni infarkt, diabetes mellitus, pušački staž, funkcija bubrega i nalaz biomarkera (73).

Pacijenti sa STEMI lečeni primarnom PCI imaju značajno bolji ishod, a sve veća upotreba ovog modaliteta lečenja možda je dovela do promena relativnog doprinosa različitih faktora rizika.

Prema vodiču evropskog udruženja kardiologa za lečenje STEMI iz 2012. godine, klinički indikatori visokog rizika u akutnoj fazi STEMI su odmakla starosna dob, tahikardija, hipotenzija, Killip klasa >I, infarkt prednjeg zida, prethodni infarkt, povišen nivo serumskog kreatinina i prethodna srčana slabost. Maligne aritmije, perzistentni bolovi u grudima i rana pojava angine na minimalni napor, su takođe udruženi sa lošim ishodom (74).

Najvažniji faktori rizika pacijenata lečenih primarnom PCI su starosna dob >65 godina, smanjena ejekciona frakcija leve komore, Killip klasa, manji TIMI stepen protoka i trosudovna koronarna bolest, povišen nivo serumskog kreatinina i anemija.

Životno doba

Svetska zdravstvena organizacija smatra 60 godina života za granicu starosti, dok većina američkih klasifikacija uzima 65 godina kao granicu starosti. Klinički lekari obično dele starije pacijente u dve grupe one od 65 do 80 godina i starije od 80 godina. Procenjuje se da će procenat ljudi starijih od 65 godina i više u Sjedinjenim Američkim Državama porasti na gotovo 20% do 2030 godine, a do 2050 godine će se duplirati u odnosu na 2014. godinu (9). Očekuje se da proporcija osamdesetogodišnjaka u opštoj populaciji poraste oko tri puta do 2050. godine. Kardiovaskularna oboljenja su najčešća dijagnoza u starijoj životnoj dobi i vodeći uzrok smrti i kod žena i kod muškaraca starijih od 65 godina (9). Prevalenca i ozbiljnost koronarne bolesti raste sa godinama i kod muškaraca i kod žena. Na autopsijskom materijalu pokazalo se da više od polovine ljudi starijih od 60 godina ima signifikantnu koronarnu bolest sa povećanjem prevalencije trosudovne koronarne bolesti i zahvaćenosti glavnog stabla leve koronarne arterije.

Poboljšanjem zdravstvene nege porasla je očekivana životna dob osoba starije životne dobi, te osamdesetogodišnjaci čine sve veći broj pacijenata sa STEMI. Prevalenca osamdesetogodišnjaka sa STEMI se sada procenjuje na 8.1 do čak 11.6% (75). Odmakla životna dob predstavlja nezavisni faktor rizika za kratkoročni morbiditet (moždani udar, srčana slabost i šok) i mortalitet pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI. U studiji APEX-AMI devedesetodnevni dnevni mortalitet je bio 13.1% kod osoba starosti > 75 godina i 2.3% kod osoba starosti <65 godina. U ovoj studiji starosna doba je bio najjači prediktor mortaliteta (HR 2.07 raste za svakih 10 godina (95%IP:1.84-2.33) (76).

Uprkos ovim činjenicama malo je podataka o sigurnosti i ishodu nakon primarne PCI osoba starije životne dobi sa STEMI, posebno onih sa komorbiditetima, jer često ovi pacijenti nisu uključeni u dovoljnom broju u randomizovane kliničke studije.

Samo tri randomizovane kontrolisane kliničke studije su ispitivale uticaj primarne PCI u odnosu na fibrinolizu kod osoba starije životne dobi. Zajednička analiza ove tri studije je pokazala prednost primarne PCI u odnosu na fibrinolizu u pogledu smanjivanja mortaliteta, reinfarkta i šloga tokom 30 dana (OR 0.64; 95% IP 0.45–0.91) (77). Zanimljivo je da je apsolutno smanjenje smrtnosti je bilo veće ukoliko je populacija lečena PCI-om bila starija

npr. 1% kod bolesnika mlađih od 65 godina, do čak 6.9% kod bolesnika starijih od 85 godina, u odnosu na fibrinolitičku terapiju.

Mnoge retrospektivne studije koje su poredile konzervativno lečenje u odnosu na primarnu PCI za STEMI kod osoba u osmoj deceniji života, su pokazale da uspešna primarna PCI dovodi do smanjenja kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta kod pacijenata starijih od 75 godina (78).

PremarezultatimaprospektivnestudijeWenaweserisar.Sprovedeneizmeđu 1995. i 2003. godine, aobjavljene 2007. godine, kliničkiishodosobapreko 75 godinaSTEMIprimarnomPCIjebioporedivsaosobamasrednje životnedobi, bezvećegbrojaperiproceduralnihkomplikacijanakon 6 mesecipraćenja. Međutim, stepenuspešnostiPCIjeznatnomanji (79).

Analizomsekularnihtrendovaulečenjuiprognosti 1393 pacijentasaSTEMIstarosti ≥ 75 godina, u period od 1998. do 2008. godine, Viana-Tejedorisar. supokazalidapostoji značajan porastzastupljenosti lečenjaovihpacijenataputemreperfuzioneterapije, posebnoprimaryPCI, adaje

primarnaPCIBILAVEZISAZNAČAJNIMPOLJŠANJEMKRATKOROČNEIDUGOROČNEJEDNOGODIŠNJEIPETOGODIŠNJEPROGNOZE, KARDIOGENOG ŠOKA, MEHANIČIKHKOMPLIKACIJAIMRNIHISHODA(80).

PremarezultatimaAlkushail-aisar. objavljenim 2014. godine,lečenjepriprimarnomPCIpacijenatasaSTEMIstarostipreko 80 godinadovodidosmanjenjamortaliteta, upoređenjusakonzervativnimlečenjmantitrombocitnomiantikoagulantnomterapijom.

JednogodišnjepreživljavanjebolensnikalečenihprimarnomPCI, kojisuimaliimanjekomorbiditytaje bilo 81.2%, a 34.6% kodpacijenatalečenihmedikamentno(81).

U studiji Pagé i sar. je pokazano da je od 1997. do 2007. godine lečenje veoma starih osoba primarnom PCI nakon deset godina učestalije i to od 2.2 do 24.9%, kao i upotreba savremenih antitrombocitnih lekova i statina. Jednogodišnji mortalitet je smanjen tokom vremena (46.5% za period od 1996. do 1999. godineu odnosu na 40.9% za period od 2003. do 2006. godine), dok je prevalence komorbidityteta bila veća u kasnijem periodu (82).

Međutim, neke novije studije koje su evaluirale vremenske trendove i ishod osamdesetogodišnjaka unazad desetak godina, ukazuju da primarna PCI čak i sa lekom obloženim stentovima, ne poboljšava značajno kratkoročni i jednogodišnji mortalitet u ovoj visoko rizičnoj populaciji, koji se kreće oko 23 do 28% (83, 84). Međutim, pokazano je da lečenje primarnom PCI starih osoba sa STEMI i znacima kardiogenog šoka značajno smanjuje mortalitet i to sa 81 na 48% (85).

U cilju istraživanja vremenskih trendova i jednogodišnje prognoze pacijenata sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI-om analiziran je švedski registar (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry - SCAAR) 4876 bolesnika starosti od 70 do 79, kao i onih sa 80 i više godina, uključenih od 2001. god 2010. godine (86). Velders i sar. su pokazali da je tokom 10 godina porasla prosečna starost pacijenata, prisustvo komorbidityteta i korišćenje antitrombotične terapije. Uspeh procedure PCI je ostao konstantan. Jednogodišnji mortalitet nakon infarkta miokarda je smanjen samo nakon deset godina tj. kod najkasnije uključenih, u odnosu na najranije uključene pacijente, dok je rizik od reinfarkta, srčane slabosti, moždanog udara i krvarenja ostao sličan tokom deset godina. Prognoza pacijenata

starijih od 80 godina lečenih primarnom PCI za STEMI se nije bitnije menjala tokom praćenog desetogodišnjeg perioda, uprkos promena karakteristika pacijenata i lečenja. Međutim, pokazano je da veće životno doba povećava kratkoročni rizik posle PCI, dok su bolesnici koji su preživeli akutnu fazu imali malo bolju dugoročnu prognozu, u odnosu na opštu populaciju. Ova činjenica ide u prilog dobrobiti invazivnog lečenja ovih visoko-rizičnih pacijenata. Ipak dugoročno, sa godinama raste i rizik od neželjenih događaja, što naglašava važnost stratifikacije rizika kod starih osoba sa STEMI (86).

Lazzeri i sar. su analizirali trend mortaliteta 404 neselektirana pacijenta sa STEMI lečenih primarnom PCI, starosti ≥ 75 godina, u periodu od 2004. do 2010. godine. U poređenju sa periodom do 2006. godine, pokazan je trend povećanja broja osoba starosti ≥ 75 godina u periodu od 2007. do 2010. godine (30.65 vs 33.4%), beleži se veći broj bolesnika sa diabetes mellitus-om, onih sa pogoršanjem bubrežne funkcije i drugim komorbiditetima, dok je broj krvarenja smanjen. Uprkos većem broju starijih pacijenata tokom šestogodišnjeg praćenja nije bilo razlike u trajanju hospitalizacije, kao ni u hospitalnom i jednogodišnjem mortalitetu između ova dva perioda, moguće i zbog značajne redukcije neželjenih krvarenja (87).

Pokazno je da **osobe starije životne dobi imaju** veće dugoročne koristi od primarne PCI i agresivne sekundarne prevencije, a **primarna PCI danas predstavlja metod izbora za lečenje osamdesetogodišnjaka sa STEMI**. Broj osoba sa STEMI koje je potrebno lečiti primarnom PCI da bi se sprečila smrt jednog pacijenta kada se posmatraju pacijenti srednje i mlađe životne dobi iznosi >500 , dok za osobe starije životne dobi 17 (76).

Treba istaći da za visoko rizične bolesnike starije životne dobi nema randomizovanih kliničkih studija prema kojima bi se odredilo njihovo lečenje, nego se odluke o lečenju donose na osnovu analiza podgrupa kliničkih studija sa primarnom PCI (88). Stoga i dalje ostaje kontroverza kako lečiti osamdesetogodišnjaka sa STEMI, u svetlu velikog broja komplikacija sa jedne strane i malog broja studija koje su pokazale benefit ovog vida lečenja, sa druge strane. Potrebno je još randomizovanih kliničkih studija da bi se odredila optimalna strategija lečenja osoba odmakle životne dobi.

Prema podacima iz literature pokazano je da i parametri koji se jednostavno određuju na prijemu, kao što su nizak krvni pritisak (<120 mm Hg), povećana srčana frekvencija (≥ 90 /min) i veća starost pacijenta, imaju prediktivnu vrednost za mortalitet bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, ali i drugih bolesnika (89-91).

Studije sprovedene u drugoj polovini dvadesetog veka pokazale su da su starosna dob, srčana frekvencija i sistolni krvni pritisak najjači od svih nezavisnih kliničkih prediktora neželjenog ishoda pacijenata nakon STEMI i to starosna dob i srčana frekvencija imaju direktnu, sistolni krvni pritisak inverznu povezanost sa rizikom od smrti (89).

Hipotenzija

Hipotenzija (sistolni pritisak <90 mmHg) ili šokno stanje koje se definiše kao prolongirana hipotenzija sa narušenom tkivnom perfuzijom uprkos adekvatnom pritisku punjenja leve komore, su povezani sa lošom prognozom. To se naročito odnosi na pacijente sa anteriornim IM kod kojih je hipotenzija rezultat malog udarnog volumena zbog velikog

oštećenja miokarda, značajno snižene ejskzione frakcije leve komore (LVEF) ili komplikacija kao što je ruptura septuma, papilarnog mišića ili slobodnog zida leve komore i tamponada srca. Poređenja radi, hipotenzija kod inferiornog IM može biti rezultat smanjenog punjena leve komore zbog pridruženog infarkta desne komore, ruptore septuma ili češće papilarnog mišića, brze apsolutne aritmije. Takođe može biti rezultat aktivnosti vagusnog nerva, takozvani Bezold- Džarišov reflex. Ovo je obično prolazni fenomen, koji se obično uklanja atropinom, a prognoza kod ovih pacijenata je obično dobra.

Srčana frekvencija

Srčana frekvencija je fundamentalan vitalni parametar i najjednostavnije dijagnostičko sredstvo, u medicini. Još su 1987. godine objavljeni rezultati framinghamske studije gde je pokazano da je povećana srčana frekvencija u miru povezana sa većim ukupnim, kardiovaskularnm i koronarnim mortalitetom opšte populacije, kao i nakon neželjenih kardijalnih događaja (92). Takođe, veliki broj epidemioloških i kliničkih studija govore u prilog da je srčana frekvencija u miru, prediktor kardiovaskularne i ukupne smrtnosti u opštoj populaciji od detinjstva i srednjeg životnog doba, čak i nakon više od dvadeset godina praćenja i nezavisno od drugih faktora rizika (93-98). Takođe, veliki broj epidemioloških i kliničkih studija govore u prilog da je srčana frekvencija u miru, prediktor kardiovaskularne i ukupne smrtnosti i kod bolesnika sa koronarnom bolešću, moždanim udarom i arterijskom hipertenzijom (99).

Međutim, rezultati studija koje su evaluirale povezanost između srčane frekvencije u miru i kardiovaskularnih bolesti nisu konzistentni. Prema nekim starijim studijama povećana srčana frekvencija u miru je bila nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti svih uzroka, infarkt miokarda, i moždani udar, čak i nakon statističkog isključivanja većine glavnih kardiovaskularnih faktora rizika (100, 101). Druge studije, međutim, nisu našle signifikantnu povezanost između povećane srčane frekvencije u miru i rizika od kardiovaskularnih bolesti svih uzroka, infarkta miokarda i moždanog udara (99). Prema rezultatima prospektivne longitudinalne kohortne Kailuan studije objavljenim 2014. godine, gde je analizirano 92562 osoba opšte populacije (18–98 godina starosti), povećana srčana frekvencija u miru je bila nezavisni prediktor povećanog rizika za infarkt miokarda i ukupne smrtnosti, ali ne i za kardiovaskularne bolesti svih uzroka i moždani udar tokom četiri godine praćenja (99).

Prema rezultatima Wang-a i sar. na 31507 osoba opšte populacije u okviru Kailuan studije (prosečne starosti 46.3 ± 11.5 godina) povećana srčana frekvencija u miru značajno povećava rizik od novonastale arterijske hipertenzije tokom četiti godine, nezavisno od nivoa krvnog pritiska, dislipidemije i prisustva diabetes mellitus-a (102).

Zanimljivo je da je povećanje kardiovaskularnog rizika koje se beleži kada se povećava srčana frekvencija, slično kao povećanje rizika koje nastaje pri porastu krvnog pritiska. Pokazano je da povećanje srčane frekvencije za 10 otkucaja/min udruženo sa povećanjem rizika od srčane smrti za najmanje 20%, ovo povećanje rizika je poredivo sa povećanjem rizika koje se dešava sa porastom sistolnog krvnog pritiska za 10mmHg.

Srčana frekvencija je i u vezi sa kardiovaskularnim faktorima rizika, kao što su intolerancija glukoze, gojaznost i diabetes mellitus.

Pokazano je da je srčana frekvencija je prediktor mortaliteta i kod pacijenata kardiovaskularnim komorbiditetima, bubrežnom slabošću, plućnom hipertenzijom, kao i pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (103).

Van Kruijsdijk i sar. su pokazali da je kod 6007 pacijenata sa manifestnim vaskularnim bolestima povećana srčana frekvencija u miru bila nakon šest godina praćenja u vezi sa većim rizikom od preranog umiranja od svih uzroka, ne samo kardijalnih. (104)

Povećana srčana frekvencija u miru multiplikuje rizik i utiče na sve stadijume kontinuuma kardiovaskularnih bolesti, od faktora rizika do neželjenih kardiovaskularnih događaja i srčane slabosti. Kod pacijenata sa srčanom slabošću povećanje srčane frekvencije u miru za 5 otkucaja/min, je bila direktno povezana sa povećanim rizikom od kardiovaskularne smrti i broja hospitalizacija zbog srčane slabosti za 16% (105).

U okviru Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) studije pokazano je da je povećana srčana frekvencija u miru bila povezana sa povećanim rizikom od nastanka srčane slabosti kod 5000 osoba opšte populacije bez kardiovaskularnih oboljenja (starosti 45 do 84 godine) koji su praćeni tokom sedam godina. Veća srčana frekvencija u miru je bila povezana sa nastankom regionalne i globalne disfunkcije leve komore nezavisno od subkliničke ateroskleroze, diabetes mellitus-a, arterijske hipertenzije i koronarne bolesti srca. Svako povećanje srčane frekvencije u miru za 1 otkucaj-min, je bilo u vezi sa porastom rizika od novonastale srčane slabosti za 4% (106).

Savremene studije pokazuju da je srčana frekvencija faktor rizika kod bolesnika sa srčanom slabošću, na koji može terapijski da se deluje (105). Srčana frekvencija u miru i udarni volumen leve komore su tesno regulisani, da bi se obezbedio adekvatan minutni volumen. Tokom ranih faza disfunkcije leve komore i progresije prema srčanoj slabosti i veoma malo smanjenje funkcije leve komore bi moglo da bude praćeno kompenzatornim povećanjem srčane frekvencije u miru, čak i pre nego što povećana srčana frekvencija u miru postane marker povećane neuroendokrine aktivacije.

Rezultati nekoliko epidemioloških studija govore u prilog da postoji povezanost srčane frekvencije i disfunkcije leve komore ili srčane insuficijencije kod pacijenata sa koronarnom bolešću. Takođe, rezultati dve novije studije Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT) i morbidity mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) koje su ispitivale uticaj ivabradina na ishod pacijenata sa ishemijskom disfunkcijom leve komore, su pokazali korisne efekte same redukcije srčane frekvencije na strukturu i funkciju leve komore (105, 107). U obe studije je pokazano da postoji povezanost niže srčane frekvencije sa manjom end-sistolnim volumenom leve komore u grupi pacijenata lečenih ivabradinom, u odnosu na placebo grupu.

Kod pacijenata sa srčanom slabošću (NYHA II do IV) bilo kog uzroka, ejectionom frakcijom leve komore <35%, srčanom frekvencijom >70 otkucaja/min i prethodnom hospitalizacijom zbog srčane slabosti, lečenje Ivabradinom je dovelo do značajnog smanjenja mortaliteta od srčane slabosti i broja hospitalizacija zbog srčane slabosti (105). Nakon ove studije Ivabradin se našao u preporukama evropskog udruženja kardiologa za lečenje pacijenata sa srčanom slabošću koji odgovaraju pacijentima SHIFT studije kao druga linija terapije.

Tokom akutne faze akutnog infarkta miokarda dolazi do disbalansa autonomne nervne aktivnosti, pojačanja tonusa simpatikusa uz inaktivaciju parasimpatikusa (108). Postinfarktni pojačan tonus simpatikusa dovodi do povećanja ekstraćelijske koncentracije noradrenalina u srcu, što povećava rizik od malignih aritmija i smrti (109).

Pokazano je da je srčana frekvencija na prijemu, ali i tokom hospitalizacije, prediktor kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (110).

Prema rezultatima Jabre i sar. srčana frekvencija 1571 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih od 1983. do 2007. godine u Minesoti, Sjedinjene Američke Države, na prijemu, kao i tokom prve godine nakon infarkta miokarda je značajan prediktor ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta tokom sedam godina praćenja (111). Pacijenti sa srčanom frekvencijom preko 90/min na prijemu, su imali za 62% veći dugoročni rizik od umiranja i kardiovaskularne smrti u odnosu na pacijente sa srčanom frekvencijom ispod 60/min i nakon statističkog isključivanja uticaja kliničkih varijabli i upotrebe beta blokatora. Međutim, pacijenti sa srčanom frekvencijom preko 90/min tokom prve godine nakon IM imali su čak dva puta veći dugoročni rizik od ukupne smrti i kardiovaskularne smrti u odnosu na pacijente sa srčanom frekvencijom ispod 60/min i nakon statističkog isključivanja uticaja kliničkih varijabli i upotrebe beta blokatora, što je omogućilo da se evaluiira nezavisan uticaj srčane frekvencije u miru na ishod. S obzirom da nije zabeležena interakcija između upotrebe beta blokatora i srčane frekvencije, bolja prognoza pacijenata sa manjom srčanom frekvencijom ne bi mogla da se objasni samo protektivnom ulogom beta blokatora, jer se povezanost srčane frekvencije i mortaliteta nije menjala upotrebom beta blokatora.

Tokom inicijalne faze infarkta miokarda sinusna tahikardija može biti posledica bolova u grudima i/ili stresa i prestaje kada adrenergički podsticaji prestanu. Stoga srčana frekvencija na prijemu u velikoj meri zavisi od simpatičke aktivnosti i ovaj indikator rizika se i dalje ispituje u kliničkoj praksi, najverovatnije zbog okolnosti pod kojima se meri.

Međutim, srčana frekvencija u miru je centralna za adekvatan minutni volumen, te sinusna tahikardija može takođe da bude fiziološki odgovor na značajno smanjen udarni volumen, koji nastaje kao posledica ekstenzivne nekroze miokarda ili manjeg stepena nekroze kod pacijenata sa prethodnom disfunkcijom miokarda.

Takođe, neki pacijenti imaju i u daljem toku sinusnu tahikardiju, po prestanku bolova i bez klinički evidentne hemodinamske nestabilnosti. Rezultati ranijih studija govore u prilog da upravo pacijenti sa sinusnom tahikardijom imaju povećan rizik od urgentnih komplikacija akutnog infarkta miokarda, kao i lošu dugoročnu prognozu (112).

Smatra se da će čak četvrtina pacijenata sa sinusnom tahikardijom razviti neku od komplikacija koja će zahtevati urgentnu intervenciju. Rezultati studije Severance i sar, objavljene 1982. godine govore u prilog da je perzistentna sinusna tahikardija bila najčešća komplikacija koja je bila udružena sa najvećom incidencijom sledstvenih urgentnih komplikacija tokom 30 dana i dugoročno nakon IM, čak i bez kliničkih znakova disfunkcije miokarda ili perzistentne ishemijske (113). Stoga, sinusna tahikardija se može smatrati samo markerom velikih infarkta miokarda, međutim, sama tahikardija dovodi do širenja područja ishemijskog oštećenja putem povećanja miokardne potrošnje kiseonika.

Prema rezultatima Crimm-a i sar. kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih u eri pre primarne PCI, nalaz izolovane sinusne tahikardije bez drugih loših prognostičkih parametara od prvog do trećeg dana nakon prijema, predstavlja nezavisni

prediktor sledstvenih urgentnih komplikacija ($p=0.0009$) i hospitalnog i šestogodišnjeg mortaliteta ($p=0.05$) ovih pacijenata. Pacijenti sa izolovanom sinusnom tahikardijom su imali značajno veći maksimalni nivo kreatin kinaze ($p=0.0007$), veći broj infarkta prednjeg zida i infarkta koji zahvataju više zidova ($p<0.001$), veću incidenciju periinfarktne perikarditisa ($p=0.007$) i veću incidenciju ponavljanih bolova u grudima ($p=0.03$) (112).

Atrijalna fibrilacija (AF) se sreće kod 2% do 22% pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i obično nije dovoljno shvaćena kao veoma značajan događaj u periinfarktnom periodu, za razliku od srčane slabosti ili ventrikularnih tahiaritmija (115). Međutim, AF u kontekstu akutnog koronarnog sindroma korelira sa povećanim mortalitetom.

Post hoc analiza podgrupe pacijenata uključenih u OMEGA studiju je pokazala da je velika srčana frekvencija ≥ 95 otkucaja/min na prijemu pacijenata sa AF i akutnim infarktom miokarda u vezi sa gotovo pet puta povećanim rizikom od smrti, čak i nakon statističkog prilagođavanja za starost >70 godina, ženski pol, Killip klasu $\geq II$, diabetes mellitus, arterijsku hipertenziju, bubrežnu insuficijenciju, perifernu arterijsku bolest, prethodni moždani udar, infarkt miokarda prednjeg zida, perkutanu koronarnu intervenciju i farmakološku terapiju (beta blokatore, ACE inhibitore, blokatore ATII receptora) pacijenata studije (OR 4.69, 95% IP 1.47 do 15.01, $p<0.01$) (114). Ženski pol je bio značajan prediktor velike srčane frekvencije, dok su odmakla starost i diabetes mellitus bili prediktori niže srčane frekvencije (114).

Patofiziološka razmatranja i klinički podaci potvrđuju da povećana srčana frekvencija u miru nije samo marker drugih kardiovaskularnih faktora rizika, već pravi faktor rizika lošeg ishoda pacijenata sa infarktom miokarda (116). Zaista, srčana frekvencija može teoretski da doprinese povećanju mortaliteta jer ona predstavlja ključnu odrednicu miokardne potrošnje kiseonika, skraćuje trajanje diastole, te i punjenja koronarnih arterija a dovodi i do vazokonstrikcije obolelih koronarnih arterija (117). Sve ovo smanjuje perfuziju miokarda favorizujući ishemijsku, te povećavajući veličinu infarkta. Poslednjih godina je u fokusu i arterijski stres uzrokovan srčanom frekvencijom, kao potencijalni mehanizam kojim se može objasniti povezanost povećane srčane frekvencije u miru i progresije ateroskleroze u koronarnim arterijama i na stabilnost plakova (118). Eksperimentalne studije govore u prilog da srčana frekvencija nije samo značajna u nastanku ishemijske, nego ima uticaja i na to da li će ishemijske epizode dovesti do ozbiljnih aritmijskih neželjenih događaja (119).

Prema rezultatima Antoni-a i sar. srčana frekvencija na otpustu ≥ 70 otkucaja/min je bila prediktor hospitalizacija zbog srčane slabosti pacijenata posle STEMI (120). Uticaj srčane frekvencije na nastanak remodelovanja leve komore nakon STEMI je mogući patofiziološki mehanizam nastanka srčane slabosti. Jedan od dokaza koji idu u prilog ove tvrdnje su i rezultati prethodnih studija sa β -blokatorima nakon STEMI, koji potvrđuju njihov povoljan efekat na remodelovanje leve komore (121).

Iako postoje mnogobrojni dokazi korisnog efekta beta blokatora kod bolesnika nakon infarkta miokarda iz prošlosti, malo je savremenih dokaza njihovog benefita kada su u pitanju najvažniji klinički ishodi kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću bez disfunkcije leve komore. Naprotiv, rezultati opservacione studije objavljene 2012. godine na 21860 pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću sa ili bez ranijeg IM, kao i onih samo sa faktorima rizika za koronarnu bolest lečenih savremenom terapijom, govore suprotno tj.

upotreba beta blokatora nije bila u vezi sa manjim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih događaja (122).

Lečenje pacijenata sa akutnim infarktom miokarda beta blokatorima je prema preporukama sa klasom I preporuka (73). Međutim, poslednjih godina, ova preporuka je dovedena u pitanje. Prema rezultatima meta analize 60 randomizovanih studija na 102003 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, beta blokatori smanjuju ukupni mortalitet u studijama koje su sprovedene u pre-reperfuzionoj eri, za razliku od studija koje su sprovedene u eri reperfuzione terapije (121). U studijama u pre-reperfuzionoj eri beta-blokatori smanjuju kardiovaskularni i ukupni mortalitet, incidenciju infarkta miokarda i angine. U studijama sprovedenim u reperfuzionoj eri (u samo tri studije pacijenti su lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom) nije zabeležena redukcija mortaliteta, dok je smanjena incidencija infarkta miokarda (number needed to treat to benefit [NNTB] = 209) i angine (NNTB = 26) i to samo u toku prvih 30 dana nakon infarkta miokarda, ali na račun povećanja incidencije kardiogenog šoka (NNTB = 90) i srčane insuficijencije (number needed to treat to harm [NNTB] = 79). Ova razlika može da bude objašnjena samom reperfuzionom, kao i ostalom savremenom terapijom u lečenju pacijenata sa akutnim infarktom. U pre-reperfuzionoj eri dolazi do većeg stvaranja ožiljka, koji je supstrat za ozbiljne ventrikularne aritmije. Ove aritmije su uzrok iznenadne srčane smrti, koja je bila najčešći uzrok smrti pacijenata nakon IM u prereperfuzionoj eri. Međutim, primena reperfuzione terapije smanjuje stvaranje miokardnog ožiljka, dok moderna terapija i kardioveter defibrilatori smanjuju rizik od aritmijske smrti (121).

Rezultati savremene Morbidity-Mortality Evaluation of the If-Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction (BEAUTIFUL) studije govore u prilog da je srčana frekvencija >70 otkucaja/min kod pacijenata sa stabilnom koronarnom bolešću i disfunkcijom leve komore (EF $<40\%$) povezana sa većim kardiovaskularnim mortalitetom, češćim hospitalizacijama zbog infarkta miokarda i potrebom za revaskularizacijom miokarda, u poređenju sa pacijentima čiji je puls iznosio <70 otkucaja/min nakon tri godine praćenja (107). U BEAUTIFUL studiji, lečenje Ivabradinom, selektivnim inhibitorom SA čvora, nije dovelo do značajnijeg smanjenja broja neželjenih ishoda - kardiovaskularnih smrti i hospitalizacija zbog infarkta miokarda i srčane slabosti. Međutim, u podgrupi 5400 pacijenata sa pulsom >70 otkucaja/min lečenih ivabradinom zabeleženo je značajno smanjenje broja prijema zbog koronarne bolesti i to potrebe za revaskularizacijom miokarda i broja prijema zbog infarkta miokarda (123).

U eri pre primene beta-blokatora, srčana frekvencija pacijenata sa akutnim infarktom miokarda tokom hospitalizacije, kao i na otpustu je bila povezana sa povećanom smrtnošću.

Meta analiza Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 i 3 studije na 20000 pacijenata je pokazala da intrahospitalni mortalitet pacijenata nakon infarkta miokarda značajno raste od 3.3% do 10.1% kod pacijenata sa srčanom frekvencijom <60 otkucaja/minuti u poređenju sa pacijentima sa srčanom frekvencijom >100 otkucaja/minuti, uključujući i one bez srčane slabosti (124). Međutim, smanjenje pulsa primenom beta-blokatora nije pokazalo konzistentan i jasan benefit kod stabilnih pacijenata nakon IM, pacijenata sa koronarnom bolešću, kao i onih koji imaju samo faktore rizika za koronarnu bolest (122). Ipak, pacijenti sa velikim rizikom, sa nestabilnim plakovima, bi mogli da imaju koristi, jer rupturu plaka delom zavisi i od srčane frekvencije.

Nakon moždanog udara, infarkta miokarda ili kod pacijenata sa dokazanim vaskularnim oboljenjem srčana frekvencija je direktno povezana sa kardiovaskularnom smrću, moždanim udarom i hospitalizacijama zbog srčane slabosti; međutim, nakon svih statističkih prilagođavanja, povezanost sa infarktom miokarda nije više značajna (101, 125). Ovi podaci govore u prilog da je povezanost srčane frekvencije sa ishodom može da se razlikuje kod pacijenata sa različitim kardiovaskularnim rizikom i različitim prethodnim bolestima. Da bi se razjasnilo ovo pitanje sprovedena je Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease (SIGNIFY) studija na 19000 pacijenata sa stabilnom koronarnom bolesti i pulsom >70 beats/min, a bez disfunkcije leve komore ili klinički manifestne srčane slabosti, gde je pokazano da lečenje Ivabradinom ne dovodi do smanjenja rizika od kardiovaskularne smrti i nefatalnog infarkta miokarda (126). Kod ovih pacijenata srčana frekvencija se može smatrati indikatorom rizika, a ne faktorom rizika.

Iako je povezanost povećane srčane frekvencije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, kao i mortaliteta uopšte pokazana u velikom broju epidemioloških studija, tahikardija je dugo smatrana samo markerom kompenzatornih odgovora simpatičkog sistema na postojeću kardijalnu patologiju i ostala neprepoznata kao kardiovaskularni faktor rizika. Razlog za ovu činjenicu je delom i zbog međuzavisnosti srčane frekvencije sa drugim faktorima rizika, a možda i zbog nekompletnog razumevanja mehanizama koji povezuju srčanu frekvenciju u miru sa neželjenim kardiovaskularnim događajima.

Tek poslednjih decenija sve je više studija koje govore u prilog da je modifikacija srčane frekvencije u direktnoj vezi sa smanjenjem broja neželjenih događaja, što daje dokaze u prilog ideji da je srčana frekvencija faktor rizika, a ne samo marker rizika ili odraz komorbiditeta (103), te da može predstavljati terapijski cilj.

Ovo je razlog da preporuke evropskog udruženja kardiologa i evropskog udruženja za hipertenziju tek 2007. godine ukazuju da se povećana srčana frekvencija smatra nezavisnim faktorom rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet i potencijalni terapijski cilj, pogotovo kod visoko rizičnih bolesnika (127). Srčana frekvencija u miru je deo nekoliko skorova rizika pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom npr. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) skor rizika (128).

Vreme do reperfuzije

Za ishod bolesnika sa infarktom miokarda sa ST-elevacijom od presudnog značaja je pravovremeno lečenje reperfuzionom terapijom (13, 14, 16). Vreme do reperfuzije je poznati prognostički marker pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (130). Stopa mortaliteta pacijenata sa STEMI raste svakih 30 minuta koji prođu pre nego što se postavi dijagnoza i započene lečenje ovih bolesnika. Stoga bi glavni zadatak društva trebalo da bude da se smanji ishemijsko vreme u cilju povećanja preživljavanja pacijenata nakon infarkta miokarda (21).

Skraćenje vremena do perkutane koronarne intervencije (PCI), koje je izraženo kroz vreme od vrata do balona i vreme početka simptoma do balona je ključno za spašavanje srčanog mišića. Vreme od vrata do balona je najvećim delom određeno organizacionim faktorima i to brzinom aktivacije kateterizacione laboratorije, kao i javljanja pacijenta u regularno radno vreme, dok je vreme od pojave simptoma do balona najvećim delom

determinisano faktorima koji su u vezi sa pacijentom (131). Pokazano je da je skraćivanje vremena od vrata do balona bilo naročito važno za veće preživljavanja pacijenata kod kojih su simptomi infarkta trajali duže i kod onih sa visokim rizikom koji su definisani Killip klasom 3 ili 4 srčane slabosti, pacijenti starosti >70 godina ili oni sa prethodnim IM.

Savremeni vodiči preporučuju kao cilj da se vreme od vrata do balona skрати na manje od 90 minuta, a ishemijsko vreme na manje od 120 minuta (14). Iako je pokazano da skraćenje vremena do reperfuzije značajno smanjuje mortalitet pacijenata sa STEMI, uticaj ovih skraćenja na kliničke manifestacije nije dovoljno proučavan i istaknut (132).

Rezultati sistematskog pretraživanja 12 studija Goel-a i sar. akcentuju značajnu i direktnu povezanost vremena do reperfuzije (od vrata do balona i od simptoma do balona) sa novonastalom srčanom slabošću na prijemu ili pred otpust pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI u 11 studija (133). Goel i sar. iznose i rezultate 5 studija, prema kojima u dve studije postoji značajna povezanost, u dve granična, a samo u jednoj manjoj studiji nema povezanosti vremena do reperfuzije sa dugoročnom pojavom srčane slabosti. Najveća od ovih studija, koja je obuhvatila 7952 pacijenta sa STEMI lečenih primarnom PCI je **pokazala da sa svakim satom produženja vremena od nastanka simptoma do balona postoji relativno povećanje incidencije srčane slabosti za 4% tokom dugoročnog praćenja** (134). Rezultati druge studije, koja se bazirala na podacima Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX AMI) studije, ukazuju na trend postojanja povezanosti vremena nastanka simptoma do balona sa pojavom srčane slabosti tokom 30 dana praćenja ($P=0.08$), kao i nešto slabiji trend povezanosti vremena vrata do balona ($P=0.12$) sa srčanom slabosti tokom 30 dana praćenja (135). Međutim, registrovan je značajno povećan rizik od nastanka kardiogenog šoka ukoliko su oba ova vremena bila produžena ($P<0.001$).

Lambert i sar. su pokazali da je rizik od ponovne hospitalizacije zbog kongestivne srčane slabosti dva puta veći ukoliko je vreme od vrata do balona bilo više od 90minuta, u odnosu na to kada je ovo vreme iznosilo ≤ 90 minuta, ali su rezultati bili granično statistički značajni (136).

Prema rezultatima populacione kohortne studije Hannan-a i sar. sprovedenoj u Sjedinjenim Američkim Državama na 5092 pacijenta od 2004. do 2006. godine, pacijenti sa dužim vremenom od vrata do balona su imali značajno veću prevalencu srčane slabosti tokom prve hospitalizacije (<90 min, 3.1%-3.9% vs ≥ 90 min, 4.9%; $P = 0.007$), kao i manju incidenciju srčane slabosti na prijemu (137).

U više studija je pokazano da ukoliko je vreme do reperfuzije bilo kraće, postoji značajno povećanje LVEF tokom praćenja u poređenu sa LVEF tokom prve hospitalizacije (138-140). Takođe rezultati studija sprovedenim sa pacijentima sa STEMI, lečenih primarnom PCI ukazuju da je produženo vreme od vrata do balona povezano sa nižom istisnom frakcijom leve komore na prijemu (141). U Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) studiji sprovedenoj na 2639 pacijenata, pokazano je da postoji statistički visoko značajna obrnuta korelacija vremena od vrata do balona sa LVEF na prijemu (141). Sa druge strane, rezultati Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) studije na 2082 pacijenata, DANish Trial in Acute Myocardial Infarction (**DANAMI-2**) studije na 686 pacijenata, ne ukazuju na to da postoji signifikantna razlika u

LVEF tokom hospitalizacije kod pacijenata sa kraćim u odnosu na one sa dužim vremenom od vrata do balona (142, 143).

U podanalizi randomizovane kontrolisane studije van't Hof-a i sar., pokazano je da je duže ishemijsko vreme nezavisno povezano sa povećanim rizikom od pogoršanja LVEF za 43% tokom šest meseci nakon otpusta (HR 1.43, 95% IP 1.06-1.94) (144). Rezultati Stent PAMI studije na 1232 pacijenta bez kardiogenog šoka, ukazuju da se LVEF pacijenata signifikanto popravlja tokom 6 meseci praćenja ukoliko je vreme od nastanka simptoma do balona bilo ispod 2 časa, u odnosu na pacijente kod kojih je ovo vreme iznosilo ≥ 2 časa ($p=0.004$) (140).

U poređenju sa poboljšanjem LVEF, povezanost vremena do reperfuzije i ishodne-finalne LVEF je manje konzistentna. Neke studije su pokazale da je finalna LVEF bila slična kod pacijenata sa različitim vremenima od početka simptoma do balona ili različitim vremenima od vrata do balona, dok rezultati drugih studija govore u prilog značajno veće LVEF kod pacijenata kod kojih je urađena rana reperfuzija (137, 140, 143- 145). Povezanost LVEF i vremena do reperfuzije može, bar delom da zavisi i od prohodnosti infarktne arterije. Na primer, pokazano je da je kod 396 pacijenta sa STEMI, lečenih primarnom PCI, rana prezentacija bila u vezi povećanjem LVEF za 4.6% ($p=0.04$) (145). Međutim, rezultati su bili značajni samo kod pacijenata koji su na prijemu imali okludiranu infarktenu arteriju (pre-PCI TIMI protok 0) (52% kod ranih prezentera vs 47% kod kasnih prezentera, $p=0.002$), u poređenju sa pacijentima sa TIMI protokom 1-3 u infarktnoj arteriji ($p=0.09$).

