

1.

CJELOŽIVOTNA PREVENCIJA KROZ KARDIOVASKULARNI KONTINUUM

Dijana Travica Samsa, Viktor Peršić,
Gordana Laškarin, Marijana Rakić

1.1. OD ENDOTELA DO ATEROSKLEROZE

1.1.1. Kardiovaskularni kontinuum

Kardiovaskularni kontinuum označava lanac patofizioloških procesa koji su uvjetovani raznim čimbenicima rizika koji, kada se pokrenu, poput domino-efekta vode ka kardiovaskularnoj bolesti te njezinoj progresiji. Bez adekvatne intervencije taj lanac neizbježno dovodi do ateroskleroze, koronarne bolesti srca, infarkta miokarda, posljedične remodelacije lijeve klijetke, sistoličke i dijastoličke ventrikularne disfunkcije te u završnici do zatajivanja srca i smrti. Pozitivna intervencija bilo gdje u tom začaranom lancu može prekinuti pojedinačan patofiziološki proces. Ta pozitivna intervencija predstavlja kardioprotekciju i cilj je djelovanja svih zdravstvenih djelatnika kroz provođenje primarne, sekundarne i tercijarne prevencije (**SLIKA 1.1**) (1).

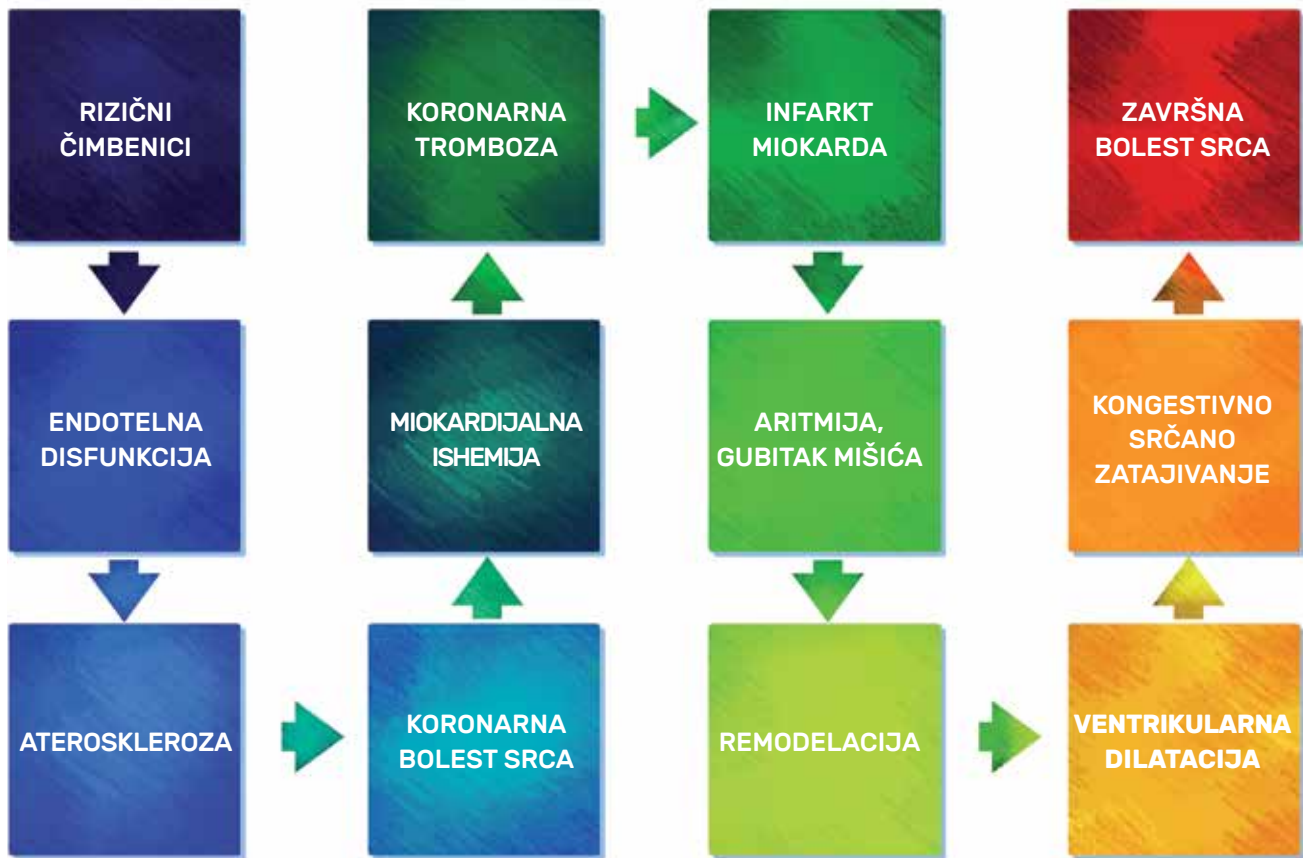
Ova hipoteza prvi je put opisana 1991. godine; autori (E. Braunwald i V. Dzau) navode da sve počinje utjecajem raznih rizičnih čimbenika koji uzrokuju patofiziološke procese: oksidativni stres, potom disfunkciju endotela, subendotelne upalne procese i vaskularno remodeliranje u nastajanju i progresiji aterosklerotske bolesti. Ateroskleroza predstavlja

epidemiju modernog življenja. Započinje veoma rano, tijekom prvog i drugog desetljeća života i predstavlja ekscesivan inflamatorno/proliferativni odgovor na oštećenje endotela. Ateroskleroza je kronični, progredirajući, proupalni i potencijalno smrtonosni proces koji se manifestira različitim kliničkim entitetima. U trenutku akutnog koronarnog sindroma kulminira u smislu jačine upalne i ishemijske reakcije (2, 3, 4).

1.1.2. Endotel i endotelna disfunkcija

Endotel predstavlja dinamičan organ koji oblaže čitav vaskularni sustav (5). Prosječno teži 1 kilogram, a ukupno od 1 do 6×10^{13} endotelnih stanica u sloju debljine od 0,5 do 1 μm prekriva unutarnje stijenke svih cirkulacijskih šupljina površine od 4000 do 7000 m^2 (6, 7, 8). Ima niz važnih funkcija (9) koje uključuju prepoznavanje i prilagodbu na humoralne, mehaničke i hemodinamske promjene. Najvažnije funkcije jesu (**SLIKA 1.2**) (10, 11, 12):

1. kontrola vaskularnoga tonusa



SLIKA 1.1 Kardiovaskularni kontinuum. Prilagođeno prema (1)

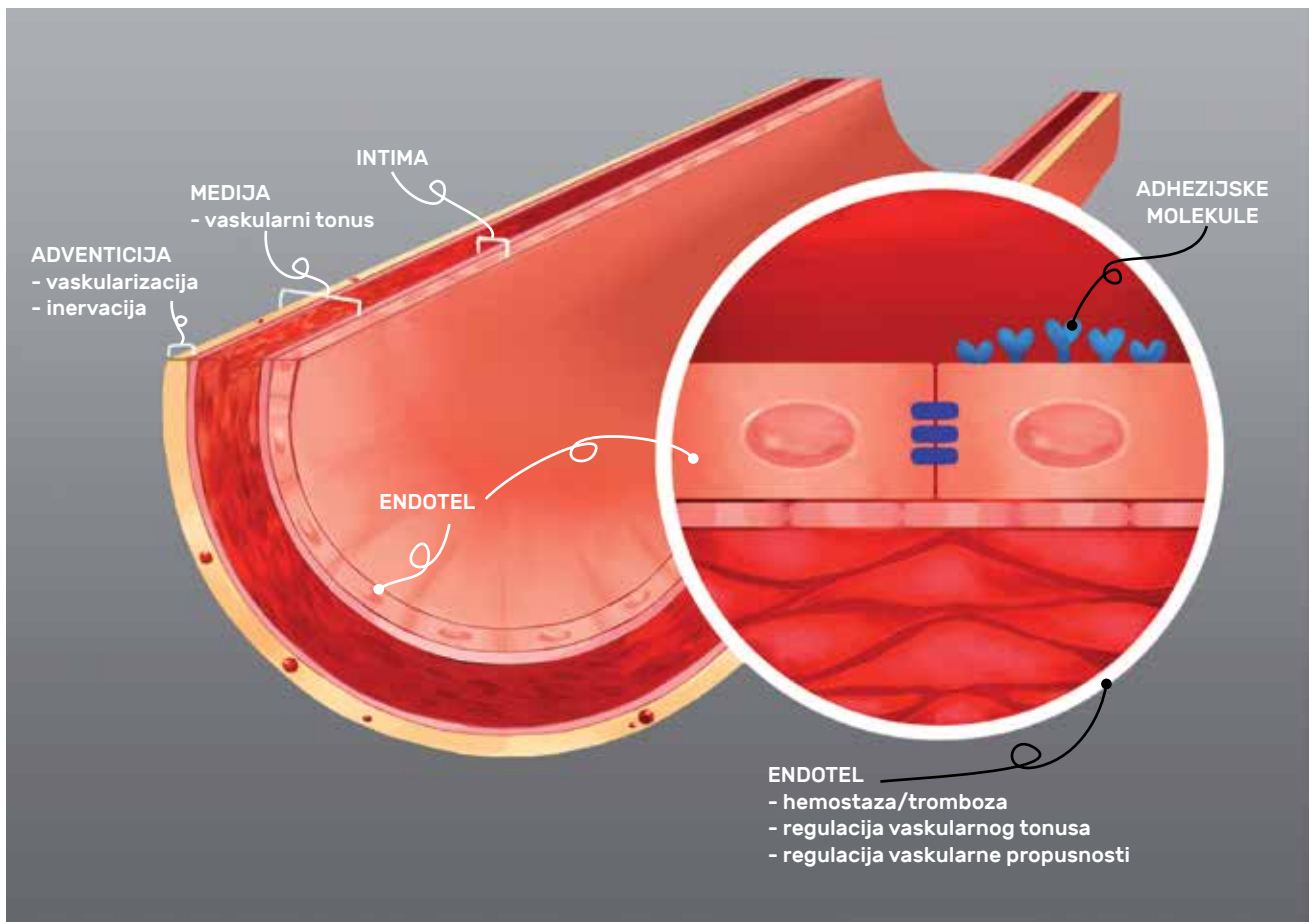
2. inhibicija agregacije trombocita, modulacija migracije leukocita
3. regulacija proliferacije glatkih mišićnih stanica
4. moduliranje propusnosti vaskularne stijenke.