Rezultati sumarnog sistematskog pretraživanja 33 studije Goel-a i sar., su pokazali da je kod bolesnika sa STEMI lečenih pCI, svako odlaganje reperfuzije za jedan čas u vezi sa povećanim rizikom od novonastale srčane slabosti za 4% do 12%, kao i porast relativnog rizika od novonastale srčane slabosti tokom praćenja za 4% (133). Rana reperfuzija je bila povezana sa većom LVEF za 2% do 8% pred otpust, kao i za 3% do 12% većim poboljšanjem u apsolutnoj LVEF tokom praćenja, u poređenju sa LVEF tokom akutne faze STEMI.

Ovaj sistematski prikaz ističe da su duža vremena do reperfuzije (od simptoma do balona i od vrata do balona) pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI u vezi ne samo sa većom incidencijom sistolne srčane slabosti na prijemu i tokom praćenja, nego i sa lošijom sistolnom funkcijom leve komore tokom akutne faze, kao i lošijim oporavkom sistolne funkcije leve komore tokom praćenja (133).

Povezanost između dužeg vremena do reperfuzije i srčane slabosti je konzistentna sa hipotezom "vreme je mišić" (146). Duže vreme do reperfuzije je povezano sa dugotrajnijim smanjenjem epikardnog protoka, te i perfuzije miokarda, što dovodi do ekstenzivnije nekroze miokarda i veće veličine infarkta, što na kraju dovodi do srčane slabosti. Gibson i sar. su saopštili da je svaki sat kašnjenja u vezi sa 15% većom incidencijom poremećene perfuzije miokarda, nezavisno od uspostavljanja epikardnog protoka, možda zbog većeg reperfuzionog oštećenja (147). Edem endotela i miokarda, vazospazam, oksidativni stres, disfunkcija mitohondrija i aktivacija leukocita su opisani kao moguća patofiziološka objašnjenja poremećene perfuzije miokarda (146). Takođe, duže vreme do reperfuzije može da dovede do stvaranja zrelijeg tromba, sa više fibrina, što predisponira smanjenoj lizi ugruška i distalnim embolizacijama zrelog ugruška tokom primarne PCI (133).

Pravovremena reperfuzija primarnom PCI u lečenju pacijenata sa STEMI spašava miokard i smanjuje mortalitet. Prema rezultatima podstudije DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) studije sprovedene na 686 pacijenata sa velikim STEMI lečenih pPCI, od kojih je većina (n=487, 71%) transportovana iz regionalnih ustanova, kraće vreme od pojave simptoma do reperfuzije je bilo u vezi sa poboljšanim koronarnim protokom nakon pPCI, većom verovatnoćom da LVEF bude preko 40%, kao i sa smanjenjem trogodišnjeg mortaliteta (142). Naime, medijana vremena od pojave simptoma do vrata je iznosila 95 minuta (interkvartilni raspon 55 do 180), medijana vremena od vrata do balona je bila 111 minuta (interkvartilni raspon 91 do 135), medijana vremena od simptoma do balona je bila 214 minuta (interkvartilni raspon 165 do 303). Pacijenti čije je vreme od pojave simptoma do balona iznosilo >5 časova imali su značajno veći mortalitet (HR 2.36, 95% IP 1.51 to 3.67, p<0.001), čak i nakon statističke kontrole faktora koji mogu da utiču na ishod. Vreme od pojave simptoma do balona je bilo u negativnoj korelaciji sa LVEF<40% (19.7% vs 22.8% vs 33.1%, p=0.036), dok je LVEF bila glavni prediktor trogodišnjeg mortaliteta (hazard ratio 6.02, 95% IP 3.68 to 9.85, p<0.001). Kraće vreme od pojave simptoma do balona je bilo povezano sa češćim TIMI 3 protokom nakon pPCI (86.5% vs 80.9% vs 75.7%, p=0.002), dok vreme od vrata do balona nije bilo u vezi sa češćim TIMI 3 nakon pPCI, kao i LVEF pred otpust.

Vreme od vrata do balona nije bilo značajan prediktor trogodišnjeg mortaliteta; međutim, prema rezultatima regresione analize pacijenti koji su lečeni unutar 90 minuta od prijema imali su 31% smanjen rizik od smrti. Tridesetodnevni mortalitet u DANAMI-2 podstudiji je iznosio 7.2%, što je veće u odnosu na mortalitet u Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) studiji koji je iznosio 1.9%,⁹ kao i 3.3% u Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Registry,⁶ i 5.7% u Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-IIb) studiji (142, 143, 148).

Poznato je da je vreme do reperfuzije jedna od veoma važnih determinanata veličine infarkta i sistolne funkcije, ali efekat na dijastolnu funkciju i pritisak punjenja je proučavan samo u malom broju studija. Prem rezultatima Shacham-a i sar. na 180 konsekutivnih pacijenata sa prvim STEMI lečenih pPCI unutar 24h od početka simptoma, svako, pa i malo duže vreme do reperfuzije je bilo u vezi sa pogoršanjem dijastolne funkcije i povećanjem pritiska punjenja na ehokardiografiji učinjenoj već u prva tri dana po prijemu, nezavisno od sistolne funkcije leve komore ili udarnog volumena (149). Povećan pritisak punjenja leve komore udružen sa očuvanim udarnim volumenom, govori u prilog da čak i kratko produženje vremena do reperfuzije (>3 časa) dovodi do promena u Frank-Starlingovim krivama ishemičnog/ošamućenog miokarda, što dovodi do održavanja istisne frakcije i udarnog volumena za cenu povećanja pritiska punjenja. Dok pPCI unutar 24h od početka simptoma prevenira značajnu sistolnu disfunkciju leve komore pacijenata sa STEMI, čak i malo odlaganje reperfuzije može da dovede do akutnih promena u hemodinamici leve komore, koje su u vezi sa lošijim ishodom (149). Naime, ehokardiografski indeksi povećanog pritiska punjenja leve komore su povezani sa većim remodelingom leve komore, povećanjem incidencije srčane slabosti i lošijim preživljavanjem nakon akutnog IM (150).

Killip klasifikacija

U kliničkoj praksi najbolje je prihvaćena i najduže se koristi klinička stratifikacija rizika od srčanog zastoja pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (AIM) putem klasifikacije stepena srčane slabosti po Killipu iz 1967. godine (151). Ova klasifikacija se zasniva na praćenju fizikalnog nalaza na plućima koji u mnogome zavisi od veličine infarkta tj. Killip klasa korelira stepenom disfunkcije leve komore. Jednostavna podela u četiri klase ne zavisi od starosne dobi, pola, komorbiditeta ili lokalizacije infarkta: Killip klasa I - pacijenti nemaju kliničke znakove srčane dekompenzacije niti srčane insuficijencije; klasa II - pojava srčane insuficijencije sa dijagnostičkim kriterijumima koji uključuju i plućnu hipertenziju, a znaci plućne kongestije se javljaju do polovine pluća; klasa III - izražena srčana insuficijencija uz znake plućnog edema koji obuhvataju oba plućna krila; klasa IV - kardiogeni šok sa kliničkim znacima hipotenzije (<90 mm Hg) i perifernom vazokonstrikcijom predstavljenom oligurijom, cijanozom i hladnom i vlažnom kožom. U većini slučajeva kardiogeni šok nastaje kao posledica gubitka više od 40% mase miokarda. Srčana frekvencija i hemodinamski parametri mogu se meriti, ali se na njih može uticati, te stoga imaju karakterističnu prediktivnu vrednost koja zavisi od primenjene farmakološke terapije, intervencije i/ili kardiohirurškog lečenja.

Dokazano je da pacijenti sa višom Killip klasom na prijemu imaju veći kratkoročni i dugoročni mortalitet (70, 71, 152-154). Studija iz Drugog Nacionalnog Registra Infarkta miokarda (NRMI-2) uključila je 190518 pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, od kojih su 36303 (19%) prilikom prijema imali srčanu slabost Killip klase II ili III (47). Kod ovih pacijenata je mortalitet tokom hospitalizacije bio značajno viši, nego kod pacijenata bez srčane slabosti (21,4 naspram 7,2%). Slični podaci beleže se i kod 4830 pacijenata sa STEMI iz GRACE registra (37). 16% pacijenata je na prijemu u bolnicu imalo srčanu slabost Killip klase II ili III; pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu su imali veći intrahospitalni mortalitet (17% u odnosu na 4%) kao i mortalitet nakon šest meseci od otpusta (20% u odnosu na 3 %). U ovom izveštaju, srčana slabost koja se razvila nakon prijema tj. tokom hospitalizacije je bila u vezi sa još većim intrahospitalnim mortalitetom (18%).

Killip klasa je značajna za prognozu pacijenata lečenih fibrinolitičkom terapijom ili su podvrgnuti primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji (pPCI) (angioplastika sa ili bez stentiranja) (71, 133-135, 152). U jednoj seriji od 1548 pacijenata koji su bili podvrgnuti primarnoj angioplastici, veća Killip klasa je bila u vezi sa povećanim mortalitetom u toku jedne godine, a što je povezano sa većom incidencom suboptimalne perfuzije miokarda kao uzrokom (135).

Pacijenti sa Killip klasom II ili III srčane slabosti, su uglavnom stariji i češće žene nego muškarci; oni takođe imaju višu stopu komorbiditeta, uključujući hipertenziju i dijabetes (37, 47). Manja je verovatnoća da će pacijenti sa srčanom slabošću dobiti terapiju koja je dokazano efikasna u AIM, uključujući aspirin, heparin, beta blokatore, statine, fibrinolitičke agente, i angioplastiku, uprkos dokazima da je ova terapija korisna kod navedene grupe pacijenata (37,47).

Prema rezultatima studije Baek-a i sar. srčana frekvencija na prijemu preko 100 otkucaja/min, kao i klinička slika kardiogenog šoka su nezavisni prediktori jednomesečnog i

jednogodišnjeg kardijalnog mortaliteta pacijenata sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda nastalim zbog left main stenoze (156).

Diabetes mellitus

Danas se procenjuje da globalna prevalenca diabetes mellitus-a kod odraslih prelazi 6.4% (285 miliona ljudi), a do 2030. godine procenjuje se da će porasti na 7.7% (439 miliona ljudi), što diabetes i komplikacije ove bolesti čini važnim problemom javnog zdravlja (157). Smrtni ishod kod dijabetičara je u 55% obolelih uzrokovan oštećenjem srca i krvnih sudova. DM ima važnu ulogu u akceleriranoj aterogenezi i aterotrombozi, a pacijenti sa DM češće imaju višesudovnu koronarnu bolest (158). Oko 26% pacijenata sa diabetes mellitus-om u Sjedinjenim Državama leči se insulinskom terapijom, a poznato je da ovi pacijenti imaju veći rizik od komplikacija nakon koronarne reperfuzije, u odnosu na pacijente lečene oralnim hipoglikemicima i pacijente bez diabetes-a zajedno (159).

Prema rezultatima studija Dangas-a i sar. na 1850 pacijenata sa DM petogodišnja stopa neželjenih događaja (smrt/moždani udar/infarkt miokarda) je bila značajno veća kod pacijenata koji su lečeni insulinom u odnosu na pacijente koji nisu lečeni insulinom (28.7% vs. 19.5%, $p < 0.001$) (160).

Diabetes mellitus je važan faktor rizika za smrtni ishod pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda (161). Takođe, nalaz hiperglikemije na prijemu je direktno u vezi sa kratkoročno većim mortalitetom nakon STEMI, bez obzira na prethodnu dijagnozu DM ili vid reperfuzione terapije (162).

Patofiziološke karakteristike hiperglikemije kod pacijenta sa STEMI se razlikuju od onih koji se viđaju kod pacijenata sa DM u stabilnim kliničkim stanjima (163). Hiperglikemija kod pacijenata sa DM nastaje zbog insulinske rezistencije i smanjene produkcije insulina u ćelijama pankreasa, dok stresna hiperglikemija tokom akutnog infarkta miokarda ili drugim teškim akutnim bolestima nastaje kao posledica kompleksnih mehanizama sekrecije hormona, adrenalina, glikagona, hormona rasta i citokina. Stresna hiperglikemija predstavlja ne samo marker stepena težine kliničkog stanja, nego učestvuje u oštećenju miokarda, preko povećanja oksidativnog stresa, aktivacije trombocita i inflamatornog odgovora, kao i endotelne disfunkcije što sve dovodi do povećanja veličine infarkta (163).

David i sar. su ispitivali značaj nivoa glikemije i DM kod pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI. Rezultati ove studije na 740 pacijenata (18% sa DM) potvrđuju da su pacijenti sa DM imali povećan rizik od neželjenih događaja (164). Takođe, pokazano je da je DM prediktor kratkoročnog morbiditeta, čak i nakon korekcije za multiple komorbiditete koji se nalaze u GRACE skor (72). Nivo glikemije na prijemu pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI je bio precizniji i značajniji nezavisni prediktor smrti, nego prethodna dijagnoza diabetesa. Ovaj nalaz akcentuje važnost uloge inflamacije na ishod ove grupe pacijenata.

Pacijenti sa DM imaju oštećenu mikrovaskularnu strukturu i difuznu disfunkciju endotela, što doprinosi smanjenoj tkivnoj perfuziji, posebno u kontekstu akutne hipoperfuzije, kao što je akutni STEMI. U studiji David-a i sar. procenat pacijenata kod kojih je postignut Blush 3 skor nakon procedure je bio manji u grupi pacijenata sa DM, što

potkrepljuje rezultate ranijih studija (162, 164). Čak i ako su imali TIMI 3 protok nakon primarne PCI, pacijenti sa DM su imali nepotpunu rezoluciju ST segmenta nakon implantacije stenta, što takođe ukazuje na poremećen protok na mikrovaskularnom nivou. Ovi rezultati potkrepljuju činjenicu da pacijenti sa DM i ST eleviranim infarktom miokarda imaju loš dugoročni kardiovaskularni ishod, međutim, povećan kardiovaskularni rizik je bio primarno zbog hiperglikemije. Hoebers i sar. su pokazali da je hiperglikemija, ali ne i DM, u vezi sa kratkoročno lošijim ishodom pacijenata sa STEMI lečenih PCI (165, 166).

Nivo protoka kroz koronarnu arteriju - TIMI

Dobro je poznato da je potrebno više vremena za izvođenje primarne PCI nego za davanje fibrinolitičke terapije, međutim ponovno uspostavljane angiografski normalnog (TIMI 3) protoka postiže se pPCI-om u 93-96% pacijenata, u poređenju sa 50-60% pacijenata lečenih fibrinolitičkom terapijom (166). Suboptimalna reperfuzija, je važna odrednica prognoze pacijenata nakon pPCI. Mali broj pacijenata kod kojih se nakon pPCI ne uspostavi TIMI 3 protok ima veći mortalitet (148). U pregledu PAMI studija, kod 232 od 3362 pacijenta (6,9%) nije uspostavljen TIMI 3 protok; godišnji mortalitet je kod ovih pacijenata iznosio 14%, a kod pacijenata kod kojih je potignut TIMI 3 protok, mortalitet je iznosio 3%, a većina ove razlike se registrovala u prvih 30 dana (167). TIMI 0-2 protok nakon pPCI je bio značajan prediktor mortaliteta (HR 3.8, 95% IP 2.5-5.7).

Uprkos značajnim organizacionim, tehnološkim i farmakološkim dostignućima u lečenju akutnog ST eleviranog infarkta miokarda, efikasnost primarne PCI još uvek nije optimalna. Ndrepepa i sar. su od 2002. do 2007. godine sproveli studiju u koju je uključeno 1406 pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI uz savremenu farmakološku terapiju, unutar 24h od početka simptoma (168). Prema rezultatima ovog istraživanja, reperfuzija miokarda nije bila optimalna ni na epikardnom (TIMI gradus ≤ 2) ni na tkivnom nivou (myocardial perfusion grade (MPG) ≤ 2) kod 605 od 1406 pacijenata (43%). Savremena primarna PCI spašava 34–58% prvobitnog područja koje je bilo pod rizikom, u zavisnosti od stepena ponovnog uspostavljanja krvnog protoka na epikardnom i/ili tkivnom nivou. Suboptimalna reperfuzija miokarda je povezana sa većom veličinom infarkta i lošijim kliničkim ishodom, uključujući i petogodišnji mortalitet koji iznosi 7.8% (TIMI i MPG 3) do čak 20% kod pacijenata kod kojih je reperfuzija suboptimalna na epikardnom ili tkivnom nivou (TIMI i MPG ≤ 2) (168).

Skorovi rizikpacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda

Budući da oko 25% smrtnih ishoda tokom prve godine nakon akutnog infarkta miokarda nastaje unutar prvih 48 sati lečenja (45% do 7. dana, a 57% do 30. dana bolesti), sve se više pridaje značaj ranoj proceni rizika (169). Zbog nužnosti egzaktno procene kliničkog stanja bolesnika pri prvom pregledu, a u vezi sa tim i neophodnih dijagnostičkih procedura, racionalnog lečenja, dužine lečenja, procene finalnog ishoda i ekonomskih troškova - razvili su se brojni matematički izvedeni scoring sistemi pojedinačnih faktora rizika za procenu rizika ishoda. Izbor dobrog skor sistema i potvrda njegove valjanosti u praksi tj. validacija skora, su od ključnog značaja za pacijenta i lekara.

Stratifikacija se definiše kao statistički proces u cilju određivanja karakteristika koje su povezane sa povećanom šansom da osobe zadobiju neželjene ishode. Kada se primeni na akutni koronarni sindrom, stratifikacija rizika pomaže da se usmere zdravstveni resursi i omogući kliničaru donošenje odluke u vezi sa pravim metodom i stepenom hitnosti lečenja (76). U cilju stratifikacije pacijenata sa STEMI prema riziku, na osnovu multivarijantnih statističkih modela, sačinjeno je nekoliko skorova rizika (128, 152, 170, 171, 69, 153, 154). Neki od njih, koji koriste demografske i elektrokardiografske varijable, tj. one koji se mogu dobiti na prijemu, napravljeni su iz kliničkih studija sa primenom fibrinolize (152, 170, 171), te se njihova primenljivost kod bolesnika lečenih pPCI-om ne može sa sigurnošću generalizovati. Naime, u odnosu na fibrinolizu manji je broj kontraindikacija za lečenje pPCI-om, a stepen uspešnosti u otvaranju koronarnog krvnog suda ovom metodom i sigurnost primene su mnogo veći, a ovi skorovi ne uzimaju u obzir proceduralne varijable koje značajno utiču na ishod ovih bolesnika.

Međutim i kod pacijenata sa STEMI, kod kojih je strategija lečenja pPCI-om određena tj. rizik do te mere povišen da nema dileme u vezi sa načinom lečenja, kao kod pacijenata sa infarktom miokarda bez ST elevacije, stratifikacija prema riziku ima važnu ulogu kako za kasni intrahospitalni tok, lečenje, tako i intrahospitalni i dugoročni ishod. Diskriminatorni skor rizika je neophodan uvek kada efekat tretmana zavisi od početnih karakteristika pacijenta, kao što je kod pacijenata sa STEMI. Naime i danas postoji velika razlika u stopi preživljavanja različitih kategorija pacijenata nakon pPCI. Bolesnici sa velikim rizikom od neželjenih kardijalnih događaja još uvek imaju zabrinjavajuće velik mortalitet, posebno kada se govori o dugoročnoj prognozi (68). Međutim, pokazano je da pacijenti sa najvećim rizikom imaju i najveću korist od lečenja agresivnijom terapijom (68). Danas, još uvek nema slaganja oko toga koju bi definiciju ili skor trebalo koristiti da bi se utvrdila ova grupa bolesnika sa velikim rizikom (172). Praktična primena ogleđa se u mogućnosti procene visoko rizičnih bolesnika, kao što su bolesnici starije životne dobi i bolesnici sa velikim infarktima, višesudovnom koronarnom bolešću i kardiogenim šokom, koji bi imali najviše koristi od primene agresivnijih antitrombotičnih i antiagregacionih lekova, uključujući i invazivni terapijski pristup uz primenu sredstava za podršku levoj komori (173-176). Takođe, identifikacija bolesnika sa malim rizikom i pitanje bezbednog ranog otpusta ovih bolesnika iz bolnice ostaje i dalje nepotpuno razjašnjeno (153).

Primarna PCI kod pacijenata sa STEMI dovodi do smanjenja veličine infarkta i relativnog očuvanja sistolne funkcije leve komore (13, 16). Kao što je ranije pokazano, veličina infarkta i ejekciona frakcija leve komore su moćne determinante dugogodišnjeg preživljavanja etabliranih skorova rizika (177).

Međutim, sve veća upotreba primarne PCI možda je dovela do promene relativnog udela ovih parametara u predviđanju dugoročnog ishoda ovih pacijenata. Nema dovoljno podataka u vezi sa tim koji je od faktora rizika, kao i skorova rizika, najvažniji u predviđanju kardiovaskularnog mortaliteta i hospitalizacija zbog srčane slabosti tokom dugogodišnjeg praćenja pacijenata lečenih ovom metodom (69, 154).

U skorovima rizika nastalim iz studija koje su sprovedene u periodu kada se urgentna koronarografija u akutnom infarktu miokarda nije rutinski radila nema varijabli kao što su infarktna arterija i višesudovna koronarna bolest, za koje je pokazano da su važni prediktori ishoda pacijenata lečenih primarnom PCI (178). Treba pomenuti da parametri koji odražavaju

konačnu veličinu infarkta (ejekciona frakcija leve komore i pik kardiospecifičnih enzima) nisu deo tradicionalnih skorova rizika koji su nastali u Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries - I (GUSTO-I), GISSI, Thrombolysis in Myocardial Infarction i Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) studijama (152, 179-181). Poslednjih godina nekoliko studija je fokusiralo pažnju na izradu skorova rizika pacijenata sa STEMI koji su lečeni primarnom PCI (25, 69, 153, 154).

Vodič evropskog udruženja kardiologa za lečenje pacijenata sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom preporučuje korišćenje shema kao što su PAMI-II kriterijumi ili Zwolle primarni PCI indeks rizika za identifikaciju pacijenata sa malim rizikom sa ciljem ranijeg otpusta (13). Za razliku od evropskog, u vodiču američkog koledža za kardiologiju/američke asocijacije za srce za lečenje pacijenata sa STEMI nema specifičnih preporuka za korišćenje skorova rizika za pacijente sa STEMI (14).

Postoji nekoliko skorova rizika koji se koriste za prognozu kratkoročnog preživljavanja (GRACE, TIMI i Zwolle primarni PCI skor rizika), dok se PAMI i CADILLAC skorovi odnose na šestomesečno, odnosno jednogodišnje praćenje pacijenata posle STEMI (Tabela 1) (69, 128, 152-154).

Tabela 1. Prikaz GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC i PAMI skorova rizika (modifikovano prema 182)

Praćenje	GRACE Bolnički tok	TIMI 30 dana	ZWOLLE 30 dana	CADILLAC 1 godinu	PAMI 6 meseci	TIMI indeks rizika 30 dana
Primarni ishod	Ukupni mortalitet	Mortalitet	Mortalitet	Mortalitet	Mortalitet	Mortalitet
Kriterijumi za uključivanje	AKS (35.5% STEMI)	STEMI<6h	STEMI<24h	STEMI	STEMI<12h	STEMI
Studija iz koje je sačinjen skor	GRACE registar	InTIME II RCT	Registar	CADILLAC RCT	Više PAMI RCT i registara	InTIME II RCT
Vreme uključivanja pacijenata	1999 - 2001	1997 - 1998	1994 - 2001	1997 - 1999	1990 - 1999	1997 - 1999
Broj pacijenata	11389	15078	1791	2082	3252	13253
Reperfuziona terapija	15.2%	100% fibrinolitička	100% pPCI	100% pPCI	100% pPCI	100% fibrinolitička
Incidenca primarnog ishoda	4.5%	6.7%	3.6%	4.3%	5.2%	6%
Broj varijabli u skoru	8	10	6	7	5	3
Angiografske karakteristike	Ne	Ne	Da	Da	Ne	Ne
C-statistika	0.840	0.779	0.907	0.79	0.784	0.78

STEMI – Infarkt miokarda sa ST elevacijom

AKS – Akutni koronarni sindrom

RCT – Randomizovana kontrolisana studija
pPCI – Primarna perkutana koronarna intervencija

PAMI, Zwolle primarni PCI i CADILLAC skorovi se baziraju na pacijentima koji su lečeni isključivo invazivno, a TIMI skor je izveden na pacijentima lečenim inicijalno fibrinolitičkom terapijom.

TIMI, PAMI i CADILLAC skorovi su nastali i validirani u kliničkim studijama, te su u njih uključeni strogo selekcionisani pacijenti, dok pacijenti sa najvećim rizikom od smrti, npr. oni sa kardiogenim šokom ili bubrežnom insuficijencijom nisu bili uključeni u modele (152, 69, 154). CADILLAC skor je nastao iz podataka pacijenata sa STEMI lečenih pPCI u okviru CADILLAC randomizovane kliničke studije i korišten je za predviđanje jednogodišnjeg mortaliteta (154). PAMI skor je dobijen od podataka koji potiču iz više PAMI randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i registara, a sačinjen za predviđanje šestomesečnog mortaliteta pacijenata sa STEMI lečenih metodom pPCI (69).

Za razliku od prethodnih, GRACE i Zwolle primarni PCI skorovi su nastali iz “real-life” registara (128, 153) i to GRACE skor od neselektiranih podataka pacijenata sa čitavim spektrom akutnog koronarnog sindroma, od kojih 35.5% sa STEMI, dok je Zwolle skor dobijen iz podataka pacijenata samo sa STEMI lečenih pPCI. Grace skor je primarno korišćen za predviđanje hospitalnog ukupnog mortaliteta, a Zwolle za predviđanje tridesetodnevnog mortaliteta (128, 153).

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model rizika — Iz GRACE registra, koji predstavlja globalni registar pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom iz 94 bolnice u 14 zemalja nastala su dva modela rizika za procenu rizika za intrahospitalni i šestomesečni ukupni mortalitet pacijenata sa čitavim spektrom akutnog koronarnog sindroma (72). Model za procenu rizika od intrahospitalne smrti se bazira na podacima od 11389 pacijenata sa STEMI ili akutnim koronarnim sindromom bez ST elevacije (128). Ovaj model je bio potom validiran na podacima dodatnih 3972 pacijenata iz GRACE registra, kao i 12142 pacijenta iz GUSTO IIb studije. Pokazano je da osam nezavisnih faktora rizika čini 90% prognostičke informacije: starost, Killip klasa, sistolni krvni pritisak, devijacija ST segmenta, srčani zastoje na prijemu, koncentracija kreatinina u serumu, povišeni srčani biomarkeri i srčana frekvencija (128, 179).

Model za procenu rizika od smrti tokom šest meseci se bazira na podacima od 15007 pacijenata i validiran u kohorti 7638 pacijenata, svi iz GRACE registra (179). Varijable koje čine ovaj model su starost, istorija srčane slabosti, istorija infarkta miokarda, srčana frekvencija u miru, sistolni krvni pritisak, depresija ST segmenta, serumska koncentracija kreatinina na prijemu, povišeni srčani biomarkeri u serumu i intrahospitalna PCI.

GRACE skor rizika, nastao na bazi velikog registra, moguće je izračunati sabiranjem numeričkih vrednosti ispitivanih kliničkih i elektrokardiografskih varijabli: starosti (0-91), srčane frekvencije (0-46), sistolnog krvnog pritiska (0-63), kreatinina (2-31), Killip klase (0-64), srčanog zastoja pri prijemu (43), povišenih kardijalnih markera (15) i promena ST-segmenta (30). Ovim skorom se svrstavaju pacijenti u kategorije niskog (≤ 108 ; $<1\%$), intermedijernog (109-140; 1-3%) i visokog rizika (>140 ; $>3\%$) za intrahospitalni mortalitet i u kategorije niskog (≤ 88 ; $<3\%$), intermedijernog (89-118; 3-8%) i visokog rizika (>118 ; $>8\%$) za šestomesečni mortalitet.

Na osnovu direktnih poredjenja GRACE skor rizika omogućuje najprecizniju stratifikaciju rizika kako na prijemu, tako i na otpustu, usled njegove dobre diskriminativne moći pacijenata sa čitavim spektrom akutnih koronarnih sindroma (21). Međutim, u sastavu nema lokaciju infarkta, kao i ejectionu frakciju leve komore, što ga čini možda manje relevantnim za procenu rizika pacijenata sa STEMI (183).

Jedan od prvih skorova rizika je **Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) skor rizika** za STEMI, a predstavlja aritmetičku sumu osam kliničkih i elektrokardiografskih nezavisnih prediktora kratkoročnog tridesetodnevnog mortaliteta 15000 pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom, u okviru Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early (InTIME II) randomizovane kliničke studije (152, 184). U TIMI skor rizika ulaze starost 65-74 / ≥ 75 godina (2/3 poena), sistolni krvni pritisak < 100 mmHg (3 poena), srčana frekvencija > 100 udara/min (2 poena), Killip klasa II-IV (2 poena), STEMI prednjeg zida ili blok leve grane Hisovog snopa (1 poen), Diabetes mellitus, arterijska hipertenzija ili angina pectoris (1 poen), telesna masa < 67 kg (1 poen) i vreme do lečenja > 4 h (1 poen). Pokazano je da postoji kontinuirani odnos između mortaliteta i TIMI skora; skor 0 do > 8 je bio u vezi sa tridesetodnevnom mortalitetom od 0.8 do 36%, dok je jednogodišnji mortalitet onih koji su preživeli prvih mesec dana, iznosio između 1 i 17%.

Kasnije studije su validirale TIMI skor rizika u velikim kohortama pacijenata iz kliničkih studija, ali i preko 84000 konsektivnih pacijenata iz registara i pokazale dobru prediktivnu vrednost ovog skora za predviđanje intrahospitalnog, tridesetodnevnog jednogodišnjeg mortaliteta bez obzira na način lečenja (C statistika=0.79), ali uz potcenjivanje mortaliteta pacijenata koji nisu dobili reperfuzionu terapiju (185). Pokazano je da ovaj skor ima dobar prognostički kapacitet (C-statistika 0.727-0.87) za tridesetodnevni i petogodišnji mortalitet nakon savremene primarne PCI (21, 186).

PAMI skor se bazira na kliničkim i elektrokardiografskim karakteristikama, Zwolle skor rizika uzima u obzir kliničke, elektrokardiografske i angiografske parametre, dok CADILLAC skor rizika uzima u obzir pored kliničkih, biohemijske i angiografske podatke, ali i istisnu frakciju određenu tokom ventrikulografije, koja se danas rutinski ne radi (69, 153, 154). PAMI skor rizika je nastao iz više različitih PAMI studija od 1990. do 1999. godine u cilju predviđanja šestomesečnog mortaliteta nakon primarne PCI (u derivacionoj studiji C statistika 0.78), te ne odražava savremenu praksu (154). Skor se sastoji od sledećih varijabli: starost $> 75/65-75$ godina (7/3 poena), Killip klasa $> I$ (2 poena), srčana frekvencija > 100 udara/min (2 poena), diabetes mellitus (2 poena), STEMI prednjeg zida ili blok leve grane Hisovog snopa (2 poena). Iz studije su isključeni visoko rizični pacijenti i to oni sa kardiogenim šokom, moždanim udarom unutar mesec dana od prijema, terminalnom bubrežnom slabošću, kao i oni kod kojih je očekivana dužina života zbog različitih komorbiditeta manja od 1 godine (69).

Primary Angioplasty in Myocardial Infarction II (PAMI-II) studija je pokazala da pacijenti sa malim rizikom lečeni primarnom PCI sa optimalnim rezultatom mogu biti bezbedno otpušteni trećeg dana bez neinvazivnog testiranja (187). Prema PAMI II kriterijumima pacijent sa malim rizikom od neželjenih događaja je starosti < 70 godina, sa ejectionom frakcijom leve komore $> 45\%$, jedno ili dvosudovnom koronarnom bolešću, uspešnom PCI i bez perzistentnih aritmija (13).

Međutim, u TIMI, PAMI i GRACE skorove rizika ne ulaze angiografske varijable, kao što je postproceduralni TIMI protokol, te se danas smatraju prevaziđenim.

CADILLAC skor rizika je nastao iz CADILLAC studije, u koju je uključeno 2082 pacijenata lečenih abciximab-om ili placeboom i primarnom PCI sa implantacijom stenta ili balon dilatacijom, a potom validiran u Stent-PAMI studiji na 900 pacijenata (154). Ispitivana je prediktivna vrednost sedam varijabli, koje su lako dostupne za vreme intervencije za jednogodišnji mortalitet: LVEF <40% - 4 poena, Killip klasa 2/3 - 3 poena, bubrežna insuficijencija (procenjen klirens kreatinina <60 mL/min) - 3 poena, TIMI protokol posle PCI 0 do 2 - 2 poena, starost >65 godina -2 poena, anemija (hematokrit <39% kod muškaraca i <36% kod žena) - 2 poena, trosudovna koronarna bolest - 2 poena

U oba, derivacionom i validacionom modelu, pacijenti mogu da budu stratifikovani u tri grupe rizika koje predviđaju tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet:

- Mali rizik (skor 0-2) - 0.1 do 0.2% tokom 30 dana i 0.8 do 0.9% do godinu dana
- Intermedijerni rizik (skor 3 do 5) - 1.3 do 1.9% tokom 30 dana i 4.0 do 4.5% do godinu dana
- Visok rizik (skor ≥ 6) - 6.6 do 8.1% tokom 30 dana i 12.4 do 13.2% do godinu dana

Procenat pacijenata u ove tri grupe je iznosio 56, 24 i 20%. Rezultati su bili poredivi sa TIMI skorom rizika, koji je nastao od podataka pacijenata lečenih fibrinolizom, kao i sa Zwolle indeksom primarne PCI.

Prognostička tačnost CADILLAC skora rizika se pokazala korisnom (c statistika: 0.83 za 30-o dnevni mortalitet i 0.79 za jednogodišnji mortalitet). Međutim, u formiranje CADILLAC skorisanu uključeni pacijenti koji su na prijemu imali kardiogeni šok i kompleksnu koronarnu anatomiju (npr. left main stenozu ili bifurkacione lezije). Takođe, nije evaluirano vreme od pojave simptoma do balona pain-to-balloon time, koje je u vezi sa preživljavanjem, a ovaj skor se dobija tek po učinjenoj koronarografiji (188).

Zwolle primarni PCI skor rizika je sastavljen iz kliničkih i angiografskih varijabli, nastao u populaciji od 1791 pacijenata, koji su lečeni pPCI-om između 1994. i 2001. godine u gradu Zwolle u Holandiji. Tridesetodnevni mortalitet je iznosio 3.6%, a nezavisni prediktori mortaliteta koji su uključeni u ZWOLLE skor rizika su (153): starost <60/≥60 godina (0/2 poena), Killip klasa I/II/III-IV (0/4/9 poena), trosudovna koronarna bolest (1 poen), TIMI protokol posle procedure 0-1/2/3 (2/1/0 poena), STEMI prednjeg zida (1 poen) i ishemijsko vreme >4h (1 poen). Zwolle indeks rizika je validiran u grupi od 747 pacijenta sa akutnim STEMI lečenih primarnom PCI između 2001. i 2003. godine. Prema rezultatima ove studije Zwolle skor se može koristiti da se identifikuje velika kohorta od preko dve trećine pacijenata koji imaju mali rizik (≤ 3 poena) i to sa dobrim diskriminatorskim kapacitetom (c statistika za tridesetodnevni mortalitet je 0.902). U ovoj studiji stopa mortaliteta je bila 0.1% nakon dva dana i 0.2% između drugog i desetog dana. Tridesetodnevna stopa mortaliteta pacijenata sa malim rizikom (Zwolle skor <3) je bila 0.5%, a rizik od malignih aritmija nakon 48 h je iznosio 0.2% (153). Ovi pacijenti se mogu bezbedno otpustiti iz bolnice unutar 72h od primarne PCI. Svi pacijenti su dobijali aspirin i heparin, a polovina pacijenata je dobila stent i varfarin (pre 1996. godine) ili stent i ticlopidin ili klopidogrel (nakon 1996. godine), te se rezultati ove analize ne mogu u

potpunosti generalizovati na pacijente koji se danas leče pPCI i dobijaju savremenu medikamentnu terapiju (153).

Syntax skor je angiografski bodovni sistem, čija je upotrebna vrednost prvo dokazana kod pacijenata sa stabilnom višesudovnom koronarnom болоšću (189). Potom je testiran kod pacijenta sa STEMI, gde je pokazano da ima sličnu prognostičku vrednost (190). Pacijenti sa STEMI i velikim Syntax skorom (> 21.75) koji se leče primarnom PCI imaju lošije intrahospitalno preživljavanje, a veliki Syntax skor je bio nezavisni faktor rizika intrahospitalnog kardiovaskularnog mortaliteta (190).

Garg i sar. su u studiji na grupi od 807 pacijenata sa akutnim STEMI lečenih primarnom PCI pokazali da je nakon godinu dana incidencija svih kliničkih ishoda, uključujući mortalitet, MACE i trombozu stenta bila najveća kod pacijenata čiji je Syntax skor bio u trećem tercilu vrednosti (>16) (191). Magro i sar. potkrepljuju da pacijenti sa STEMI i velikim Syntax skorom imaju veliki rizik od dugoročnog mortaliteta i MACE, kao i da ovi pacijenti zahtevaju intenzivniju terapiju, jer Syntax skor daje dodatnu stratifikaciju rizika, u odnosu na standardne skorove rizika (192). Takođe, ovi autori su pokazali da postoji nezavisna povezanost između velikog Syntax skora (> 21) i no reflow fenomena nakon primarne PCI (192).

Međutim, Syntax skor se ne može koristiti za utvrđivanje uticaja kliničkih faktora, kao što su starost, renalna insuficijencija ili kardiogeni šok, jer je baziran samo na angiografskim varijablama. Zbog toga su neki istraživači napravili skor koristeći Syntax skor i kliničke varijable. Na primer, Garg i sar. su poredili sam Syntax skor i Syntax skor u kombinaciji sa PAMI skorom, koji je sastavljen od kliničkih varijabli (69, 191). Pokazano je da zajedno, Syntax skor u kombinaciji sa PAMI ili Zwolle skorom dovode do poboljšanja predikcije mortaliteta i MACE kod pacijenata koji su lečeni primarnom PCI (194).

U više kliničkih studija je pokazano da je kombinacija niskog krvnog pritiska i velike srčane frekvencije i srčana frekvencija na prijemu pacijenata sa akutnim infarktom miokarda nezavisni prediktori intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta (89, 91).

Jung Varijabla

S obzirom da dobar sistem za skoriranje mora da bude jednostavan i pouzdan, različitim matematičkim kombinacijama samo tri parametra (starosna dob, arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija), dobijaju se kontinuirane varijable, od kojih se jedna, prema autoru naziva Jung varijabla, a druga prema studiji iz koje potiče Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) indeks rizika(170,171). U koronarnoj jedinici Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine kreiran je sopstveni skor-sistem, AMIS-NS, za predviđanje mortaliteta pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i evaluaciju kvaliteteta rada. Ovaj skor je pimenljiv u svim koronarnim jedinicama, a jedna od najvažnijih varijabli AMIS-NS sistema je Jung varijabla. **Predstavlja međuodnos sistemskog sistolnog krvnog pritiska i proizvoda srčane frekvence i životnog doba.** Jung varijabla, prema autoru, predstavlja indeks loše funkcije miokarda leve komore. Za ovu varijablu nisu nužni podaci o aktuelnom infarktu. Naime, sistolni krvni pritisak predstavlja sistolnu funkciju leve srčane komore, tj. sposobnost srčanog mišića da održi minutni volumen, a sa srčanom frekvencom i aktivaciju

kompensatornih mehanizama, dok životno doba predstavlja biološku starost pacijenta, a može se uslovno shvatiti i kao stepen fizioloških rezervi organizma.

Još je **2001. godine** pokazano da je ova varijabla, u okviru AMIS-NS skora rizika, nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta kod pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolizom, sa graničnom vrednošću od 2.08, koja ima najbolju proporciju senzitivnosti i specifičnosti za mortalitet (170). Pacijenti sa nižom vrednošću varijable od 2.08 imaju signifikantno veći mortalitet. Takođe, prema rezultatima studije Jung-a i sar. Jung varijabla je prediktor mortaliteta i kod pacijenata sa edemom pluća, bez obzira na etiologiju edema pluća (195).

TIMI indeks rizika

2001. godine Morrow i sar. su u okviru randomizovane kontrolisane studije InTIME II na 13253 pacijenta sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom, definisali TIMI indeks rizika (171). TIMI indeks rizika se relativno lako računa poznavajući samo 3 parametra i to starost, srčanu frekvenciju i krvni pritisak, koji se dobijaju na prijemu u okviru rutinskog pregleda. Autori su se opredelili baš za ove varijable jer u okviru TIMI skora rizika one imaju najveću prediktivnu vrednost za kratkoročni mortalitet. Računa se prema formuli: srčana frekvencija \times [godine starosti/10]¹²/sistolni krvni pritisak. U ovoj selektiranoj grupi pacijenata koji nisu imali kontraindikacije za lečenje fibrinolizom, TIMI indeks rizika ima veliki diskriminatorski kapacitet za predviđanje 24h mortaliteta (c - statistika 0.81), kao i 30-dnevnog mortaliteta (c statistika 0.78) tj. predstavlja nezavisni prediktor (171). Takođe, ovaj indeks je bio i dobar prediktor novonastale, kao i pogoršanja postojeće srčane slabosti tokom prva 24h (c statistika 0.68), kao i na otpustu (c - statistika 0.69). Veoma je lak za upotrebu, jer ima samo 3 parametra, ali u isto vreme ima malu prognostičku vrednost, posebno kod pacijenata sa bradikardijom (<50 otkucaja/min) ili tahikardijom (>150 otkucaja/min), jer ovi pacijenti nisu bili uključeni ni u InTIME II, ni u validacione studije. Ovaj indeks rizika je validiran u kliničkim studijama TIMI 9A i TMI 9B (na 3659 pacijenata), ali i u neselektiranoj populaciji NRMI-3 i -4 registra (na 153000 neselektiranih pacijenata sa STEMI), gde je pokazano da ima i veći diskriminatorski kapacitet za predviđanje hospitalnog mortaliteta pacijenata lečenih fibrinolizom ili pPCI-om (0.79), kao i 24h mortaliteta i nastanka srčane slabosti (172,196 - 198). Pokazano je da postoji gradirani odnos ovog indeksa rizika sa intrahospitalnim mortalitetom koji je iznosio od 0.6 do 60% za najmanje (0 do <10) do najvećih skorova (≥ 80) 81679 pacijenata koji su dobili reperfuzionu terapiju (c statistika 0.81) i od 1.9 do 52.2% po grupama indeksa rizika kod 71807 pacijenata koji nisu lečeni reperfuzionom terapijom (c statistika 0.71) (172). Pacijenti sa TRI <30 su imali mali rizik. Procenat pacijenata sa velikim rizikom (TRI >60) je bio 14.1% kod pacijenata koji nisu dobili reperfuzionu terapiju u poređenju sa 2.1% kod pacijenata koji su lečeni reperfuzionom terapijom (199).

Truong i sar. su 2009. godine u TIMI-II kliničkoj studiji u kojoj su pacijenti inicijalno lečeni fibrinolizom, pokazali da TIMI indeks rizika ima prediktivnu vrednost ne samo za intrahospitalni i tridesetodnevni mortalitet, nego i za višegodišnji mortalitet i/ili pojavu srčane slabosti, ali ne i za reinfarkt miokarda (57). Međutim, ova studija je sprovedena pre nego što su u rutinsku praksu uvedeni stentovi, klopidogrel i glikoproteinski inhibitori. U ovoj studiji

pacijenti su lečeni fibrinolitičkom terapijom, te rezultati ne moraju obavezno da se odnose i na pacijente sa STEMI koji su lečeni pPCI-om, a generalizacija rezultata iz ove studije bi trebalo da se odnosi samo na pacijente slične onima uključenim u TIMI II studiju (200).

Rezultati Ilkhanoff-a i sar. na kohorti od 710 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom ukazuju da je TIMI indeks rizika značajan prediktor kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta sa dobrom diskriminatornom sposobnošću (c - statistika 0.77 do 0.79) kod pacijenata sa STEMI, infarktom miokarda bez ST elevacije i nestabilnom anginom. Ovi rezultati potvrđuju korisnost ovog indeksa rizika kod neselektiranih pacijenata sa STEMI, ali i proširuju njegovu upotrebu na druge tipove akutnog koronarnog sindroma, kao i korist u stratifikaciji dugoročnog rizika od smrti (medijana 9.6 godina) (201).

2008. godine Gale-a i sar. su objavili rezultate analize britanskog nacionalnog registra akutnih koronarnih sindroma The Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) na 34722 pacijenta sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda lečenim fibrinolitičkom terapijom između 2003. i 2005. godine. Autori su formirali jednostavan model za procenu rizika za intrahospitalni mortalitet u koji ulaze starost, sistolni krvni pritisak i srčana frekvencija. Pokazano je da ovaj model ima dobru diskriminatornu moć za intrahospitalni mortalitet, pri čemu C statistika iznosi 0.80 (0.79 do 0.80, $p < 0.001$), čime je potvrđen značaj ovih lako dostupnih varijabli. Intrahospitalni mortalitet je iznosio 10.6%, a sa svakih 10 godina starosti mortalitet pacijenata rastao dva puta (202).

Na osnovu proučavanja literaturnih navoda i kliničke potrebe određivanja što egzaktnije rane stratifikacije rizika pacijenata sa akutnim infarktom miokarda lečenih perkutanom koronarnom intervencijom, postavljeni su sledeći ciljevi i hipoteze.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Dokazati prediktivni značaj i odrediti najbolju vrednost Jung varijable u predviđanju jednogodišnjeg mortaliteta i pojave akutne srčane slabosti kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.
2. Dokazati validnost Jung varijable na nezavisnoj populaciji pacijenata sa ST elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

HIPOTEZE

1. Vrednost Jung varijable manja od 2.08 je prediktor jednogodišnjeg mortaliteta i pojave akutne srčane slabosti kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom
2. Jung varijabla je komparabilna sa složenijim u svetu priznatim skoring sistemima (TIMI, ZWOLLE, PAMI) u predikciji jednogodišnjeg mortaliteta i pojave akutne srčane slabostipacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom

METODE

Istraživanje je sprovedeno kao opservaciona prospektivna studija praćenja pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom.

U primarnu studiju je uključeno **647** konsekutivnih, neselektiranih pacijenata starijih od 18 godina sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u Klinici za Kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV). U validacionu studiju je uključeno **418** pacijenata starijih od 18 godina sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u Klinici za urgentnu internu medicinu Vojnomedicinske akademije (VMA).

Uključivanje pacijenata u studiju je vršeno u prijemnoj ambulanti i koronarnoj jedinici Klinike za Kardiologiju IKVBV i Klinici za urgentnu internu medicinu VMA.

Akutni infarkt miokarda sa ST elevacijom je definisan kao prisustvo bola u grudima i pratećih tegoba ≥ 30 minuta, ali manje od 12h od početka tegoba i postojanja elevacije ST segmenta u ≥ 1 mm u ≥ 2 kontinuirana EKG odvođa, dok u V1, V2 i V3 odvodima elevacija ST segmenta treba da bude ≥ 2 mm ili novonastalog bloka leve grane Hisovog snopa ili bloka leve grane Hisovog snopa neodređenog trajanja u asocijaciji sa vrednostima troponina ≥ 2 puta u odnosu na referentnu vrednost (203). Primarna perkutana koronarna intervencija definisana je kao perkutana koronarna intervencija bez prethodne ili konkomitantne fibrinolitičke terapije (204).

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Pacijenti sa prvim akutnim infarktom i reinfarktom miokarda sa ST-elevacijom lečeni primarnom perkutanom koronarnom intervencijom u prvih 12h od početka tegoba

Kriterijumi za neuključivanje u studiju:

1. Pacijenti sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom čije tegobe su trajale više od 12h
2. Nepodesna anatomija koronarnih krvnih sudova za primarnu perkutanu koronarnu intervenciju

Za svakog pacijenta su zabeleženi sledeći podaci:

1. Demografski (starost, pol)
2. Klinički:
 - faktori rizika: dijabet mellitus, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušački status, telesna masa;

- prethodne bolesti: infarkt miokarda, srčana slabost, perkutana koronarna intervencija, hirurška revaskularizacija miokarda, periferna arterijska okluzivna bolest, cerebrovaskularna bolest, hronična bubrežna insuficijencija, anemija;
 - parametri objektivnog nalaza na prijemu: srčana frekvencija, sistolni i dijastolni krvni pritisak, Killip klasa, srčani zastoj na prijemu, lokalizacija infarkta miokarda, anemija, nivo kreatinina
 - ishemijsko vreme – vreme od početka simptoma do pPCI
3. Angiografski (broj i vrsta krvnih sudova sa stenozom $\geq 70\%$, višesudovna koronarna bolest, TIMI protok pre PCI)
 4. Proceduralni (tip lezije, implantacija stenta)
 5. Postproceduralni (TIMI protok nakon PCI, anemija, akutna bubrežna insuficijencija).
 6. Ehokardiografski parametri nakon primarne perkutane koronarne intervencije u hospitalnoj fazi i nakon 6 meseci

TIMI klasifikacija protoka (205):

TIMI 0 Nema anterogradnog protoka iza mesta okluzije

TIMI 1 Kontrast prolazi iza mesta opstrukcije, ali se zadržava i neuspešno opacificira čitavo irigaciono područje iza mesta opstrukcije za vreme jednog ciklusa

TIMI 2 Kontrast prolazi iza mesta opstrukcije i opacificira irigaciono područje. Međutim, stepen ulaska kontrasta u krvni sud distalno od mesta opstrukcije ili klirens iz irigacionog područja (ili oba) su uočljivo sporiji u poređenju sa ulaskom i klirensom iz područja koje nije perfundovano prethodno okludiranim sudom npr. suprotna koronarna arterija ili irigaciono područje ispred mesta opstrukcije

TIMI 3 Anterogradni protok u irigaciono područje distalno od mesta opstrukcije je jednak anterogradnom protoku proksimalno mestu opstrukcije, klirens kontrasta iz infarktne irigacione zone jednako je brz kao klirens iz neinfarktne zone istog suda ili suprotne koronarne arterije

Iz prethodnih podataka za svakog pacijenta je računato:

1. Jung varijabla
2. TIMI skor rizika za STEMI
3. PAMI skor rizika
4. ZWOLLE skor rizika

1. Jung varijabla se definiše kao međuodnos sistolnog krvnog pritiska i proizvoda srčane frekvencije i starosti pacijenta u godinama, pomnožen sa 100 (170). Pacijenti će biti stratifikovani u dve rizične kategorije nakon određivanja najbolje cut-off vrednosti Jung varijable za ishod.

$$\text{Jung varijabla} = \frac{\text{Sistolni krvni pritisak (mmHg)}}{\text{Srčana frekvencija } \left(\frac{\text{---}}{\text{min}}\right) \times \text{Životno doba (broj godina)}} \times 100$$

2. TIMI skor rizika za STEMI (0-14 poena) se sastoji iz sledećih parametara (152):

1. Starost 65-74 / ≥ 75 godina (2/3 poena)
2. Sistolni krvni pritisak < 100mmHg (3 poena)
3. Srčana frekvencija > 100 udara/min (2 poena)
4. Killip klasa II-IV (2 poena)
5. STEMI prednjeg zida ili blok leve grane Hisovog snopa (1 poen)
6. Diabetes mellitus, arterijska hipertenzija ili angina pectoris (1 poen)
7. Telesna masa < 67kg (1 poen)
8. Vreme do lečenja > 4h (1 poen)

Stratifikacija pacijenata prema TIMI skoru rizika je učinjena u tri grupe:

- grupa sa malim rizikom (0-3 poena)
- grupa sa intermedijernim rizikom (4-6 poena)
- grupa sa velikim rizikom (≥ 7 poena)

3. PAMI skor rizika (0-15 poena) se sastoji iz sledećih parametara (69):

1. Starost > 75 / 65-75 godina (7/3 poena)
2. Killip klasa > I (2 poena)
3. Srčana frekvencija > 100 udara/min (2 poena)
4. Diabetes mellitus (2 poena)
5. STEMI prednjeg zida ili blok leve grane Hisovog snopa (2 poena)

Stratifikacija pacijenata prema PAMI skoru rizika je učinjena u četiri grupe:

- grupa sa malim rizikom (0-1 poen)
- grupa sa malim intermedijernim rizikom (2-3 poena)
- grupa sa velikim intermedijernim rizikom (4-6 poena)
- grupa sa velikim rizikom (≥ 7 poena)

4. ZWOLLE skor rizika (0-16 poena) se sastoji iz sledećih parametara (153):

1. Starost < 60 / ≥ 60 godina (0/2 poena)
2. Killip klasa I/II/III-IV (0/4/9 poena)
3. Trosudovna koronarna bolest (1 poen)
4. TIMI protok posle procedure 0-1/2/3 (2/1/0 poena)
5. STEMI prednjeg zida (1 poen)
6. Ishemijsko vreme > 4h (1 poen)

Stratifikacija pacijenata prema ZWOLLE skoru rizika je učinjena u četiri grupe:

- grupa sa malim rizikom (0-3 poena)
- grupa sa malim intermedijernim rizikom (4-6 poena)
- grupa sa velikim intermedijernim rizikom (7-9 poena)
- grupa sa velikim rizikom (≥ 10 poena)

Svi pacijenti su lečeni prema važećim preporukama za lečenje akutnog infarkta miokarda sa ST-elevacijom perkutanom koronarnom intervencijom (13, 14, 204). Primena glikoproteinskih inhibitora, vrste stenta, predilatacija i postdilatacija su primenjeni prema odluci hemodinamičara izvođača.

Ishodi studije:

1. Smrtnost od svih uzroka u toku godinu dana praćenja
2. Akutna srčana insuficijencija (acute heart failure – AHF) u toku godinu dana praćenja
3. Zbirni ishod smrtnost od svih uzroka i akutna srčana insuficijencija (MACE) u toku godinu dana praćenja

Smrtni ishod pacijenata je potvrđen u regionalnoj matičnoj kancelariji koja registruje smrtne ishode na nivou države Srbije.

Akutna srčana insuficijencija je definisana u skladu sa važećim preporukama evropskog udruženja kardiologa i dokumentovana nalazom u informacionom sistemu nadležne bolničke ustanove (206).

Statistička analiza

U radu su od metoda deskriptivne statistike našle primenu mere centralne tendencije i to aritmetička sredina; mere varijabiliteta i to standardna devijacija; kao i relativni brojevi. Od metoda analitičke statistike u radu su korištene metode identifikacije empirijskih raspodela, metode za procenu značajnosti razlike i to: u zavisnosti od tipa raspodele podataka t-test ili Mann-Withney U test i analiza varijanse. Za procenu značajnosti povezanosti ulaznih varijabli i ishoda, prema vremenu proteklom do ishoda, su korištene univarijantna kao i multivarijantna Cox proporcionalna hazardna regresiona analiza. Kaplan-Meier-ove krive su korištene da se proceni stopa ishoda u pojedinim podgrupama scoring sistema, kao i da se uporede skorovi tokom godinu dana. Diskriminativni kapacitet tj. prediktivna tačnost skorova rizika za kliničke događaje tj. praćene ishode, je određen c-statistikom tj. površinom ispod ROC krive koja ukršta predviđenu verovatnoću neželjenog ishoda (određenu logističkom regresijom) sa aktuelnim-realnim brojem neželjenih događaja koji su se i dogodili. Tom prilikom je procenjena i najbolja granična vrednost Jung varijable za predviđanje jednogodišnjeg ishoda. C statistika >0.7 je smatrana za prihvatljiv diskriminativni kapacitet modela. C statistike svih modela rizika su međusobno poređene neparametarskim testom

DeLong-a i sar. (207). Kalibracija ovih varijabli tj. procena da li ima statistički značajne razlike predviđene i opservirane incidencije neželjenih događaja, je procenjena putem Hosmer - Lemeshow goodness-of-fit testa.

REZULTATI

U studiju je uključeno 647 pacijenata lečenih u Klinici za Kardiologiju IKVBV i 418 pacijenata lečenih u Klinici za urgentnu internu medicinu VMA. Deskriptivni parametri svih pacijenata, kako pacijenata lečenih u IKVBV, tako i lečenih u VMA, prikazani su na tabeli broj 1. U studiji sprovedenoj u IKVBV bilo je 259 (40%) pacijenata sa 65 i više godina, a 48 (7.4%) pacijenata sa 80 i više godina, a u VMA je bilo 177(42.3) pacijenata sa 65 i više godina i 26 (6.2%) pacijenata sa 80 i više godina ($p>0.05$). Pacijenti lečeni u IKVBV imali su češće diabetes mellitus, arterijsku hipertenziju i veću srčanu frekvenciju na prijemu, inicijalno bili u stadijumu srčane insuficijencije Killip 2 i 3 ($p<0.01$), dok su pacijenti lečeni u VMA češće u anamnezi imali infarkt miokarda, inicijalno imali sliku kardiogenog šoka, višesudovnu koronarnu bolest, češće je bio registrovan TIMI 3 protok pre PCI, TIMI 2 protok posle PCI, kao i akutnu srčanu insuficijencija tokom jednogodišnjeg praćenja ($p<0.01$). Nema statistički značajne razlike u broju visokorizičnih pacijenata Killip klase 3 i 4 između dve posmatrane populacije pacijenata ($p>0.05$). Od ukupnog broja pacijenata, krvni pritisak $\leq 90/60$ mmHg imalo je 80 (7.5%) pacijenata i to 49 (11.7%) u studiji sprovedenoj u VMA, a 31(4.8%) u studiji sprovedenoj u IKVBV ($p<0.01$). Srčanu frekvenciju ≥ 90 /min imalo je 305 (28.6%) i to 200 (30.9%) pacijenata lečenih u IKVBV, a 105 (25.1%) pacijenata lečenih u VMA ($p<0.01$). Srčanu frekvenciju <60 /min imalo je 44 (6.8%) pacijenta lečenih u IKVBV, kao i 82 (19.6%) pacijenata lečenih u VMA ($p<0.01$).

Ukupan jednogodišnji mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV iznosio je 70 (10.8%) pacijenata, od kojih je 55 (78.57% od svih umrlih, a 8.5% od ukupnog broja pacijenata u studiji) umrlo tokom prvih mesec dana nakon STEMI. Četrdesetdva (6.5%) pacijenta lečenih u IKVBV je tokom godinu dana dobilo akutnu srčanu slabost, od kojih je 13 (30.95%) od svih pacijenata sa akutnom srčanom slabošću, a 2.01% od ukupnog broja pacijenata u studiji) dobilo akutnu srčanu slabost tokom prvih mesec dana nakon STEMI. Devedesetosam (15.1%) pacijenta lečenih u IKVBV je tokom godinu dana imalo MACE, od kojih je 64 (65.31%) od svih pacijenata sa MACE-om, a 9.89% od ukupnog broja pacijenata u studiji) imalo MACE tokom prvih mesec dana nakon STEMI.

Tabela br. 1. Deskriptivni parametri svih pacijenata, pacijenata lečenih u Klinici za kardiologiju IKVBV i Klinici za urgentnu internu medicinu VMA

	Svi pacijenti				Pacijenti lečeni u IKVBV				Pacijenti lečeni u VMA				p
	X	SD	N	%	X	SD	N	%	X	SD	N	%	
Starost (godine)	61.56	12.15			61.54	12.12			61.59	12.22			0.986
Pol	M		747	70,1			440	68.0			307	73.4	0.058
Raniji infarkt miokarda	Da		88	8.3			35	5.4			53	12.8	< 0.01

Arterijska hipertenzija	Da			760	71.4			475	73.4			285	68.3	0.074
Dislipidemija	Da			662	62.3			402	62.1			260	62.7	0.865
Indeks telesne mase (kg/m ²)		27.59	10.02			27.56	7.63			27.64	13.52			0.737
Pusenje	Da			556	52.4			351	54.3			205	49.5	0.132
Diabetes mellitus	Da			257	24.1			139	21.5			118	28.2	0.012
Ishemijsko vreme (h)		5.82	7.07			4.87	2.78			7.35	10.66			0.732
Killip klasa	1			776	72.9			440	68.0			336	80.4	< 0.01
	2			207	19.4			159	24.6			48	11.5	
	3			32	3.0			28	4.3			4	1.0	
	4			50	4.7			20	3.1			30	7.2	
Sistolni krvni pritisak (mmHg)		135.60	28.00			138.94	25.45			130.38	30.89			< 0.01
Dijastolni krvni pritisak (mmHg)		83.39	18.04			85.69	15.52			79.83	20.89			< 0.01
Srčana frekvencija (broj otkucaja/min)		79.66	19.59			81.64	18.26			76.56	21.16			< 0.01
Infarktna arterija	Left main			4	0.4			3	0.5			1	0.2	< 0.01
	RIA			456	42.8			267	41.3			189	45.2	
	ACX			127	11.9			59	9.1			68	16.3	
	ACD			411	38.6			270	41.7			141	33.7	
	PD			15	1.4			13	2.0			2	0.5	
	ostalo			6	0.6			6	0.9			0	0.0	
	OM			37	3.5			22	3.4			15	3.6	
	D1			9	0.8			7	1.1			2	0.5	
STEMI prednjeg zida ili kompletan blok leve grane	Da			464	43.7			275	42.5			189	45.5	0.33
Višesudovna koronarna bolest	Da			630	59.3			361	55.8			269	64.7	0.004
TIMI protok pre PCI	0/1			758	71.2			479	74.1			279	66.9	< 0.01
	2			200	18.8			124	19.2			76	18.2	
	3			106	10.0			44	6.8			62	14.9	
TIMI protok posle PCI	0/1			36	3.4			17	2.6			19	4.5	< 0.01
	2			58	5.4			14	2.2			44	10.5	
	3			971	91.2			616	95.2			355	84.9	
Istisna frakcija posle ≥ 3 meseca (%)						48.83	9.79			47.29	9.90			0.689
Jung varijabla (x100)		3.00	1.03			2.98	0.98			3.03	1.10			0.718
Rizik prema TIMI skoru	Mali (0 - 3 poena)			528	49.6			317	49.0			211	50.5	0.894
	Intermedijerni (4 - 6)			371	34.8			228	35.2			143	34.2	
	Veliki (≥ 7)			166	15.6			102	15.8			64	15.3	
Rizik prema PAMI skoru	Mali (0 - 1)			235	22.1			149	23.0			86	20.6	0.759
	Mali intermedijerni (2 - 3)			326	30.6			192	29.7			134	32.1	
	Veliki intermedijerni (4 - 6)			238	22.3			144	22.3			94	22.5	
	Veliki (≥ 7)			266	24.9			162	25.0			104	24.9	
Rizik prema ZWOLLE skoru	Mali (0 - 3)			598	56.2			364	56.3			234	56.0	0.035
	Mali intermedijerni (4 - 6)			252	23.7			143	22.1			109	26.1	
	Veliki intermedijerni (7 - 9)			129	12.1			92	14.2			37	8.9	
	Veliki (≥ 10)			86	8.1			48	7.4			38	9.1	
Smrt	Da			103	9.7			70	10.8			33	7.9	0.115
Akutna srčana insuficijencija	Da			94	8.8			42	6.5			52	12.4	< 0.01
Zbirni neželjeni ishod	Da			165	15.5			98	15.1			67	16.0	0.698

Pacijenti starosti ≥65godina lečeni u IKVBV su imali duže ishemijsko vreme ((5.17+/-2.76h vs 4.67+/-2.77h); p=0.026), vreme od prijema do PCI ((72.91+/-47.43min vs 63.27+/-

38.48min); $p=0.007$), češće Killip klasu 2,3 i 4 na prijemu (102 (39.4%) vs 105 (27.1%); $p=0.012$), ređe Killip klasu 1 na prijemu (157 (60.6%) vs 283 (72.9%); $p=0.04$), češće višesudovnu koronarnu bolest (67 (25.9%) vs 55 (14.2%); $p<0.01$), RIA kao infarktnu arteriju (189 (73%) vs 245 (63.1%); $p=0.009$), TIMI 0/1 protok posle PCI (11 (4.2%) vs 6 (1.5%); $p=0.017$), ređe TIMI 3 protok posle PCI (239 (92.3%) vs 377 (97.2%); $p=0.03$), češće ejeckionu frakciju leve komore $<40\%$ tokom hospitalizacije (53 (21.3%) vs 42 (11.3%); $p=0.001$), u odnosu na pacijente starosti <65 godina.

Nema statistički značajne razlike u broju ranijih infarkta miokarda, broju osoba sa diabetes mellitus-om, onih sa STEMI prednjeg zida, tahikardnih pacijenata, TIMI protoku pre PCI, pacijenata starosti ≥ 65 godina u odnosu na pacijente starosti < 65 godina lečenih u IKVBV ($p>0.05$).

Mortalitet 259 pacijenata lečenih u IKVBV starosti ≥ 65 godina u odnosu na pacijente starosti <65 godina, je bio veći 46 (17.8%) vs 24 (6.2%); $p<0.001$, imali su češću akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja 24 (9.3%) vs 18 (4.6%); $p=0.019$, kao i češći MACE 59 (22.8%) vs 39 (10.1%); $p<0.001$.

Mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV starosti ≥ 65 godina, bio je 46 (17.8%), a mortalitet 177 pacijenata starosti ≥ 65 godina lečenih u VMA, je iznosio 25 (14.1%) ($p=0.313$). Akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja dobilo je 24 (9.3%) pacijenta starosti ≥ 65 godina lečenih u IKVBV, kao i 38 (21.5%) pacijenata lečenih u VMA ($p<0.001$).

Tahikardni pacijenti lečeni u IKVBV su češće imali STEMI prednjeg zida (124 (62%) vs 151 (33.8%); $p<0.01$), RIA kao infarktnu arteriju (119 (59.5%) vs 148 (33.1%); $p<0.01$), Killip klasu 4 na prijemu (9 (4.5%) vs 11 (2.5%); $p<0.01$), manje Killip klasu 1 na prijemu (104 (52%) vs 336 (75.2%); $p<0.01$), nižu ejeckionu frakciju leve komore (45.4 \pm 19.64% vs 50.96 \pm 8.12%); $p<0.01$), u odnosu na pacijente sa normalnom srčanom frekvencijom.

Nema statistički značajne razlike u starosti, ishemijskom vremenu, broju ranijih infarkta miokarda, broju osoba sa diabetes mellitus-om, višesudovnom koronarnom bolešću, TIMI pre i posle PCI protoku, pacijenata lečenih u IKVBV koji su bili tahikardni ($SF\geq 90$ /min) na prijemu i onih koji nisu imali tahikardiju ($p>0.05$).

Mortalitet 200 pacijenata lečenih u IKVBV koji su na prijemu bili tahikardni u odnosu na ostale pacijente, bio je veći 30 (15%) vs 40 (8.9%); $p=0.022$, imali su češću akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja 23 (11.5%) vs 19 (4.3%); $p=0.001$, kao i češći MACE 46 (23%) vs 52 (11.6%); $p<0.001$.

Mortalitet 200 pacijenata lečenih u IKVBV koji su pri prijemu bili tahikardni bio je 30 (15%), a mortalitet 105 pacijenata lečenih u VMA koji su na prijemu bili tahikardni je iznosio 7 (6.7%) ($p=0.034$). Akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja dobilo je 23 (11.5%) tahikardna pacijenta lečena u IKVBV, kao i 20 (19%) tahikardnih pacijenata lečenih u VMA ($p=0.072$). MACE tokom praćenja dobilo je 46 (23%) tahikardna pacijenta lečena u IKVBV, kao i 24 (22.9%) tahikardnih pacijenata lečenih u VMA ($p=0.978$).

Hipotenzivni pacijenti lečeni u IKVBV su češće bili stariji (66.13 \pm 9.79 vs , 61.31 \pm 12.18 godina) $p=0.012$), češće Killip klasu 4 na prijemu (16 (51.6%) vs 4 (0.6%); $p<0.01$), manje Killip klasu 1 na prijemu (6 (19.4%) vs 434 (70.5%); $p<0.01$), nižu ejeckionu frakciju leve

komore (40.93+/-13.64% vs 49.67+/-8.92%);p=0.001), u odnosu na normo i hipertenzivne pacijente.

Nema statistički značajne razlike u dužini ishemijskog vremena, u broju ranijih infarkta miokarda, broju osoba sa diabetes mellitus-om, višesudovnom koronarnom bolešću, sa STEMI prednjeg zida, u TIMI pre i posle PCI protoku, infarktnoj arteriji, pacijenata lečenih u IKVBV koji su bili hipotenzivni (TA \leq 90/60mmHg) na prijemu i normo i hipertenzivne (p>0.05).

Mortalitet 31 pacijenata lečenih u IKVBV koji su na prijemu bili hipotenzivni u odnosu na ostale pacijente, bio je veći 11 (35.5%) vs 59 (9.6%); p<0.001, imali su češću akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja 3 (9.7%) vs 39 (6.3%); p=0.461, kao i češći MACE 13 (41.9%) vs 85 (13.8%); p<0.001.

Mortalitet 31 pacijenta lečenih u IKVBV koji su pri prijemu bili hipotenzivni, bio je 11 (35.5%), a mortalitet 49 pacijenata lečenih u VMA koji su na prijemu bili hipotenzivni, je iznosio 10 (20.4%) (p=0.135). Akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja dobilo je 3 (9.7%) hipotenzivna pacijenta lečena u IKVBV, kao i 15 (30.6%) pacijenata lečenih u VMA (p=0.029). MACE tokom praćenja dobilo je 13 (41.9%) hipotenzivna pacijenta lečena u IKVBV, kao i 16 (32.7%) hipotenzivnih pacijenata lečenih u VMA (p=0.400).

Hipotenzivni i tahikardni pacijenti lečeni u IKVBV su češće bili stariji (65.73+/-11.1 vs , 61.61+/-10.67 godina) p=0.061), češće Killip klasu 4 na prijemu (5 (62.5%) vs 15 (2.3%); p<0.01), manje Killip klasu 1 na prijemu (0 vs 440 (70.5%); p<0.01), RIA kao infarktenu arteriju (5 (55.6%) vs 262 (41.1%);p<0.01), češće TIMI 0-1 protok posle PCI (1 (11.1%) vs 16 (2.5%);p<0.01), ređe TIMI 3 protok posle PCI (6 (66.7%) vs 610 (95.6%); p<0.01), nižu ejectionu frakciju leve komore (31.78+/-12.26% vs 49.52+/-9.04%); p=0.02), u odnosu na one koji to nisu bili.

Nema statistički značajne razlike u broju ranijih infarkta miokarda, broju osoba sa diabetes mellitus-om, višesudovnom koronarnom bolešću i TIMI pre PCI protoku, pacijenata lečenih u IKVBV koji su bili hipotenzivni (TA \leq 90/60mmHg) i tahikardni (SF \geq 90/min) na prijemu i onih koji to nisu (p>0.05).

Mortalitet 8 pacijenata lečenih u IKVBV koji su na prijemu bili tahikardni u odnosu na ostale pacijente, bio je veći 4 (50%) vs 66 (10.3%); p<0.001, nisu imali su češću akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja 0 vs 42 (6.6%); p=0.426, kao i češći MACE 4 (50%) vs 94 (14.7%); p<0.001.

Mortalitet 9 pacijenata lečenih u IKVB koji su pri prijemu bili hipotenzivni i tahikardni je iznosio 4 (44%), a u kod pacijenata lečenih u VMA 2 (20%), p=0.252. Akutnu srčanu insuficijenciju tokom praćenja nije imao ni jedan pacijent koji je u studiji sprovedenoj u IKVB koji je na prijemu bio hipotenzivan i tahikardan, dok je u studiji sprovedenoj u VMA incidencija akutne srčane slabosti kod pacijenata sa ovim karakteristikama na prijemu iznosila 3 (30%), p=0.073. MACE tokom praćenja dobilo je 4 (44.4%) pacijenata koji su bili hipotenzivni tahikardni lečeni u IKVBV, kao i 3 (30%) hipotenzivnih pacijenata lečenih u VMA (p=0.515).

Na tabeli br. 2 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV klasifikovani prema tercilima Jung varijable. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih

neželjenih ishoda prema tercilima Jung varijable ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost Jung varijable u 1. tercilu u poređenju sa 2., kao i u poređenju sa 3. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Nema statistički značajne razlike između broja umrlih, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su pacijenti imali vrednosti Jung varijable u 2 i 3. tercilu (za smrt $p = 0.263$; za AHF $p = 0.532$; za MACE $p = 0.083$).

Tabela br. 2. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV prema tercilima Jung varijable

		Tercili Jung varijable						p
		Prvi (0.73 - 2.5)		Drugi (2.51 - 3.30)		Treći (3.31 - 7.21)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	53	75.7	11	15.7	6	8.6	<0.001
AHF	Da	25	59.5	10	23.8	7	16.7	0.001
Smrt ili AHF	Da	68	69.4	20	20.4	10	10.2	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 3 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA klasifikovani prema tercilima Jung varijable. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima Jung varijable ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost Jung varijable u 1. tercilu u poređenju sa 3. tercilom, kao i veći broj umrlih i pacijenata sa zbirnim neželjenim ishodom u poređenju 2. sa 3. tercilom, te veći broj pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i zbirnim neželjenim ishodom u poređenju 1. sa 2. tercilom što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Nema statistički značajne razlike između broja umrlih pacijenata u 1 i 2. tercilu vrednosti Jung varijable ($p = 0.439$), kao i pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom ukoliko su pacijenti imali vrednosti Jung varijable u 2 i 3. tercilu ($p = 0.205$).

Tabela br. 3. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA prema tercilima Jung varijable

		Tercili Jung varijable						p
		Prvi (0.52 - 2.5)		Drugi (2.51 - 3.32)		Treći (3.32 - 8.16)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	17	51.5	12	36.4	4	12.1	0.01
AHF	Da	35	67.3	11	21.2	6	11.5	<0.001
Smrt ili AHF	Da	40	59.7	20	29.9	7	10.4	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 4 prikazani su ishodi lečenja svih pacijenata obuhvaćenih zajedničkom studijom klasifikovani prema tercilima Jung varijable. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima Jung varijable ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i

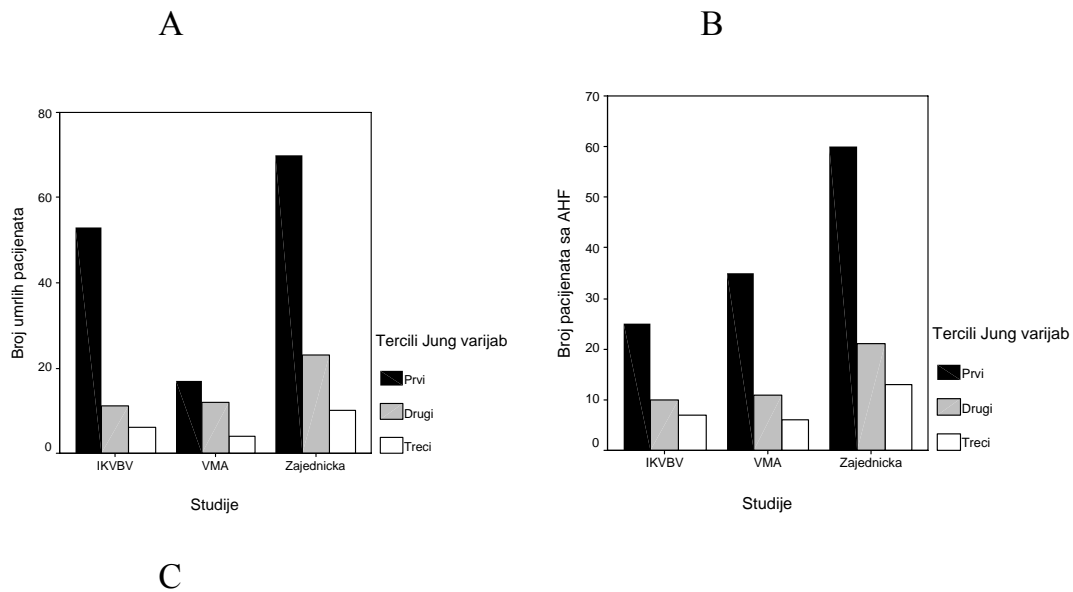
pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost Jung varijable u 1. tercilu u poređenju sa 2. i sa 3. tercilom, kao i veći broj pacijenata sa MACE u 2. u poređenju sa 3. tercilom PAMI skora, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$), dok se pri poređenju broja umrlih pacijenata u 3. sa 2. tercilom Jung varijable beleži statistički značajna razlika ($p = 0.020$). Nema statistički značajne razlike između broja pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom ukoliko su pacijenti imali vrednosti Jung varijable u 2. i 3. tercilu ($p = 0.157$).

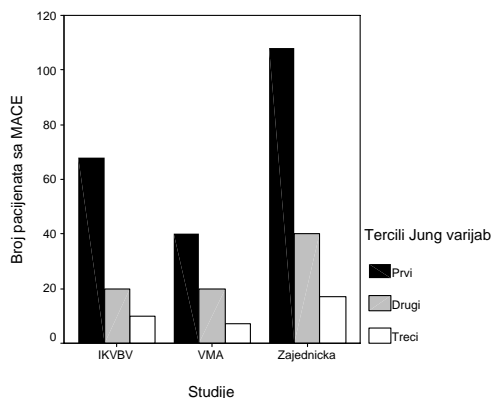
Tabela br. 4. Zbirni ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV i u VMA prema tercilima Jung varijable

		Tercili Jung varijable						p
		Prvi (0.53 - 2.5)		Drugi (2.51 - 3.30)		Treći (3.30 - 8.16)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	140	68.0	46	22.3	20	9.7	<0.001
AHF	Da	120	63.8	42	22.3	26	13.8	<0.001
Smrt ili AHF	Da	216	65.5	80	24.2	34	10.3	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na grafiku br. 1 prikazani su ishodi lečenja po tercilima Jung varijable u sprovedenim studijama.





Grafik br. 1. Ishodi lečenja (A - smrtnost; B - AHF i C - MACE) po tercilima Jung varijable u sprovedenim studijama

Na tabeli br. 5 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV klasifikovani prema **tercilima TIMI skora**. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima TIMI skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost TIMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 1., kao i sa 2. tercilom, što je visoko statistički značajno ($p < 0.01$), osim za akutnu srčanu insuficijenciju pri poređenju 3. sa 2. tercilom, gde je razlika statistički značajna ($p = 0.031$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost TIMI skora u 2. tercilu u poređenju sa 1., što je statistički značajno (p za smrt = 0.046, p za MACE = 0.023). Nema statistički značajne razlike između broja pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom ukoliko su pacijenti imali vrednosti TIMI skora u 1 i 2. tercilu ($p = 0.418$).