Sposobnost izazivanja vazodilatacije u odgovoru na naglu promjenu protoka (žilni stres) jedno je od glavnih svojstava prikladne funkcije endotela (13). Postoje dvije ortogonalne sile:

1. tangencijalno usmjerena sila na jedinicu površine stijenke, primarno povezana s protokom, frikcijska je sila poznata kao sila smicanja (engl. *shear stress*)
2. izravna sila istezanja koja na stijenku djeluje okomito i izravno te odgovara krvnom tlaku (13).

Sile uključuju mehanizme poput dugotrajnih varijacija genske regulacije s pratećim restrukturiranjem žilne stijenke, ali i brze reakcije predstavljene naglom promjenom žilnoga tonusa (14, 15, 16).

Postoje mnogi **endotelni čimbenici relaksacije** (engl. *endothelium-derived relaxing factors, EDRF*) i kontrakcije (engl. *endothelial-derived constricting factors, EDCF*). Najvažniji **endotelni čimbenici kontrakcije** jesu endotelin-1 (ET-1) i tromboksan (TXA₂) (10). Na proizvodnju i otpuštanje **ET-1** utječu: žilni stres, angiotenzin II, trombin, adrenalin, oksidirani lipoproteini male gustoće i upalni citokini. Povišuje krvni tlak i dovodi do vaskularne i miokardijalne hipertrofije, što su važni rizični čimbenici kardiovaskularnoga morbiditeta i mortaliteta (10).



SLIKA 1.2 Funkcija endotela. Prilagođeno prema (10, 11, 12)

TXA2 sintetiziraju COX-1 i tromboksan sintetaza u metabolizmu arahidonske kiseline. Postoji ravnoteža između proizvodnje PGI2 i TXA2 koja sudjeluje u održavanju homeostaze u zdravim krvnim žilama. Povećana proizvodnja TXA2 dovodi do vazokonstrikcije i agregacije trombocita povećavajući rizik od kardiovaskularnih incidenata (10).

Najvažniji endotelni čimbenici relaksacije jesu dušikov oksid (NO), prostaciklin (PGI2) i endotelni hiperpolarizirajući čimbenik (engl. *endothelial-derived hyperpolarization factor*, EDHF) (17, 18, 19). **PGI2** djelomično se otpušta u odgovoru na žilni stres. Sintetizira ga enzim ciklooksigenaza-1 (COX-1) iz arahidonske kiseline, a djeluje tako da povisuje koncentraciju cAMP-a u glatkim mišićnim stanicama i

u trombocitima (20, 21). **EDHF** ima ulogu regulacije vaskularne reaktivnosti koja se definira kao endotel-ovisan odgovor u stanjima kada postoji kombinirana inhibicija djelovanja NO i PGI2. Predstavlja kompenzatorni mehanizam endotel-ovisne vazodilatacije u stanjima kad je smanjena biodostupnost NO (22).

NO sintetizira endotelna NO sintetaza (eNOS) iz L-arginina. Stvara se i otpušta iz endotelnih stanica u odgovoru na žilni stres i djelovanjem različitih spojeva kao što su: acetilkolin, bradikinin, trombin, ADP itd. Otpuštanje NO vodi do relaksacije vaskularnih glatkih mišićnih stanica (22, 23). NO difundira u glatke mišićne stanice te dovodi do sinteze cGMP-a (ciklički guanozin-monofosfat), aktivacije protein-kinaze G (PKG) te posljedične aktivacije o

kalciju ovisnih kalijevih kanala, što vodi hiperpolarizaciji i relaksaciji (24) (SLIKA 1.3).

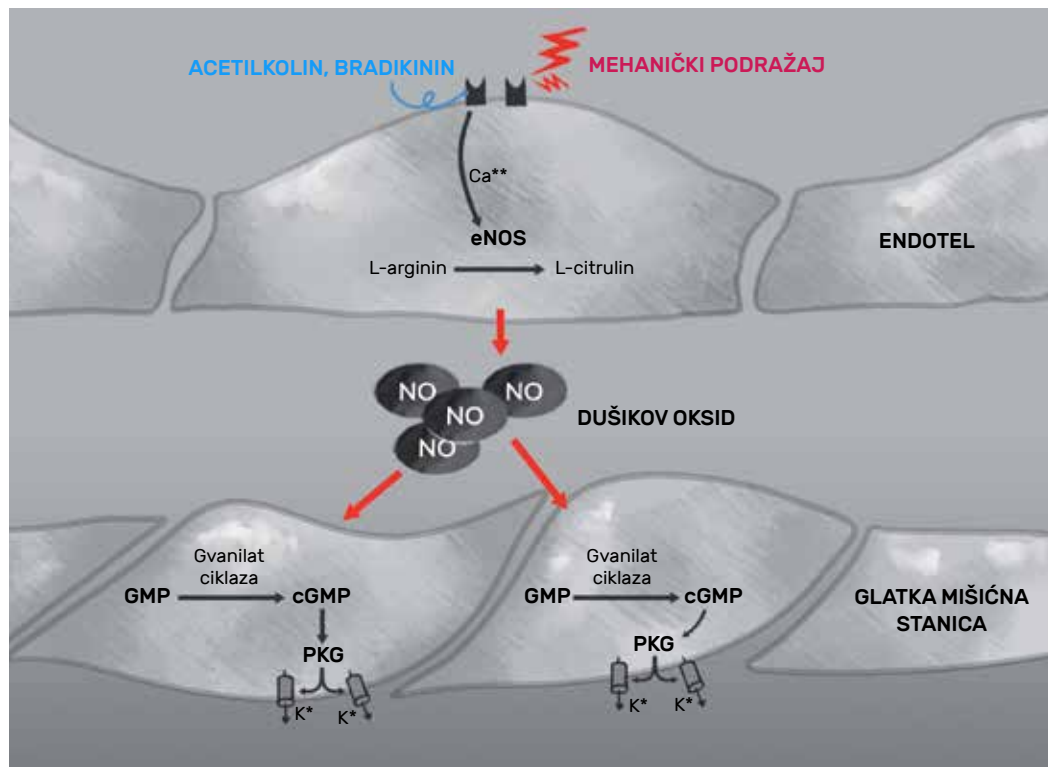
NO sprječava adheziju i agregaciju trombocita, kao i adheziju i migraciju leukocita u arterijsku stijenku te inhibira proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, svih ključnih događaja u razvoju ateroskleroze. O važnosti uloge NO govori činjenica da je za otkriće da dušikov oksid djeluje kao signalna molekula u krvožilnom sustavu Furchgott 1998. podijelio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu s Ignarrom i Muradom (17, 18).

Endotelna disfunkcija nastaje kao posljedica oštećenja endotela i rezultira patološkim odgovorom na podražaj acetilkolinom, endotelinom (ET-1) itd. Postoje dokazi kako endotelna disfunkcija pretihodi kliničkoj pojavi ateroskleroze, stoga se danas testiranje endotelne odgovora na acetilkolin (engl. *Forearm blood flow*, FBF) ili promjenu protoka (engl. *Flow mediated dilatation*, FMD) primjenjuje kao bitan prediktor kardiovaskularnog rizika (23). Posebno važni rizični čimbenici za razvoj i progresiju kardiovaskularnih bolesti jesu (25, 26):

1. aktivacija citokina u upalnim procesima
2. slobodni radikali kisika (ROS) i/ili oksidativni stres (oksidacija LDL kolesterola) te glikozilacija metabolita koji su prisutni u šećernoj bolesti i procesu starenja
3. pušenje i hipertenzija
4. kronična hiperhomocisteinemija i/ili hiperkolesterolemija
5. povišena koncentracija plazmatskih oksidiranih lipoproteina male gustoće i njihova akumulacija u stijenku krvne žile kao i infekcije bakterijama, virusima ili drugim patogenima.