Tabela br. 5. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV prema tercilima TIMI skora

		Tercili TIMI SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 13)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	7	10.0	13	18.6	50	71.4	<0.001
AHF	Da	8	19.0	9	21.4	25	59.5	0.003
Smrt ili AHF	Da	12	12.2	20	20.4	66	67.3	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 6 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA klasifikovani prema tercilima TIMI skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima TIMI skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost TIMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 1., kao i sa 2. tercilom, kao i onih sa vrednostima TIMI skora u 2. u odnosu na 1. tercil, što je visoko statistički značajno ($p < 0.01$).

Tabela br. 6. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA prema tercilima TIMI skora

		Tercili TIMI SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 14)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	0	0.0	10	30.3	23	69.7	<0.001
AHF	Da	1	1.9	7	13.5	44	84.6	<0.001
Smrt ili AHF	Da	1	1.5	15	22.4	51	76.1	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

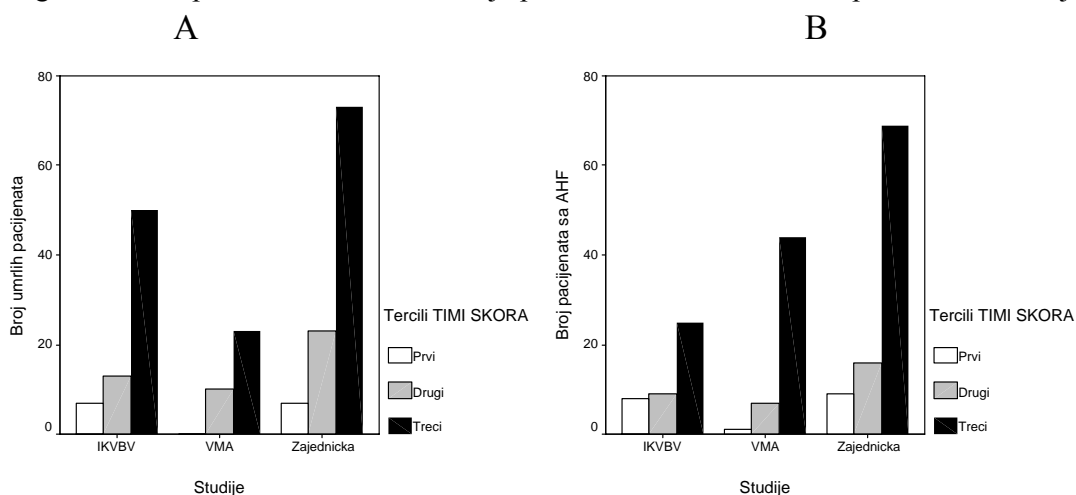
Na tabeli br. 7 prikazani su ishodi lečenja svih pacijenata obuhvaćenih zajedničkom studijom klasifikovani prema tercilima TIMI skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima TIMI skora ($p < 0.01$). Registrovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost TIMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 1., kao i sa 2. tercilom, kao i u 2. u poređenju sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajno ($p < 0.01$), osim za akutnu srčanu insuficijenciju pri poređenju 2. sa 1. tercilom, gde je razlika statistički značajna ($p = 0.034$).

Tabela br. 7. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV i u VMA prema tercilima TIMI skora

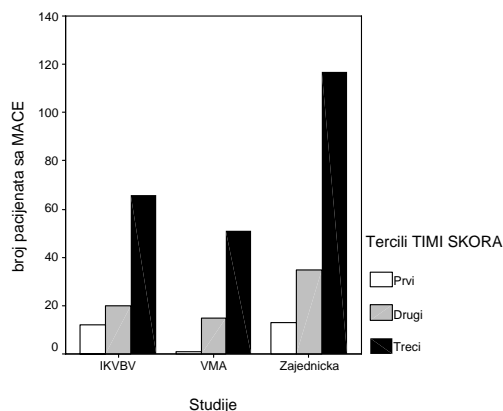
		Tercili TIMI SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 14)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	14	6.8	46	22.3	146	70.9	<0.001
AHF	Da	18	9.6	32	17.0	138	73.4	<0.001
Smrt ili AHF	Da	26	7.9	70	21.2	234	70.9	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na grafiku br. 2 prikazani su ishodi lečenja po tercilima TIMI skora u sprovedenim studijama



C



Grafik br. 2. Ishodi lečenja (A - smrtnost; B - AHF i C - MACE) po tercilima TIMI skora u sprovedenim studijama

Na tabeli br. 8 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKV BV klasifikovani prema tercilima PAMI skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima PAMI skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost PAMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 2., kao i u poređenju sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Nema statistički značajne razlike između broja umrlih, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su pacijenti imali vrednosti PAMI skora u 1 i 2. tercilu (za smrt $p = 0.687$; za AHF $p = 0.833$; za MACE $p = 0.223$).

Tabela br. 8. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKV BV prema tercilima PAMI skora

		Tercili PAMI SKORA						p
		Prvi (0)		Drugi (2 – 4)		Treći (5 – 15)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	9	12.9	10	14.3	51	72.9	<0.001
AHF	Da	10	23.8	5	11.9	27	64.3	<0.001
Smrt ili AHF	Da	16	16.3	15	15.3	67	68.4	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 9 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA klasifikovani prema tercilima PAMI skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima PAMI skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost PAMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 1., kao i u poređenju sa 2. sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Nema statistički značajne razlike između broja umrlih ukoliko su pacijenti imali vrednosti PAMI skora u 2 i 3. tercilu ($p = 0.408$), dok je razlika u broju pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i sa zbirnim neželjenim ishodom bila statistički značajna (za AHF $p = 0.035$; za MACE $p = 0.028$).

Tabela br. 9. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA prema tercilima PAMI skora

		Tercili PAMI SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 15)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	1	3.0	9	27.3	23	69.7	<0.001
AHF	Da	2	3.8	11	21.2	39	75.0	<0.001
Smrt ili AHF	Da	3	4.5	15	22.4	49	73.1	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 10 prikazani su ishodi lečenja svih pacijenata obuhvaćenih zajedničkom studijom klasifikovani prema tercilima PAMI skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima PAMI skora ($p < 0.01$). Registrovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost PAMI skora u 3. tercilu u poređenju sa 2., i sa 1. tercilom, kao i u 2. u poređenju sa 1. tercilom što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$).

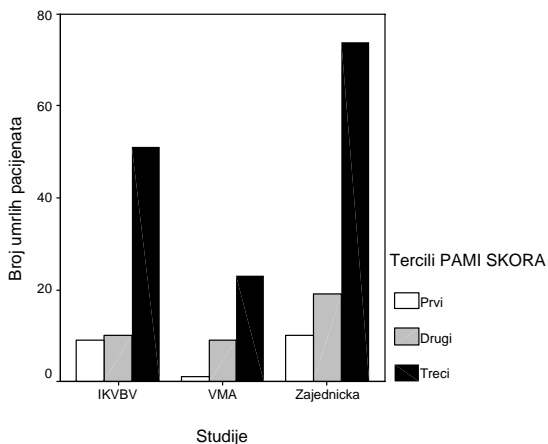
Tabela br. 10. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV i u VMA prema tercilima PAMI skora

		Tercili PAMI SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 15)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	20	9.7	38	18.4	148	71.8	<0.001
AHF	Da	24	12.8	32	17.0	132	70.2	<0.001
Smrt ili AHF	Da	38	11.5	60	18.2	232	70.3	<0.001

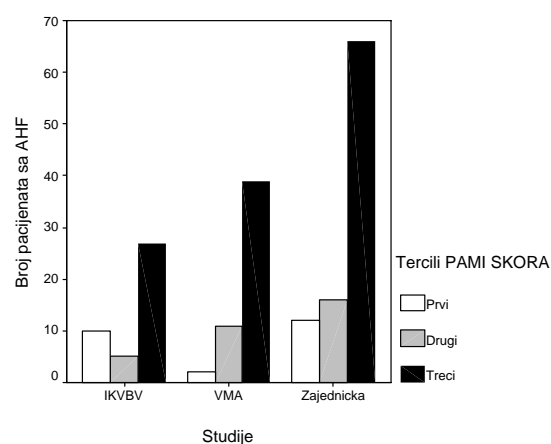
AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na grafiku br. 3 prikazani su ishodi lečenja po tercilima PAMI skora u sprovedenim studijama

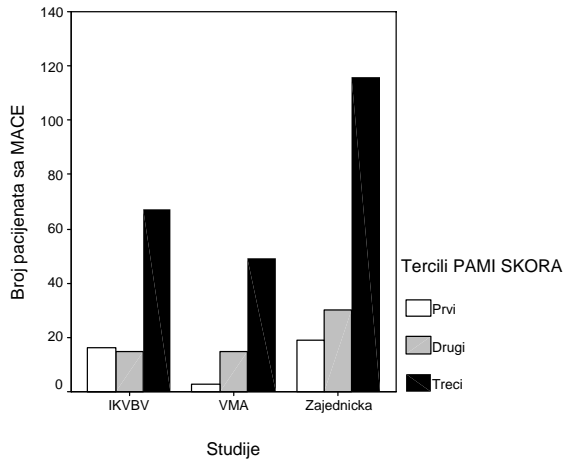
A



B



C



Grafik br. 3. Ishodi lečenja (A - smrtnost; B - AHF i C - MACE) po tercilima PAMI skora u sprovedenim studijama

Na tabeli br. 11 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV klasifikovani prema tercilima ZWOLLE skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima ZWOLLE skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost ZWOLLE skora u 3. tercilu u poređenju sa 2. i sa 1. tercilom, kao i u 2. u poređenju sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Nema statistički značajne razlike između broja pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom ukoliko su pacijenti imali vrednosti ZWOLLE skora u 1. i 2., kao i u 2 i 3. tercilu (1. vs.2. $p = 0.179$; 2. vs. 3. $p = 0.263$), dok je razlika broja pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom koji su bili u 1 i 3. tercilu statistički značajna ($p = 0.024$).

Tabela br. 11. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV prema tercilima ZWOLLE skora

		Tercili ZWOLLE SKORA						p
		Prvi (0 – 1)		Drugi (2 - 4)		Treći (5 – 15)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	5	7.1	19	27.1	46	65.7	<0.001
AHF	Da	8	19.0	14	33.3	20	47.6	0.009
Smrt ili AHF	Da	11	11.2	26	26.5	61	62.2	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 12 prikazani su ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA klasifikovani prema tercilima ZWOLLE skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima ZWOLLE skora ($p < 0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost ZWOLLE skora u 3. tercilu u poređenju sa 2. i sa 1. tercilom, kao i veći broj zbirnih neželjenih ishoda kod pacijenata sa 2. u poređenju sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$). Zabeležena je statistički značajna razlika broja umrlih pacijenata i

pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom koji su bili u 2. u odnosu na one sa 1. tercilom ZWOLLE skora (za smrt $p=0.021$; za AHF $p=0.036$).

Tabela br. 12. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u VMA prema tercilima ZWOLLE skora

		Tercili ZWOLLE SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 6)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	1	3.0	7	21.2	25	75.8	<0.001
AHF	Da	2	3.8	8	15.4	42	80.8	<0.001
Smrt ili AHF	Da	3	4.5	12	17.9	52	77.6	<0.001

AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na tabeli br. 13 prikazani su ishodi lečenja svih pacijenata obuhvaćenih zajedničkom studijom klasifikovani prema tercilima ZWOLLE skora. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti svih praćenih neželjenih ishoda prema tercilima ZWOLLE skora ($p<0.01$). Registovan je veći broj umrlih pacijenata, pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom i pacijenata sa zbirnim neželjenim događajima ukoliko su imali vrednost ZWOLLE skora u 3. tercilu u poređenju sa 2. i sa 1. tercilom, kao i u 2. u poređenju sa 1. tercilom, što je visoko statistički značajna razlika ($p<0.01$).

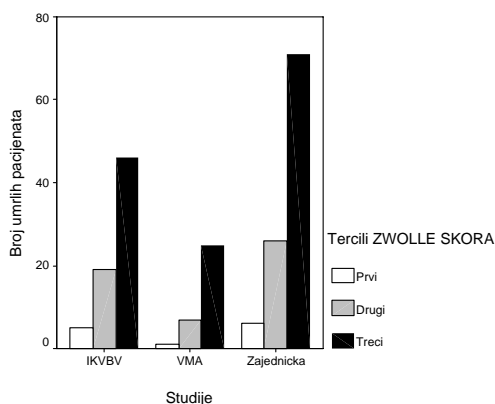
Tabela br. 13. Ishodi lečenja pacijenata lečenih u IKVBV i u VMA prema tercilima ZWOLLE skora

		Tercili ZWOLLE SKORA						p
		Prvi (0 – 2)		Drugi (3 – 4)		Treći (5 – 16)		
		N	%	N	%	N	%	
Smrt	Da	12	5.8	52	25.2	142	68.9	<0.001
AHF	Da	20	10.6	44	23.4	124	66.0	<0.001
Smrt ili AHF	Da	28	8.5	76	23.0	226	68.5	<0.001

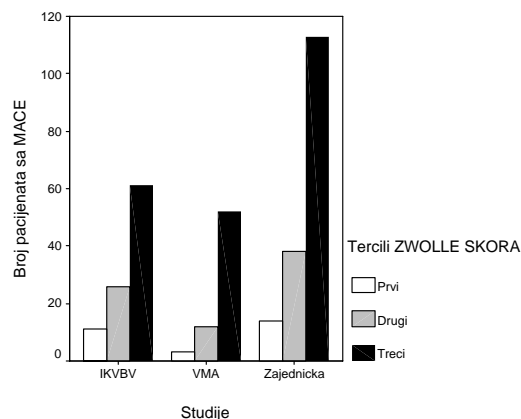
AHF - Akutna srčana insuficijencija

Na grafiku br. 4 prikazani su ishodi lečenja po tercilima ZWOLLE skora u sprovedenim studijama

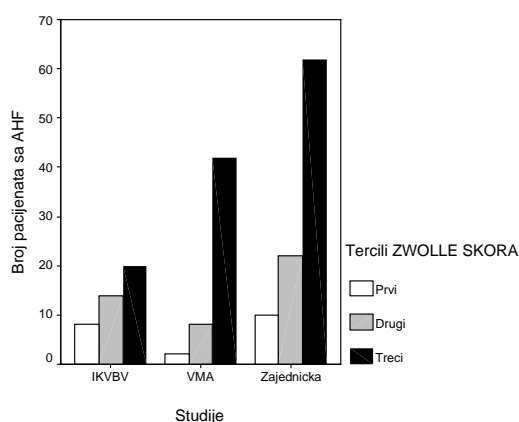
A



B



C



Grafik br. 4. Ishodi lečenja (A - smrtnost; B - AHF i C - MACE) po tercilima ZWOLLE skora u sprovedenim studijama

Coxova proporcionalna hazardna regresiona analiza

Univarijantnom Cox regresionom analizom podataka iz studije sprovedene u IKVBV pokazano je da postoji visoka statistička značajnost ispitivanih skorova rizika za predikciju svih ispitivanih neželjenih događaja ($p < 0.01$), osim za ZWOLLE skor u predikciji akutne srčane insuficijencije, što je bilo statistički značajno ($p = 0.02$). Prema rezultatima Hosmer-Lemeshow testa pacijenata lečenih u IKVBV, nema statistički značajne razlike između predviđenje i opservirane incidencije TIMI i PAMI skora i Jung varijable za MACE, TIMI i PAMI skora za smrtni ishod i svih ispitivanih skorova, uključujući i Jung varijablu za AHF ($p > 0.05$) (Tabela br. 14).

Tabela br. 14. Univarijantna Cox regresiona analiza i Hosmer-Lemeshow test ispitivanih skorova za sva tri ispitivana neželjena ishoda (smrt, akutnu srčanu insuficijenciju – AHF i zbirni neželjeni ishod – MACE) u IKVBV

	B	p	HR (95% IP)	P
MACE				
TIMI skor	0.309	0.000	1.362 (1.269-1.462)	0.836
PAMI skor	0.210	.000	1.234 (1.174-1.298)	0.172
ZWOLLE skor	0.246	.000	1.279 (1.215-1.345)	0.013
JUNG varijabla	3.736	.000	41.942 (19.638-89.580)	0.093
SMRT				
TIMI skor	1.098	.000	1.393 (1.282-1.513)	0.899
PAMI skor	0.824	.000	1.239 (1.168-1.313)	0.067
ZWOLLE skor	0.791	.000	1.312 (1.237-1.392)	0.006
JUNG varijabla	3.924	.000	50.618 (21.455-119.423)	0.016
AHF				
TIMI skor	0.214	.000	1.239 (1.111-1.381)	0.698
PAMI skor	0.189	.000	1.207 (1.118-1.304)	0.949
ZWOLLE skor	0.093	.020	1.098 (1.015-1.187)	0.115
JUNG varijabla	2.423	.000	11.277 (3.158-40.275)	0.237

AHF - Akutna srčana insuficijencija; MACE – zbirni neželjeni ishod (smrt ili AHF); HR hazard ratio; IP – interval poverenja
P- Hosmer-Lemeshow test

U studiji sprovedenoj u IKVBV, prema rezultatima multivarijantne Coxove regresione analize Jung varijabla (HR 6.729 95%IP (2.191-20.666); p=0.001) i ZWOLLE skor (HR 1.236 95%IP (1.152-1.326); p<0.001) su nezavisni prediktori smrtnog ishoda; PAMI skor (HR1.207 95% IP (1.118-1.304); p<0.001) je nezavisni prediktori nastanka akutne srčane insuficijencije; dok su Jung varijabla (HR7.082 95% IP (2.652-18.911); p<0.001) i ZWOLLE skor (HR1.204 95% IP (1.134-1.279); p<0.001) nezavisni prediktori MACE-a.

Univarijantnom Cox regresionom analizom podataka iz studije sprovedene u VMA pokazano je da postoji visoka statistička značajnost ispitivanih skorova rizika za predikciju svih ispitivanih neželjenih događaja (p<0.01), osim za TIMI, PAMI i ZWOLLE skor u predikciji akutne srčane insuficijencije, gde nema statističke značajnosti (p>0.05). Prema rezultatima Hosmer-Lemeshow testa pacijenata lečenih u VMA, nema statistički značajne razlike između predviđenje i opservirane incidencije TIMI skora i Jung varijable za MACE, potom TIMI skora, Zwolle skora i Jung varijable za smrtni ishod i TIMI skora i Jung varijable za AHF (p>0.05) (Tabela br. 15).

Tabela br. 15. Univarijantna Cox regresiona analiza i Hosmer-Lemeshow test ispitivanih skorova za sva tri ispitivana neželjena ishoda (smrt, akutnu srčanu insuficijenciju –AHF i zbirni neželjeni ishod – MACE) u VMA

	B	p	HR (95% IP)	P
MACE				
TIMI skor	0.399	0.000	1.491 (1.371-1.622)	0.287
PAMI skor	0.283	0.000	1.328 (1.246-1.415)	0.022
ZWOLLE skor	0.284	0.000	1.328 (1.258-1.403)	<0.01
JUNG varijabla	1.929	0.000	6.881 (3.553-13.327)	0.270
SMRT				
TIMI skor	0.358	0.000	1.431 (1.272-1.610)	0.268

PAMI skor	0.234	0.000	1.264 (1.156-1.382)	0.054
ZWOLLE skor	0.284	0.000	1.329 (1.228-1.439)	0.109
JUNG varijabla	1.875	0.000	6.519 (2.436-17.444)	0.618
AHF				
TIMI skor	0.098	0.128	1.103 (0.972-1.253)	0.602
PAMI skor	0.002	0.966	1.002 (0.928-1.081)	0.084
ZWOLLE skor	0.071	0.086	1.073 (0.990-1.164)	0.005
JUNG varijabla	2.068	0.000	7.911 (3.910-16.005)	0.206

AHF - Akutna srčana insuficijencija; MACE – zbirni neželjeni ishod (smrt ili AHF); HR hazard ratio; IP – interval poverenja
P- Hosmer-Lemeshow test

U studiji sprovedenoj u VMA, prema rezultatima multivarijantne Coxove regresione analize PAMI skor (HR 1.129 95% IP (1.016-1.254); p=0.024) i ZWOLLE skor (HR 1.276 95% IP (1.166-1.397); p<0.001) su nezavisni prediktori smrtnog ishoda; Jung varijabla (HR 7.91195% IP (3.910-16.005); p<0.001) je prediktor akutne srčane insuficijencije; dok su PAMI skor (HR 1.206 95% IP (1.121-1.297); p<0.001) i ZWOLLE skor (HR 1.251 95% IP (1.175-1.333); p<0.001) i nezavisni prediktori MACE-a.

Univarijantnom Cox regresionom analizom podataka iz zajedničke studije pokazano je da postoji visoka statistička značajnost ispitivanih skorova rizika za predikciju svih ispitivanih neželjenih događaja (p<0.01). Prema rezultatima Hosmer-Lemeshow testa zajedničke studije, nema statistički značajne razlike između predviđenje i opservirane incidencije TIMI i Zwolle skora za MACE, potom TIMI skora za smrtni ishod i TIMI, PAMI i Zwolle skora AHF (p>0.05) (Tabela br. 16).

Tabela br. 16. Univarijantna Cox regresiona analiza i Hosmer-Lemeshow test ispitivanih skorova za sva tri ispitivana neželjena ishoda (smrt, akutnu srčanu insuficijenciju –AHF i zbirni neželjeni ishod – MACE) u zajedničkoj studiji

	B	p	HR (95% IP)	P
MACE				
TIMI skor	0.349	0.000	1.418(1.344 - 1.49)	0.458
PAMI skor	0.239	.000	1.270(1.222 - 1.32)	0.058
ZWOLLE skor	0.265	.000	1.304(1.256 - 1.35)	0.135
JUNG varijabla	2.473	.000	11.857(7.687 - 18.29)	0.014
SMRT				
TIMI skor	0.339	.000	1.40 (1.312 - 1.50)	0.466
PAMI skor	0.22	.000	1.25 (1.187 - 1.31)	0.017
ZWOLLE skor	0.274	.000	1.32 (1.255 - .37)	0.010
JUNG varijabla	2.55	.000	12.816(7.502 - 21.89)	0.021
AHF				
TIMI skor	0.343	.000	1.41 (1.313 - 1.51)	0.653
PAMI skor	0.240	.000	1.27 (1.208 - 1.33)	0.728
ZWOLLE skor	0.217	.000	1.24 (1.185 - 1.30)	0.284
JUNG varijabla	2.274	.000	9.72 (5.222 - 18.09)	0.013

AHF - Akutna srčana insuficijencija; MACE – zbirni neželjeni ishod (smrt ili AHF); HR hazard ratio; IP – interval poverenja
P- Hosmer-Lemeshow test

U zajedničkoj studiji, prema rezultatima multivarijante Coxove regresione analize PAMI skor (HR 1.100 95% IP (1.036-1.169); p=0.002) i ZWOLLE skor (HR 1.256 95% IP (1.187-

1.330); $p < 0.001$) su nezavisni prediktori smrtnog ishoda; PAMI skor (HR 1.179 95% IP (1.107-1.256); $p < 0.001$) i ZWOLLE skor (HR 1.140 95%IP (1.072-1.212); $p < 0.001$) su nezavisni prediktori akutne srčane insuficijencije; dok su PAMI skor (HR 1.137 95% IP (1.084-1.193); $p < 0.001$) i ZWOLLE skor (HR 1.223 95% IP (1.168-1.280); $p < 0.001$) su nezavisni prediktori MACE-a.

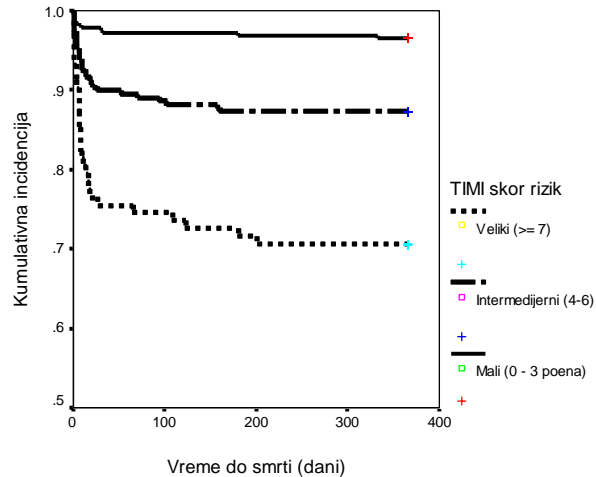
Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u IKVBV srčana frekvencija $> 90/\text{min}$ je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 2.468; 95%IP(1.530-3.982) $p < 0.001$) i akutne srčane slabosti (HR 2.479; 95%IP(1.339-4.591) $p = 0.004$). Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u VMA srčana frekvencija $> 90/\text{min}$ je bila statistički visoko značajan prediktor akutne srčane slabosti (HR 2.365; 95%IP(1.353-4.136) $p = 0.003$), a nije bila statistički značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda ($p = 0.87$).

Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u IKVBV krvni pritisak $\leq 90/60\text{mmHg}$ je bio statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 4.453; 95%IP(2.338-8.481) $p < 0.01$), ali ne i akutne srčane slabosti ($p = 0.465$). Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u VMA krvni pritisak $\leq 90/60\text{mmHg}$ je bio statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 3.620; 95%IP(1.722-7.609) $p = 0.001$) i akutne srčane slabosti (HR 3.483; 95%IP(1.910-6.349) $p < 0.01$).

Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u IKVBV starost ≥ 65 godina je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 3.014; 95%IP(1.840-4.937) $p < 0.01$) i akutne srčane slabosti (HR 2.048; 95%IP(1.111-3.773) $p = 0.022$) i MACE-a (HR 2.430 (1.621-3.642) $p < 0.01$). Prema rezultatima Cox-ove regresione analize kod pacijenata lečenih u VMA starost ≥ 65 godina je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 4.454; 95%IP(2.009-9.875) $p < 0.01$) i akutne srčane slabosti (HR 3.904; 95%IP(2.115-7.206) $p < 0.01$) i MACE-a (HR 4.018 (2.34-6.898) $p < 0.01$).

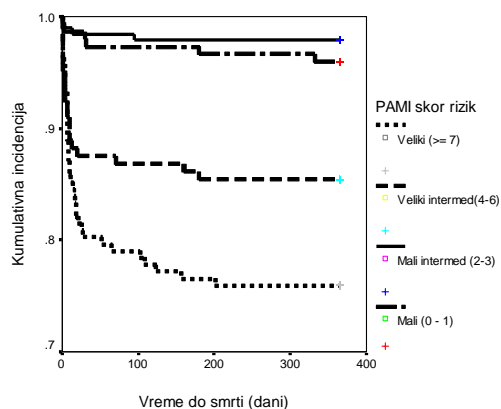
Kaplan-Meier - ove krive pacijenata u studiji sprovedenoj u IKVBV

Na grafiku br.5 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema TIMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim TIMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa intermedijernim i velikim TIMI rizikom, kao i pacijenti sa intermedijernim TIMI rizikom u odnosu na pacijente sa velikim TIMI rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$).



Grafik br. 5. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema TIMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

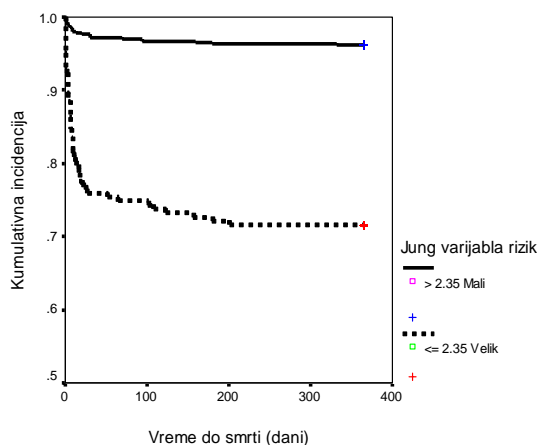
Na grafiku br.6 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim PAMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim i velikim PAMI rizikom, kao i pacijenti sa malim intermedijernim PAMI rizikom u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim i velikim PAMI rizikom (Log rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). Takođe, pacijenti sa velikim intermedijernim PAMI rizikom imaju manji mortalitet u odnosu na pacijente sa velikim PAMI rizikom što je bilo granično statistički signifikantno (Log rank $p = 0.04$; Breslow $p = 0.06$; Tarone-Ware $p = 0.05$).



Grafik br. 6. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

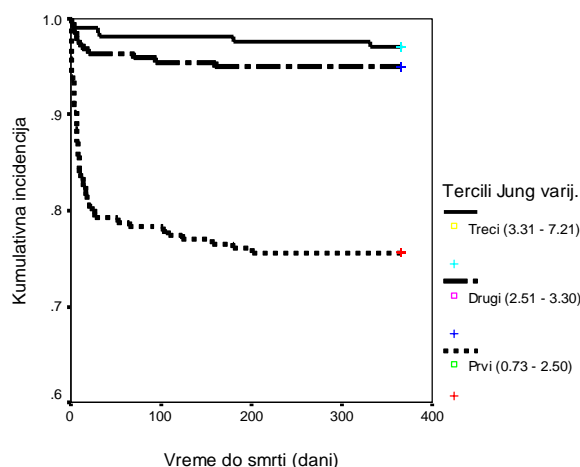
Na grafiku br.7 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije

vremena pacijenti sa malim rizikom prema Jung varijabli imaju visoko statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa velikim rizikom prema Jung varijabli (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$).



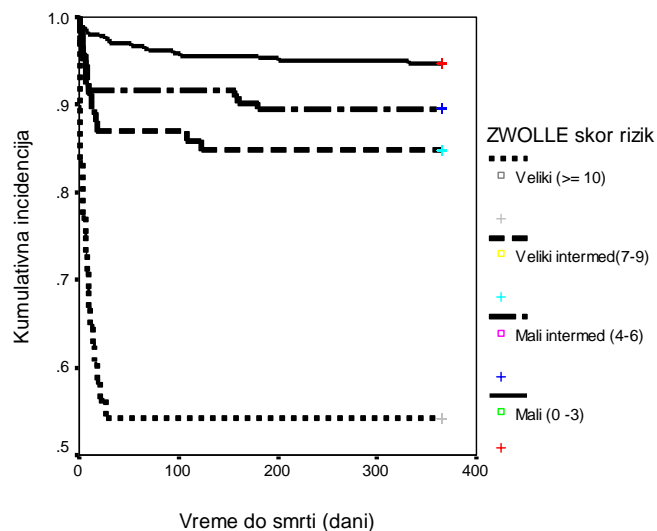
Grafik br. 7. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.8 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa vrednostima Jung varijable u prvom tercilu vrednosti imaju visoko statistički signifikantno veći mortalitet u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u drugom i trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u mortalitetu pacijenata lečenih u IKVBV sa vrednostima Jung varijable u drugom i trećem tercilu vrednosti (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p = 0.26$).



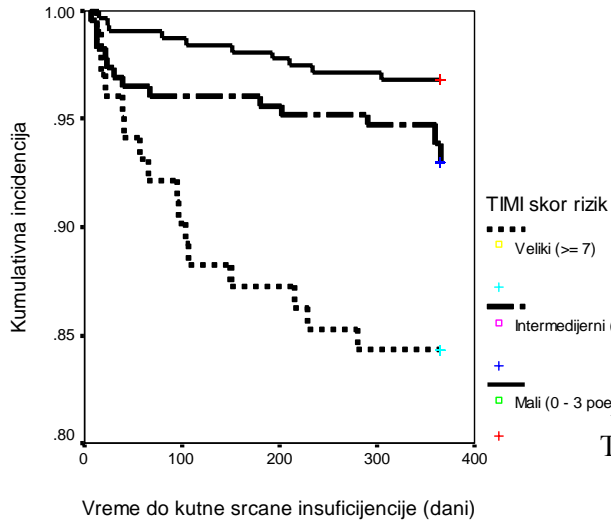
Grafik br. 8. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.9 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim ZWOLLE rizikom imaju visoko statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim i velikim ZWOLLE rizikom, kao i pacijenti sa malim intermedijernim i velikim intermedijernim u odnosu na pacijente sa velikim ZWOLLE rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim ZWOLLE rizikom imaju statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa malim intermedijernim ZWOLLE rizikom (Log Rank $p = 0.029$, Breslow $p = 0.026$ i Tarone-Ware statistic $p = 0.027$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u mortalitetu pacijenta lečenih u IKVBV sa malim intermedijernim i velikim intermedijernim ZWOLLE rizikom (Log Rank $p = 0.29$, Breslow $p = 0.32$ i Tarone-Ware statistic $p = 0.31$).



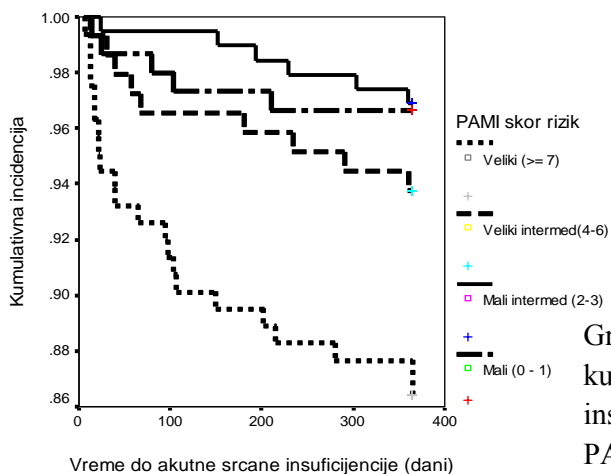
Grafik br. 9. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.10 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema TIMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim TIMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente sa velikim TIMI rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim TIMI rizikom imaju statistički signifikantno manji mortalitet u odnosu na pacijente sa intermedijernim TIMI rizikom (Log Rank $p = 0.04$, Breslow $p = 0.03$ i Tarone-Ware statistic $p = 0.04$), kao i pacijenti sa intermedijernim TIMI rizikom u odnosu na pacijente sa velikim TIMI rizikom (Log Rank $p = 0.01$, Breslow $p = 0.01$ i Tarone-Ware statistic $p = 0.01$).



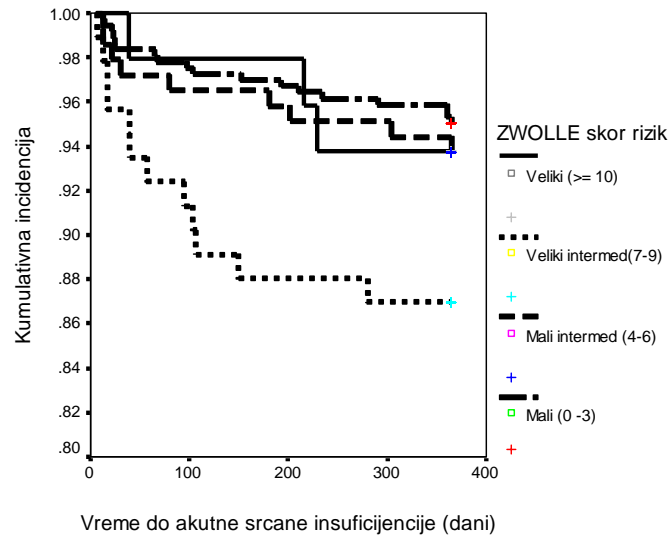
Grafik br. 10. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema TIMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.11 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim i malim intermedijernim PAMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente sa velikim PAMI rizikom (Log rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave akutne srčane insuficijencije pacijenata lečenih u IKVBV sa malim u odnosu na one sa malim i velikim intermedijernim PAMI rizikom, kao i onih sa malim intermedijernim u odnosu na one sa velikim intermedijernim PAMI rizikom (Log rank $p > 0.05$; Breslow $p > 0.05$; Tarone-Ware $p > 0.05$). U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa velikim intermedijernim PAMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente sa velikim PAMI rizikom (Log rank $p = 0.03$, Breslow $p = 0.03$ i Tarone-Ware $p = 0.03$).



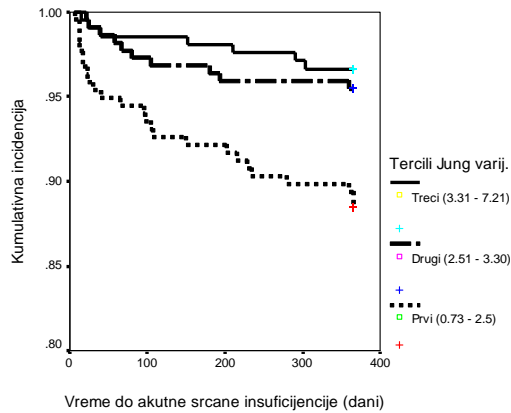
Grafik br. 11. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.12 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim ZWOLLE rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim ZWOLLE rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). Poređenjem svih ostalih kategorija ZWOLLE rizika u sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave akutne srčane insuficijencije pacijenta lečenih u IKVBV (Log rank $p > 0.05$; Breslow $p > 0.05$; Tarone-Ware $p > 0.05$).



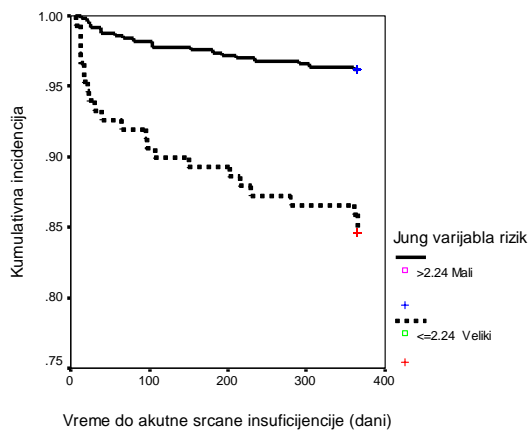
Grafik br. 12. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.13 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa vrednostima Jung varijable u prvom tercilu vrednosti imaju statistički signifikantno veću učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u drugom i trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave akutne srčane insuficijencije pacijenta lečenih u IKVBV sa vrednostima Jung varijable u drugom i trećem tercilu vrednosti (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p = 0.53$).



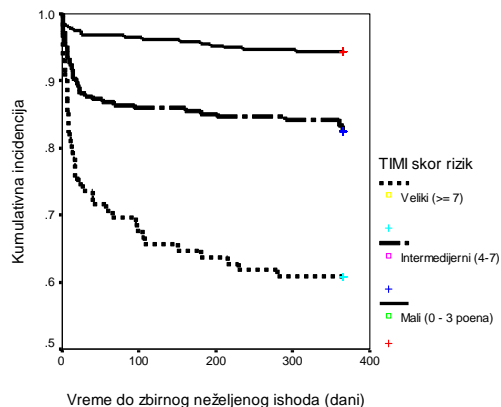
Grafik br. 13. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.14 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim rizikom prema Jung varijabli imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente sa velikim rizikom prema Jung varijabli (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$).



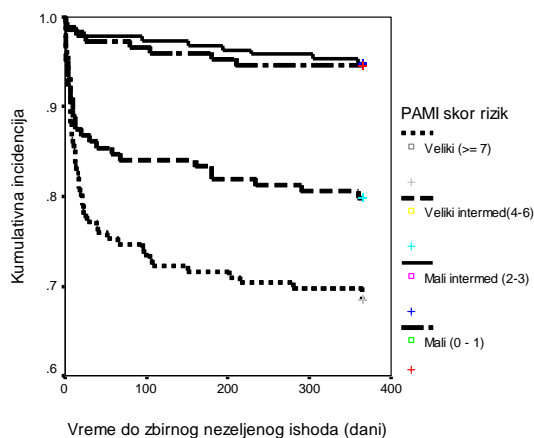
Grafik br. 14. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.15 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema TIMI skor pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim TIMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na pacijente sa intermedijernim i velikim TIMI rizikom, kao i pacijenti sa intermedijernim TIMI rizikom u odnosu na pacijente sa velikim TIMI rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$).