Aktivirani endotel ima trombogeni, vazokonstriktorski i proliferativni učinak, a u stanju mirovanja endotelne stanice održavaju netrombogeno stanje (27). Endotelna disfunkcija reverzibilan je događaj, stoga je rana intervencija važna u održavanju homeostaze i ravnoteže endotela jer njezinim nastupom dolazi do inicijacije kardiovaskularnog kontinuuma. Pokreće se cijeli niz patofizioloških promjena progresivnog karaktera koje mogu dovesti do ozljede endotelne

SLIKA 1.3 Dušikov oksid. Prilagođeno prema (24)



stanica te do njihove smrti (28). Trijada, koja počinje aktivacijom, potom se nastavlja disfunkcijom i na kraju ozljedom endotelne stanice (28) čini zatvoren krug i predstavlja osnovu hipoteze o razvoju

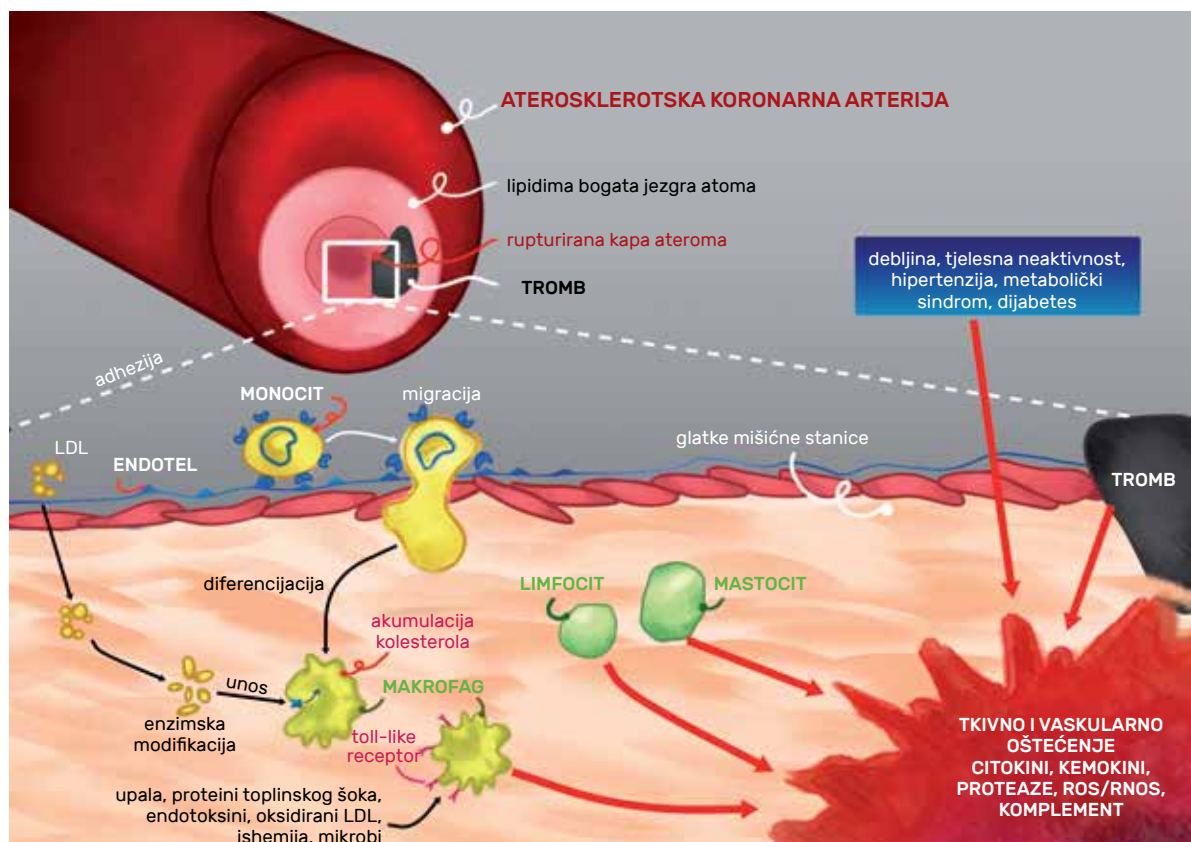
ateroskleroze koja se još naziva i hipoteza odgovora na ozljedu (29). Usvajanje zdravih životnih navika od rane životne dobi ključ je primarne prevencije ovog začaranog kruga.

1.2. ATEROSKLEROZA

To je upalno-proliferativni odgovor na različite forme oštećenja endotela i u svojoj je srži to kroničan proces koji starenjem organizma postupno napreduje prolazeći kroz više stadija (SLIKA 1.4) (4).

Ateroskleroza je u podlozi ishemijske bolesti srca, a akutni infarkt miokarda klinička je manifestacija akutnog koronarnog sindroma kojemu je u podlozi naglo nastala, kritična ishemija srčanog mišića (30).

Zbog sustavnih čimbenika rizika aterosklerotske lezije razvijaju se na određenim mjestima na krvnim žilama, što odražava specifične lokalne uvjete u kojima je izražen poremećaj toka krvi u krvnoj žili. To se događa na mjestima grananja krvnih žila, unutarnjoj strani zavoja i vanjskoj strani na mjestu grananja (31). U krvnoj žili endotelne stanice mogu putem mehano-receptorskih kompleksa osjetiti tangencijalnu



SLIKA 1.4 Ateroskleroza koronarne arterije. Prilagođeno prema (4)

silu koja je posljedica trenja nastalog zbog toka krvi, čime mogu mijenjati ekspresiju gena i fenotip u krvnoj žili, što dovodi do smanjenja aktivnosti endotelne dušikove sintetaze i smanjenog stvaranja dušikova oksida sa svim posljedicama (31). Takvo stanje inducira nakupljanje LDL kolesterola u subendotelnom prostoru te proupalne promjene koje potiču subendotelno nakupljanje imunskih stanica (4, 31).

1.2.1. Uloga lipoproteina u patogenezi ateroskleroze

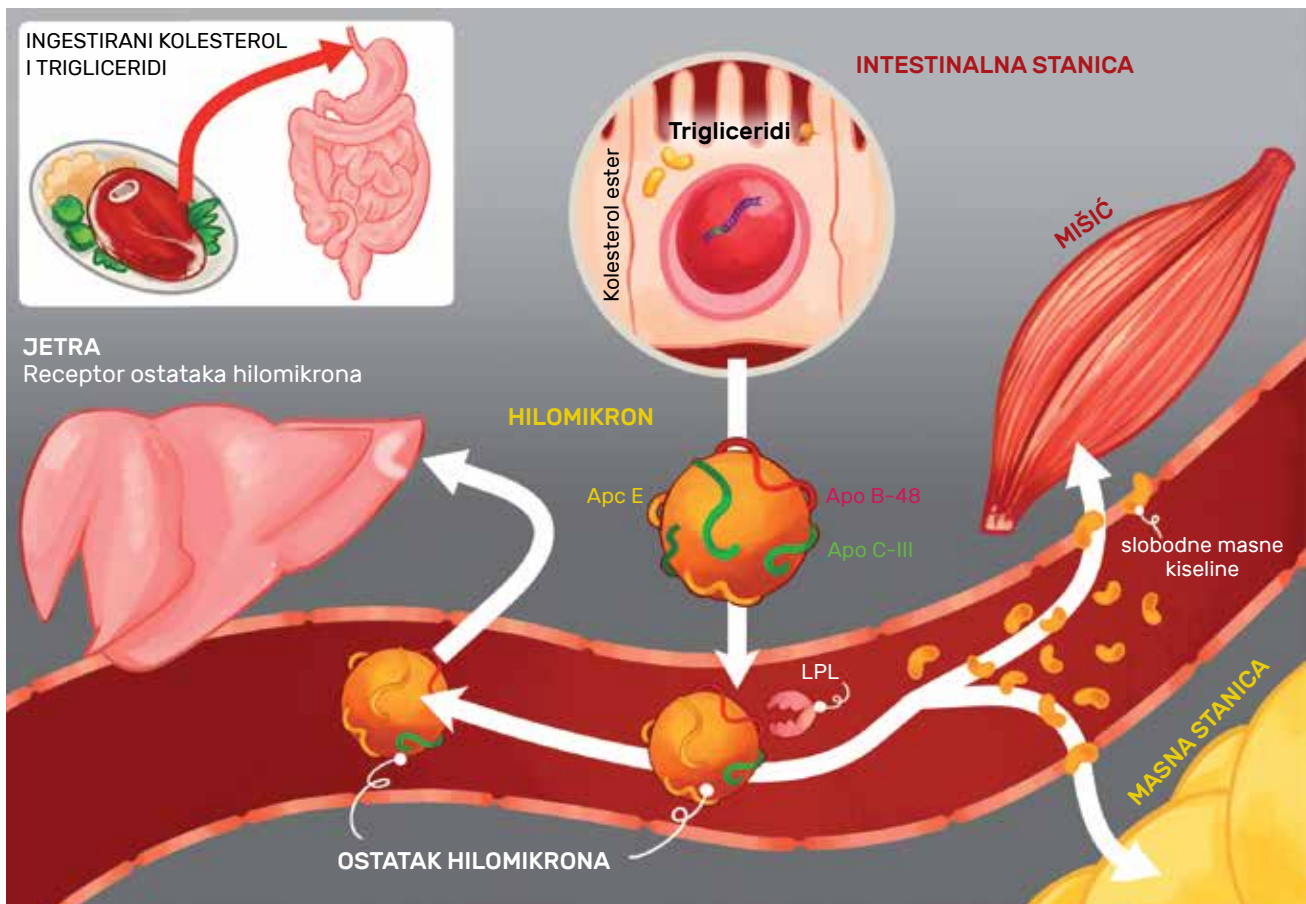
Hiperlipidemija (hiperlipoproteinemija) je poremećaj prijenosa lipida zbog ubrzane sinteze ili usporene razgradnje lipoproteina, čestica koje prenose kolesterol i trigliceride u plazmi (32). Glavni lipidi u lipoproteinima jesu kolesterol, trigliceridi i fosfolipidi. Lipidi nisu topljivi u vodi, hidrofobni su. Da bi bili topljivi, okružuju se česticama proteina, apoproteinima, tvoreći tako lipoproteinske čestice. Apolipoproteini se nalaze u površinskom sloju lipoproteina, pružaju strukturnu stabilnost lipoproteinima i, što je jako važno, određuju metaboličku sudbinu ostatka čestice (33). Povećane koncentracije lipoproteina u plazmi klinički su važne jer mogu izazvati aterosklerozu i pankreatitis (34). Različitost lipoproteina definira se prema odnosu lipida i apolipoproteina, tj. različitim udjelima pojedinih kemijskih spojeva koji se nalaze u određenom lipoproteinu kao i prema promjeru, gustoći i molekularnoj masi. Tako prema gustoći molekule lipoproteina možemo svrstati u sljedeće različite klase (35):

1. hilomikroni
2. VLDL – lipoprotein vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)
3. IDL – lipoprotein srednje gustoće (engl. *intermediate density lipoprotein*)
4. LDL – lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*), sadržava oko 70 % cjelokupnog kolesterola prisutnog u krvi i smatra se glavnim prijenosnikom kolesterola do različitih tkiva. Na površini ima apo B-100 kao jedini apolipoprotein (32)
5. HDL – lipoprotein velike gustoće (engl. *high density lipoprotein*, HDL) prikuplja kolesterol iz tkiva u tijelu i odnosi ga u jetru (32). To je reverzni transport kolesterola čija disfunkcija može dovesti do nagomilavanja kolesterola u stijenkama krvnih žila i sudjelovati u nastanku ateroskleroze (36).

Snižavanje razine lipoproteina koji prenose kolesterol dijetom i lijekovima smanjuje rizik od infarkta miokarda u ljudi s hiperlipoproteinemijom. Neke su hiperlipoproteinemije izravna posljedica primarnog poremećaja sinteze ili razgradnje lipoproteina. Druge su sekundarne, tj. povišena razina lipoproteina u sklopu drugih bolesti, na primjer hipotireoze ili šećerne bolesti (32). Primarne hiperlipoproteinemije mogu se podijeliti na dvije veće skupine: hiperlipoproteinemije zbog poremećaja jednoga gena, a nasljeđuje se dominantno ili recesivno (37) te multifaktorijalno uzrokovane hiperlipoproteinemije u čijoj pojavi sudjeluje nekoliko gena uz čimbenike okoliša, stoga dolazi do različite izraženosti među članovima iste obitelji. Prije nego što se dotaknemo metabolizma lipoproteina, važno je naglasiti ulogu apolipoproteina koji, osim što određuju metaboličku sudbinu ostatka lipoproteina, imaju još različitih funkcija. Postoje sljedeći apolipoproteini: apo A, apo B, apo C, apo E, apo (a) (38). Neki od njih kofaktori su enzima koji razlažu lipide, drugi posjeduju ligande koji posreduju u vezivanju lipoproteina za receptore na površini stanica, čime se omogućava ulaz lipoproteina u stanice i njihova razgradnja. Imaju važnu ulogu u transportu endogeno i egzogeno sintetiziranih lipida (33). Apolipoproteini B imaju dvije forme: apo B-100 i apo B-48. Apo B-48 sintetizira se u tankom crijevu i nalazi se na površini hilomikrona. ApoB-100 sintetizira se u jetri i glavni je apolipoprotein lipoproteina VLDL, IDL i LDL. Danas se mnogo govori o lipoproteinu a – Lp (a) koji se sastoji od molekule LDL-a i jedinstvenog apolipoproteina (a), koji je disulfidnom vezom vezan za apo B-100 LDL-a. Lp (a) sadržava apo (a) i apo B-100 u molarnom omjeru 1 : 1. Poput apo B-100, apo (a) također stvaraju hepatociti. Mehanizam klirensa Lp (a) nije siguran, ali izgleda da ne uključuje LDL receptore (39). Povišene razine Lp (a) u plazmi povezane su s povećanim rizikom od

ateroskleroze. Terapije koje ubrzavaju klirens LDL-a i niže razine LDL-a ne smanjuju razinu Lp (a) (38). Apo A1 glavni je protein HDL kolesterola i osigurava zadovoljavajuće procjene koncentracije HDL kolesterola. Apo CIII je ključni regulator za metabolizam triglicerida i visoke razine serumskog apo CIII udružene su s visokim razinama serumskih VLDL-ova i serumskih triglicerida (40). Metabolizam lipoproteina može se podijeliti u tri pravca. Prvi je egzogeni put koji podrazumijeva transport i metabolizam kolesterola i triglicerida unesenih hranom te najviše lipoproteina sudjeluje u prijenosu masti iz hrane. Drugi je sustav za transportiranje i metabolizam endogenih lipoproteina koji sadržavaju apo B-100, odnosno lipida koji ulaze u cirkulaciju iz jetre, a treći je metabolizam lipoproteina koji sudjeluju u uklanjanju kolesterola iz perifernih tkiva. **Egzogeni put lipida** predstavljen je

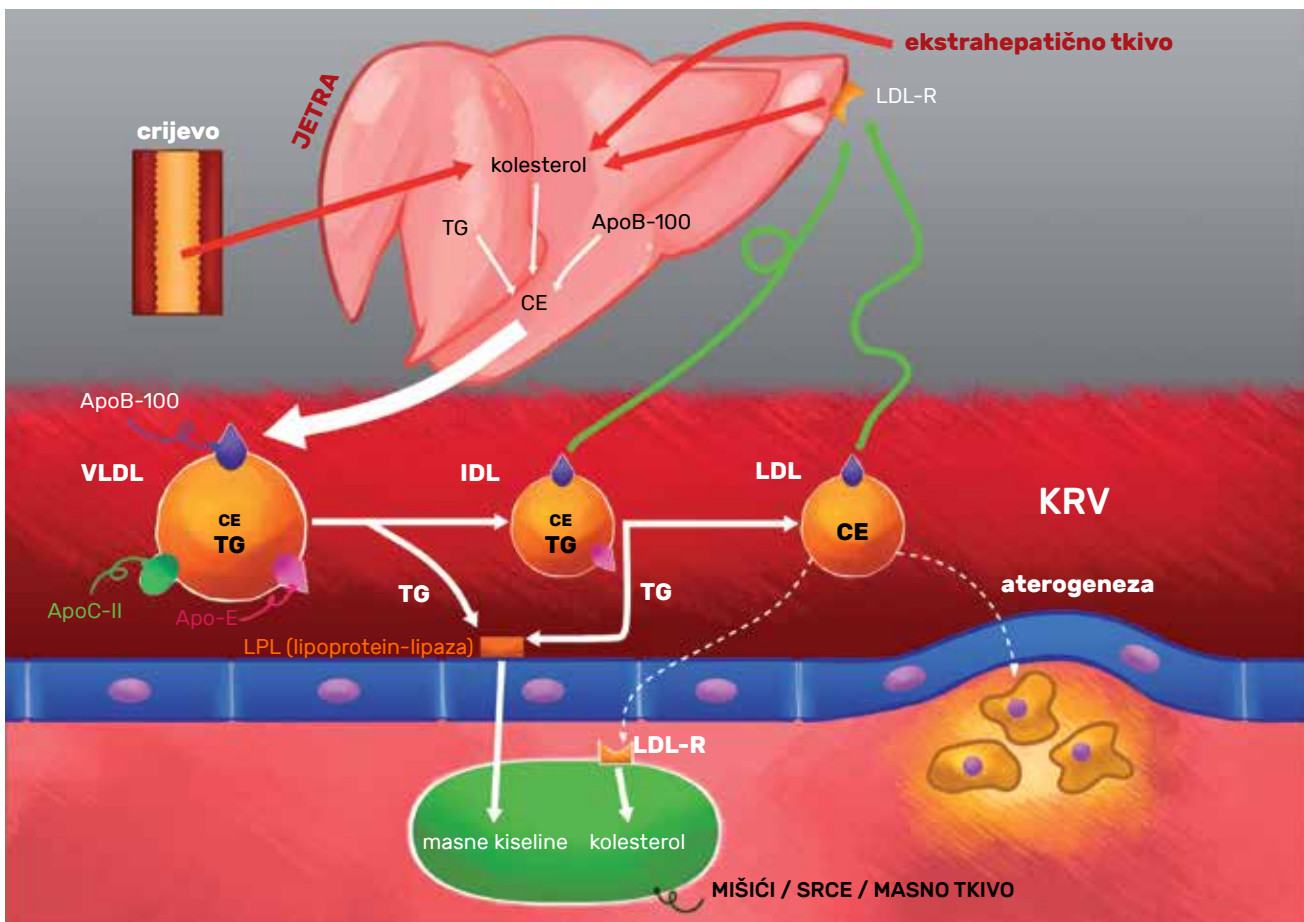
tako da se u epitelnim stanicama crijeva trigliceridi i kolesterol ugrađuju u velike lipoproteinske čestice nazvane hilomikroni (32). Oni ulaze u limfnu cirkulaciju, a zatim u opći krvotok da bi se vezali na specifična mjesta u stijenci kapilara masnog tkiva i mišića. U kapilarama masnog i mišićnog tkiva apoprotein C (apo C), jedan od apolipoproteina opne hilomikrona, aktivira endotelnu lipoprotein lipazu (LPL) tako da se 90 % triglicerida iz tih čestica opet razgradi na glicerol i slobodne masne kiseline koje mišićne i masne stanice preuzimaju radi energetskog iskorištenja ili pohrane. Ostaci hilomikrona, bogati kolesterolom, vraćaju se krvotokom natrag u jetru, gdje se razgrađuju posredstvom apoproteina E (apo E). Zbirno, na kraju ovog puta trigliceridi iz hrane raspodjeljuju se na adipozno tkivo i mišiće, a kolesterol u jetru (SLIKA 1.5) (12, 41, 42).