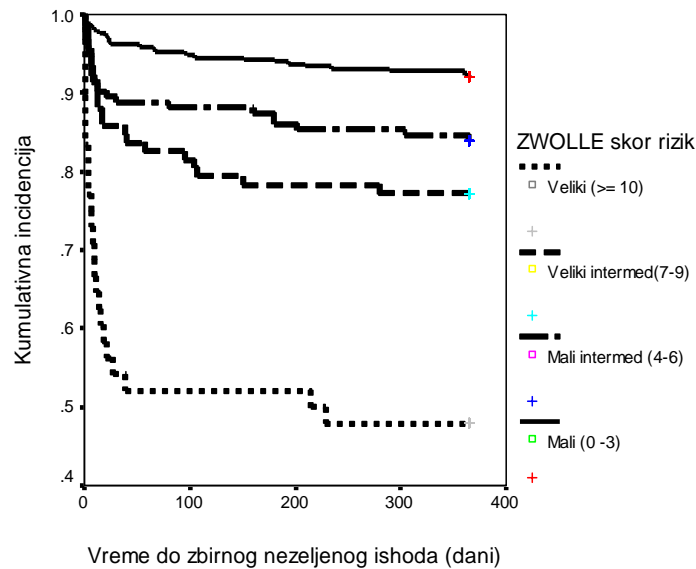
Grafik br. 15. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema TIMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.16 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u IKVBV sa malim PAMI rizikom u odnosu na pacijente sa malim intermedijernim PAMI rizikom (Log rank $p>0.05$; Breslow $p>0.05$; Tarone-Ware $p>0.05$). U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa malim i malim intermedijernim PAMI rizikom imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim i velikim PAMI rizikom (Log rank, Breslow i Tarone-Ware $p<0.01$). U sve tri kategorije vremena pacijenti lečeni u IKVBV sa velikim intermedijernim PAMI rizikom imaju statistički signifikantno manju učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na pacijente sa velikim PAMI rizikom (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p=0.03$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave zbirnog neželjenog ishoda pacijenta lečenih u IKVBV sa malim intermedijernim u odnosu na pacijente sa velikim intermedijernim PAMI rizikom (Log rank $p> 0.05$; Breslow $p>0.05$; Tarone-Ware $p>0.05$).



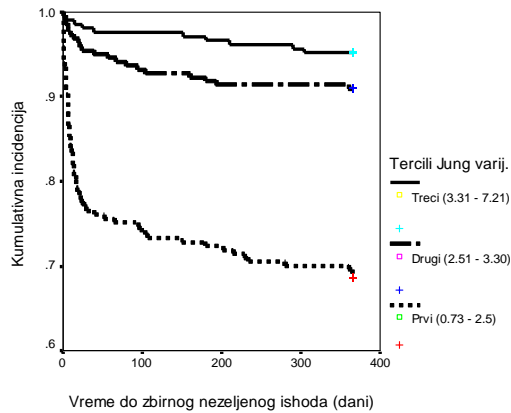
Grafik br. 16. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema PAMI skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.17 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena poređenjem svih ostalih kategorija ZWOLLE rizika pacijenata zabeležena je visoko statistički signifikantna učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p < 0.01$).



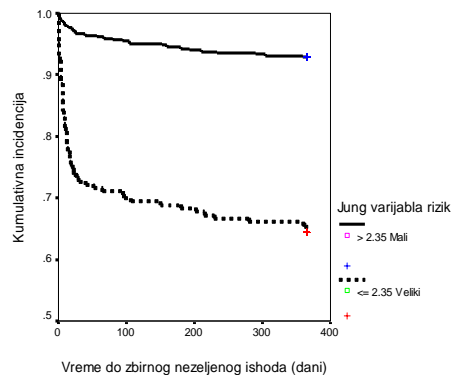
Grafik br. 17. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema ZWOLLE skoru pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.18 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa vrednostima Jung varijable u prvom tercilu vrednosti imaju statistički signifikantno veću učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u drugom i trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave zbirnog neželjenog ishoda pacijenta lečenih u IKVBV sa vrednostima Jung varijable u drugom i trećem tercilu vrednosti (Log Rank $p = 0.08$, Breslow $p = 0.07$ i Tarone-Ware statistic $p = 0.08$).



Grafik br. 18. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u IKVBV

Na grafiku br.19 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa malim rizikom prema Jung varijabli imaju visoko statistički signifikantno manju učestalost pojave zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na pacijente sa velikim rizikom prema Jung varijabli (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$).

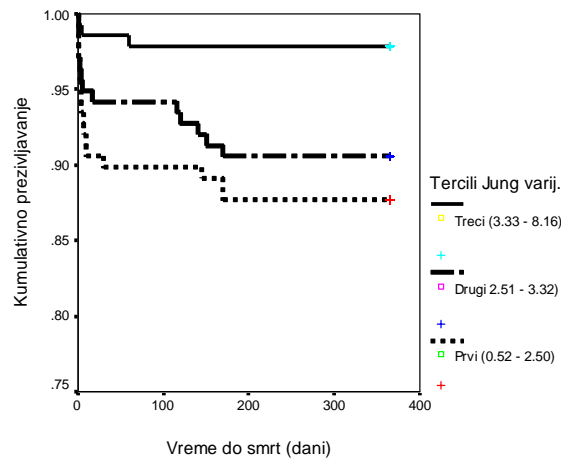


Grafik br. 19. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema Jung varijabli pacijenata lečenih u IKVBV

Kaplan-Meyer krive pacijenata u studiji sprovedenoj u VMA

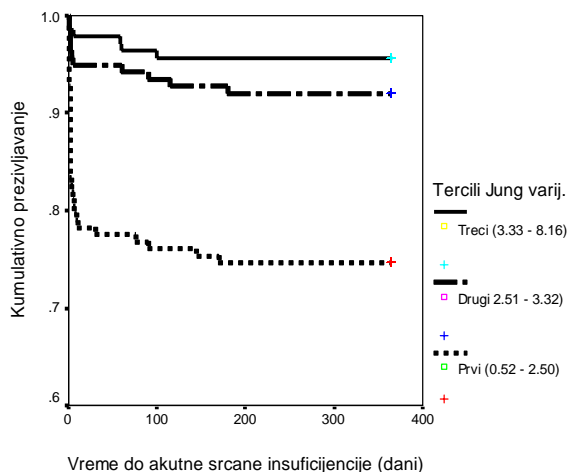
Na grafiku br.20 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u VMA. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa vrednostima Jung varijable u prvom i drugom tercilu vrednosti imaju visoko statistički signifikantno veći mortalitet u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p < 0.01$). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u mortalitetu pacijenata lečenih

u VMA sa vrednostima Jung varijable u prvom tercilu vrednosti u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u drugom tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p=0.43$).



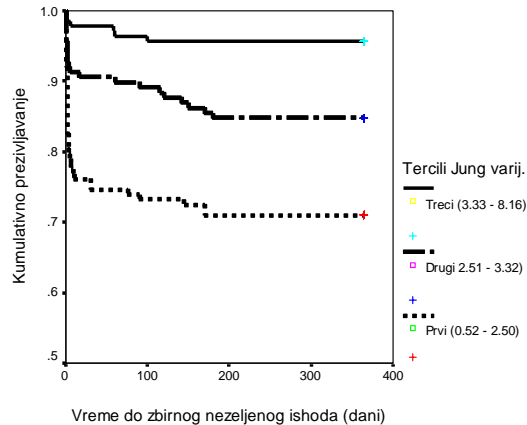
Grafik br. 20. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije smrtnog ishoda u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u VMA

Na grafiku br.21 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u VMA. U sve tri kategorije vremena pacijenti sa vrednostima Jung varijable u prvom tercilu vrednosti imaju visoko statistički signifikantno veću učestalosti pojave akutne srčane insuficijencije u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u drugom i trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware $p<0.01$) (Grafik br. 21). U sve tri kategorije vremena nema statistički značajne razlike u učestalosti pojave akutne srčane insuficijencije pacijenata lečenih u VMA sa vrednostima Jung varijable u drugom tercilu vrednosti u odnosu na pacijente čije se vrednosti Jung varijable nalaze u trećem tercilu (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p=0.20$).



Grafik br. 21. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije akutne srčane insuficijencije u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u VMA

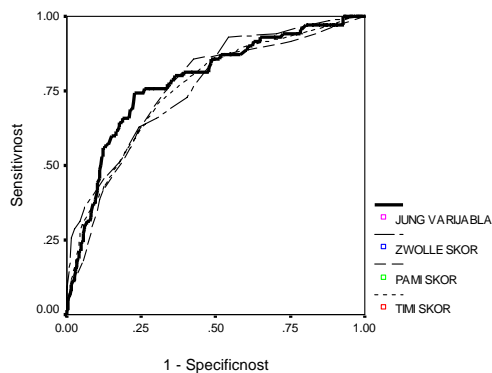
Na grafiku br.22 prikazana je Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na rizik prema tercilima Jung varijable pacijenata lečenih u VMA. Postoji visoko statistički značajna razlika u učestalosti pojave zbirnog neželjenog ishoda u sve tri kategorije vremena između svih tercila Jungove varijable (Log Rank, Breslow i Tarone-Ware statistic $p < 0.01$).



Grafik br. 22. Kaplan-Meier-ova kriva kumulativne incidencije zbirnog neželjenog ishoda u odnosu na tercile Jung varijable pacijenata lečenih u VMA

Receiver operating characteristic (ROC) krive

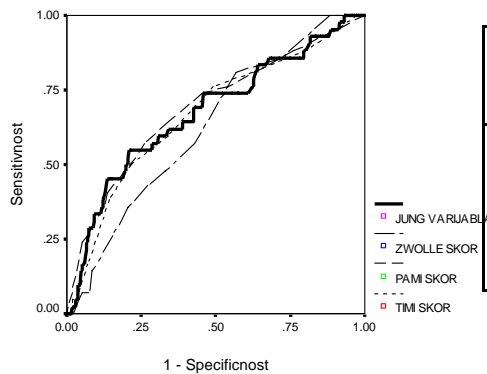
Nema statistički značajne razlike između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji smrtnog ishoda pacijenata lečenih u IKVBV (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.2708$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.1328$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p=0.6059$). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u IKVBV vrednosti ≤ 2.35 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (74.3%) i specifičnosti (77.3%) u predikciji smrtnog ishoda (Grafik br. 23). Prema rezultatima Coxove regresione analize Jung varijabla ≤ 2.35 (HR 8.47495% IP (4.956-14.490); $p < 0.001$) je prediktor smrtnog ishoda.



SKOROVİ	Površina ispod krive (AUC)	Značajnost (p)	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
TIMI SKOR	0.759	<0.001	0.698	0.819
PAMI SKOR	0.751	<0.001	0.690	0.812
ZWOLLE SKOR	0.769	<0.001	0.711	0.827
JUNGOVA VARIJABLA	0.784	<0.001	0.725	0.843

Grafik br. 23. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na smrtni ishod pacijenata lečenih u IKVBV

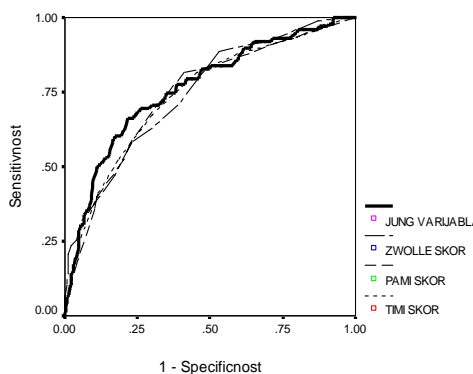
Nema statistički značajne razlike između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji akutne srčane insuficijencije pacijenata lečenih u IKVBV (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.9974$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.5941$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p=0.3570$). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u IKVBV vrednosti ≤ 2.24 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (53.7%) i specifičnosti (79.0%) u predikciji akutne srčane insuficijencije (Grafik br 24). Prema rezultatima Coxove regresione analize Jung varijabla ≤ 2.24 (HR 4.332 95% IP (2.359-7.954); $p<0.001$) je prediktor akutne srčane insuficijencije.



SKOROVİ	Površina ispod krive (AUC)	Značajnost (p)	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
TIMI SKOR	0.670	<0.001	0.582	0.759
PAMI SKOR	0.690	<0.001	0.600	0.780
ZWOLLE SKOR	0.629	<0.001	0.550	0.708
JUNGOVA VARIJABLA	0.676	<0.001	0.586	0.766

Grafik br. 24. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na akutnu srčanu insuficijenciju pacijenata lečenih u IKVBV

Nema statistički značajne razlike između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u IKVBV (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.3828$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.2960$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p=0.5370$). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u IKVBV vrednosti ≤ 2.35 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (66.3%) i specifičnosti (78.5%) u predikciji zbirnog neželjenog ishoda (Grafik br. 25). Prema rezultatima Coxove regresione analize Jung varijabla ≤ 2.35 (HR 6.084 95% IP (3.999-9.255); $p<0.001$) je prediktor zbirnog neželjenog ishoda.

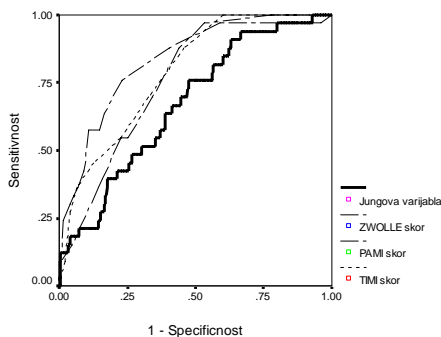


SKOROVİ	Površina ispod krive (AUC)	Značajnost (p)	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
TIMI SKOR	0.744	<0.001	0.709	0.777
PAMI SKOR	0.742	<0.001	0.706	0.775
ZWOLLE SKOR	0.747	<0.001	0.712	0.780
JUNGOVA VARIJABLA	0.764	<0.001	0.729	0.796

Grafik br. 25. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na zbirni neželjeni ishod pacijenata lečenih u IKVBV

U populaciji pacijenata lečenih u VMA površina ispod ROC krive Jung varijable za smrtni ishod iznosi 0.671 (0.583 – 0.759), $p=0.01$; površina ispod ROC krive Jung varijable za akutnu srčanu insuficijenciju iznosi 0.732 (0.655 – 0.809), $p<0.01$; dok površina ispod ROC krive Jung varijable za MACE iznosi 0.721 (0.655 – 0.788), $p<0.01$.

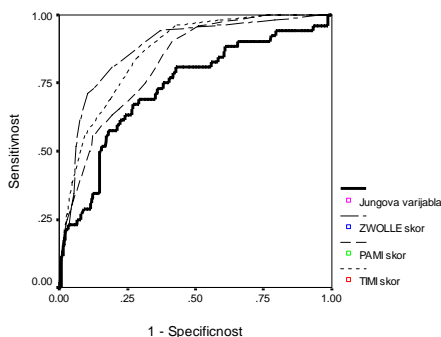
Postoji statistički značajna razlika između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji smrtnog ishoda pacijenata lečenih u VMA (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.003$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.047$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p=0.0005$). (Grafikbr. 26). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.35 ima kombinaciju senzitivnosti (48.5%) i specifičnosti (73.3%) u predikciji smrtnog ishoda (Grafik br. 28). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.92 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (75.8%) i specifičnosti (52.6%) u predikciji smrtnog ishoda.



SKOROVİ	Površina ispod krive (AUC)	Značajnost (p)	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
TIMI SKOR	0.787	<0.001	0.744	0.825
PAMI SKOR	0.764	<0.001	0.720	0.804
ZWOLLE SKOR	0.827	<0.001	0.787	0.862
JUNGOVA VARIJABLA	0.671	0.001	0.624	0.716

Grafik br. 26. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na smrtni ishod pacijenata lečenih u VMA

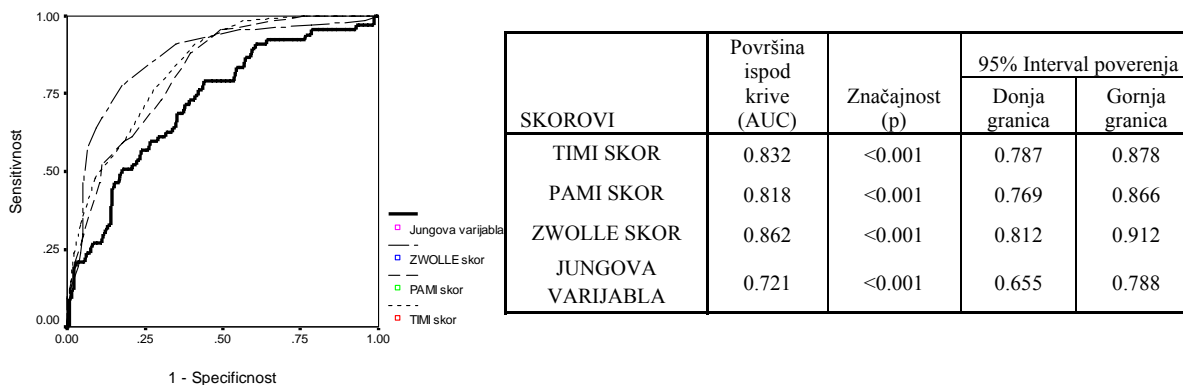
Postoji statistički značajna razlika između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji akutne srčane insuficijencije pacijenata lečenih u VMA (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.0001$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.0086$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p=0.0001$). (Grafikbr. 27). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.24 ima kombinaciju senzitivnosti (57.7%) i specifičnosti (78.8%) u predikciji akutne srčane insuficijencije. Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.46 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (67.3%) i specifičnosti (73.0%) u predikciji akutne srčane insuficijencije.



SKOROVİ	Površina ispod krive (AUC)	Značajnost (p)	95% Interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
TIMI SKOR	0.861	<0.001	0.815	0.907
PAMI SKOR	0.823	<0.001	0.771	0.876
ZWOLLE SKOR	0.876	<0.001	0.826	0.925
JUNGOVA VARIJABLA	0.732	<0.001	0.655	0.809

Grafik br. 27. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na akutnu srčanu insuficijenciju pacijenata lečenih u VMA

Postoji statistički značajna razlika između površina ispod ROC krivih Jung varijable u odnosu na sve ostale ispitivane skorove rizika u predikciji zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u VMA (Jungova varijabla vs TIMI skor $p=0.0001$; Jungova varijabla vs PAMI skor $p=0.0018$; Jungova varijabla vs ZWOLLE skor $p<0.0001$). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.35 ima kombinaciju senzitivnosti (66.3%) i specifičnosti (78.5%) u predikciji zbirnog neželjenog ishoda (Grafik br. 28). Na osnovu analize ROC krive pokazano je da je Jungova varijabla pacijenata lečenih u VMA vrednosti ≤ 2.92 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti (79.1%) i specifičnosti (56.0%) u predikciji zbirnog neželjenog ishoda.



Grafik br. 28. ROC krive ispitivanih skorova rizika u odnosu na zbirni neželjeni ishod pacijenata lečenih u VMA

DISKUSIJA

Životno doba

Starija životna dob je udružena sa češćom pojavom koronarne bolesti. Prema najnovijim podacima statistike za bolesti srca i moždanog udara u Sjedinjenim Američkim Državama učestalost smrtnog ishoda (25-30%) nakon godinu dana od infarkta miokarda, kao i srčane slabosti nakon 5 godina (20-23%) kod osoba ≥ 65 godina je veća u odnosu na osobe mlađe životne dobi (9). Prema rezultatima Lazzeri i sar. nezavisni prediktori intrahospitalnog smrtnog ishoda kod pacijenata starosti ≥ 75 godina sa STEMI lečenih primarnom PCI su bili starost, glikemija na prijemu, ejectiona frakcija leve komore i neuspeh primarne PCI (208).

U mnoštvu kliničkih studija pokazano je da su hemodinamska nestabilnost, srčana slabost i kardiogeni šok, kao i TIMI protok posle PCI najvažniji nezavisni prediktori mortaliteta kod osamdesetogodišnjaka sa STEMI lečenih primarnom PCI.

Visok mortalitet osoba starije životne dobi sa STEMI može se objasniti prvo efektom samih godina, koje sa sobom nose smanjenu vaskularnu komplikaciju, hipertrofiju i remodelovanje leve komore, dijastolnu disfunkciju i smanjen odgovor na adrenergičnu stimulaciju, povećan rizik od srčane slabosti i kardiogenog šoka kod osamdesetogodišnjaka sa STEMI (209). Čak 12% osamdesetogodišnjaka razvije kardiogeni šok, u poređenju sa mlađim osobama, kod kojih se javlja u oko 8% (210). Drugo, simptomi infarkta kod ovih bolesnika mogu biti atipični, a elektrokardiografske promene često teško interpretabilne, s obzirom na prethodne promene (211). Povišene vrednosti troponina mogu da se nađu i kod drugih stanja, ne samo kod STEMI, a mnoga od njih su češća kod starijih osoba (212). Svi ovi faktori mogu da produže vreme od početka simptoma do primarne PCI, te na taj način pogoršaju ishod (213). Treće, tokom interventne procedure, osobe preko osamdeset godina često nemaju optimalni angiografski rezultat nakon primarne PCI na nivou perfuzije infarktnog krvnog suda i tkivne perfuzije, u odnosu na osobe mlađe životne dobi, čak do 22% pacijenata; periferni krvni sudovi su češće tortuozni, koronarni krvni sudovi difuzno i u većem stepenu aterosklerotski izmenjeni i ekstenzivno kalcifikovani (101, 214). Četvrto, osobe starije životne dobi češće imaju akutne i hronične komorbiditete, kao što su diabetes mellitus, periferna arterijska okluzivna bolest i bubrežna insuficijencija (215).

U studiji sprovedenoj u IKVBV starost ≥ 65 godina je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 3.014; 95% IP(1.840-4.937) $p < 0.01$), akutne srčane slabosti (HR 2.048; 95% IP(1.111-3.773) $p = 0.022$) i MACE-a (HR 2.430; 95% IP (1.621-3.642) $p < 0.01$). U studiji sprovedenoj u IKVBV bilo je 40% pacijenata starijih od 65 godina, a 7.4% pacijenata starijih od 80 godina, što predstavlja relativno mali broj ovih visokorizičnih pacijenata. Nije bilo signifikantne razlike u odnosu na zastupljenost ovih starosnih kategorija u studiji sprovedenoj u VMA, te se razlike u prediktivnim vrednostima Jung varijable ne mogu objasniti starosnom dobi.

Srčana frekvencija

Utvrđivanje srčane frekvence jedan je od prvih kliničkih podataka. Sinusna bradikardija češća je kod bolesnika sa infarktom miokarda donjeg zida. Može biti udružena sa hipotenzijom i dovesti do pojave malignih ventrikularnih aritmija. Spor puls se javlja kao prediktor kardiogenog šoka i ozbiljnih sprovodnih komplikacija, prvenstveno kompletnog AV bloka. Samim tim predstavlja indikator kliničkom lekaru o ozbiljnom stanju pacijenta i mogućem letalnom ishodu.

Srčana frekvencija je nezavisni prediktor morbiditeta i mortaliteta kako u primarnoj prevenciji, tako i kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom, koronarnom bolesti, infarktom miokarda i srčanom slabošću, bez obzira na starost, etablirane faktore rizika ili komorbiditete. U studiji sprovedenoj u IKVBV srčana frekvencija >90/min je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 2.468; 95%IP(1.530-3.982) p<0.001) i akutne srčane slabosti (HR 2.479; 95% IP(1.339-4.591) p=0.004).

Srčana frekvencija može da ubrza patogenezu arterijske hipertenzije ili dijabetesa, a pokazano je da povećava kardiovaskularni rizik pacijenata sa ovim faktorima rizika, kao i mortalitet i morbiditet pacijenata sa koronarnom bolešću i srčanom insuficijencijom (107, 216, 217). Dokazi koji potiču iz eksperimentalnih i kliničkih studija govore u prilog da povećana srčana frekvencija, bez obzira na uzrok, ima ulogu u patogenezi ateroskleroze, preko uticaja na inicijaciju, progresiju i destabilizaciju plaka. Fiziologija i patofiziologija mehaničkih efekata srčane frekvencije na krvne sudove i molekularne putevi kojim se oni ostvaruju nisu u potpunosti razjašnjeni, ali mogu da imaju implikacije za lečenje pacijenata. Rezultati eksperimentalnih studija na životinjama su pokazali da povećanjem srčane frekvencije dolazi do povećanja trenja krvi, posebno tokom turbulentnog protoka krvi tokom sistole o zid krvnog suda, a time dolazi do oksidativnog stresa, povećane ekspresije gena za inflamatorne citokine, proapoptične i prokoagulantne gene, kao i smanjene ekspresije gena za azot monoksid, a time i disfunkcije endotela i ubrzane progresije vaskularne krutosti. Rezultati novijih studija kod genetski modifikovanih miševa sa ubrzanom aterosklerozom, su pokazali da smanjenje srčane frekvencije Ivabradinom dovodi do smanjenja veličine aterosklerotskog plaka u aorti (218). Kada se razmatra uticaj srčane frekvencije i snabdevenje kiseonikom miokarda treba istaći da povećanje srčane frekvencije može da dovede do ishemije miokarda i angine, jer skraćuje trajanje dijastole, tokom koje krv protiče laminarno i zidni stres je manji, na račun relativno dužeg trajanja sistole kada preovlađuje pulsatilni protok i povećan zidni stres. Kliničke studije su potvrdile da postoji pozitivna korelacija između srčane frekvencije u miru i nivoa proinflamatornih citokina i markera disfunkcije endotela, a oni su odgovorni za progresiju koronarne ateroskleroze, pucanje plaka i smanjenu reperfuziju nakon primarne perkutane koronarne intervencije (219, 220).

Smanjene srčane frekvencije u eksperimentalnim studijama na životinjama dovodi do smanjenja vaskularnog zidnog stresa, koji je možda okidač vaskularne endotelne disfunkcije, smanjenja vaskularnog oksidativnog stresa, ponovnog uspostavljanja pravilne endotelne funkcije, smanjenja krutosti arterija, stimulacije angiogeneze, smanjenja ishemije miokarda produžavanjem dijastole, stabilizacije aterosklerotskog plaka. Međutim, nema ubedljivih rezultata interventnih studija da smanjenjem srčane frekvencije dolazi do modulacije rizika u

primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja, koje bi bile dokaz da se srčana frekvencija može smatrati faktorom rizika, te na taj način odrediti prognostički značaj srčane frekvencije u koronarnoj bolesti i srčanoj slabosti (116).

Sinusna tahikardija postoji kod većine bolesnika primljenih u bolnicu. Predstavlja rezultat povećanja tonusa simpatikusa, koji je izazvan: bolom, strahom, povišenom temperaturom ili slabošću miokarda. Perzistentna sinusna tahikardija povećava potrošnju kiseonika i loš je prognostički znak (117).

Porast srčane frekvence predstavlja jedan od prvih kompenzatornih mehanizama u okviru klinički teškog stanja organizma, u ovom slučaju akutnog infarkta miokarda. Kao kompenzatorni mehanizam, tahikardija je korisna dok ne prevaziđe prekomeran nivo. Porastom srčane frekvence skraćuje se diastola, tj. vreme potrebno za ishranu infarktom oštećenog miokarda, te na taj način prebrza, ili dugotrajna tahikardija postaje štetna.

Pitanje značajnosti visoke srčane frekvence u najnovije vreme predmet je ispitivanja brojnih studija. Velika studija 1998.-e godine urađena je na 8915 pacijenata lečenih fibrinolitičnom terapijom tokom akutne faze infarkta miokarda pri prijemu i na 7831 pacijenata posle otpusta. Podaci su pridodati glavnoj bazi podataka GISSI-2 studije (221). Isključeni su pacijenti koji nisu bili u sinusnom ritmu i pacijenti sa AV blokom II i III stepena. Na ovaj način dobijena je kompletna procena prognostičke značajnosti srčane frekvence. Pokazano je da je srčana frekvencija iz dvanaestokanalnog elektrokardiograma nezavisan je prediktor mortaliteta pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, kako u intrahospitalnom periodu tako i u periodu dugoročnog praćenja, što je takođe saglasno rezultatima studije sprovedene u IKVBV (221). U odnosu na srčanu frekvenciju pacijenti su podeljeni na grupe sa: 60, 80 i 100 udara u minutu. Registrovan je progresivni porast intrahospitalnog i šestomesečnog mortaliteta sa porastom srčane frekvence. Kombinacija srčane frekvence ($>$ ili $=$ 90/min) sa sistolnim pritiskom $<$ 120 mmHg, pri prijemu u bolnicu, bila je veoma je značajan prediktor intrahospitalnog mortaliteta (221), što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV.

Prema rezultatima Honde i sar. povećana srčana frekvencija na prijemu, 200 pacijenata sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda, lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom unutar 24h od prijema, je bila povezana sa intrahospitalnim smrtnim ishodom, što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV (222). Naime pacijenti sa većom srčanom frekvencijom su češće imali infarkte prednjeg zida, veću Killip klasu i nižu ejectionu frakciju leve komore na otpustu, što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV. Srčana frekvencija na prijemu preko 93 otkucaja/min je bila nezavisni prediktor lošije funkcije miokarda, kao i jači nezavisan faktor rizika za intrahospitalnu smrt, od infarkta prednjeg zida. Hospitalna smrt je zabežena kod 7% pacijenata, od kojih u 63% kardijalna smrt. Prema rezultatima multiple logističke analize jačina glomerularne filtracije i srčana frekvencija \geq 93 otkucaja/min na prijemu i pik vrednosti kreatin kinaze su bili prediktori loše funkcije miokarda nakon akutnog infarkta miokarda. Pacijenti sa vrednostima srčane frekvencije u najvišem kvartilu su imali najmanju ejectionu frakciju leve komore na prijemu, u poređenju sa pacijentima koji su imali najniže vrednosti srčane frekvencije na prijemu. S druge strane, pacijenti sa srčanom frekvencijom u četvrtom kvartilu su imali najmanju ejectionu frakciju leve

komore pred otpust, u odnosu na sve ostale kvartile vrednosti srčane frekvencije, iako nije bilo razlike u maksimalnim vrednostima kreatinin kinaze među kvartilima srčane frekvencije (222). Ovi rezultati su poredivi sa rezultatima studije sprovedene u IKVBV gde je pokazano da je 52.3% pacijenta koji su na prijemu bili tahikardni imalo ejakcionu frakciju $\leq 40\%$ na otpustu, a od svih tahikardnih pacijenata 35.9% je priotpustu imalo ejakcionu frakciju $\leq 40\%$.

Rezultati prospektivne studije Berton-a i sar. sprovedene na 424 pacijenta sa akutnim IM, govore u prilog da je srčana frekvencija merena tokom prve nedelje nakon prijema važan prediktor mortaliteta kod muškaraca, a prediktivna moć srčane frekvencije raste od prvog do sedmog dana nakon IM (223). Naime, jednogodišnji mortalitet muškaraca koji su prvog dana nakon IM imali srčanu frekvenciju manju od 80/min, iznosio je 5%, dok je jednogodišnji mortalitet osoba koje su sedmog dana nakon IM imale srčanu frekvenciju preko 80/min iznosio 39%, ($P < 0.0001$). Prema rezultatima Cox-ove multivarijantne regresione analize relativni rizik od umiranja muškaraca koji su prvog dana IM imali srčanu frekvenciju preko 80/min iznosio je 3.1 (CI=1.4 do 7.0, $P=0.003$), dok u studiji sprovedenoj u IKVBV 2.486 (1.53-3.98); rizik je iznosio 4.1 (CI=1.8 do 9.8, $P=0.001$) kod onih koji su ovu srčanu frekvenciju imali trećeg dana nakon IM, dok je relativni rizik od umiranja kod muškaraca koji su imali srčanu frekvenciju preko 80/min sedmog dana nakon IM iznosio 8.6 (CI=2.9 do 27.0, $P < 0.0001$). U podstudiji koja je obuhvatila 203 muškarca kod kojih je određivana ejakciona frakcija leve komore, zapažen je interaktivni efekat velike srčane frekvencije sa smanjenom ejakcionom frakcijom na mortalitet. Beta blokatori su doveli do smanjenja srčane frekvencije, ali nisu imali uticaja na povezanost srčane frekvencija sa mortalitetom (223).

Parodi i sar. su 2010. godine objavili rezultate studije šestomesečnog praćenja 2477 pacijenata sa akutnim infarktom, lečenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom (224). Jedna trećina pacijenata je imala srčanu frekvenciju preko 80 otkucaja/min na prijemu, što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV, gde je 22.3% pacijenata imalo srčanu frekvenciju preko 90/min. U studiju nisu uključeni pacijenti sa AV blokom i atrijalnom fibrilacijom. Pokazano je da su srčana frekvencija preko 80 otkucaja/min na prijemu, kardiogeni šok, starosna dob, pik vrednosti kreatin kinaze, prethodni infarkt miokarda i optimalni rezultat primarne PCI (TIMI 3 protok) nezavisni prediktori kardijalne smrti tokom šest meseci nakon infarkta miokarda (224). Pacijenti koji su imali srčanu frekvenciju preko 80 otkucaja/min na prijemu su češće imali i druge pokazatelje visokog rizika, kao što su odmakla starosna dob, diabetes mellitus, češće infarkte prednjeg zida, veći stepen Killip klase, duže ishemijsko vreme, nižu ejakcionu frakciju leve komore, što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV, kao i niži arterijski pritisak na prijemu. Pokazano je da je kod ovih pacijenata rezultat primarne PCI češće suboptimalan, što je dokazano manjim stepenom tkivne reperfuzije, većim infarktom i dužim hospitalnim lečenjem. Interesantno, pacijenti sa srčanom frekvencijom < 60 otkucaja/min su imali veći mortalitet, u poređenju sa grupom pacijenata sa srčanom frekvencijom između 60 otkucaja/min i 79 otkucaja/min, sa trendom U krive.

Srčana frekvencija je posledica brzine depolarizacije u sinoatrijalnom nodusu, a posledica je aktivnosti autonomnog nervnog sistema, te u direktnoj vezi sa aktivnošću simpatikusa ili autonomnim disbalansom. Nije poznato da je srčana frekvencija medijator štetnih efekata

simpatičke hiperaktivnosti ili per se doprinosi ishodu pacijenta. Konačno, neki istraživači su postavili hipotezu da je veći broj faktora rizika, kao što je arterijska hipertenzija, diabetes, dislipidemija i gojaznost u vezi sa povećanom aktivnošću simpatikusa (225).

Još uvek ostaje da se odgovori na pitanje da li je srčana frekvencija nezavisan kauzalni faktor ili marker povećanog rizika. Da li je veća enzimska veličina infarkta koja se nalazi kod pacijenata sa srčanom frekvencijom ≥ 80 otkucaja/minuti u studiji Parodi i sar., uzrok ili efekat (ili možda oboje) povećane srčane frekvencije ostaje spekulacija (224). Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, tahikardija može da bude koristan kompenzatorni odgovor, do izvesnog stepena (107). Ovo nije slučaj sa akutnom fazom infarkta miokarda sa ST elevacijom pre i kratko posle reperfuzije. Velika srčana frekvencija dovodi do veće miokardne potrošnje kiseonika i smanjene miokardne perfuzije, zbog skraćivanja trajanja diastole, što uzrokuje ili pogoršava ishemijsku miokarda, naročito na nivou ugrožene granične zone, što rezultira povećanjem veličine i stepena težine infarkta. Takođe, treba istaći da je dokumentovano da kod pacijenata sa koronarnom bolešću povećana srčana frekvencija dovodi do vazokonstrukcije koronarnih arterija, što potencijalno dodatno smanjuje dostavu kiseonika (226).

Nije poznato da li rana redukcija srčane frekvencije dovodi do poboljšanog ishoda pacijenata sa ST eleviranim infarktom lečenih primarnom PCI. Prema rezultatima CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial(COMMIT)-CCS 2 studije rano započinjanje terapije metoprololom pacijenata sa akutnim infarktom miokarda dovodi do relativnog povećanja učestalosti kardiogenog šoka za 30% i to više kod bolesnika preko 70 godina starosti, kod bolesnika sa sistolnim krvnim pritiskom ispod 120mmHg, onih sa srčanom frekvencijom većom od 110 otkucaja/minuti ili kod bolesnika sa Killip klasom većom od 1, bez uticaja na neželjene kardijalne događaje (221). Ova studija je pokrenula pitanja sigurnosti rane upotrebe beta blokatora, posebno kod visoko rizičnih pacijenata. Sledstveno, u američkom vodiču ACC/AHA za lečenje pacijenata sa STEMI podvučen je potencijalni rizik intravenskog davanja beta blokatora pacijentima s STEMI i teškom srčanom slabošću ili kardiogenim šokom (14).

Prema rezultatima retrospektivne analize Gulf registra akutnih koronarnih događaja, Asaad-a i sar., na 7939 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, srčana frekvencija na prijemu preko 90 otkucaja/min je bila zabeležena kod 20% pacijenata, što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV, a to su pacijenti sa ST eleviranim infarktom, češće muškarci, dijabetičari i oni sa arterijskom hipertenzijom (228). Najlošiji hospitalni ishod su imali kako pacijenti sa tahikardijom, tako i oni sa bradikardijom. Tahikardija na prijemu je bila nezavisni prediktor srčane insuficijencije (OR 2.2; 95%IP: 1.39-3.32), što je saglasno sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV. Međutim, u ovoj studiji je bradikardija bila nezavisni prediktor jednogodišnjeg mortaliteta (OR 2.0; 95%IP: 1.04-3.85), dok u našoj studiji nije zabeležen ovaj rezultat, što bi moglo da bude posledica malog broja bradikardičnih pacijenata (228).

Remodelovanje leve komore je važan prediktor povećanog mortaliteta pacijenata nakon STEMI. Srčana frekvencija na otpustu pacijenata sa STEMI je važan prediktor lošeg ishoda, a Joyce i sar. su pokazali da su srčana frekvencija na otpustu (nezavisno od EFLK tj. čak i kod pacijenata sa EFLK $\geq 50\%$) i veće maksimalne vrednosti troponina nezavisni prediktori

remodelovanja leve komore ($\geq 20\%$ povećanje end-dijastolnog volumena) 964 pacijenta šest meseci nakon STEMI lečenih primarnom PCI (110). U studiji sprovedenoj u IKVBV srčana frekvencija je i kod pacijenata sa EF preko 40% bila prediktor pojave srčane slabosti nakon godinu dana. Pacijenti sa prethodnim IM, atrijalnom fibrilacijom i kardiogenim šokom nisu uključeni u studiju. Prosečna starost pacijenata je iznosila 60 \pm 11 godina, 77% je bilo muškaraca, što je poredivo sa rezultatom studije sprovedene u IKVBV, a prosečna srčana frekvencija na prijemu 74 \pm 11 otkucaja/min. 48% pacijenata je imalo višesudovnu koronarnu bolest, 47% je imalo infarkt prednjeg zida leve komore, Killip klasa ≥ 2 je imalo svega 3% pacijenata, vreme od početka simptoma do balona je iznosilo 170 (101, 258) minuta, a 10% je imalo diabetes mellitus. U studiji sprovedenoj u IKVBV bilo je više pacijenata sa višesudovnom koronarnom bolešću, veći je procenat pacijenata sa diabetesom, ishemijsko vreme je bilo duže, imali su veću srčanu frekvenciju na prijemu, 32% pacijenata je imalo Killip klasu ≥ 2 na prijemu, Kod 30.7% pacijenata nakon IM dokazan je remodeling leve komore (110).

Prema rezultatima Honde i sar. srčana frekvencija na prijemu je povezana sa Killip klasom, ejectionom frakcijom leve komore, sistolnim krvnim pritiskom i brojem leukocita na prijemu (222). Kada je funkcija leve komore smanjena, smanjuje se i sistolni krvni pritisak. Takođe, aktivira se i nekoliko kompenzatornih mehanizama, kao što je stimulacija simpatikusa čime se povećava srčana frekvencija, kontraktilnost miokarda i retencija tečnosti u bubregu da bi se povećao dotok krvi do srca. Povećana srčana frekvencija i kontraktilnost miokarda povećavaju potrebu miokarda za kiseonikom i pogoršavaju ishemijsku. Retencija tečnosti i poremećeno dijastolno punjenje, koje nastaje zbog tahikardije i ishemijske može da dovede do plućne kongestije i hipoksije.

Killip klasa je odraz stepena srčane slabosti, te Killip klasa i ejectiona frakcija leve komore na prijemu mogu da utiču na srčanu frekvenciju na prijemu. S druge strane, sistolni krvni pritisak i broj leukocita na prijemu utiču na srčanu frekvenciju na prijemu. Postoje klinički podaci, koji govore u prilog da se aktivnost simpatikusa nakon akutnog infarkta miokarda povećava, što povećava srčanu frekvenciju i sistolni krvni pritisak (229).

Moguće je da je povezanost srčane frekvencije sa brojem leukocita na prijemu u studiji Honde i sar. posledica hiperaktivnosti simpatikusa nakon akutnog infarkta miokarda. Prema ranijim studijama hiperaktivnost simpatikusa nakon akutnog infarkta miokarda nastaje zbog poremećaja refleksa sa kardijalnih receptora, a produženim stanjem se može objasniti kasniji kardiovaskularni morbiditet (229).

S druge strane, disbalans autonomnog nervnog sistema nakon infarkta miokarda ubrzava i pojačava inflamatorni odgovor, jer hiperaktivnost simpatikusa može da povećava produkciju proinflamatornih citokina, dok poremećena funkcija parasimpatikusa ne može da suprimira proinflamatorne citokine preko direktnog efekta na inflamatorne ćelije (230). Nekoliko studija je pokazalo da krucijalnu ulogu u oštećenju tokom ishemijske i reperfuzije imaju makrofagi i neutrofil; a pojačan inflamatorni odgovor povećava veličinu infarkta (231). Pokazano je da je leukocitoza povezana sa većim infarktom miokarda, poremećenom funkcijom leve komore i mortalitetom nakon infarkta miokarda (232).

Povećana srčana frekvencija i kontraktilnost mogu da povećaju miokardnu potrošnju kiseonika i pogoršaju ishemiju, te stoga i da pogorša remodelovanje srčanog mišića nakon akutnog infarkta miokarda. Faktori kao što su anemija, bubrežne bolesti, oksidativni stress, citokini, poremećaj homeostaze kalcijuma i fosfata i prokoagulantna stanja, takođe mogu da budu faktori koji doprinose remodelovanju srčanog mišića (233). Prema podacima Honde i sar. ne samo pik vrednosti kreatin kinaze, nego i jačina glomerularne filtracije i povećana srčana frekvencija mogu da dovedu do pogoršanja sistolne funkcije miokarda nakon akutnog infarkta miokarda (222).

Mnogo je faktora koji mogu da dovedu do povećanja srčane frekvencije na prijemu pacijenata sa akutnim infarktomiokarda. Broj leukocita i ejekciona frakcija leve komore zbog disbalansa autonomnog nervnog sistema mogu da dovedu do tahikardije, koja može da pogorša inflamatorni odgovor i ishemiju miokarda kod pacijenata sa akutnim infarktomiokarda.

Pored već dokazanih prediktora smanjene sistolne funkcije leve komore nakon infarkta miokarda, te i mortaliteta, kao što su pokazatelji inflamatornog odgovora, hiperglikemija, leukocitoza, smanjena jačina glomerularne filtracije i anemija (232, 233), prema rezultatima Honde i sar. srčana frekvencija na prijemu je koristan marker za stratifikaciju pacijenata nakon infarkta miokarda za predikciju loše funkcije miokarda i intrahospitalne smrti (222).

S obzirom da je određivanje srčane frekvencije veoma jednostavno, a ona je senzitivna pokazatelj neuralne kardiovaskularne kontrole, procena srčane frekvencije ostaje korisna, iako ne uvek specifično, sredstvo za merenje neuralne kardiovaskularne modulacije, sa očiglednim dijagnostičkim, prognostičkim i terapijskim implikacijama za svakodnevnu praksu.

Arterijska hipotenzija i ostali prediktori neželjenih ishoda nakon infarkta miokarda

Glavna determinanta insuficijencije leve komore je broj disfunkcionalnih segmenata miokarda. Tokom akutne koronarne okluzije ishemičan miokard postaje progresivno hipokinetičan, a potom i akinetičan. Globalna funkcija leve komore zavisi od mesta i veličine ishemitirane teritorije, kao i od vitalnosti i funkcije neinfarciranih segmenata. Stoga se prediktori nastanka akutne srčane slabosti u mnogome preklapaju sa prediktorima veličine infarkta: teritorija koju snabdeva infarktina arterija, ukupno trajanje okluzije koronarnog krvnog suda, prisustvo kolateralnog krvnog protoka i metaboličke potrebe, koje zavise od hemodinamskih varijabli. Dobro je poznato da kardiogeni šok nastaje kada je 40 i više procenata mase leve komore zahvaćeno infarktomiokardom.

Klinički prediktori nastanka akutne srčane insuficijencije i šoka nakon primarne PCI su starost pacijenta, ženski rod, diabetes, infarkt prednjeg zida i prethodni infarkt miokarda (39). Ovi pacijenti češće imaju višesudovnu koronarnu bolest, left main stenozu ili signifikantnu stenozu proksimalnog segmenta prednje silazne arterije, kao i manju ejekcionu frakciju leve komore na prijemu (39). Neuspešna rekanalizacija infarktne arterije je signifikantno povezana sa lošim kliničkim ishodom, uključujući i akutnu srčanu insuficijenciju (43).

Na osnovu rezultata Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) studije sprovedene na 3343 pacijenta sa STEMI, lečenih pPCI, pokazano je da je pojava srčane slabosti, godinu dana nakon infarkta, bila u vezi sa diabetes melitus-om, dislipidemijom, prethodnim infarktom, prethodnom revaskularizacijom, infarktom prednjeg zida i TIMI 0 protokom pre pPCI (59). Međutim, nezavisni prediktori pojave srčane slabosti 2 godine nakon STEMI su bili prethodni infarkt miokarda, niža istisna frakcija, ženski pol i insulin zavisni diabetes mellitus (59).

Świątkiewicz i sar. su sprovedeli studiju koja je obuhvatila 205 pacijenata sa prvim STEMI lečenih primarnom PCI sa ciljem određivanja učestalosti i prediktora disfunkcije leve komore tokom godinu dana praćenja (53). Pacijenti su bili prosečne starosti 56 godina, od kojih je 47.8% imalo IM prednjeg zida, vreme od početka bolova do balona je bilo 208min, 21.5% pacijenata je imalo diabetes mellitus, što je poredivo sa studijom sprovedenom u IKVBV. U studiji Świątkiewicz-a i sar. 31% pacijenata je imalo ejectionu frakciju leve komore <40% na otpustu, a 21% nakon godinu dana ($p<0.001$). Naime, pokazan je trend povećanja globalne sistolne funkcije leve komore tokom godinu dana od otpusta, dok je povećanje regionalne sistolne funkcije leve komore bilo zabeleženo u znatno manjem broju. U studiji sprovedenoju IKVBV pokazano je da je 12.4% pacijenata tokom prve hospitalizacije imalo ejectionu frakciju $\leq 40\%$, dok je nakon 6 meseci ejectionu frakciju $\leq 40\%$ imalo 4.2% pacijenata. U studiji Świątkiewicz-a i sar. nezavisni prediktori ejectione frakcije leve komore <40% dvanaest meseci nakon STEMI su bili ejectiona frakcija leve komore ispod 37% na otpustu i porast moždanog natriuretskog peptida 7.3 puta tokom hospitalizacije u akutnom STEMI. Ejectiona frakcije leve komore <40% na otpustu je bila 1.7 puta češća kod pacijenata koji su imali STEMI prednjeg zida, verovatno zbog većeg područja nekroze sudeći po najvećim maksimalnim koncentracijama kreatin kinaze (CK)-MB i troponina. Stepem povećanja ejectione frakcije leve komore tokom praćenja je u vezi sa veličinom polja nekroze i stunning-a. Pacijenti sa većim poljem nekroze i disfunkcijom leve komore, su češće imali višesudovnu koronarnu bolest, a ređe su imali pre pPCI TIMI 3 protok, što je posledica i dužeg vremena do reperfuzije koje je presudno za stepen nekroze i ošamućenosti miokarda, kao i održavanje integriteta mikrocirkulacije (53).

U European Myocardial InfarctAmiodaroneTrial (EMIAT) studiji zabeležena je češća pojava značajne sistolne disfunkcija leve komore (43%) na otpustu, što se može objasniti time što su pacijenti ove studije u većem broju (njih 29%) imali infarkt miokarda u anamnezi, dok je u našoj studiji 5.4% pacijenata imalo infarkt miokarda u anamnezi (234). Dok, niža incidencija (27–28%) značajne sistolne disfunkcije leve komore na otpustu zabeležena u drugim registrima i studijama, a to se može objasniti manjim procentom pacijenata sa STEMI i manjim brojem infarkta miokarda prednjeg zida (235, 236).

Prema rezultatima ranijih studija žene imaju lošiji ishod nakon STEMI. Shacham i sar. su evaluirali 187 konsektivnih pacijenata sa prvim STEMI starosti 58 ± 10 godine, lečenih primarnom PCI (63). Žene su bile starije (62 ± 11 vs 59 ± 10 godina, $p=0.006$), sa više komorbiditeta i dužim trajanjem simptoma (490 ± 436 vs 365 ± 437 minuta, $p=0.013$). Trećeg dana nakon STEMI pokazano je da su žene imale signifikantno lošiju sistolnu funkciju leve komore ($47 \pm 8\%$ vs $45 \pm 8\%$, $p=0.03$), veći E/e' odnos ($p<0.001$), veći sistolni pritisak u plućnoj

ateriji ($p=0.03$) i lošiju dijasolnu disfunkciju ($p=0.007$) uprkos lečenju na isti način. Prema rezultatima multivarijantne regresione analize ženski pol je bio nezavisni prediktor septalnog $e' < 8$ cm/s (OR 10.11, 95% IP (1.23 - 82.32), $p=0.002$) i E/ e' srednje odnos >15 (odds ratio 6.47, 95% IP 1.63 - 25.61, $p=0.008$) (63).

Prema rezultatima Planer-a i sar. na 2797 u Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) studiji, povećani end-dijasolni pritisak leve komore u akutnoj fazi je nezavisni prediktor smrti ili reinfarkta pacijenata dve godine nakon STEMI lečenih primarnom PCI (hazard ratio 1.20, 95% IP 1.02-1.42, $p=0.03$), čak i nakon statističkog isključivanja ejskione frakcije u akutnoj fazi (237). Pacijenti sa end-dijasolnim pritiskom leve komore >24 mm Hg su imali najveći rizik za tridesetodnevni i dvogodišnji mortalitet.

Prognostički značaj ejskione frakcije leve komore tokom i nakon STEMI je potkrepljena dokazima velikog broja studija (238-240).

Analizirajući parametre koji se mogu dobiti na elektrokardiogramu na otpustu 529 pacijenata sa akutnim infarktomiokarda uključenim u studiju između 2006. i 2008. godine, Cho i sar. su pokazali da je 16% pacijenata tokom godinu dana praćenja imalo zbirni glavni neželjeni kardijalni ishod (smrti, nefatalni infarkt miokarda i revaskularizaciju) (241). Univarijantni prediktori glavnih neželjenih kardijalnih događaja tokom godinu dana praćenja su bili srčana frekvencija, korigovan QT interval, hipertrofija leve komore, ST depresija u lateralnim odvodima, ST elevacija i inverzija T talasa; dok je nezavisni prediktor jednogodišnjeg zbirnog ishoda bila jedino ST depresija u lateralnim odvodima elektrokardiograma (241).

Antoni i sar. su 2012. godine objavili rezultate studije u koju je uključeno 1484 konsekutivnih pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI u cilju određivanja prediktora intrahospitalne i dugoročne (30 meseci) smrti i hospitalizacije zbog srčane slabosti (120). Prosečna starost pacijenata je iznosila 61 ± 12 godina, 76% muškarca, medijana vremena od početka simptoma do balona je iznosila 174 minuta, a 288 min u studiji sprovedenoj u IKVBV; samo 4% pacijenata je imalo Killip klasu ≥ 2 na prijemu, a 32% u studiji sprovedenoj u IKVBV; 12% je imalo diabetes mellitus, a 21.5% u studiji sprovedenoj u IKVBV; 46% pacijenata je imalo infarkt miokardaa prednjeg zida, a 42.5% u studiji sprovedenoj u IKVBV; TIMI ≤ 2 posle PCI je imalo 7% pacijenata, a u studiji sprovedenoj u IKVBV 4.8% pacijenata; prosečna EF leve komore nakon 48h je iznosila $47 \pm 9\%$, a $49.26 \pm 9.33\%$ u studiji sprovedenoj u IKVBV; dok je srčana frekvencija na otpustu iznosila 70 ± 12 otkucaja/min. Intrahospitalna smrtnost je iznosila 2% pacijenata, tokom prosečno 30 meseci praćenja 6% pacijenata je imalo ili smrtni ishod ili bilo hospitalizovano zbog srčane slabosti. Prema rezultatima multivarijantne Cox-ove regresije prediktori ovih neželjenih ishoda su bili starost preko 70 godina, Killip klasa >2 , diabetes, prednje silazna arterija kao infarktna, trosudovna koronarna bolest, pik troponina ≥ 3.5 ug/L, ejskiona frakcija leve komore $\leq 40\%$ i srčana frekvencija na otpustu ≥ 70 otkucaja/min. Od ovih varijabli je konstruisan skor rizika. Tokom 30 meseci praćenja, 87 pacijenata (6%) je umrlo od kardiovaskularne smrti ili su bili hospitalizovani zbog srčane slabosti. Od ovih 87 pacijenata 3% hospitalizovano zbog srčane slabosti, a na kraju studije 78 (5%) pacijenata je umrlo, od kojih 67% iz kardiovaskularnih razloga. Diskriminatorsna moć modela određena putem površine ispod

ROC krive za zbirni ishod je bila dobra (0.77 0.81 i 0.79 tokom 30 dana, jedne i četiri godine). Diskriminatorna moć modela za kardiovaskularni ishod je bila 0.84, 0.83 i 0.81 tokom 30 dana, jedne i četiri godine, a za hospitalizacije zbog srčane slabosti 0.73, 0.80 i 0.78 tokom 30 dana, jedne i četiri godine. Pacijenti su svrstani u tri kategorije malog, intermedijernog i velikog rizika sa stopom neželjenih ishoda od 1%, 6% i 24%, na osnovu čega se može zaključiti da osam parametara koji su lako dostupni tokom hospitalizacije ovih pacijenata mogu sa dosta pouzdanosti dugoročno (od 1 do 4 godine) da stratifikuju pacijente u kategorije sa malim, intermedijernim i visokim rizikom. Međutim, u studiju nisu uključeni pacijenti sa kardiogenim šokom, jer pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom imaju najlošiju prognozu, čime bi mogao da se objasni veći mortalitet i MACE u studiji sprovedenoj u IKVBV, gde je uključeno više pacijenata sa Killip klasom ≥ 2 , uključujući pacijente sa kardiogenom šokom.

Na ovaj način ponovo je potvrđena je prognostična važnost tradicionalnih prediktora, uključujući starosnu dob, Killip klasu, diabetes i srčanu frekvenciju. Takođe, čini se da su parametri koji su odraz finalne veličine infarkta moćne determinante zbirnog ishoda. Ovi rezultati se umnogome slažu sa rezultatima studije Halkin-a i sar. (154). Ovi autori su pokazali da je eejekciona frakcija leve komore najvažniji prediktor mortaliteta nakon primarne PCI. Međutim, ovo je prva studija koja je veličinu infarkta procenjivala putem pika troponina, kao jednog od najmoćnijih determinanata kratkoročnog i dugoročnog kardiovaskularnog mortaliteta i srčane slabosti kao deo skora. Ovim skorom rizika je potvrđeno da nekoliko dobro poznatih faktora rizika ostaju i dalje, u eri pPCI, važni za predviđanje kardiovaskularnog mortaliteta i srčane slabosti, kao i važnost procene veličine infarktnog područja putem eejekcione frakcije i pikom kardiospecifičnih enzima, da bi se diferencirali u grupe sa malim i velikim rizikom od neželjenih događaja(120).

Skorovi rizika pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda

U eri primarne PCI, u upotrebi je nekoliko kliničkih skorova rizika, kao što su Global Registry of Acute Coronary Events, primary angioplasty in MI, TIMI-STEMI, Zwolle score i Controlled abciximab and device investigation to lower late angioplasty complications (CADILLAC) skor (69, 128, 152, 153, 154). Prva tri skora nemaju dovoljno podataka u vezi sa proceduralnim varijablama kao što je TIMI protok posle PCI, te danas nisu u širokoj upotrebi. CADILLAC skor rizika je koristan, s obzirom na njegovu dokazanu prognostičku tačnost (c statistika: 0.83 za 30-o dnevni mortalitet i 0.79 za jednogodišnji mortalitet). U CADILLAC skoring sistemu, pacijenti primljeni sa kardiogenim šokom i kompleksnom koronarnom anatomijom (npr. left main stenoza ili bifurkacione lezije) nisu bili uključeni. Takođe, nije evaluirano vreme od početka bolova do balona, koje je u vezi sa preživljavanjem (68). Zwolle skor se može koristiti da se identifikuje velika kohorta (73.4%) nisko-rizičnih pacijenata (≤ 3 poena), sa dobrim diskriminatornim kapacitetom (c statistika za 30-o dnevni mortalitet: 0.902). U studiji De Luca i sar. iz koje je sačinjen Zwolle skor, stopa mortaliteta je bila 0.1% nakon dva dana i 0.2% između drugog i desetog dana pacijenata sa skorom ≤ 3 (153).

Damman i sar. su sproveli studiju na 3609 pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI (22). Četvorogodišnji mortalitet je iznosio 17.2%. Prema rezultatima ove studije, TIMI skor je

prediktor mortaliteta (C statistika 0.781) i to prevashodno tridesetodnevnog (C statistika 0.862), dok je C statistika za četvorogodišnji mortalitet 0.698. Starosna dob i Killip klasa IV na prijemu su bili signifikantni prediktori i kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta. U studiji sprovedenoj u IKVBV starost ≥ 65 godina je bila statistički visoko značajan prediktor jednogodišnjeg smrtnog ishoda (HR 3.014; 95%IP(1.840-4.937) $p < 0.01$), kao i akutne srčane slabosti (HR 2.048; 95%IP(1.111-3.773) $p = 0.022$) i MACE-a (HR 2.430 (1.621-3.642) $p < 0.01$). Pacijenti sa IM prednjeg zida, srčanom frekvencijom > 100 otkucaja/minuti ili sistolni krvni pritisak < 100 mmHg su imali najveći kratkoročni mortalitet u poređenju sa pacijentima koji nisu imali ove karakteristike. Međutim, nije bilo razlike u dugoročnom mortalitetu, dok je 9 hipotenzivnih i tahikardnih pacijenata lečenih u IKVBV imalo signifikantno veći jednogodišnji mortalitet (44%) u odnosu na pacijente koji su imali normalne vrednosti arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvencije ($p = 0.01$). 99.1% pacijenata lečenih u IKVBV koji nisu imali MACE, na prijemu nije bilo hipotenzivno i tahikardno. 44% pacijenata lečenih u IKVBV koji su na prijemu bili hipotenzivni i tahikardni je imalo MACE. 14.7% pacijenata lečenih u IKVBV koji na prijemu nisu bili hipotenzivni i tahikardni je imalo MACE (0.014). Diabetes i/ili arterijska hipertenzija i gojaznost su bili prediktori dugoročnog mortaliteta. Vreme do primarne PCI nije imalo prediktivni značaj.

Prema podacima registra Kozieradzka i sar. koga je činilo 494 konsekutivnih pacijenata (starosti 58.5 ± 11.3 godina) sa STEMI lečenih primarnom PCI od 2000. do 2002. godine, TIMI skor rizika je imao dobru moć u predikciji tridesetodnevnog mortaliteta (c statistika 0.834, 95% IP 0.757-0.91, $p < 0.0001$), kao i jednogodišnjeg mortaliteta (c statistika 0.809, 95% IP 0.739-0.878, $p < 0.0001$) (242). TIMI 3 protok je postignut kod 95.5% pacijenata, jednogodišnji mortalitet je iznosio 9.5%. Ovi rezultati su poredivi sa rezultatima studije sprovedene u IKVBV, gde je TIMI 3 nakon PCI postignut kod 95.2% pacijenata, jednogodišnji mortalitet iznosio 10.8%, a C statistika TIMI skora za jednogodišnji mortalitet bila 0.899. Interesantno je da, ukoliko se isključe iz analize pacijenti koji su umrli tokom prvih 30 dana, TIMI skor rizika je i dalje imao dobru prognostičku vrednost. Sve tri kategorije TIMI skora rizika pacijenata su imale značajno različit mortalitet ($p < 0.05$, log-rank test) i c statistika je bila 0.745 (95% IP 0.612-0.879, $p < 0.0002$), što je saglasno rezultatima studije sprovedene u IKVBV. U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi TIMI skor rizika je bio jedan od nezavisnih faktora rizika za smrt tokom jednogodišnjeg praćenja (OR 1.59, $p < 0.001$), što je takođe saglasno rezultatima studije sprovedene u IKVBV (242).

U studiji Savića i sar. evaluirana je epidemiologija i klinički značaj nastanka akutne srčane insuficijencije kod 1074 konsekutivnih pacijenata sa STEMI bez inicijalnih znakova kardijalne dekompenzacije, lečenih primarnom PCI sa optimalnim rezultatom (TIMI 3 protok posle PCI) (66). Akutna srčana insuficijencija je intrahospitalno registrovana kod 120 pacijenata (11.1%), od kojih 117 (97.5%) Killip klase II, a samo 3 pacijenta (2.5%) su imali edem pluća, nije bilo pacijenata sa kardiogenim šokom. U studiji sprovedenoj u IKVBV 42 (6.5%) pacijenata je tokom godinu dana dobilo akutnu srčanu slabost, od kojih 14 (33%) tokom prvih mesec dana nakon STEMI, što je najverovatnije posledica činjenice da u studiju Savića i sar. nisu uključeni pacijenti sa srčanom slabošću na prijemu. U poređenju sa pacijentima koji nisu razvili znake

srčane insuficijencije, pacijenti sa intrahospitalnom srčanom insuficijencijom su bili starije životne dobi, češće su imali u anamnezi arterijsku hipertenziju, diabetes, bubrežnu insuficijenciju, infarkt miokarda i hiruršku revaskularizaciju miokarda. Takođe, pacijenti sa intrahospitalnom srčanom insuficijencijom su češće imali infarkt miokarda prednjeg zida na prijemu, češće trosudovnu koronarnu bolest, okluziju infarktne arterije (TIMI protok 0), veću maksimalna vrednost kreatin kinaze i nižu ejectionu frakciju u poređenju sa pacijentima koji nisu razvili znake srčane insuficijencije. Nezavisni prediktori nastanka akutne srčane insuficijencije su bili infarkt prednjeg zida, maksimalne vrednosti kreatin kinaze > 2000 U/L i trosudovna koronarna bolest. Pacijenti koji su u toku intrahospitalizacije razvili srčanu insuficijenciju su imali signifikantno veći 30-dnevni i jednogodišnji mortalitet. U studiji sprovedenoj u IKVBV jednomesečni mortalitet pacijenata koji su imali akutnu srčanu insuficijenciju tokom hospitalizacije je bio 5 (8.9%), a mortalitet pacijenata koji je nisu imali iznosio je 8 (1.4%), $p < 0.001$. Jednogodišnji mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV koji su imali akutnu srčanu insuficijenciju tokom hospitalizacije je bio 8 (11.4%), a mortalitet pacijenata koji je nisu imali je iznosio 5 (0.9%), $p < 0.001$.

Akutna srčana insuficijencija tokom hospitalizacije je u studiji Savića i sar. bila nezavisni prediktor tridesetodnevni (hazard ratio 10.5) i jednogodišnjeg mortaliteta (HR 4.4). Uzroci tridesetodnevne smrtnosti su bili ishemijski moždani udar (3 pacijenta), reinfarkt (5 pacijenata) i iznenadna srčana smrt (6 pacijenata). Uzroci jednogodišnjeg mortaliteta su bili ishemijski moždani udar (3 pacijenta), reinfarkt (15 pacijenata) i karcinom (1 pacijent). Najveća stopa smrtnosti je zabeležena tokom prvih 30 dana praćenja i to 56% svih smrti i 81.8% pacijenata sa akutnom srčanom insuficijencijom je umrlo u prvih 30 dana. Stopa mortaliteta između 30 dana i prve godine je bila mala. Ukupan jednogodišnji mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV iznosio je 70 (10.8%) pacijenata, od kojih je 56 (80%) umrlo tokom prvih mesec dana nakon STEMI. Jednogodišnji mortalitet pacijenata koji su u prvih 30 dana nakon STEMI razvili znake akutne srčane slabosti je bio 41.5%, što je visoko statistički značajno višeu odnosu na pacijente bez akutne srčane slabosti u toku prvih 30 dana nakon infarkta ($p < 0.01$).

Autori su zaključili da i nakon uspešne primarne PCI, pojava akutne srčane insuficijencije predstavlja nezavisni prediktor smrtnog ishoda pacijenata tokom 30 dana i godinu dana nakon infarkta miokarda sa ST elevacijom (66).

Rezultati Savića i sar. su u saglasnosti sa rezultatima drugih autora u pogledu određivanja nezavisnih prediktora nastanka akutne srčane insuficijencije pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI (39, 243, 244). U ove studije su uključeni pacijenti lečeni primarnom PCI bez obzira na post proceduralni TIMI protok. U jednoj od njih nezavisni prediktori su bili starosna dob i maksimalna vrednost CK, što je saglasno rezultatima studije sprovedene u IKVBV (39). U drugoj, nezavisni prediktori nastanka sistolne disfunkcije leve komore su bili maksimalna vrednost CK i vreme od vrata do balona (243). U studiji koja je analizirala složeni ishod (Killip klasa ≥ 3 , NYHA klasa ≥ 3 i 30-o dnevni mortalitet) nakon primarne PCI, nezavisni prediktori su bili: ejectiona frakcija, diabetes, višesudovna koronarna bolest, neuspešna reperfuzija, starosna dob i povišen moždani natriuretski peptid (244). Maksimalna vrednost kreatin kinaze korelira sa veličinom nekroze miokarda, koja ostaje najvažniji uzrok akutne srčane slabosti nakon akutnog

infarkta miokarda, čak i u eri primarne PCI (39, 243). Pokazano je da infarkt prednjeg zida obično korelira sa ekstenzivnijom nekrozom miokarda. Činjenica da je trosudovna koronarna bolest nezavisni prediktor nastanka akutne srčane insuficijencije, govori u prilog da angiografske varijable mogu uticati na pojavu akutne srčane insuficijencije (66).

Najveća stopa smrtnosti u studiji Savića i sar. se beleži u prvih 30 dana nakon infarkta miokarda, a manje u prvih godinu dana, što je u skladu sa nalazima drugih autora, kao i studije sprovedene u IKVBV(39). Međutim stope u studiji Savića i sar. su manje, jer su uključeni samo pacijenti sa uspešnom reperfuzijom, za razliku od drugih studija gde su pacijenti lečeni fibrinolitičkom terapijom ili su uključeni svi pacijenti koji su podvrgnuti primarnoj PCI, kao i u studiji sprovedenoj u IKVBV (39, 46, 155, 243). Pojava akutne srčane insuficijencije tokom hospitalizacije i sistolna disfunkcija leve komore kod pacijenata lečenih primarnom PCI su potvrđene kao nezavisni prediktori kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta (39, 243). U studiji koja je analizirala sistolnu disfunkciju leve komore nakon primarne PCI, jednomesečni mortalitet je bio veći u grupi pacijenata sa ejekcionom frakcijom leve komore $<40\%$ (35% vs. 5.8%) (243). Jednomesečni mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV koji su imali EF $<40\%$ tokom hospitalizacije je bio 24 (25.3%), u odnosu na mortalitet pacijenata sa EF $\geq 40\%$ koji je iznosio 32 (5.8%), $p < 0.001$, a jednogodišnji mortalitet je bio 27 (28.4%), u odnosu na mortalitet pacijenata sa EF $\geq 40\%$ koji je iznosio 43 (7.8%), $p < 0.001$.

Akutna srčana insuficijencija koja nastaje tokom hospitalizacije pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI je potvrđena kao nezavisni prediktor intrahospitalnog i šestomesečnog mortaliteta. U poređenju sa pacijentima koji su na prijemu imali srčanu slabost, pacijenti kod kojih je akutna srčana insuficijencija nastala tokom hospitalizacije su imali značajno veći rizik od smrti - HR 2.44 i HR 5.19 (39). U poređenju sa rezultatima studija sa primenom fibrinolize u lečenju pacijenata sa STEMI, stopa jednogodišnjeg mortaliteta kod pacijenata u studiji Savića i sar. je bila mnogo manja (245). U studiji Kashani i sar. InTIME II na 15078 pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom, 23% pacijenata je razvilo akutnu srčanu insuficijenciju i imali su šest puta veći tridesetodnevni mortalitet u poređenju sa pacijentima koj nisu dobili srčanu slabost (245). Nezavisni prediktori intrahospitalne akutne srčane insuficijencije su bili infarkt prednjeg zida (OR 1.8, 95% IP [1.6; 1.9]), starost ≥ 65 godina (OR 1.8 [1.6; 2.0]), prethodna kardijalna dekompenzacija (OR 3.3 [2.6; 4.2]) i klirens kreatinina < 60 mL/min (OR 1.8 [1.6; 2.1]). Jednogodišnji mortalitet pacijenata koji su razvili srčanu slabost je bio 25.2%, u odnosu na 5.3% kod pacijenata bez srčane slabosti tokom intrahospitalne faze.

Nema zvanične preporuke posebnog modela predviđanja rizika u eri primarne PCI, jer za sada postoji mali broj eksternih validacionih studija i postoje značajne razlike, posebno u trajanju studija. Većina PCI skorova rizika je nastalo na bazi registara. Iako su registri odraz realnih podataka na terenu, registri imaju veliki broj nedostataka. Podaci u registrima obično nisu tako precizno i rigorozno prikupljeni kao podaci u kliničkim studijama, mogu izostati značajni faktori rizika ili da budu potcenjeni. Takođe, u realnim uslovima mogu da postoje razlike pri selekciji pacijenata za koronarografiju, posebno kod osoba starije životne dobi, kod kojih se PCI može smatrati visoko rizičnom procedurom, a stoga i manje upotrebljavanom metodom lečenja.

Uopšte, limitiranost PCI modela rizika je i u malom broju neželjenih ishoda, na primer intrahospitalni mortalitet nakon PCI je obično ispod 2%. Stoga, da bi se videla statistički značajna razlika potreban je veliki uzorak, što sve limitira upotrebu skora rizika na individualnom nivou (246).

Podaci koji se odnose na komparativnu prognostičku vrednost (poređenje prediktivnih vrednosti) različitih skorova rizika kod pacijenata sa STEMI su oskudni.

Lev i sar. su sprovedli retrospektivnu analizu registra jednog centra 855 neselektiranih pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI između 2001. i 2006. godine, gde pacijenti sa kardioženim šokom nisu uključeni (183). Direktno su poređene prognostičke vrednosti TIMI, CADILLAC, PAMI i GRACE skorova rizika za neželjene kardijalne događaje. Nakon 30 dana, 27 pacijenata (3.2%) je dobilo reinfarkt, tromboza stenta je registrovana kod 19 pacijenata (2.2%), 24 pacijenta (2.8%) je podvrgnuto revaskularizaciji ciljnog krvnog suda, 31 pacijent je umro (stopa mortaliteta 3.6%), dok je glavni neželjeni kardijalni događaj imalo 78 pacijenata (9.1%). Nakon godinu dana umrlo je 50 pacijenata, tj. stopa mortaliteta je iznosila 5.8%. Jednogodišnji i jednomesečni mortalitet u našoj studiji je bio veći, što se možda može objasniti činjenicom da u ovu studiju nisu uključeni pacijenti sa kardioženim šokom, kao i retrospektivnim karakterom studije.

TIMI, PAMI i CADILLAC skorovi su pokazali relativno veliku prediktivnu i sličnu tačnost za tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet, C - statistika se kretala od 0.72 do 0.82. Takođe, TIMI, PAMI i CADILLAC skorovi su pokazali relativno dobru prediktivnu tačnost za tridesetodnevni i jednogodišnji infarkt miokarda i glavne neželjene kardijalne događaje (smrt, infarkt miokarda, revaskularizacija ciljnog krvnog suda), C - statistika se kretala od 0.6 do 0.71. Diskriminatorni kapacitet TIMI, PAMI, CADILLAC i GRACE skorova za tridesetodnevni rizik od akutnog infarkta miokarda je bio umeren za TIMI, PAMI i CADILLAC modele (C - statistike, 0.61, 0.64 i 0.69) dok je za GRACE skor bio lošiji (C statistika, 0.53). Predikcija rizika za glavne neželjene kardijalne događaje tokom 30 dana je za sve skorove bila slična (C - statistike, 0.64 za TIMI, 0.65 za PAMI, 0.71 za CADILLAC, i 0.54 za GRACE skor) (183). TIMI (0.72), PAMI (0.74), CADILLAC (0.82) skorovi su pokazali relativno veliku prediktivnu vrednost za tridesetodnevni, kao i za jednogodišnji mortalitet TIMI (0.74), PAMI (0.75), CADILLAC (0.81) skorovi, što je poredivo sa rezultatima studije sprovedene u IKVBV za TIMI i PAMI skor. Najbolje performanse za procenu tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta je pokazao CADILLAC skor, dok je GRACE skor rizik bio najlošiji za predikciju svih ispitivanih ishoda, C - statistika se kretala od 0.47 do 0.54, možda zbog toga što se odnosi na širok spektar bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.

TIMI skor potiče iz randomizovane kliničke studije, ali je TIMI skor rizika testiran u registru National Registry of Myocardial Infarction-3 (NRMI-3) koji je obuhvatio neselektiranu populaciju pacijenata sa STEMI lečenih fibrinolitičkom terapijom i pokazao veliku prediktivnu vrednost (C - statistika = 0.79) (185).

CADILLAC i PAMI skorovi rizika potiču iz randomizovanih studija pacijenata sa STEMI lečenih primarnom pCI (69, 154). Oba skora su validirana koristeći podatke drugih studija u kojima su pacijenti lečeni primarnom PCI.

TIMI i PAMI skorovi imaju slične komponente, te u studiji Lev-a i sar. imaju slične prediktivne vrednosti za sve ishode. Oba skora imaju hemodinamske parametre na prijemu (kao što je srčana frekvencija), diabetes i lokacija infarkta miokarda na prednjem zidu (69, 152). TIMI skor rizika je možda nešto lošiji u odnosu na PAMI skor, jer u svom sastavu ima varijablu telesna masa, što je marker komplikacija fibrinolitičke terapije, te je stoga manje relevantan u studijama gde su pacijenti lečeni primarnom PCI.

Međutim, treba naglasiti da za razliku od PAMI i TIMI skorova, u koje ne ulaze angiografski parametri, CADILLAC skor nije upotrebljiv u donošenju odluka u vezi sa lečenjem pacijenata pre angiografije. Donošenje odluke o daljem lečenju pacijenta odmah po prijemu je vitalno za dalje lečenje pacijenta, u smislu donošenja odluke o transferu pacijenata u tercijerni centar i primeni agresivne prateće farmakološke (npr. inhibitori glikoproteinskih receptora IIb/IIIa) terapije.

U poljskom registru koji sadrži 505 neselektiranih pacijenata sa STEMI, starosti 58+/-11 godina, koji su lečeni pPCI-om između 2000. i 2002. godine, direktno su poređene prognostičke vrednosti TIMI, CADILLAC, Zwolle i GRACE skorova rizika za kratkoročni i petogodišnji mortalitet (21). Ukupan mortalitet nakon pet godina je bio velik i iznosio je 20.99% (n=106). 32 pacijenta je umrlo tokom prvih 30 dana (6.3%), a 51 tokom prve godine (10.09%). Ukupan jednogodišnji mortalitet pacijenata lečenih u IKVBV iznosio je 70 (10.8%) pacijenata, od kojih je 55 (8.5%) umrlo tokom prvih mesec dana nakon STEMI.

75% pacijenata je bilo muškog pola, arterijsku hipertenziju je imalo 41.3%, diabetes mellitus 15.8%, sistolni krvni pritisak je prosečno bio 143+/-28 mmHg, prosečna srčana frekvencija 77.5 +/-17.5 otkucaja/min, infarkt prednjeg zida je imalo 43%, prosečna LVEF je iznosila 43.7%+/-9.5, a uspešna PCI (TIMI 3 nakon PCI) je registrovana kod 95.2% pacijenata. Nisu isključeni pacijenti sa kardiogenim šokom. Ove karakteristike studijske populacije su poredive sa populacijom pacijenata lečenih u IKVBV, ali je u našoj studiji bilo više pacijenata sa diabetesom.

Pokazana je velika prediktivna tačnost za predviđanje tridesetodnevno i petogodišnjeg mortaliteta svih ispitivanih skorova, od kojih se GRACE skor pokazao najtačnijim, a CADILLAC najmanje tačnim.

Diskriminatorni kapacitet za tridesetodnevni mortalitet se kretao od $c=0.869$ (0.79–0.95) za GRACE do $c=0.69$ (0.61–0.77) za CADILLAC skor. Nakon pet godina diskriminatorni kapacitet je manji i kretao se od 0.742 (0.69–0.79) za GRACE do 0.687 (0.63–0.74) za CADILLAC skor.

Diskriminatorni kapacitet TIMI skora za tridesetodnevnu smrtnost je bio 0.824 (0.75–0.9), a ZWOLLE skora 0.859 (0.8–0.9). C statistike TIMI i ZWOLLE skorova su signifikantno veće u odnosu na C statistiku CADILLAC skora nakon 30 dana ($p<0.05$).

Diskriminatorni kapacitet TIMI skora za jednogodišnji mortalitet je iznosio 0.812 (0.75–0.88), a ZWOLLE skora 0.825 (0.77–0.88). C - statistike TIMI i ZWOLLE skorova su signifikantno veće u odnosu na C - statistiku CADILLAC skora nakon godinu dana ($p<0.05$). U studiji sprovedenoj u IKVBV AUC TIMI skora za jednogodišnji mortalitet je iznosio 0.759 (0.698 – 0.819), a Zwolle skora 0.769 (0.711 – 0.827).

Diskriminatorski kapacitet TIMI skora za petogodišnji mortalitet je iznosila 0.727 (0.67–0.78), a ZWOLLE skora 0.72 (0.67–0.77).

Tokom pet godina Kaplan–Meier-ovim krivama preživljavanja pokazano je da postoji statistički značajna razlika između podgrupa rizika svih praćenih skorova rizika ($p < 0.05$), što je pokazano i u našoj studiji.