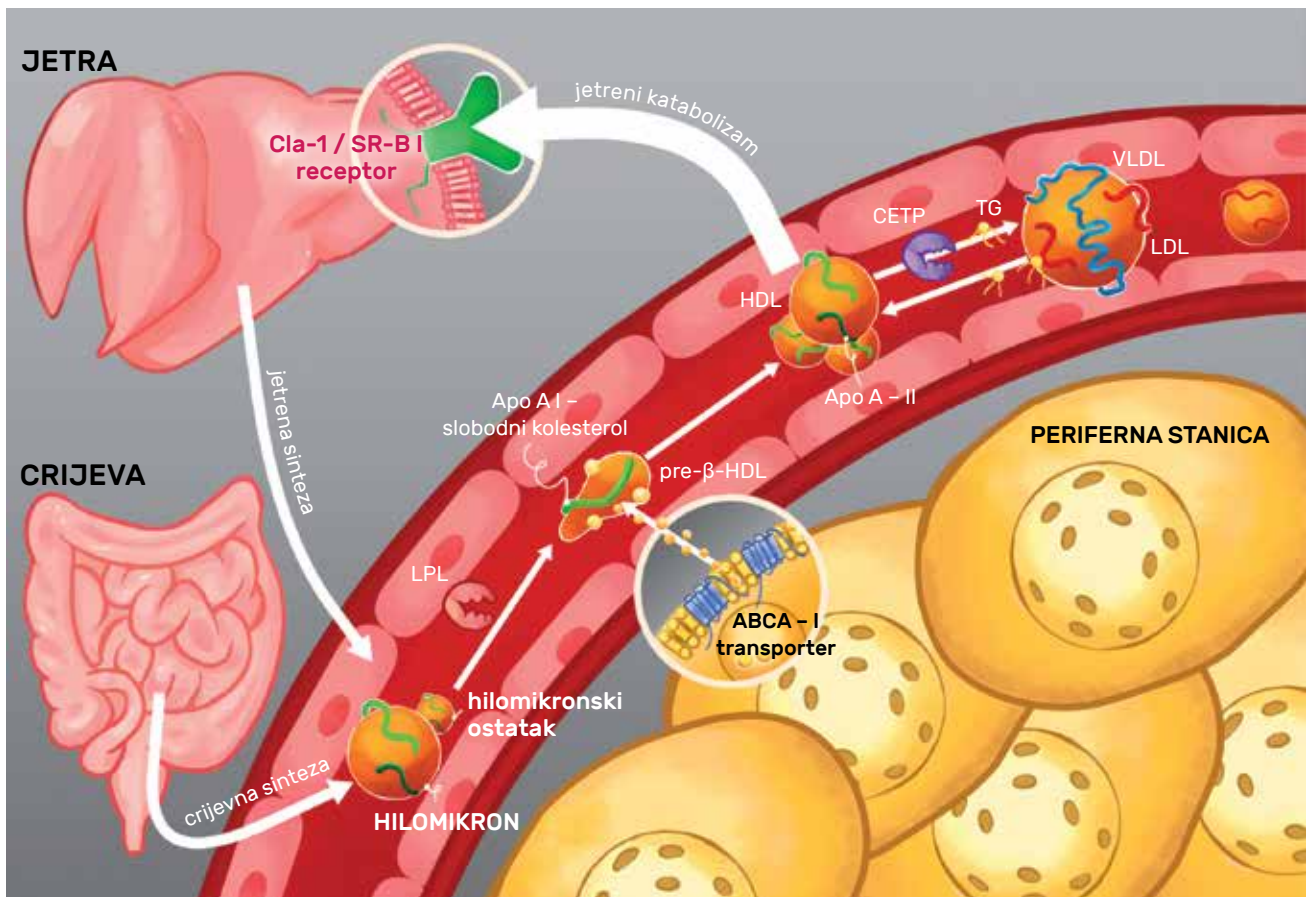
SLIKA 1.5 Egzogeni put lipida. Prilagođeno prema (12)

U endogenom putu lipida jetra sintetizira kolesterol *de novo* iz acetata. Dio kolesterola iz jetre odlazi u žuč gdje iz njega nastaju žučne soli, a ostatak se sastavlja s triacilglicerolima u nezrele VLDL-ove. Zrele HDL čestice izmjenjuju apolipoproteine s VLDL-om i hilomikronima kako bi oni postali zreli. Tako zreli VLDL prenosi triacilglicerole i kolesterole u periferna tkiva. U perifernim tkivima dolazi do metaboliziranja većeg dijela masnih kiselina. Ostaci koji nisu metabolizirani tvore IDL čestice. IDL je prekursor LDL česticama. LDL se uklanja iz cirkulacije tako što se oko 70 % LDL čestica veže na LDL receptore na stanicama jetre (38). Ostalih oko 30 % LDL čestica uklanja se s pomoću makrofaga fagocitozom (SLIKA 1.6) (38). Taj proces može biti ubrzan endotelnom disfunkcijom, čime se gubi prirodna barijera ulasku lipoproteina u stijenku arterija.

U putu reverznog transporta kolesterola, odnosno u procesu uklanjanja kolesterola iz perifernih tkiva, glavnu ulogu ima HDL. Hilomikrone sintetizira jetra, kao i tanko crijevo. Lipoprotein lipaza lipolizom proizvodi ne samo ostatke hilomikrona već i pre-b-HDL (poznat i kao HDL u nastajanju ili nezreli HDL). Pre-b-HDL je primarni akceptor slobodnog kolesterola iz perifernih tkiva (posebno makrofaga). Kolesterol i fosfolipidi oslobađaju se iz perifernih tkiva (ABCA-1 receptorima). Zreli HDL nastaje kada se pre-b-HDL veže sa slobodnim kolesterolom, apo A-I i apo A-II (oba se sintetiziraju u jetri dok crijeva mogu sintetizirati samo apo A-I) (43), reakcijom koju katalizira lecitin kolesterol aciltransferaza (LCAT). HDL može ostvariti svoj kardioprotektivni učinak promicanjem katabolizma kolesterola na dva načina: 1. HDL (djelujući kao reverzni prijenosnik kolesterola) putuje do



SLIKA 1.6 Endogeni put lipida. Prilagođeno prema (38)



SLIKA 1.7 Reverzni transport kolesterola. Prilagođeno prema (12)

jetre, gdje ga prepoznaje receptor Cla-1/SR-B I, unosi se u jetru i nadalje metabolizira ili ponovno ugrađuje u druge lipoproteinske čestice, i 2. HDL prenosi kolesterol ester na čestice bogate trigliceridima transfornim kolesterol ester proteinom (CETP), koji služi za prijenos kolesterol estera, da bi se stvorili ostatci hilomikrona i LDL-a koji se zatim transportiraju u tkiva i kataboliziraju (SLIKA 1.7) (12, 42, 43).

HDL kolesterol svakako predstavlja zaštitni čimbenik u procesu ateroskleroze. Osim toga, dokazano je da HDL kolesterol ima antiaterogeno svojstvo jer zaštićuje LDL čestice od slobodnih radikala i posljedične oksidacije (43). Također su dokazana i antikoagulantna i profibrinolička svojstva HDL-a zbog inhibicije faktora X i trombocita te aktivacije lučenja tkivnog aktivator plazminogena (43). HDL kolesterol

sudjeluje u očuvanju endotelnog integriteta jer uzrokuje smanjenje proizvodnje endotelina-1 od strane endotelinih stanica, stimulira sintezu prostaciklina te aktivira endotelnu sintezu dušikova oksida, oslobađajući NO (43).

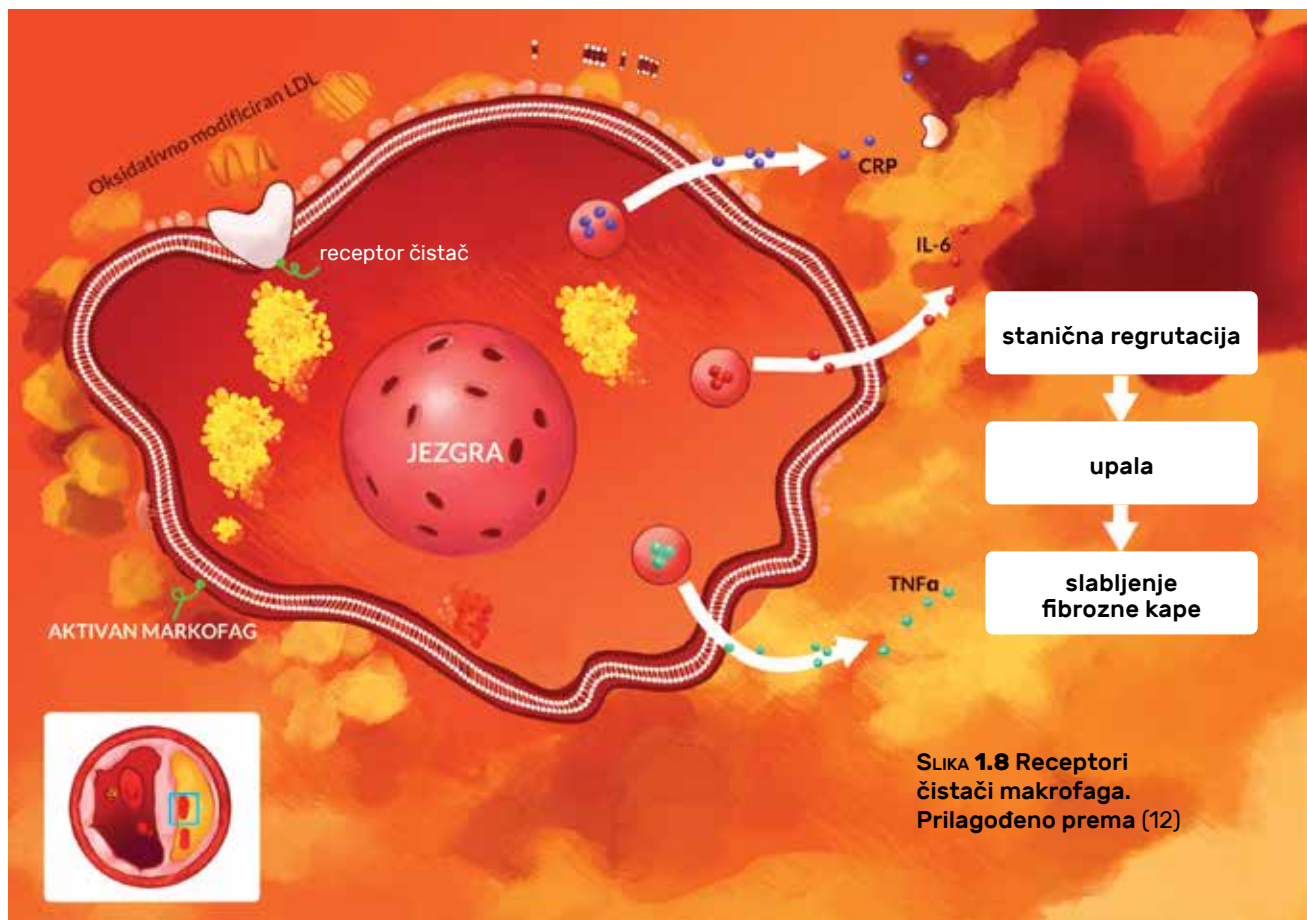
U metabolizmu lipoproteina najznačajniji mehanizam jest interakcija između apolipoproteina na površini lipoproteina i receptora na površini različitih stanica. Ova kritična interakcija nije potrebna samo radi prijenosa lipoproteina u stanice, već i zbog efikasnog uklanjanja potencijalno aterogenih lipoproteina iz krvi i perifernih tkiva. **Lipoproteinski receptori** jesu plazma-membranski proteini sposobni da se vezuju visokim afinitetom za lipoproteinske čestice u cirkulaciji kroz njihovu interakciju s apolipoproteinima. LDL receptori prepoznaju apo E

i apo B-100 i posreduju celularno vezivanje, unos i razgradnju LDL-a i drugih lipoproteina (VLDL i IDL) koji sadržavaju apo B-100. Široko su rasprostranjeni i imaju veoma značajnu ulogu u staničnoj i sistemskoj homeostazi kolesterola. Remnantski receptori prepoznaju apo E i oni su glavni receptori za klirens hilomikronskih ostataka i beta-VLDL-a iz krvi. Oni također vezuju HDL koji sadržava apo E (42).

Receptori čistači (engl. *scavenger receptor*) nalaze se na površinama makrofaga i drugih stanica kao što su mišićne stanice. Ovi receptori posreduju u uklanjanju modificiranog LDL-a, uključujući oksidativno promijenjen LDL i beta-VLDL (predstavljaju ih hilomikronski remnants i VLDL remnants) iz krvi. Ovi receptori genski se i biokemijski razlikuju od nativnih LDL receptora. Za razliku od LDL receptora, pojava ovih receptora nije regulirana intracelularnom koncentracijom kolesterola. Makrofazi mogu

kontinuirano uzimati kolesterol od modificiranog LDL-a preko receptora čistača (**SLIKA 1.8**) (44).

Hiperlipidemija znači povećanu koncentraciju lipida, tj. lipoproteina u krvi. Često je bez simptoma, a ako se ne izvrši laboratorijska kontrola, osoba prera- no oboli od kardiovaskularnih smetnji te se naknad- no utvrdi postojanje hiperlipidemije. Dislipidemije (povećane koncentracije i poremećen odnos između pojedinih frakcija lipoproteina plazmi) su se davno povezale s nastupom i ubrzanim razvojem ateroskleroze (32). Pogotovo nepovoljno djeluje povećana koncentracija ukupnog kolesterola, posebice LDL kolesterola u krvi bolesnika, a smanjena koncentracija HDL kolesterola (45). Učestalost koronarne srčane bolesti usporedna je s razinom kolesterola u serumu (46). Zbog toga je jedan od načina prevencije upravo snižavanje razine kolesterola u krvi (odjeljak 2.2.2.1.).



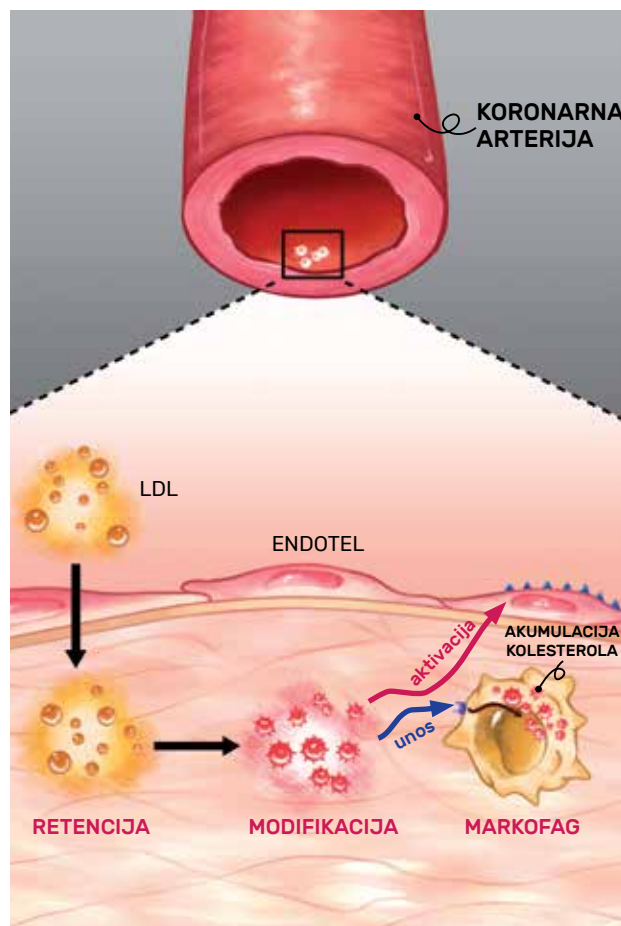
SLIKA 1.8 Receptori čistači makrofaga. Prilagođeno prema [12]

1.2.2. Stadiji ateroskleroze

Aterogeneza započinje poremećajem funkcije endotela uzrokovanim raznim čimbenicima rizika kao što su arterijska hipertenzija, hiperkolesterolemija, pretilost, tjelesna neaktivnost, pušenje i slično (47). Poremećajem funkcije endotela dolazi do povećane propusnosti endotela za serumske lipoproteine i ostale sastojke plazme, što je posredovano dušikovim oksidom, PDGF (engl. *platelet-derived growth factor*), prostaciklinom, angiotenzinom-II i endotelinom (48). Počinje s ulaganjem oksidiranog kolesterola iz krvi u žilnu stijenku i njegovom postupnom enzimskom modifikacijom te pokušajem odstranjivanja iz tkiva makrofagima. Dolazi do očitovanja adhezijskih i aktivacijskih molekula na endotelnim stanicama, uključujući VCAM-1 (engl. *vascular cell adhesion molecule 1*), ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*) i selektina te do migracije leukocita, pogotovo monocita iz krvne struje, uključujući limfocite T, monocite, stanice NK (engl. *natural killer*) i NKT (engl. *natural killer T cell*) u subendotelni prostor (48). To također može biti posredovano oksidiranim LDL-om (engl. *low-density lipoprotein*) česticama, MCP-1 (engl. *monocyte chemotactic protein-1*), PDGF-om (engl. *platelet-derived growth factor*) i MCSF-om (engl. *macrophage colony-stimulating factor*) (48, 49, 50) (SLIKA 1.9).

Osim toga, endotelne stanice počinju izražavati na svojoj površini i lučiti proupalne kemokine CXCL1 (engl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 1*), CXCL2 (engl. *chemokine (C-X-C motif) ligand 2*), CCL2 (engl. *chemokine (C-C motif) ligand 2*), CCL4 (engl. *chemokine (C-C motif) ligand 4*), CCL5 (engl. *chemokine (C-C motif) ligand 5*) i citokine interleukin (IL)-12 (51) i interleukin (IL)-15 u krvni optok (52) koji aktiviraju leukocite i regrutiraju ih u žilnu stijenku.

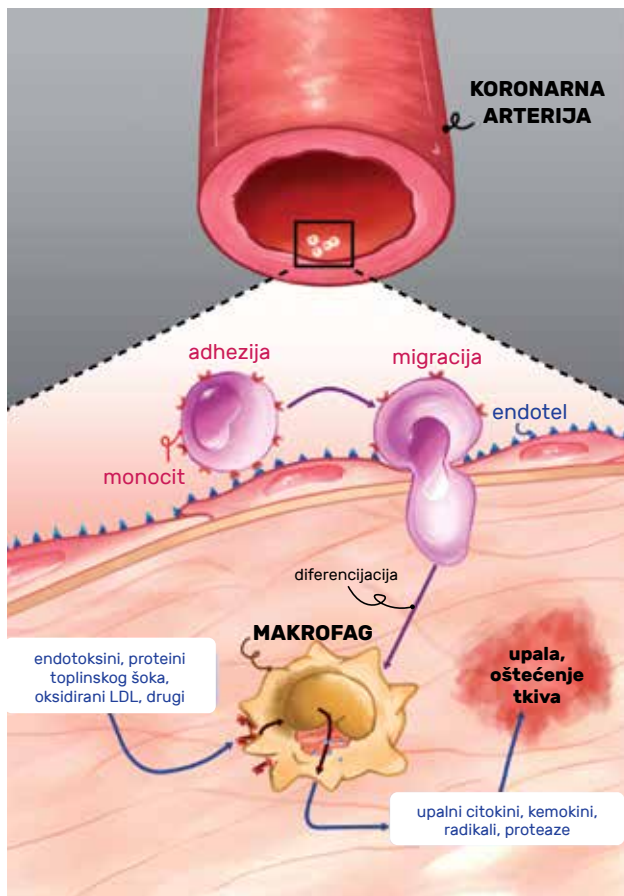
Monociti koji su ušli subendotelno pretvaraju se u **makrofage** i počinju fagocitirati lipide pod čijim utjecajem dobivaju izgled „**pjenastih stanica**” (48). Na mjestu navedenih lokalnih zbivanja oštećuje se intima, stvaraju se i luče proupalni citokini poput