Svi ispitivani skorovi su značajni univarijantni prediktori petogodišnjeg preživljavanja, dok su nezavisni prediktori i starosno doba, srčana frekvencija, ejijska frakcija, telesna masa i prethodna angina pektoris.

TIMI skor rizika za STEMI se u registru Kozieradzka i sar. pokazao boljim u odnosu na prethodne radove (21). U populaciji pacijenata InTIME II studije (pacijenti su leeni fibrinolizom), prognostički kapacitet TIMI skora je iznosio $c=0.799$ za tridesetodnevno preživljavanje, a za jednogodišnji ishod $c=0.725$ (152). Prema rezultatima prethodne studije istog autora, TIMI skor rizika je imao dobar jednogodišnji prognostički kapacitet kod pacijenata sa STEMI leenih primarnom PCI ($c=0.809$, $n=494$) (242). U National Registry of Myocardial Infarction 3 (NRM13, $n>84,000$) registru, c statistika za intrahospitalni mortalitet je bila porediva za pacijente leene PCI-om 0.8 i fibrinolitičkom terapijom 0.79 (185).

Prema rezultatima Kozieradzka i sar. Zwolle skor rizika je pokazao veoma dobru prediktivnu vrednost za kratkoročno preživljavanje, ali njegova prediktivna vrednost za tridesetodnevno preživljavanje je bila manja nego u derivacionoj studiji DeLuce i sar. u kojoj su pacijenti sa STEMI leeni primarnom PCI: $c=0.859$ vs. 0.907 (153).

U Lombardima registru koji obuhvata 3214 pacijenta sa STEMI leenih pPCI, poređeno je 5 skorova rizika TIMI, PAMI, Brodie, Antoniucci i McNamara, u odnosu na tridesetodnevni mortalitet (19). Pacijenti su bili starosti 63 godine (medijana), 76% muškaraca, 17% pacijenata sa diabetesom, 46% pušača, 78% pacijenata je imalo Killip klasu 1 na prijemu, a 5% pacijenata je bilo sa kardiogenim šokom, 47% sa infarktom prednjeg zida, TIMI 3 nakon PCI je postignut kod 87% pacijenata, što je poredivo sa našom populacijom. Mortalitet nakon mesec dana je iznosio 4.8%, dok je mortalitet u našoj studiji bio veći, što bi se moglo objasniti većim brojem pacijenata sa diabetesom, višesudovnom koronarnom bolešću i Killip II i III klasom na prijemu. Dokazano je da je PAMI skor rizika imao najveću specifičnost, pozitivnu prediktivnu vrednost i tačnost u predikciji tridesetodnevnog mortaliteta ovih bolesnika i to $PAMI \geq 6$ definiše visokorizične pacijente (19).

Méndez-Eirín i sar. su 2012. godine objavili rezultate retrospektivne analize kohorte koja je sastavljena od 1503 konsektivnih pacijenata, prosečne starosti 63.6 ± 12.9 godina sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom leenih primarnom perkutanom koronarnom intervencijom između 2006. i 2010. godine (186). Poređene su prediktivne vrednosti TIMI, PAMI, CADILLAC i GRACE skorova rizika za smrt, reinfarkt i revaskularizaciju ciljnog krvnog suda nakon 30 dana i nakon jedne godine praćenja. U ispitivanoj populaciji bilo je 1193 (79.4%) pacijenata muškog pola, pušača je bilo 545 (36.3%), 778 (51.8%) pacijenata je imalo arterijsku hipertenziju, dislipidemiju je imalo 600 (39.9%), DM 294 (19.6%) pacijenata. Prosečan sistolni krvni pritisak je iznosio 124.4 ± 23.3 mmHg, dijastolni krvni pritisak, 70.8 ± 14.7 , srčana frekvencija 76.5 ± 16.8 otkucaja/min, Killip klasu I je imalo 1192 (80.9%), II 131 (8), III 33 (2.2%), IV 117

(7.9%) pacijenata. Bilo je 653 (43.3%) pacijenata sa infarktom prednjeg zida, 772 (51.4%) sa infarktom donjeg zida, 17 (1.1%) pacijenata je bilo sa novonastalim blokom leve grane Hisovog snopa, prosečna istisna frakcija leve komore je iznosila 54.6+/- 12.8%, trosudovna koronarna bolest je zabeležena kod 259 (17.2%) pacijenata, a kod 1415 (94.1%) pacijenata PCI je bila uspešna.

Tridesetodnevni mortalitet je iznosio 5.5%, a mortalitet nakon godinu dana 9.3%, dok je incidencija reinfarkta bila 2.7% nakon 30 dana, a 4.9% nakon godinu dana. Veća jednogodišnja smrtnost pacijenata lečenih u IKVBV može se objasniti nešto rizičnijom studijskom populacijom, naime, u našoj studiji bilo je više pacijenata sa diabetesom, arterijskom hipertenzijom, dislipidemijom, pušača, većim krvnim pritiskom i srčanom frekvencijom, višesudovnom koronarnom bolešću, više pacijenata sa Killip 2-4 klasom, a manje sa Killip 1 klasom. Kumulativna incidencija revaskularizacije ciljnog krvnog suda je bila 2.4% nakon 30 dana, a 5.3% nakon godinu dana.

TIMI (0.87 i 0.85), PAMI (0.81 i 0.81), CADILLAC (0.90 i 0.87) i GRACE (0.90 i 0.85) skorovi su pokazali odličnu prediktivnu vrednost za 30o dnevni i jednogodišnji mortalitet (C statistika se kreatale od 0.8 do 0.9), pri čemu su se TIMI, CADILLAC i GRACE modeli pokazali najtačnijim. Prediktivne vrednosti sva 4 modela je bila mala kada su u pitanju predikcija reinfarkta i TVR (C statistika 0.5-0.6).

Prema rezultatima Hosmer-Lemeshow testa, kalibracija TIMI, PAMI, CADILLAC i GRACE modela za procenu rizika od smrti, akutnog infarkta miokarda i revaskularizaciju ciljnog krvnog sudaje veoma dobra, osim CADILLAC modela za tridesetodnevnu revaskularizaciju ciljnog krvnog suda i GRACE modela za jednogodišnji mortalitet. U našoj studiji TIMI i PAMI modeli su takođe pokazali dobru kalibraciju za procenu rizika od jednogodišnjeg mortaliteta.

C - statistike za mortalitet u studiji Méndez-Eirín i sar., kao i u našoj studiji, su bile veće od onih u originalnim studijama, ali je i mortalitet u studiji Méndez-Eirín veći, što se može objasniti činjenicom da se u ovoj studiji radilo o neselektiranim pacijentima, za razliku od onih selektiranih u okviru randomiovanih kliničkih trajala (186).

C - statistika za predikciju tridesetodnevnog mortaliteta PAMI modela je bila statistički značajno manja u poređenju sa TIMI, CADILLAC i GRACE modelima. C - statistika GRACE modela za predikciju tridesetodnevnog mortaliteta je statistički značajno veća od C - statistike TIMI modela, dok se CADILLAC model pokazao boljim u odnosu na TIMI model za predikciju tridesetodnevnog mortaliteta, sa graničnom statističkom značajnošću. Nije bilo statistički značajne razlike između GRACE i CADILLAC modela u pogledu prediktivnih vrednosti za tridesetodnevni mortalitet.

U pogledu predikcije jednogodišnjeg mortaliteta TIMI, CADILLAC i GRACE skorovi su bili značajno bolji u odnosu na PAMI skor, što je saglasno rezultatima studije sprovedene u IKVBV. Nije bilo statistički značajne razlike pri poređenju prediktivnih vrednosti TIMI, CADILLAC i GRACE skorova u pogledu jednogodišnjeg mortaliteta.

Razlike između ova četiri modela u diskriminativnoj moći za mortalitet čini se da se može objasniti razlikama u varijablama koje ulaze u sastav ovih modela. Svi skorovi u svom sastavu imaju starost i Killip klasu, a ova dva faktora su oba udružena sa preživljavanem pacijenata sa

akutnim ST eleviranim infarktom (247). TIMI i PAMI modeli imaju nekoliko zajedničkih varijabli, kao što su srčana frekvencija, diabetes i lokalizacija infarkta na prednjem zidu, dok u TIMI skor ulaze još i varijable krvni pritisak i vreme do lečenja. Ovim varijablama se može objasniti zašto je TIMI skor pokazao veću prediktivnu vrednost za tridesetodnevni i jednogodišnji mortalitet od PAMI skora. Dokazano je da je vreme do lečenja prediktor preživljavanja pacijenta sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (248).

CADILLAC model se razlikuje po tome što u njegov sastav ulaze i hemodinamske i angiografske varijable (trosudovna koronarna bolest, ejekciona frakcija leve komore i TIMI protok posle PCI), kao i laboratorijski parametri (bubrežna insuficijencija i anemija). Pokazano je da ove varijable imaju prediktivnu vrednost za prognozu pacijenata nakon ST eleviranog infarkta miokarda, te one doprinose superiornosti ovog modela za predikciju mortaliteta (249). GRACE model takođe uključuje laboratorijske varijable (kreatinin, povišenimarkeri oštećenja miokarda na prijemu), ali daje veći značaj varijablama koje su povezane sa kliničkom slikom pacijenta na prijemu (starost, Killip klasa, sistolni krvni pritisak, srčana frekvencija, srčani zastoj na prijemu i denivelacija ST-segmenta). Ovim činjenicama se može objasniti odličan prediktivni kapacitet, posebno za hospitalni mortalitet, kao i njegova superiornost u poređenju sa PAMI i TIMI modelima za te svrhe (186).

Scruth i sar. su 2013. godine objavili rezultate retrospektivne analize stratifikacije rizika 186 pacijenata starosti 63 +/-12 godina sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, pri čemu su poređeni CADILLAC, TIMI i GRACE skorovi (205). Pacijenti su lečeni primarnom PCI u Kaiser Permanente Foundation Hospital u Severnoj Kaliforniji od 2007. do 2008. godine, a u studiju nisu uključeni pacijenti sa kardiogenim šokom. U studiji je bilo 44% žena, 25% pacijenata sa diabetes mellitus-om, 4% je imalo prethodni infarkt miokarda. Srčana frekvencija na prijemu je iznosila prosečno 74+/-15 otkucaja/min, sistolni krvni pritisak prosečno 128+/-27 mmHg, dijastolni krvni pritisak prosečno 73+/-15 mmHg, Killip klasu >1 imalo je 65% pacijenata, ejekcionu frakciju leve komore <40% 13% pacijenata, a infarkt miokarda prednjeg zida 41% pacijenata. Glavni intrahospitalni kardijalni događaji (kardijalna smrt, nefatalni infarkt miokarda, revaskularizacija ciljnog krvnog suda) registrovani su kod 40 (2%) pacijenata, nakon 30 dana kod još 14 (7%), a nakon godinu dana kod još 12 (6%) pacijenata. Smrtni ishod je intrahospitalno registrovan kod 8 (4%) pacijenata, nakon 30 dana nije bilo smrtnih ishoda, a nakon godinu dana umrlo je još 7 (3%) pacijenata.

U ovoj studiji CADILLAC, TIMI i GRACE skorovi rizika su pokazali veliku prediktivnu vrednost za glavne intrahospitalne kardijalne događaje (kardijalna smrt, nefatalni infarkt miokarda, revaskularizacija ciljnog krvnog suda), pri čemu se C statistika kretala od 0.63 do 0.718, a CADILLAC skor rizika je bio najbolji. Za intrahospitalne kardijalne događaje koji nisu definisani kao glavni, tri skora rizika su imala slične prediktivne tačnosti, pri čemu se C statistika kretala od 0.62 do 0.66. Za glavne kardijalne događaje tokom godinu dana, CADILLAC skor rizika je imao najveću vrednost C statistike od 0.64, u poređenju sa GRACE modelom rizika čija je C statistika iznosila 0.53 i TIMI modelom rizika, sa C statistikom 0.56. CADILLAC i TIMI skorovi rizika su imali veliku prediktivnu tačnost za intrahospitalni smrtni ishod (C statistika 0.86 i 0.85) u poređenju sa GRACE skorom, čija je C statistika iznosila 0.64. U pogledu

prediktivne tačnosti jednogodišnjeg smrtnog ishoda CADILLAC i TIMI skor rizika su imali relativno veliku prediktivnu vrednost (C statistika of 0.80 i 0.76), u poređenju sa GRACE skorom, čija je C statistika iznosila 0.64. Ovi rezultati su poredivi sa nalazom prediktivne vrednosti TIMI skora naše studije za jednogodišnji mortalitet 0.759. Tri skora rizika su imala malu prediktivnu vrednost za kardijalne događaje koji nisu definisani kao glavni nakon godinu dana sa vrednostima C statistika koje su se kretale od 0.54 (GRACE) do 0.61 (CADILLAC).

Autori zaključuju da se stratifikacija rizika pacijenata sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda lečenih primarnom PCI može vršiti pomoću sva tri korištena skora rizika (250). CADILLAC i TIMI skorovi rizika su imali veliku prediktivnu vrednost za mortalitet kako intrahospitalni, tako i jednogodišnji. CADILLAC skor rizika je bio daleko bolji u odnosu na GRACE i TIMI skorove za glavne intrahospitalne kardijalne događaje.

Loša prediktivna vrednost GRACE skora za ishode pacijenata sa STEMI u ovoj studiji objašnjena je time što je GRACE skor potekao iz raznolike populacije pacijenata sa svim oblicima akutnog koronarnog sindroma i u njegov sastav ulaze i drugi faktori rizika, kao što su srčani zastoj na prijemu, elevacija/depresija ST segmenta i povišeni kardijalni enzimi. U studiji Scruth i sar. pacijenti sa kardiogenim šokom nisu bili uključeni, a svi su imali elevaciju ST segmenta i povišene kardiospecifične enzime. Dva važna faktora koji uticu na kardijalnu funkciju su lokacija akutnog infarkta miokarda i ejekciona frakcija, koji se ne koriste prilikom računanja GRACE skora rizika. Ove razlike mogu da budu deo objašnjenja loše prediktivne vrednosti GRACE skora u proceni rizika pacijenata sa STEMI (250).

Abelin i sar. su 2013. godine objavili rezultate prospektivne kohortne studije u kojoj je poređeno četiri klinička skora rizika (GRACE, TIMI, Zwolle i PAMI) za predikciju glavnih kardijalnih neželjenih događaja (ukupan mortalitet, novi akutni infarkt miokarda i moždani udar) i smrtnog ishoda pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI u toku 30 dana praćenja (251). U studiju je uključeno 501 konsekutivnih pacijenata jednog tercijernog centra u Brazilu lečenih savremenom farmakološkom i invazivnom terapijom od 2009. do 2010. godine. Karakteristike pacijenata na prijemu su bile prosečna starost 60.5 +/- 11.8 godina, prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska je iznosila 135 +/- 31mmHg, dijastolnog 82 +/- 19mmHg, srčana frekvencija 79 +/- 20 bpm, Killip klasu III/IV imalo je 27 (5%) pacijenata, ishemijsko vreme je bilo 5.2 +/- 2.9 h, medijana vremena od vrata do balona 76 (56-105) min, infarkt prednjeg zida imalo je 212 (42%), trosudovnu bolest 96 (19%), hemodinamski signifikantnu stenozu LAD 214 (43%), TIMI gradus 2/3 protok pre PCI 135 (27%) i nakon PCI 468 (93%) pacijenata.

Tokom 30 dana praćenja kod 62 pacijenta (12.4%) je registrovan MACE, a 39 (7.8%) pacijenata je umrlo. Veći tridesetodnevni mortalitet pacijenata u našoj studiji se može objasniti većim brojem pacijenata sa Killip III/IV klasom i višesudovnom koronarnom bolešću. Svi ispitivani skorovi (GRACE, TIMI, Zwolle i PAMI) su bili statistički visoko značajni prediktori smrti i MACE-a tokom 30 dana ($p < 0.01$). C-statistike i 95% IP za tridesetodnevni mortalitet su iznosile: GRACE, 0.84 (0.78-0.90), TIMI 0.81 (0.74-0.87), Zwolle 0.80 (0.73-0.87) i PAMI 0.75 (0.68-0.82) ($p < 0.01$). Poređenjem AUC između skorova pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike u tačnosti TIMI, GRACE i Zwolle skorova za 30-o dnevni mortalitet, ali je GRACE skor bio statistički značajniji od PAMI skora ($p < 0.01$).

C-statistike za MACE su iznosile: za TIMI skor 0.67, za GRACE i Zwolle 0.68, dok je za PAMI bila najmanja i iznosila je 0.61. Na osnovu ovih rezultata autori preporučuju da se pomoću Zwolle, TIMI i GRACE skorova mogu identifikovati visoko rizični pacijenti sa STEMI lečeni primarnom PCI u savremenoj kliničkoj praksi. PAMI skor rizika se pokazao najmanje prediktivnim za praćene ishode, možda i zbog restriktivnih kriterijuma selekcije pacijenata (251).

Kozieradzka i sar. su pokazali da TIMI, GRACE i ZWOLLE skorovi imaju slične rezultate u pogledu tridesetodnevnog mortaliteta (21). Međutim, u ovu studiju su uključeni pacijenti lečeni između 2000. i 2002. godine i nije vršeno statističko poređenje između ROC krivih skorova.

Prema rezultatima Aragama-a i sar. na 698 pacijenata sa STEMI, GRACE i TIMI skor su pokazali porediktivnu i veoma dobru diskriminativnu moć za intrahospitalni ($C = 0.84$, 95% CI: 0.78–0.90 versus 0.83, 95% CI: 0.78–0.89; $p=0.83$) i šestomesečni mortalitet ($C=0.72$, 95%CI: 0.63–0.81, versus 0.71, 95% CI: 0.64–0.79; $p=0.79$). Međutim pacijenti iz ove studije su lečeni pre više od 10 godina (252).

Druge studije su bile limitirane time što u njih nisu uključeni visokorizični pacijenti, poredile su mali broj skorova ili su bile retrospektivnog dizajna (19, 183, 186).

U studiji Kul-a i sar. pokušano je stvaranje novog skora kombinovanjem Syntax i Zwolle skora na 299 konsekutivnih pacijenata sa STEMI (prosečne starosti 57.4 ± 11.7 godina, 240 muškog pola) lečenih primarnom PCI za predikciju hospitalnih kardijalnih neželjenih događaja (194). Intrahospitalni kardiovaskularni mortalitet je bio veći u grupi sa velikim Zwolle i Syntax skorom (50%), u poređenju sa grupom koja je imala veliki Zwolle i mali Syntax skor (27.5%), mali Zwolle skor i velik Syntax skore (0%), kao i sa grupom u kojoj su pacijenti imali oba skora rizika mala (0.5%). Nakon prilagođavanja za potencijalne konfaunding varijable, veliki Zwolle i veliki Syntax skor (OR 77.6, 95% IP 6.69–113.1, $p=0.001$), kao i veliki Zwolle i mali Syntax skor (OR 28.9, 95% IP 2.77–56.2, $p=0.005$) pacijenta, ali ne i mali Zwolle skor, bez obzira na vrednost Syntax skora, su ostali nezavisni prediktori intrahospitalnog kardiovaskularnog mortaliteta.

Intrahospitalni kardiovaskularni mortalitet, MACE, terminalna faza bubrežne insuficijencije na terapiji hemodijalizom, VT/VF, kardiopulmonalna reanimacija, odmakla srčana slabost, korišćenje inotropa, kao i intraaortne balon pumpe i mehaničke ventilacije, mahaničke komplikacije, AV blok III stepena koj izahteva lečenje privremenim pace-maker-om su bili češći u grupi pacijenata velikim Zwolle i Syntax skorovima.

Pacijenti sa velikim Zwolle i Syntax skorovima su imali najveći rizik za intrahospitalni mortalitet i MACE. Takođe, u poređenju sa pacijentima sa izolovanim velikim Syntax skorom, pacijenti sa izolovanim velikim Zwolle skorom su imali lošiju prognozu tokom intrahospitalnog perioda (2) Nakon prilagođavanja za potencijalne konfaunding faktore, veliki Zwolle i veliki Syntax skor je bio najznačajniji nezavisni prediktor intrahospitalnog kardiovaskularnog mortaliteta (3). Ovi rezultati potvrđuju rezultate prethodnih studija da je veliki Zwolle skor, sa ili bez velikog Syntax skora, povezan sa povećanim intrahospitalnim mortalitetom pacijenata sa STEMI. Ne iznenađuje da su u grupi pacijenata sa velikim Zwolle i Syntax skorom češći bili pacijenti starijeg životnog doba, sa diabetes mellitus-m, IM prednjeg zida, Killip klasom > 1 , velikim TIMI skorom,

produženim QRS intervalom na prijemu, kao i da su češće imali stenozu glavnog stabla leve koronarne arterije, prednje silazna arterija je bila češće infarktna arterija, trosudovnu koronarnu bolest. Kod ovih pacijenata nakon PCI češće je registrovan TIMI 0/1 stepen stenozе, imali su manju ejectionu frakciju, a češće su lečeni tirofibanom. Infarkt miokarda desne komore je češće zabeležen u grupi pacijenata sa velikim Zwolle i malim Syntax skorovima. Grupa pacijenata sa malim Zwolle i Syntax skorovima su češće bili pušači. Pacijenti koji su bili svrstani u grupu sa malim Zwolle i velikim Syntax skorovima su češće u anamnezi imali infarkt miokarda.

Autori zaključuju da je veliki Zwolle skor vredan prognostički marker, a Syntax skor potencira značaj Zwolle skora, kao marker difuzne ateroskleroze.

U više ranije sprovedih studija, ali i u eri primarne PCI, pokazano je da je ejectiona frakcija leve komore u akutnoj fazi IM značajna determinantna dugoročnog preživljavanja nakon STEMI (239). Manja ejectiona frakcija leve komore u gupi pacijenata sa velikim Zwolle i Syntax skorom razjašnjava povezanost između ovih skorova i mortaliteta. Takođe, lošiji post-TIMI protok može da bude znak difuznih i dugačkih lezija, kao i uzrok češćem korišćenju tirofibana. Pacijenti sa velikim Zwolle skorom, bez obzira na Syntax skor, su češće imali infarkt miokarda desne komore i lošiju renalnu funkciju. Ovo se može objasniti time što izolovana lezija proksimalnog segmenta desne koronarne arterije može da dovede do infarkta desne komore, bez povećanja Syntax skora. Lošija renalna funkcija je možda rezultat velikog Zwolle skora koji je odraz najlošijih kliničkih parametara koji imaju uticaj na renalnu perfuziju (194). Zaista, Kul-a i sar. su pokazali da je Zwolle skor rizika prediktor pojave kontrastom indukovane akutne bubrežne insuficijencije kod bolesnika sa STEMI lečenih pPCI (253).

D'Ascenzo i sar. su objavili meta-analizu 40 derivacionih i 42 validacione studije u kojima su sistematski poređene diskriminativne performanse TIMI, GRACE, simple risk index (SRI) i drugih skorova rizika kod 248177 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (88). Evaluirano je 7 derivacionih studija na 25525 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (nestabilna angina, infarkt miokarda bez i sa ST elevacijom) i 15 validacionih studija na 257654 pacijenata. Kada je u pitanju bio SRI u analizu je uključeno 3 validacione studije sa 109944 pacijenata, od koji su od 61.5–69% bili muškog pola, starosti od 65.3–66 godina. Od 26.3 do 47% pacijenata je bilo sa ST eleviranim IM, a 65 do 67% je lečeno putem PCI, dužina praćenja pacijenata je bila od 290–244 dana, glavni neželjeni kardijalni događaji su zabeleženi kod 5 do 6.1%, a smrti ishod kod oko 7.2 do 11% pacijenata (254 – 256).

U GRACE i SRI validacionim studijama bilo je više pacijenata sa STEM i infarktomiokarda bez ST elevacije. Prema zajedničkoj analizi svih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom GRACE skor je u validacionim studijama pokazao najbolje performanse za smrt, infarkt miokarda i revaskularizaciju nakon mesec dana (0.82; 95% IP (0.80-0.89)), a nakon 6 meseci (0.84; 95% IP (0.82-0.87)), slične onima kao što je pokazano za SRI u derivacionim kohortama za kratkoročni smrtni ishod. Prema zajedničkoj analizi svih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom AUC za TIMI skor rizika u derivacionim studijama za smrt, infarkt miokarda i revaskularizaciju nakon 14 dana iznosila 0.66, a u validacionim studijama za iste ishode do mesec dana 0.73.

Kada su evaluirani samo pacijenti sa STEMI, u meta analizu je uključeno 15 derivacionih studija na 134557 pacijenata i 17 validacionih studija na 187619 pacijenata. Između 71 i 100% pacijenata je lečeno PCI-om i PTCA, a češće su upotrebljavani u validacionim nego u derivacionim kohortama. Za TIMI skor iz derivacionih studija za jednomesečni smrtni ishod AUC je bila 0.78, dok je za GRACE skor iz derivacionih studija za intrahospitalni smrtni ishod AUC je bila 0.82. TIMI skor je za kratkoročne ishode u validacionim studijama (smrtni ishod i srčanu slabost) pokazao umerenu diskriminativnu moć (C-statistika 0.77 (95% IP(0.71-0.83)), dok je za jednogodišnji smrtni ishod u validacionim studijama C statistika iznosila 0.77 (95% IP(0.72-0.85)), što je poredivo sa našom studijom. Dok je GRACE skor za pacijente sa STEMI pokazao bolje diskriminativne performanse i to C-statistika za intrahospitalnu smrt iz derivacionih studija bila 0.82 (95% IP(0.81-0.83)), a iz validacionih studija za jednomesečni smrtni ishod AUC je iznosila 0.84. Za šestomesečni smrtni ishod i u derivacionim i validacionim studijama, pacijenata sa STEMI, AUC za GRACE skor je iznosila 0.81 (95% IP (0.80-0.82)). Prema rezultatima D'Ascenzo i sar TIMI i GRACE skorovi su jedini skorovi koji su validirani u svim tipovima akutnog koronarnog sindroma, dok se GRACE skor pokazao boljim sa AUC oko 0.85. Takođe, postoji još više skorova rizika, koji mogu biti potencijalno korisni, međutim, nisu još podvrgnuti rigoroznoj validaciji. Na primer, PAMI skor rizika u derivacionim studijama je pokazao umerenu diskriminativnu moć i to za šestomesečni smrtni ishod AUC je iznosio 0.78, dok je AUC SRI za trodnevni smrtni ishod iznosila 0.78 (88).

Gale i sar. su sprovedeli opservacionu studiju na 100686 neselektiranih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, lečenih između 2003. i 2005. godine iz nacionalnog registra u Engleskoj i Velju poredeći pet scoring modela rizika. Prema njihovim rezultatima C-statistika za mortalitet PURSUIT skora je iznosila 0.79 (95% IP 0.78 - 0.80); GUSTO-1 0.80 (0.79 - 0.81); GRACE za intrahospitalnu smrt 0.80 (0.80 - 0.81); GRACE za šestomesečnu smrt 0.80 (0.79 - 0.80); Simple Risk Index 0.79 (0.78 - 0.80). Diskriminativna moć svih modela je bila manja kod pacijenata sa diabetesom, hroničnom bubrežnom insuficijencijom ili anginom. Jednostavni scoring sistemi rizika su imali poredive performanse sa kompleksnijim. U studiji sprovedenoj u IKVBV C-statistika Jung varijable za jednogodišnji mortalitet je iznosila 0.784 (0.725 – 0.843) i nije bilo statistički značajne razlike u diskriminacionoj moći u odnosu na ostale ispitivane skorove (256).

Filipiak i sar. su 2011. godine objavili rezultate prospektivne studije sprovedene u jednom centru Poljskoj, koja je obuhvatila 931 neselektiranih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom (254). Pacijenti su praćeni godinu dana, sa ciljem poređenja pet skorova rizika TIMI STEMI, TIMI NSTEMI/nestabilna angina pectoris, GRACE, SIMPLE i ZWOLLE skor i stvaranja novog skora rizika za predikciju jednogodišnjeg mortaliteta. Od 931 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, 601 pacijent je imao STEMI od kojih su 407 (67.72%) bili muškarci, a 93% je lečeno primarnom PCI. Pacijenti sa STEMI su bili prosečne starosti 61.67±12.29 godina, trajanje bola u grudima je iznosilo 6.17±16.04h, bilo je 87 (14.48%) dijabetičara, NYHA 3 i 4 klasa je bila zastupljena kod 30 (4.99%), sistolni krvni pritisak 129.42±29.34mmHg, a edem pluća i kardiogeni šok je imalo po 11 (1.83%) pacijenata, Killip klasa I je bila zastupljena kod 503 (83.69%) pacijenta.

Ukupan jednogodišnji mortalitet u celoj grupi pacijenata je iznosio 13.5% i to veći u grupi pacijenata sa STEMI (14.9%) u odnosu na mortalitet pacijenata sa NSTEMI (11%). Niži mortalitet ustudiji sprovedenoj u IKVBV se može objasniti kraćim ishemijskim vremenom, većim brojem pacijenata koji su lečeni invazivno, iako je uključeno više pacijenata sa znacima srčane insuficijencije na prijemu.

Poređenjem prediktivnih vrednosti pet skorova rizika za jednogodišnji mortalitet pokazano je da je c-statistika iznosila između 0.63 za TIMI NSTEMI/UA i 0.84 za GRACE i TIMI STEMI skorove, koji su pokazali najveću prediktivnu vrednost. SIMPLE skor rizika i ZWOLLE skor rizika su pokazali umerenu prediktivnu tačnost, sa c-statistikom od 0.79 za SIMPLE i 0.80 za ZWOLLE skor. C statistika za mortalitet u studiji sprovedenoj u IKVBV za TIMI skor je bila nešto manja i iznosila je 0.759, a Jung varijable 0.784, što je poredivo sa SIMPLE skorom (254). Nezavisni prediktivni faktori jednogodišnjeg mortaliteta pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom su bili srčani zastoj pre ili na prijemu, plućni edem pre ili na prijemu, starost >65 godina, blok grane na EKG-u na prijemu, srčana slabost (NYHA III/IV) u anamnezi, ST-depresija na prijemu, srčana frekvencija >78 otkucaja/min na prijemu, ST elevacija, povišeni kardijalni marker nekroze, Q zubac u EKG-u na prijemu, dok su protektivni faktori bili angina de novo tokom dve nedelje pred prijem i sistolni krvni pritisak >130 mmHg na prijemu. Ove varijable su uključene u originalni Banach skor, koji je imao C statistiku za jednogodišnji mortalitet 0.84. Najznačajniji prediktor jednogodišnjeg mortaliteta je bio korišćenje intraaortne balon pumpe (254).

Dobro je poznata odlična prediktivna vrednost TIMI i GRACE skorova za dugoročni ishod (37, 242). Delom, zato što se baziraju na sličnim prediktivnim faktorima; na primer, "starije životno doba", definisano kao >65 ili >75 godina starosti. U četiri skora rizika Banach skor, TIMI STEMI, SIMPLE i GRACE skor se nalaze i tahikardija i hipotenzija.

Treba istaći da se često na laboratorijske parametre čeka i po više časova (npr. nivo kreatinina i kardiospecifičnih enzima), što može da dovede do odlaganja odluke o načinu lečenja pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom. Stoga je bilo koji skor rizika u čiji sastav ulaze laboratorijski parametri obično manje praktičan za kliničare (254).

Kurz i sar. su 2009. godine objavili rezultate analize registra AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) - plus, u koji je uključeno 7520 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom lečenih od 2001. do 2005. godine, kao i dva validaciona seta podataka (255). Iz ovog registra autori su kompjuterskim programom sačinili AMIS model predikcije intrahospitalnog i jednogodišnjeg mortaliteta. Model je sastavljen od 7 varijabli koje se mogu dobiti na prijemu pacijenata (starost, Killip klasa, sistolni krvni pritisak, srčana frekvencija, pre hospitalna kardio-pulmo-cerebralna reanimacija, srčana slabost i cerebrovaskularna bolest u anamnezi), te su ga poredili sa TIMI skorom i TIMI indeksom rizika (SRI), koji je sastavljen samo od 3 varijable lako dostupne na prijemu. Intrahospitalni mortalitet svih pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u derivacionoj studiji iznosio je 7.5%. C - statistika za intrahospitalni mortalitet 4571 pacijenta sa STEMI za AMIS model je iznosila 0.879, za TIMI skor 0.816, a za SRI 0.812, kod pacijenata koji su lečeni primarnom PCI za AMIS model 0.884, za TIMI skor 0.783 i za SRI 0.808. Pokazano je da su TIMI skor rizika i SRI imali nesigifikantno različite prediktivne

vrednosti za intrahospitalni mortalitet, dok je AMIS bio signifikantno bolji i u derivacionoj i u validacionim studijama kod svih pacijenata sa AKS, tako i kod podgrupe pacijenata sa STEMI. U validacionom setu podataka C - statistika za intrahospitalni mortalitet AMIS modela kod pacijenata sa STEMI lečenih primarnom PCI iznosila je 0.891, a za SRI 0.815. Jednogodišnji mortalitet je iznosio 8.9%, a C -statistika AMIS modela za predikciju jednogodišnjeg mortaliteta 0.877 (95% IP 0.86 do 0.90) (255).

Poslednjih godina objavljeno je nekoliko studija koje su evaluirale prediktivni značaj SYNTAX skora kod pacijenata sa akutnim ST eleviranim infarktom miokarda lečenih primarnom PCI (192, 257, 258), a samo u jednoj ovaj skor je poređen sa etabliranim kliničkim skorovima rizika (191).

U svetlu poređenja prediktivnih vrednosti različitih skorova rizika, PAMI skor rizika, iako je nastao iz populacije koja je lečena invazivno, nema angiografskih varijabli, što može delimično da objasni značajno manju diskriminatornu moć za MACE u odnosu na CADILLAC skor rizika, u čiji sastav ulaze angiografske varijable, trosudovna koronarna bolest i TIMI protok posle PCI manje od 3. CADILLAC, ZWOLLE i PAMI skorovi su nastali iz populacija pacijenata sa STEMI lečenih invazivno, dok su populacije pacijenata sa STEMI iz koje su nastali TIMI i GRACE skorovi rizika lečene fibrinoličkom terapijom. TIMI, GRACE i PAMI skorovi rizika nemaju angiografske karakteristike, što može delom da objasni zašto SYNTAX skor pruža aditivnu prognostičku informaciju za predikciju dugoročnog MACE i kardiovaskularni mortalitet kada se doda ovim skorovima. S druge strane, CADILLAC i ZWOLLE skorovi sadrže neke od angiografskih varijabli. Takođe, treba istaći da je CADILLAC skor nastao iz visoko kvalitetne randomizovane kliničke studije (259), dok je ZWOLLE skor nastao iz 'real-life' registra (153). Ove karakteristike ova dva skora mogu da budu delom u vezi sa činjenicom da SYNTAX skor pruža aditivnu prognostičku informaciju za MACE i kardiovaskularni mortalitet samo udružen sa ZWOLLE, ali ne i sa CADILLAC skorom rizika.

2013. godine objavljeni su rezultati studije Brkovića i sar. u kojoj je evaluirana aditivna prognostička vrednost SYNTAX skora za predikciju neželjenih kardijalnih događaja (kardiovaskularni mortalitet, infarkt miokarda i moždani udar) i kardiovaskularnog mortaliteta kod 206 bolesnika (storosti 58+/-13 godina) sa STEMI lečenih primarnom PCI (260). Pokazano je da su pacijenti u trećem tercilu vrednosti Syntax skora imali i najveće vrednosti praćenih kliničkih skorova GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC i PAMI. Tokom 20 meseci praćenja MACE je registrovan kod 23 pacijenta (11%), kardiovaskularni mortalitet kod 16 pacijenata (8%), a najveći broj neželjenih ishoda je registrovan u grupi pacijenata sa trećim tercilom vrednosti SYNTAX skora. Svi proučavani sistemi za skoriranje rizika SYNTAX, GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC i PAMI su bili dobri univarijantni prediktori MACE-a i kardiovaskularnog mortaliteta. CADILLAC skor je imao najbolju diskriminativnu moć za MACE sa C-statistikom 0.819, dok je PAMI skor pokazao najmanju diskriminacionu moć za MACE 0.705. CADILLAC (c-statistika 0.880) i TIMI skorovi rizika (c-statistika 0.858) su pokazali najbolju diskriminatornu moć za kardiovaskularni mortalitet, dok je SYNTAX skor pokazao najmanju moć diskriminacije (c-statistics 0.782). Po isključivanju umrlih pacijenata i onih sa MACE tokom 30 dana, SYNTAX skor više nije bio značajan univarijantni prediktor

MACE-a i mortaliteta. Dok su svi ostali skrovi TIMI, ZWOLLE, CADILLAC i PAMI bili signifikantni prediktori MACE-a i kardiovaskularnog mortaliteta tokom 20 meseci praćenja

Prema rezultatima iste studije, Syntax skor je nezavisni prediktor MACE-a i kardiovaskularnog mortaliteta i poljšava prognostičke informacije koje daju posmatrani klinički skorovi GRACE, TIMI, ZWOLLE i PAMI, dok jedino ne poboljšava prognostičku informaciju koju pruža CADILLAC skor rizik (260). Takođe, SYNTAX skor je, u odnosu na GRACE, TIMI, CADILLAC, ZWOLLE i PAMI skorove pokazao najmanju diskriminatornu moć za kardiovaskularni mortalitet, što govori u prilog da dugoročno preživljavanje pacijenata nakon STEMI, ne zavisi samo od težine koronarnih lezija tj. detaljne angiografske karakterizacije koronarnih lezija, već i od drugih kliničkih karakteristika, funkcije miokarda i bazičnih angiografskih varijabli, što pruža CADILLAC skor, a mogu biti razlog za superiornost ovog skora. CADILLAC skor sadrži različite angiografske i kliničke parametre, kao što su ejekciona frakcija leve komore i anemija, koji ne ulaze u skorove koji su praćeni u ovoj studiji. Bolja prediktivna moć CADILLAC skora rizika u odnosu na TIMI, PAMI i ZWOLLE skorove je već pokazan u pogledu tačnije predikcije tridesetodnevnog i jednogodišnjeg mortaliteta (154). Takođe, jedan od razloga superiorne prognostičke vrednosti CADILLAC skora rizika u studiji Brkovića i sar. u kojoj su pacijenti praćeni 20 meseci, se može objasniti i činjenicom da je to jedini klinički skor koji je i sačinjen za predikciju dogoročnog jednogodišnjeg mortaliteta, dok su drugi skorovi sačinjeni za predikciju kratkoročnijeg rizika. U studiju Brkovića i sar. nisu uključeni pacijenti sa kardiogenim šokom, kao ni u studije iz kojih su sačinjeni CADILLAC i PAMI skorovi (69, 154).

Prema rezultatima multivarijantne analize u studiji Brkovića i sar., SYNTAX skor per se je nezavisni prediktor glavnih neželjenih kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta i povećava prediktivnu vrednost GRACE, TIMI, ZWOLLE i PAMI skora rizika pacijenata sa STEMI, lečenih primarnom PCI. Međutim, Cox regresioni model ne popravља prediktivnu moć za MACE-a i kardiovaskularni mortalitet kada se SYNTAX skor doda CADILLAC skoru. Stoga autori zaključuju da dugoročno preživljavanje pacijenata sa STEMI manje zavisi od angiografskih parametara koronarnih lezija, a više od kliničkih karakteristika, funkcijemiokarda i bazičnih angiografskih nalaza, koji se nalaze u CADILLAC skoru (260).