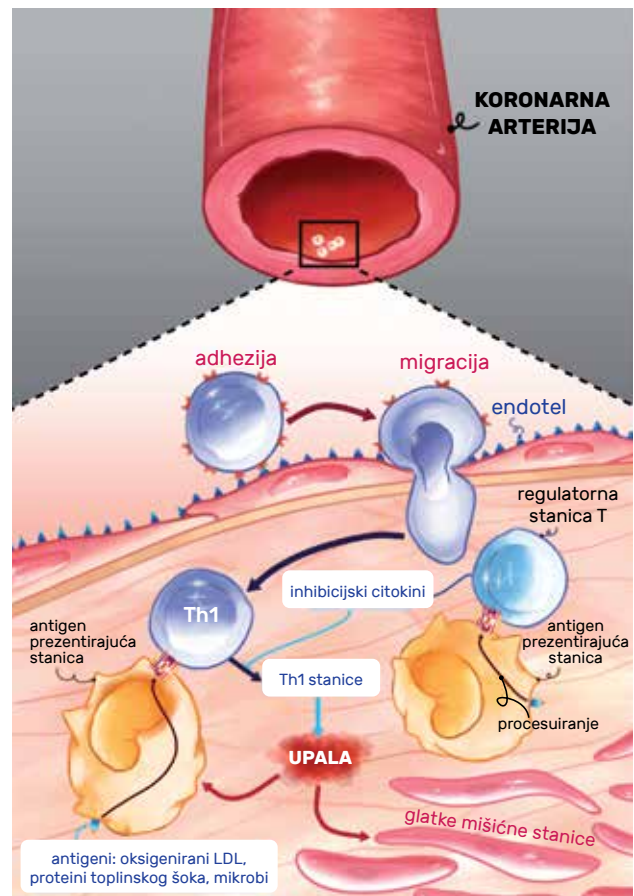
SLIKA 1.9 Aktivirajući upalni učinak infiltracije LDL-a u arteriji. Prilagođeno prema (49)

interleukina (IL)-6, interferona-gama (IFN- γ) i čimbenika tumorske nekroze – alfa (TNF- α , engl. *tumor necrosis factor – alpha*) i kemokini, aktiviraju se proteaze sustava komplementa (49, 53) (SLIKA 1.10).

Aktiviraju se **limfociti T**. U populaciji limfocita T prevladavaju CD4⁺ stanice (pomoćnički limfociti T) koje na svojoj površini izražavaju HLA II molekule zajedno s receptorima za IL-2 (54). Imunosni odgovor i sekrecija citokina najčešće se odvijaju u smjeru Th1 sa sintezom i lučenjem IFN γ , TNF α i IL-1 koji dalje pojačavaju upalni odgovor i dovode do progresije lezije (49). U populaciji CD4⁺ limfocita subpopulacija regulacijskih limfocita T važna je u kočenju stvaranja plaka s pomoću signalne molekule TGF- β



SLIKA 1.10 Uloga makrofaga u upali arterije.
Prilagođeno prema (49)



SLIKA 1.11 Limfociti T u plaku.
Prilagođeno prema (49)

(od engl. *transforming growth factor-beta*) i IL-10 (49) (SLIKA 1.11).

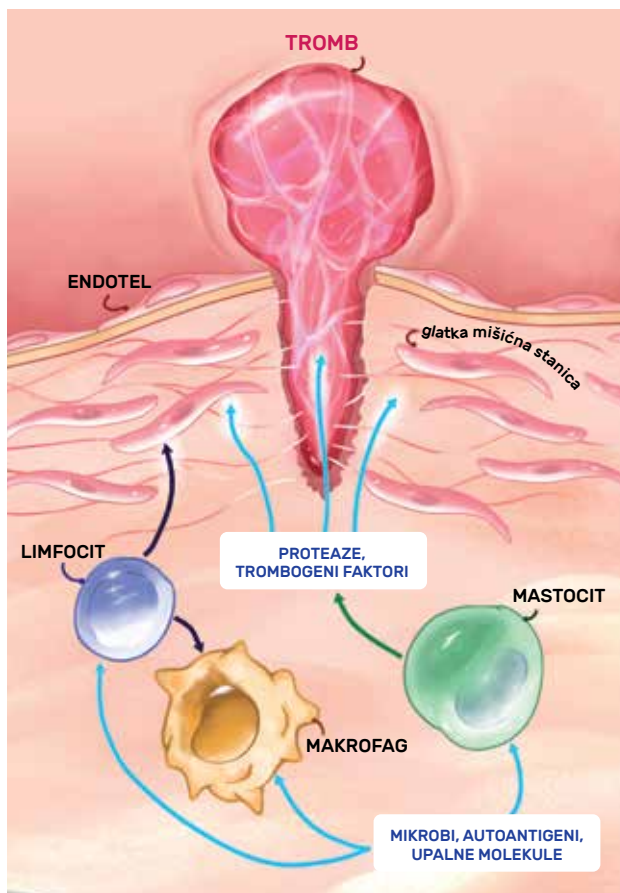
U aterosklerotskim lezijama također su prisutne NK stanice i CD8⁺ T limfociti (55). Te se stanice mogu objedinuti u grupu citotoksičnih limfocita gdje, uz spomenute CD8⁺ T limfocite i NK stanice, pripadaju i NKT stanice. Citotoksični učinci posredovani su s nekoliko mehanizama kao što su proizvodnja i oslobađanje citotoksina perforina i granzima B, indukcija apoptoze TRAIL (engl. *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) i Fas/FasL putom te sekrecija citokina, čime dolazi do stanične smrti makrofaga, glatkih mišićnih stanica te endotelnih stanica (55, 56). Nakon toga dolazi do migracije glatkih mišićnih stanica iz medije arterije u intimu i njihova umnožavanja, a

TGF- β , čije je izlučivanje potaknuto slobodnim radikalima kisika, potiče u umnoženim glatkim mišićnim stanicama sintezu kolagena, elastina i proteoglikana pa prvotno lipidna nakupina sastavljena od „pjenastih stanica” postupno postaje fibrolipidna čiji je rezultat subendotelni fibrozni plak s fibroznom kapom – aterom. Na tom mjestu intima se zadebljava, mijenja se tijekom krvi, postaje turbulentan te dolazi do daljnjeg oštećivanja endotela i povećanja ateroma koji sužava lumen arterije te uzrokuje smanjenu prokrvljenost i opskrbu tkiva kisikom koje ta arterija opskrbljuje krvlju (48). Međutim, glavne kliničke posljedice ateroskleroze ipak uzrokuje pucanje kape ateroma (54). Snaga fibrozne kape i njena otpornost na rupturu ovisi o nizu čimbenika, a ponajviše

o ravnoteži između odlaganja i razgradnje kolagena koji utječe na to hoće li aterom ostati stabilan ili će njegova kapa puknuti, pri čemu dolazi do stvaranja tromba na tom mjestu. Do pucanja kape ateroma uglavito dolazi zbog aktivacije imunološkog sustava i to $CD4^+$ i $CD8^+$ limfocita T koji dodatno aktiviraju makrofage (54). Aktivirani makrofagi luče kovinoproteinaze (kolagenaze, elastaze i druge proteolitičke enzime) koji dovode do razgradnje vezivnog tkiva kape ateroma i izlaska sadržaja ateroma u cirkulaciju (57). Pri pucanju kape ateroma dolazi do prodiranja krvi iz lumena žile u aterom ili do krvarenja iz *vasa vasorum*, a kako su lipidi iz jezgre ateroma i pjenaste stanice iznimno trombogeni, nastaje **tromb** koji

može povećati aterom, a ponekad i začepiti arteriju. Potiče se i vazospazam (4, 54) (SLIKA 1.12).

To sve uzrokuje najvažnije posljedice ateroskleroze: nestabilnu anginu pektoris i akutni infarkt miokarda (53). Nestabilni ateromi jesu oni koji lako pucaju i dovode do kliničkih posljedica te sadržavaju mnogo lipida, brojne upalne stanice i imaju tanku vezivnu kapu koja sadržava malo veziva (48). Za razliku od njih, stabilni ateromi imaju debelu vezivnu kapu, malu lipidnu jezgru i malo upalnih stanica (48). Najveći dio kliničkih događaja nastaje zbog nestabilnog plaka kojemu može puknuti kapa ateroma, a da se na angiografiji on ne čini značajnim. Stvoreni se manji tromb na ateromu može organizirati, tj. pretvoriti u vezivo, ali se time aterosklerotična nakupina svaki put povećava.