ZAKLJUČCI

1. Kod pacijenata lečenih u IKVBV Jung varijabla vrednosti ≤ 2.35 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti i specifičnosti prediktor je smrtnog ishoda i zbirnog neželjenog ishoda, a Jung varijabla vrednosti ≤ 2.24 ima najbolju kombinaciju senzitivnosti i specifičnosti i prediktor je akutne srčane insuficijencije.
2. Jung varijabla i ZWOLLE skor su nezavisni prediktori smrtnog ishoda i zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u IKVBV; PAMI skor u IKVBV i Jung varijabla u VMA su nezavisni prediktori nastanka akutne srčane insuficijencije. PAMI skor i ZWOLLE skor su nezavisni prediktori smrtnog ishoda, akutne srčane insuficijencije i zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u zajedničkoj studiji, kao i smrtnog ishoda i zbirnog neželjenog ishoda pacijenata lečenih u VMA.
3. Jung varijabla ima dobru kalibraciju za smrtni ishod (u studiji sprovedenoj u VMA i zajedničkoj studiji), za akutnu srčanu insuficijenciju, kao i za zbirni neželjeni ishod pacijenata lečenih u IKVBV i VMA.
4. Jung varijabla ima dobar diskriminativni kapacitet za smrtni ishod (u studiji sprovedenoj u IKVBV), za akutnu srčanu insuficijenciju (u studiji sprovedenoj u VMA) i zbirni neželjeni ishod pacijenata lečenih u IKVBV i VMA.
5. Nema statistički značajne razlike u diskriminativnom kapacitetu Jung varijable u odnosu na TIMI, PAMI i ZWOLLE skorove u predikciji smrtnog ishoda, akutne srčane insuficijencije i zbirnog neželjenog ishoda u studiji sprovedenoj u IKVBV. U studiji sprovedenoj u VMA diskriminativni kapacitet Jung varijable je značajno manji u odnosu na sve ispitivane skorove za sve praćene ishode.

LITERATURA

1. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ* 2003;326:1259-61.
2. Vasiljević Z. Akutni koronarni sindrom: patofiziološki mehanizam, klasifikacija i klinički oblici: *Acta Clinica* 2006;6:29-36.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm ChW, Mc Fadden E, De Feyter PJ. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40.
4. Hadsai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gritt AK, Boersma E, Fioretti PM, et al. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of acute coronary syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190-201.
5. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji. 2011; Izveštaj br. 6:1-107.
6. WHO. World Health Report 2004: Changing history, Geneva: WHO; 2004.
7. Nielsen KM, Foldspang A, Larsen M, Gerdes LU, Rasmussen S, Faergeman O. Estimating the incidence of the acute coronary syndrome: data from Danish cohort of 138 290 persons. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:608-14.
8. Nielsen KM. Acute coronary syndrome: incidence and prognosis. *Dan Med Bull* 2006;1:53-95.
9. Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, de Ferranti S, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2015;131:e29-e322.
10. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
11. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-65.
12. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL Jr, McCallister BD, Gura GM Jr, Conn RC, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1983;106:965-73.
13. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
14. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013 29;61:e78-140.
15. Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MK, Reiffers S, Miedema K, Ottervanger JP, van'tHof AW, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-9.
16. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361:13-20.
17. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, Joseph L, Labrecque M, Tu JV, Thérault P. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3101-9.
18. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *JAMA* 2007;297:1892–900.
19. Martinoni A, De Servi S, Politi A, Palmerini T, Musumeci G, Etori F, Zanini R, et al. Defining high-risk patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A comparison among different scoring systems and clinical definitions. *Int J Cardiol* 2012;157:207-11.

20. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, V Porizka, Groch L et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 trial. *Eur Heart J* 2007;28:679–84.
21. Kozieradzka A, Kamiński KA, Maciorkowska D, Olszewska M, Dobrzycki S, Nowak K, Kralisz P, et al. GRACE, TIMI, Zwolle and CADILLAC risk scores--do they predict 5-year outcomes after ST-elevation myocardial infarction treated invasively? *Int J Cardiol* 2011;148:70-5.
22. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, Kikkert WJ, van de Hoef TP, Grundeken MJ, Harskamp RE, et al. Short - and long - term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST - segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013;26:8-13.
23. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004;109:1223–25.
24. Damman P, Beijk MAM, Kuijt WJ, Verouden NJW, van Geloven N, Henriques JPS, Baan J, et al. Multiple biomarkers at admission significantly improve the prediction of mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;57:29–36.
25. Stebbins A, Mehta RH, Armstrong PW, Lee KL, Hamm C, Van de Werf F, James S, et al. A model for predicting mortality in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: results from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:414–422.
26. Garcia E, Moreno R, Abeytua M, Marco J. Mechanical reperfusion in AMI searching for optimal myocardial perfusion. *The Paris Course on Revascularization* 2003:219-41.
27. Räber L, Kelbæk H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tüller D, von Birgelen C, et al; COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012;308:777–87.
28. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36:1163-70.
29. Awad HH, Anderson FA Jr, Gore JM, Goodman SG, Goldberg RJ. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2012;163:963-71.
30. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation* 2009;119:1211-9.
31. Lawesson SS, Alfredsson J, Fredrikson M, Swahn E. Time trends in STEMI --improved treatment and outcome but still a gender gap: a prospective observational cohort study from the SWEDEHEART register. *BMJ Open* 2012;2:e000726.
32. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;362:2155-65.
33. Hung J, Teng TH, Finn J, Knuiman M, Briffa T, Stewart S, Sanfilippo FM. Trends from 1996 to 2007 in incidence and mortality outcomes of heart failure after acute myocardial infarction : a population-based study of 20,812 patients with first acute myocardial infarction in Western Australia. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000172.
34. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, Wang TJ, Parikh NI, D'Agostino RB, Levy D, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2057-62.
35. McAlister FA, Quan H, Fong A, Jin Y, Cujec B, Johnson D. Effect of invasive coronary revascularization in acute myocardial infarction on subsequent death rate and frequency of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1-5.
36. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. *The National Registry of Myocardial Infarction. Circulation* 2002;105:2605–10.
37. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, López-Sendón J, Budaj A, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: Observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–9.

38. Busk M, Maeng M, Kristensen SD, Thuesen L, Krusell LR, Mortensen LS, Steinmetz ER, et al. Timing, causes, and predictors of death after three years' follow-up in the Danish Multicenter Randomized Study of Fibrinolysis versus Primary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction (DANAMI-2) trial. *Am J Cardiol* 2009;104:210-5.
39. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail* 2008;10:780-5.
40. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Bradshaw BH, Downey WE, Pulsipher MW. Comparison of late survival in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction versus left ventricular pump failure following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;99:431-5.
41. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction—etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1063-70.
42. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS; NRMI Investigators. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005;294:448-54.
43. Saia F, Grigioni F, Marzocchi A, Branzi A. Management of acute left ventricular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention for ST elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2010;160:S16-S21.
44. Weir RAP, McMurray JJV, Velazquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: prevalence, clinical characteristics, and prognostic importance. *Am J Cardiol* 2006;97:13-25.
45. Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Hoiberg S, Camm AJ. Importance of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:1124-8.
46. Hasdai D, Topol EJ, Kilaru R, Battler A, Harrington RA, Vahanian A, Ohman EM, et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials. *Am Heart J* 2003;145:73-9.
47. Wu AH, Parsons L, Every NR, Bates ER; Second National Registry of Myocardial Infarction. Hospital outcomes in patients presenting with congestive heart failure complicating acute myocardial infarction: report from the Second National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1389-94.
48. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Gersh BJ, Rodeheffer RJ, Reeder GS, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2002;113:324-30.
49. Chen J, Hsieh AF, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* 2013;128:2577-84.
50. Hellermann JP, Jacobsen SJ, Redfield MM, Reeder GS, Weston SA, Roger VL. Heart failure after myocardial infarction: clinical presentation and survival. *Eur J Heart Fail* 2005;7:119-25.
51. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993;88:107-115.
52. Carillo S, Zhang Y, Fay R, Angioi M, Vincent J, Sutradhor SC, Ahmed A, et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction - differential outcomes but similar reperfusion efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: A post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:149-57.
53. Świątkiewicz I, Magielski P, Woźnicki M, Gierach J, Jabłoński M, Fabiszak T, Koziński M, et al. Occurrence and predictors of left ventricular systolic dysfunction at hospital discharge and in long-term follow-up after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Kardiologia Polska* 2012;70:329-40.
54. Van Melle J, van der Vleuten PA, Hummel Y, Nijveldt R, Tio RA, Voors AA, Zijlstra F. Predictive value of tissue Doppler imaging for left ventricular ejection fraction, remodeling, and infarct size after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2010;11: 596-601.
55. Ottervanger J, van't Hof A, Reiffers S, Hoorntje JC, Suryapranata H, de Boer MJ, Zijlstra F. Long-term recovery of left ventricular function after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2001; 22: 785-90.

56. Kumler T, Gislason G, Kober L, Torp-Pedersen C. Persistence of the prognostic importance of left ventricular systolic function and heart failure after myocardial infarction: 17-year follow-up of the TRACE register. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 805–11.
57. Truong QA, Cannon CP, Zakai NA, Rogers IS, Giugliano RP, Wiviott SD, McCabe CH, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Index predicts long-term mortality and heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction in the TIMI 2 clinical trial. *Am Heart J* 2009;157:673-9.
58. Santoro GM, Carrabba N, Migliorini A, Parodi G, Valenti R. Acute heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Heart Fail* 2008;10:780-5.
59. Kelly DJ, Gershlick T, Witzenbichler B, Guagliumi G, Fahy M, Dangas G, Mehran R, et al. Incidence and predictors of heart failure following percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: The HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J* 2011;162:663-70.
60. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1165–71.
61. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Ten-year trends in the incidence, treatment, and outcome of Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;86:730–5.
62. Spencer FA, Meyer TE, Goldberg RJ, Yarzebski J, Hatton M, Lessard D, Gore JM. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1378–87.
63. Shacham Y, Topilsky Y, Leshem-Rubinow E, Laufer-Perl M, Keren G, Roth A, Steinvil A, et al. Comparison of left ventricular function following first ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in men versus women. *Am J Cardiol* 2014;113:1941-6.
64. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993;88:416-29.
65. Poulsen SH, Jensen SE, Gotzsche O, Egstrup K. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1882-9.
66. Savic L, Mrdovic I, Perunicic J, Asanin M, Lasica R, Marinkovic J, Vasiljevic Z, et al. Prognostic significance of the occurrence of acute heart failure after successful primary percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:307-11.
67. Timóteo AT, Papoila AL, Lopes JP, Oliveira JA, Ferreira ML, Cruz Ferreira R. Is it possible to simplify risk stratification scores for patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty? *Rev Port Cardiol* 2013;32:967-73.
68. Antoniucci D, Migliorini A, Parodi G, Valenti R, Rodriguez A, Hempel A, Memisha G, et al. Abciximab-supported infarct artery stent implantation for acute myocardial infarction and long-term survival: a prospective, multicenter, randomized trial comparing infarct artery stenting plus abciximab with stenting alone. *Circulation* 2004;109:1704–6.
69. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, Pellizzon G, et al. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI Risk Score). *Am J Cardiol* 2004;93:629-32.
70. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, Lambrew C, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. *Am Heart J* 1998;135:786-96.
71. Califf RM, Pieper KS, Lee KL, De Werf F, Simes RJ, Armstrong PW, Topol EJ. Prediction of 1-year survival after thrombolysis for acute myocardial infarction in the global utilization of streptokinase and TPA for occluded coronary arteries trial. *Circulation* 2000;101:2231-8.
72. Fox AK, Dabbous HO, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observation study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
73. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:529-55.

74. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
75. Gao L, Hu X, Liu YQ, Xue Q, Feng QZ. Percutaneous coronary intervention in the elderly with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Interv Aging* 2014;9:1241-6.
76. Brogan RA, Malkin CJ, Batin PD, Simms AD, McLenachan JM, Gale CP. Risk stratification for ST segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *World J Cardiol* 2014;6:865-73.
77. Bueno H, Betriu A, Heras M, Alonso JJ, Cequier A, García EJ, López-Sendón JL, et al. Primary angioplasty vs fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J* 2011;32:51-60.
78. Wang YC, Hwang JJ, Hung CS, Kao HL, Chiang FT, Tseng CD. Outcome of primary percutaneous coronary intervention in octogenarians with acute myocardial infarction. *J Formos Med Assoc* 2006;105: 451-8.
79. Wenaweser P, Ramser M, Windecker S, Lütolf I, Meier B, Seiler C, Eberli FR, Hess OM. Outcome of elderly patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:485-90.
80. Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernández-Avilés F, Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015. [Epub ahead of print]
81. Alkushail A, Kohli S, Mitchel A, Smith R, Ilsely C. Prognosis of primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc* 2015;27:85-90.
82. Page M, Doucet M, Eisenberg MJ, Behloul H, Pilote L. Temporal trends in revascularization and outcomes after acute myocardial infarction among the very elderly. *CMAJ* 2010;182:1415-20.
83. Claessen BE, Kikkert WJ, Engstrom AE, Hoebbers LP, Damman P, Vis MM, Koch KT, et al. Primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction in octogenarians: trends and outcomes. *Heart* 2010;96:843-7.
84. Yamanaka F, Jeong MH, Saito S, Ahn Y, Chae SC, Hur SH, Hong TJ, et al. Comparison of clinical outcomes between octogenarians and non-octogenarians with acute myocardial infarction in the drug-eluting stent era: analysis of the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *J Cardiol* 2013;62:210-6.
85. Migliorini A, Moschi G, Valenti R, Parodi G, Dovellini EV, Carrabba N, Buonamici P, et al. Routine percutaneous coronary intervention in elderly patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;152:903-8.
86. Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, Schaliq MJ, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014;167:666-73.
87. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Attanà P, Picariello C, Gensini GF. Trends in mortality rates in elderly ST elevation myocardial infarction patients submitted to primary percutaneous coronary intervention: a 7-year single-center experience. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:711-7.
88. D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Bollati M, Omedè P, Sciuto F, Presutti DG, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials* 2012;33:507-14.
89. Disegni E, Goldbourt U, Reicher – Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197 – 205.
90. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliövara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000; 2472:231-9.
91. Kikuya M, Hozawa A, Ohokobo T, Tsuji I, Michimata M, Masubara M, ET AL. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the ohasama study. *Hypertension* 2000;36:901 – 6.
92. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr., Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489-94.

93. Ó Hartaigh B, Gill TM, Shah I, Hughes AD, Deanfield JE, Kuh D, Hardy R. Association between resting heart rate across the life course and all-cause mortality: longitudinal findings from the Medical Research Council (MRC) National Survey of Health and Development (NSHD). *J Epidemiol Community Health* 2014;68:883-9.
94. Williams BA, Merhige ME. The prognostic association between resting heart rate and cardiac death--myocardial perfusion defects as a potential mechanism. *Atherosclerosis* 2012;221:445-50.
95. Greenland P, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Huang CF, Goldberger JJ, Stamler J. Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Am J Epidemiol* 1999;149:853-62.
96. Reunanen A, Karjalainen J, Ristola P, Heliovara M, Knekt P, Aromaa A. Heart rate and mortality. *J Intern Med* 2000;247:231-9.
97. Saxena A, Minton D, Lee DC, Sui X, Fayad R, Lavie CJ, Blair SN. Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1420-6.
98. Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart* 2013;99:882-7.
99. Wang A, Chen S, Wang C, Zhou Y, Wu Y, Xing A, Luo Y, et al. Resting heart rate and risk of cardiovascular diseases and all-cause death: the Kailuan study. *PLoS One* 2014;9:e110985.
100. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, Juolevi A, Dudina A, Graham IM. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J* 2010;159: 612-9.
101. Lonn EM, Rambihar S, Gao P, Custodis FF, Sliwa K, Teo KK, Yusuf S, et al. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease: an analysis of ONTARGET/TRANSCEND. *Clin Res Cardiol* 2014;103:149-59.
102. Wang A, Liu X, Guo X, Dong Y, Wu Y, Huang Z, Xing A, et al. Resting heart rate and risk of hypertension: results of the Kailuan cohort study. *J Hypertens* 2014;32:1600-5.
103. Böhm M, Reil JC, Deedwania P, Kim JB, Borer JS. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128:219-28.
104. van Kruijsdijk RC, van der Graaf Y, Bemelmans RH, Nathoe HM, Peeters PH, Visseren FL; on behalf of the SMART study group. The relation between resting heart rate and cancer incidence, cancer mortality and all-cause mortality in patients with manifest vascular disease. *Cancer Epidemiol* 2014;38:715-21.
105. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:886-94.
106. Opdahl A, Ambale Venkatesh B, Fernandes VR, Wu CO, Nasir K, Choi EY, Almeida AL, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1182-9.
107. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807-16.
108. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:793-7.
109. Parrish DC, Gritman K, Van Winkle DM, Woodward WR, Bader M, Habecker BA. Postinfarct sympathetic hyperactivity differentially stimulates expression of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H99-106.
110. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Fox K, Schlij MJ, Marsan NA, Bax JJ, et al. Association between discharge heart rate and left ventricular adverse remodelling in ST segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart* 2013;99:556-61.
111. Jabre P, Roger VL, Weston SA, Adnet F, Jiang R, Vivien B, Empana JP, et al. Resting heart rate in first year survivors of myocardial infarction and long-term mortality: A community study. *Mayo Clin Proc* 2014;89(12):1655-63.
112. Crimm A, Severance HW Jr, Coffey K, McKinnis R, Wagner GS, Califf RM. Prognostic significance of isolated sinus tachycardia during first three days of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1984;76(6):983-8.
113. Severance HW, Morris KG, Wagner GS: Criteria for early discharge after acute myocardial infarction. Validation in 13. a community hospital. *Arch Intern Med* 1962; 142: 39-41.

114. Li J, Becker R, Rauch B, Schiele R, Schneider S, Riemer T, Diller F, et al; OMEGA Study Group. Usefulness of heart rate to predict one-year mortality in patients with atrial fibrillation and acute myocardial infarction (from the OMEGA trial). *Am J Cardiol* 2013;111:811-5.
115. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, Jouven X. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011;123:1587-93.
116. Custodis F, Schirmer SH, Baumhäkel M, Heusch G, Böhm M, Laufs U. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1973-83.
117. Panić G. Efekti fibrinolitičkog lečenja akutnog infarkta miokarda fibrinolitičkom metodom. (Doktorska disertacija). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 1994.
118. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008;126:302-12.
119. Bolli R, Fisher DJ, Entman ML. Factors that determine the occurrence of arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Am Heart J* 1986;111:261-70.
120. Antoni ML, Hoogslag GE, Boden H, Liem SS, Boersma E, Fox K, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Cardiovascular mortality and heart failure risk score for patients after ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (Data from the Leiden MISSION! Infarct Registry). *Am J Cardiol* 2012;109:187-94.
121. Bangalore S, Makani H, Radford M, Thakur K, Toklu B, Katz SD, DiNicolantonio JJ, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127:939-53.
122. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, Ohman EM, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9.
123. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J* 2009;30:2337-45.
124. Custodis F, Reil JC, Laufs U, Böhm M. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum. *J Cardiol* 2013;62:183-7.
125. Jensen MT, Kaiser C, Sandsten KE, Alber H, Wanitschek M, Iversen A, Jensen JS, et al; BASKET-PROVE investigators. Heart rate at discharge and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in stable and acute coronary syndromes--results from the BASKET PROVE trial. *Int J Cardiol*. 2013;168:3802-6.
126. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:1091-9.
127. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, et al; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
128. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, et al; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345-53.
129. Perret-Guillaume C, Joly L, Benetos A. Heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52:6-10.
130. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, Shoultz DA, Levy D, French WJ, Gore JM, et al. Relationship of symptom-onset-to balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941-7.
131. Peterson MC, Syndergaard T, Bowler J, Doxey R. A systematic review of factors predicting door to balloon time in ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous intervention. *Int J Cardiol* 2012;157:8-23.
132. McNamara RL, Wang Y, Herrin J, Curtis JP, Bradley EH, Magid DJ, Peterson ED, et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2180-6.
133. Goel K, Pinto DS, Gibson M. Association of time to reperfusion with left ventricular function and heart failure in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: A systematic review. *Am Heart J* 2013;165:451-67.
134. Terkelsen CJ, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Johnsen SP, Vach W, Bøtker HE, et al. Health care system delay and heart failure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary

- percutaneous coronary intervention: follow-up of population-based medical registry data. *Ann Intern Med* 2011;155:361-7.
135. Hudson MP, Armstrong PW, O'Neil WW, Stebbins AL, Weaver WD, Widimsky P, Aylward PE, et al. Mortality implications of primary percutaneous coronary intervention treatment delays: insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:183-92.
 136. Lambert L, Brown K, Segal E, Brophy J, Rodes-Cabau J, Bogaty P. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2010;303:2148-55.
 137. Hannan EL, Zhong Y, Jacobs AK, Holmes DR, Walford G, Venditti FJ, Stamato NJ, et al. Effect of onset-to-door time and door-to-balloon time on mortality in patients undergoing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106:143-7.
 138. Parodi G, Memisha G, Carrabba N, Signorini U, Migliorini A, Cerisano G, Antoniucci D. Prevalence, predictors, time course, and long-term clinical implications of left ventricular functional recovery after mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007;100:1718-22.
 139. Sheiban I, Fragasso G, Rosano GM, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P, Chierchia SL, et al. Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:464-71.
 140. Brodie BR, Stone GW, Morice MC, Cox DA, Garcia E, Mattos LA, Boura J, et al. Importance of time to reperfusion on outcomes with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (results from the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trial). *Am J Cardiol* 2001;88:1085-90.
 141. Blankenship JC, Skelding KA, Scott TD, Berger PB, Parise H, Brodie BR, Witzenbichler B, et al. Predictors of reperfusion delay in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention from the HORIZONS-AMI trial. *Am J Cardiol* 2010;106:1527-33.
 142. Maeng M, Nielsen PH, Busk M, Mortensen LS, Kristensen SD, Nielsen TT, Andersen HR; DANAMI-2 Investigators. Time to treatment and three-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction—a DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) substudy. *Am J Cardiol* 2010;105:1528-34.
 143. Brodie BR, Stone GW, Cox DA, Stuckey TD, Turco M, Tchong JE, Berger P, et al. Impact of treatment delays on outcomes of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: analysis from the CADILLAC trial. *Am Heart J* 2006;151:1231-8.
 144. van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical presentation and outcome of patients with early, intermediate and late reperfusion therapy by primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1998;19:118-23.
 145. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Böttcher M, Rehling M, Thuesen L, Bøtker HE, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30:1322-30.
 146. Gibson CM, de Lemos JA, Antman EM. Time is muscle in primary PCI: the strength of the evidence grows. *Eur Heart J* 2004;25:1001-2.
 147. Gibson CM, Murphy SA, Kirtane AJ, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; TIMI Study Group. Association of duration of symptoms at presentation with angiographic and clinical outcomes after fibrinolytic therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:980-7.
 148. Berger PB, Ellis SG, Holmes DR Jr, Granger CB, Criger DA, Betriu A, Topol EJ, et al. Relationship between delay in performing direct coronary angioplasty and early clinical outcome in patients with acute myocardial infarction: results from the global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO-IIb) trial. *Circulation* 1999;100:14-20.
 149. Shacham Y, Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Assa EB, Keren G, Roth A, Topilsky Y. Association between time to reperfusion and echocardiography assessed left ventricular filling pressure in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Cardiol J* 2014;21:357-63.
 150. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1841-6.
 151. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20:457.
 152. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at

- presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation* 2000;102:2031-7.
153. De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation* 2004;109:2737-43.
 154. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1397-405.
 155. De Luca G, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Dambrink JH, Ottervanger JP, et al. Impaired myocardial perfusion is a major explanation of the poor outcome observed in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment-elevation myocardial infarction and signs of heart failure. *Circulation* 2004; 109:958-61.
 156. Baek JY, Seo SM, Park HJ, Kim PJ, Park MW, Koh YS, Chang KY, et al. Clinical outcomes and predictors of unprotected left main stem culprit lesions in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;83:E243-50.
 157. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.
 158. Roffi M, Angiolillo DJ, Kappetein AP. Current concepts on coronary revascularization in diabetic patients. *Eur Heart J* 2011;32:2748-57.
 159. Wit MA, de Mulder M, Jansen EK, Umans VA. Diabetes mellitus and its impact on long-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Acta Diabetol* 2013;50:123-8.
 160. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, Abizaid A, et al; FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1189-97.
 161. Koek HL, Soedamah-Muthu SS, Kardaun JW, Gevers E, de Bruin A, Reitsma JB, et al. Short- and long-term mortality after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2007;22:883-8.
 162. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124:704-11.
 163. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009;373:1798-807.
 164. David RB, Almeida ED, Cruz LV, Sebben JC, Feijó IP, Schmidt KE, Avena LM, et al. Diabetes mellitus and glucose as predictors of mortality in primary coronary percutaneous intervention. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:323-30.
 165. Hoebbers LP, Damman P, Claessen BE, Vis MM, Baan J Jr, van Straalen JP, Fischer J, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;109(1):53-9.
 166. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:1615-22.
 167. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, et al. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1739-46.
 168. Ndrepepa G, Schomig A, Kastrati A. Efficacy of reperfusion with primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol* 2011:1047-8.
 169. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:561-82.
 170. Jung R. "Evaluacija rezultata lečenja obolelih od infarkta miokarda u jedinici kardiološke intenzivne nege na osnovu stratifikacije njihovog stanja pri prijemu". Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad, 2001.
 171. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, de Lemos JA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-5.
 172. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Giugliano RP, Gibson CM, McCabe CH, Cannon CP, et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial

- Infarction-3 and -4: a simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:783–9.
173. Velders MA, James SK, Libungan B, Sarno G, Fröbert O, Carlsson J, et al. Prognosis of elderly patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention in 2001 to 2011: A report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) registry. *Am Heart J* 2014;167:666-73.
 174. van Nunen LX, van 't Veer M, Schampaert S, Rutten MC, van de Vosse FN, Patel MR, Pijls NH. Intra-aortic balloon counterpulsation reduces mortality in large anterior myocardial infarction complicated by persistent ischaemia: a CRISP-AMI substudy. *EuroIntervention* 2014 Sep 26.
 175. Orban M, Mayer K, Morath T, Bernlochner I, Hadamitzky M, Braun S, Schulz S, et al. Prasugrel vs clopidogrel in cardiogenic shock patients undergoing primary PCI for acute myocardial infarction. Results of the ISAR-SHOCK registry. *Thromb Haemost* 2014;112:1190-7.
 176. Zeymer U, Hochadel M, Thiele H, Andresen D, Schühlen H, Brachmann J, Elsässer A, et al. Immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry. *EuroIntervention* 2014 Aug 20.
 177. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30-6.
 178. Tarantini G, Napodano M, Gasparetto N, Favaretto E, Marra MP, Cacciavillani L, Bilato C, et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodelin in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2010;21:78–86.
 179. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–33.
 180. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Franzosi MG, Geraci E, et al; GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-103.
 181. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659-68.
 182. Brkovic V, Dobric M, Beleslin B, Giga V, Vukcevic V, Stojkovic S, Stankovic G, et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1215-28.
 183. Lev EI, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Porter A, Teplitsky I, Ben-Dor I, Brosh D, et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Cardiol* 2008;102:6-11.
 184. InTIME-II Investigators. Intravenous npa for the reatment of infarcting myocardium early; intime-II, a double blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:2005-13.
 185. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, McCabe CH, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001; 286:1356-9.
 186. Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, Pérez-Pérez AJ, Estévez-Loureiro R, Piñón-Esteban P, Aldama-López G, et al. Comparison of the prognosticpredictivevalue of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACEriskscores in STEACS undergoingprimary or rescuePCI. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65(3):227-33.
 187. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, Griffin J, Donohue B, Costantini CR, Balestrini C, et al. Safety and cost effectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. *Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:967-72.
 188. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A, Moschi G, Trapani M, Buonamici P, Cerisano G, et al. Relation of time to treatment and mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;89:1248-52.

189. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.
190. Kul S, Akgul O, Uyarel H, Kucukdagli OT, Tasal A, Erdogan E, Bacaksiz A, et al. High SYNTAX score predicts worse in-hospital clinical outcomes in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2012;23:542-8.
191. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, De Cesare N, et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using the SYNTAX score in patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: a substudy of the STRATEGY (Single High-Dose Bolus Tirofiban and Sirolimus-Eluting Stent Versus Abciximab and Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction) and MULTISTRATEGY (Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban Versus Abciximab With Sirolimus-Eluting Stent or Bare-Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study) trials. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:66-75.
192. Magro M, Nauta S, Simsek C, Onuma Y, Garg S, van der Heide E, van der Giessen WJ, et al. Value of the SYNTAX score in patients treated by primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction: the MI SYNTAX score study. *Am Heart J* 2011;161:771-81.
193. Magro M, Nauta ST, Simsek C, Boersma E, van der Heide E, Regar E, van Domburg RT, et al. Usefulness of the SYNTAX Score to Predict "No Reflow" in Patients Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2012;109: 601-6.
194. Kul S, Uyarel H, Turfan M, Ertas G, Vatankulu MA, Kucukdagli OT, Ergelen M, et al. A new prognostic evaluation of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: combined Zwolle and Syntax score. *Kardiol Pol* 2014;72:146-54.
195. Jung R, Ivanović V, Potić Z, Panić G, Petrović M, Pavlović K, Čemerlić-Adić N, Baškot B. "Jung" variable as predictor of mortality in patients with pulmonary edema. *Vojnosanit Pregl* 2013;70:830-5.
196. Rathore SS, Weinfurt KP, Gross CP, Krumholz HM. Validity of a simple ST-elevation acute myocardial infarction risk index: are randomized trial prognostic estimates generalizable to elderly patients? *Circulation* 2003;107:811-6.
197. Antman EM. Heparin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A Trial. *Circulation* 1994;90:1624-30.
198. Antman EM. Heparin acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911-21.
199. Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Antman EM, Braunwald E; National Registry of Myocardial Infarction. Application of the Thrombolysis in Myocardial Infarction risk index in non-ST-segment elevation myocardial infarction: evaluation of patients in the National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1553-8.
200. Allahwala UK, Tang J, Murphy JC, Nelson GI, Bhindi R. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk score remains relevant in the era of field triage of patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2013;166:255-7.
201. Ilkhanoff L, O'Donnell CJ, Camargo CA, O'Halloran TD, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Usefulness of the TIMI Risk Index in predicting short- and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:773-7.
202. Gale CP, Manda SOM, Batin PD, Weston CF, Birkhead JS, Hall AS. Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction: A real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2008;94:1407-12.
203. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-35.
204. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
205. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 1987;76:142-54.

206. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803-69.
207. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
208. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Predictors of the early outcome in elderly patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single center experience. *Intern Emerg Med* 2011;6:41-6.
209. Carro A, Kaski JC. Myocardial infarction in the elderly. *Aging Dis* 2011;2:116-37.
210. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34.
211. Dangas GD, Singh HS. Primary percutaneous coronary intervention in octogenarians: navigate with caution. *Heart* 2010;96:813-4.
212. Inbar R, Shoenfeld Y. Elevated cardiac troponins: the ultimate marker for myocardial necrosis, but not without a differential diagnosis. *Isr Med Assoc J* 2009;11:50-3.
213. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2570-89.
214. Helft G, Georges JL, Mouranche X, Loyeau A, Spaulding C, Caussin C, Benamer H, et al; for e-MUST and CARDIO-ARSIF Registries. Outcomes of primary percutaneous coronary interventions in nonagenarians with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2015;192:24-9.
215. Picarra BC, Santos AR, Celeiro M, Bento A, Dionísio P, Semedo P, Fernandes R, et al. Non-cardiac comorbidities in the very elderly with acute myocardial infarction: prevalence and influence on management and in-hospital mortality. *Rev Port Cardiol* 2011;30:379-92.
216. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, et al. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313-21.
217. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2006;27:2387-93.
218. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Gensch C, Böhm M, Laufs U. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117:2377-87.
219. O'Hartaigh B, Bosch JA, Carroll D, Hemming K, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Evidence of a synergistic association between heart rate, inflammation, and cardiovascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 2013;34:932-41.
220. Groot HE, Hartman MH, Gu YL, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Lipsic E, van der Harst P. Soluble interleukin 6 receptor levels are associated with reduced myocardial reperfusion after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Cytokine* 2015;73:207-12.
221. Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, Barlera S, di Gregorio D, Latini R, Maggioni AP. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl FF19-26.
222. Krljanac G, Vasiljević Z, Mrdović I, Ašanin M, Savić L, Lasica R, Matić D, et al. Značaj TIMI skora kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom. *Srce i krvni sudovi* 2012; 31:151-5.
223. Honda T, Kanazawa H, Koga H, Miyao Y, Fujimoto K. Heart rate on admission is an independent risk factor for poor cardiac function and in-hospital death after acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2010;56:197-203.
224. Berton GS, Cordiano R, Palmieri R, Gheno G, Mormino P, Palatini P. Heart rate during myocardial infarction: relationship with one-year global mortality in men and women. *Can J Cardiol* 2002;18:495-502.
225. Parodi G, Bellandi B, Valenti R, Memisha G, Giuliani G, Velluzzi S, Migliorini A, et al. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2010;211:255-59.

226. Grynberg A, Ziegler D, Rupp H. Sympathoadrenergic overactivity and lipid metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10:223-30.
227. Sambuceti G, Marzilli M, Marraccini P, Schneider-Eicke J, Gliozheni E, Parodi O, L'Abbate A. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2652-9.
228. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, et al. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622-32.
229. Asaad N, El-Menyar A, AlHabib KF, Shabana A, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Al Faleh H, et al. Initial heart rate and cardiovascular outcomes in patients presenting with acute coronary syndrome. *Acute Card Care* 2014;16:49-56.
230. Graham LN, Smith PA, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. *Circulation* 2002;106:793-7.
231. Francis J, Zhang ZH, Weiss RM, Felder RB. Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287: H791-7.
232. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004;61:481-97.
233. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Tei C, Hiraoka H, et al. The white blood cell count is an independent predictor of no-reflow and mortality following acute myocardial infarction in the coronary interventional era. *Ann Med* 2004;36:153-60.
234. Kosuge M, Kimura K, Moita S, Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Asada Y, et al. Combined prognostic utility of white blood cell count, plasma glucose, and glomerular filtration rate in patients undergoing primary stent placement for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;103:322-7.
235. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P; for the European Myocardial Infarction Amiodarone Trial Investigators. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
236. Velazquez E, Francis G, Armstrong P, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, White HD, et al.; for the VALLIANT Registry. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALLIANT Registry. *Eur Heart J* 2004; 25:1911-9.
237. Rott D, Behar S, Hod H, Feinberg MS, Boyko V, Mandelzweig L, Kaplinsky E, et al.; for the Argatroban in Acute Myocardial Infarction-2 (ARGAMI-2) Study Group. Improved Survival of patients with acute myocardial infarction with significant left ventricular dysfunction undergoing invasive coronary procedures. *Am Heart J* 2001;141: 267-76.
238. Planer D, Mehran R, Witzembichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Prognostic utility of left ventricular end-diastolic pressure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2011;108:1068-74.
239. Zaret BL, Wackers FJ, Terrin ML, Forman SA, Williams DO, Knatterud GL, Braunwald E. Value of radionuclide rest and exercise left ventricular ejection fraction in assessing survival of patients after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) phase II study. The TIMI Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:73-9.
240. Halkin A, Stone GW, Dixon SR, Grines CL, Tcheng JE, Cox DA, Garcia E, et al. Impact and determinants of left ventricular function in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005;96:325-31.
241. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, et al; CORE Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:30-6.
242. Choi WS, Lee JH, Park SH, Kim KH, Kang JK, Kim NY, Cho HJ, et al. Prognostic value of standard electrocardiographic parameters for predicting major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;16:56-63.
243. Kozieradzka A, Kamiński K, Dobrzycki S, Nowak K, Musiał W. TIMI Risk Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Pol* 2007;65:788-95.
244. Hamdan A, Kornowski R, Solodky A, Fuchs S, Battler A, Assali AR. Predictors of left ventricular dysfunction in patients with first acute anterior myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Isr Med Assoc J* 2006;8:532-5.

245. Wu CJ, Chang HW, Hung WC, Yang CH, Chen YH, Su CY, Yip HK. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a biomarker of congestive heart failure and predictive of 30-day unfavorable clinical outcomes in percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2006;70:163-8.
246. Kashani A, Giugliano RP, Antman EM, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Braunwald E. Severity of heart failure treatments, and outcome after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1702-10.
247. Bawamia B, Mehran R, Qiu W, Kunadian V. Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: a review. *Am Heart J* 2013;165:441-50.
248. Rosengren A, Wallentin L, Simoons-Smit AM, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006;27:789-95.
249. Terkelsen CJ, Sørensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Trautner S, Vach W, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2010;304:763-71.
250. Kruk M, Buller CE, Tcheng JE, Dzavik V, Menon V, Mancini GB, Forman SA, et al. Impact of left ventricular ejection fraction on clinical outcomes over five years after infarct-related coronary artery recanalization (from the Occluded Artery Trial [OAT]). *Am J Cardiol* 2010;105:10-6.
251. Scruth EA, Cheng E, Worrall-Carter L. Risk score comparison of outcomes in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013;12:330-6.
252. Abelin AP, David RB, Gottschall CA, Quadros AS. Accuracy of dedicated risk scores in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in daily clinical practice. *Can J Cardiol* 2014;30:125-31.
253. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.
254. Kul S, Uyarel H, Kucukdagli OT, Turfan M, Vatankulu MA, Tasal A, Erdogan E, et al. Zwolle risk score predicts contrast-induced acute kidney injury in STEMI patients undergoing PCI. *Herz* 2015;40:109-15.
255. Filipiak KJ, Koltowski L, Grabowski M, Karpinski G, Glowczynska R, Huczek Z, et al. Prospective comparison of the 5 most popular risk scores in clinical use for unselected patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2010;75:167-73.
256. Kurz DJ, Bernstein A, Hunt K, Radovanovic D, Erne P, Siudak Z, Bertel O. Simple point-of-care risk stratification in acute coronary syndromes: the AMIS model. *Heart* 2009;95:662-8.
257. Gale CP, Manda SO, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart* 2009;95:221-7.
258. Scherff F, Vassalli G, Surder D, Mantovani A, Corbacelli C, Pasotti E, Klersy C, et al. The syntax score predicts early mortality risk in the elderly with acute coronary syndrome having primary PCI. *J Invasive Cardiol* 2011;23:505-10.
259. Magro M, Nauta ST, Simsek C, Boersma E, van der Heide E, Regar E, van Domburg RT, et al. Usefulness of the syntax score to predict "no reflow" in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:601-6.
260. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Griffin JJ, Guagliumi G, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957-66.
261. Brkovic V, Dobric M, Beleslin B, Giga V, Vukcevic V, Stojkovic S, Stankovic G, et al. Additive prognostic value of the SYNTAX score over GRACE, TIMI, ZWOLLE, CADILLAC and PAMI risk scores in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1215-28.

SADRŽAJ

UVOD.....	1
Stratifikacija rizika pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda	9
Životno doba	11
Hipotenzija	13
Srčana frekvencija	14
Vreme do reperfuzije	19
Killip klasifikacija	23
Diabetes mellitus	24
Nivo protoka kroz koronarnu arteriju - TIMI.....	25
Skorovi rizika pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda	25
Jung Varijabla	31
TIMI indeks rizika	32
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34
METODE	35
REZULTATI	39
DISKUSIJA	69
Životno doba	69
Srčana frekvencija	70
Skorovi rizika pacijenata sa ST eleviranim infarktom miokarda	78
ZAKLJUČCI	94
LITERATURA	95