SLIKA 1.12 Aktivacija imunskih stanica u koronarnom plaku. Prilagođeno prema (49)

1.2.3. Klinička razrada kardiovaskularnih bolesti kroz kardiovaskularni kontinuum

Bolest koronarnih arterija patološki je proces koji karakterizira nakupljanje aterosklerotskog plaka u epikardijalnim arterijama koji može biti opstruktivan ili neopstruktivan. Taj se proces može modificirati promjenom načina života, medikamentoznom terapijom i invazivnim intervencijama osmišljenima za postizanje stabilizacije ili regresije bolesti. Bolest može imati duga, stabilna razdoblja, ali također može postati nestabilna u bilo kojem trenutku, obično zbog akutnog aterotrombotskog događaja uzrokovnog puknućem ili erozijom aterosklerotskog plaka (58). Bolest je kronična, najčešće progresivna, a time i ozbiljna, čak i u klinički naizgled tihim razdobljima. Dinamična priroda koronarne bolesti srca rezultira raznim kliničkim prikazima, koji se mogu prikladno kategorizirati ovisno o patofiziološkom mehanizmu ili kao **akutni koronarni sindrom (AKS)** ili kao **kronični koronarni sindrom (KKS)** (TABLICA 1.1) (58, 59).

Ishemija uzrokovana aterosklerotskim procesima može biti posljedica ograničenog koronarnog

protoka trajnim suženjem koje stvara stabilno otvrdnuće žile (plak, dominantan mehanizam kod kronične koronarne bolesti) (60) ili može nastati zbog novonastalog smanjenja koronarnog protoka koje nastaje kao posljedica pucanja razmekšale kape otvrdnuća i istjecanja njegova sadržaja u koronarnu cirkulaciju (61), stvaranja tromba i/ili vazokonstrikcije, odnosno dinamične stenoze (dominantni mehanizam kod akutnih ishemijskih sindroma) (59, 62). Budući da je ateroskleroza danas najčešći uzrok ishemijske bolesti srca (IBS), tako se IBS u užem smislu u svakodnevnoj praksi naziva aterosklerotska bolest koronarnih arterija. Također, zbog terminološke jasnoće, valja napomenuti da se često rabi i naziv koronarna bolest za iste dijagnoze na koje se odnosi i IBS u užem smislu (59).

TABLICA 1.1 Klinička razrada ishemijske bolesti (59).

KLINIČKI OBLICI ISHEMIJSKE BOLESTI	
KRONIČNA KORONARNA BOLEST	AKUTNI KORONARNI SINDROM
Asimptomatska koronarna bolest*	Asimptomatska koronarna bolest*
Stabilna angina pektoris	Iznenadna srčana smrt
Ishemijska kardiomiopatija**	Nestabilna angina pektoris***
Vazospastična angina	Akutni infarkt bez ST elevacije (NSTEMI)***
Bolest malih koronarnih arterija	Akutni infarkt sa ST elevacijom (STEMI)
	Akutni plućni edem

*Asimptomatska koronarna bolest prije svega je kronični oblik, ali i akutni koronarni oblik može biti asimptomatski.

**Iako netočno, u praksi se upotrebljava naziv „ishemijska kardiomiopatija”, a označava disfunkciju i/ili ishemijsku remodelaciju lijevog ventrikula.

***Nestabilna angina pektoris i NSTEMI zbog istog patofiziološkog mehanizma predstavljaju akutni koronarni sindrom u užem smislu.

1.2.3.1. Kronični koronarni sindrom

Po smjernicama Europskog kardiološkog društva za KKS postoji šest različitih kliničkih scenarija u bolesnika sa sumnjom na KKS ili s utvrđenim KKS-om.

To su: 1. pacijenti sa sumnjom na koronarnu bolest srca i stabilnim anginoznim simptomima i/ili dispnejom, 2. bolesnici s novonastalim zatajivanjem srca ili disfunkcijom lijeve klijetke i sumnjom na koronarnu bolest srca 3. asimptomatski i simptomatski bolesnici sa stabiliziranim simptomima < 1 godine nakon akutnog koronarnog sindroma ili bolesnici s nedavnom revaskularizacijom, 4. asimptomatski i simptomatski bolesnici > 1 godine nakon početne dijagnoze ili revaskularizacije, 5. bolesnici s anginom i sumnjom na vazospastičnu ili mikrovaskularnu bolest, 6. asimptomatske osobe u kojih se koronarna bolest srca otkriva tijekom probira (58). **Stabilnu anginu pektoris** karakteriziraju predviđivi i reproducibilni bolovi u grudima ili okolnim regijama koje najčešće provociraju tjelesni napor, stresni događaj i svi drugi čimbenici koji mogu povećati potrošnju kisika u miokardu (63). Postoji prolazna ishemijska i lezija kardiomiocita, ali nema nekroze kardiomiocita, tj. porasta selektivnih srčanih biljega u serumu (64). Karakterizira je stabilni aterosklerotski plak koji značajno sužava koronarnu arteriju. Razvija se kada suženje arterije postane veće od 50 %. Pravi simptomi nastupaju pri suženjima iznad 75 %. Kako bi se bol u prsima mogla objektivizirati, Kardiovaskularno društvo Kanade (engl. *Canadian Cardiovascular Society*, CCS) klasificiralo je bol u angini pektoris u četiri stupnja ovisno o razini naprezanja koja dovodi do angine (65, 66) (TABLICA 1.2).

TABLICA 1.2 Klasifikacija boli u angini pektoris prema CCS-u (engl. *Canadian Cardiovascular Society*); (65).

STUPANJ	OPIS
I	Uobičajena tjelesna aktivnost (npr. šetnja, penjanje uz stepenice pod normalnim uvjetima) ne uzrokuje napad angine pektoris
II	Blage tegobe koje ograničavaju uobičajene tjelesne aktivnosti
III	Tegobe koje u znatnoj mjeri smanjuju tjelesna opterećenja
IV	Tegobe se pojavljuju pri bilo kakvoj tjelesnoj aktivnosti, čak i pri mirovanju

Simptomi stabilne angine pektoris traju kratko, ne duže od deset minuta. Simptomi se mogu pojaviti nakon obilnog obroka (postprandijalna angina), izlaganja hladnoći i nakon buđenja. Mogu se javiti i noću (dekubitalna angina), kada dolazi do povećanja venskog priljeva krvi u srce u ležećem položaju te time dolazi do porasta tlaka u oba ventrikula i povećanja potrebe miokarda za kisikom (60). Postoje i posebni entiteti angine pektoris. To su Prinzmetalova angina koju karakterizira vrlo jak vazospazam koronarne arterije s posljedičnim promjenama u elektrokardiogramu u smislu elevacije ST spojnice (67) te sindrom X u kojem se opisuje jasna simptomatologija angine pektoris s potpuno normalnom građom koronarnih arterija, a kao uzrok se navodi bolest malih arteriola, tj. spazam malih koronarnih arterija, nedostatak vazodilatacijskog odgovora na opterećenje ili uz metabolički defekt miokarda (68).

1.2.3.2.

Akutni koronarni sindrom

AKS nastaje zbog akutne stenozе ili opstrukcije koronarne arterije. Posljedice ovise o stupnju opstrukcije i mogu se svrstati u nestabilnu anginu pektoris, infarkt miokarda bez ST elevacije (engl. *non ST-elevation*

myocardial infarction, NSTEMI) i infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. *ST-elevation myocardial infarction*, STEMI), a mogu izazvati i naglu smrt (62, 69). **Nestabilna angina pektoris** (NAP) je angina u mirovanju produženog trajanja (ne duža od 20 minuta), novonastala angina težine najmanje klase III po klasifikaciji CCS-a i angina koja se pogoršava, tj. prethodno dijagnosticirana angina koja se značajno pogoršala po učestalosti, intenzitetu, trajanju te pragu pojavljivanja (pojačala se za jednu klasu ili do najmanje klase III po CCS-u) (70, 71). **Akutni infarkt miokarda** koji je posljedica rupturе ili erozije aterosklerotskog plaka klasificiran je kao tip 1 infarkta miokarda (69). Za postavljanje njegove dijagnoze potreban je porast ili pad vrijednosti srčanih troponina s barem jednom od vrijednosti iznad 99 percentile iznad gornje referentne granice s još jednim od sljedećih kriterija: klinički simptomi akutne ishemiје miokarda, novonastale ishemijske promjene u elektrokardiogramu ili razvoj patoloških Q zubaca, slikovni dokaz novonastaloge gubitka vijabilnog miokarda ili novonastale promjene regionalne kontraktilnosti miokarda koje odgovaraju ishemijskima te dokaz koronarne tromboze angiografijom ili obdukcijom (69). Kako je već navedeno, dijagnoza se postavlja na temelju elektrokardiografskih (EKG) promjena i pozitivnih ili negativnih



SLIKA 1.13 Dijagnostički postupci u akutnom koronarnom sindromu. Prilagođeno prema (70)

biokemijskih markera. Sama podjela akutnog infarkta miokarda temelji se na elektrokardiografskim obilježjima u dvama oblicima: NSTEMI i STEMI (Slika 1.13) (70).

AKS nastaje začepljenjem koronarnih arterija trombom i/ili oslobođenom intravaskularnom masom (trombom) (62). Ateromatozni plak, uslijed upalnih zbivanja u žilnoj stijenci, postupno omekšava, što dovodi do njegova razdora i izlaganja trombogenog sadržaja krvnoj struji koja aktivira trombocite i koagulacijsku kaskadu te nastaje tromb (4). Aktivacija trombocita uključuje strukturnu promjenu u membranskim glikoproteinskim IIb/IIIa receptorima, uključujući križno vezanje, a time i agregaciju trombocita (71, 72). Dugo se smatralo da se takve komplikacije pojavljuju na koronarnim suženjima visokoga stupnja, no koronarna suženja koja su < 50 % te koja ne uzrokuju opstruktivnu koronarnu bolest zahtijevaju dodatnu dijagnostiku radi identifikacije osnovnog uzroka akutnog infarkta miokarda (73, 74). MINOCA (engl. *Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) je radna dijagnoza koja se postavlja po završetku koronarne angiografije u pacijenta s AKS-om (75). Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva dijagnostički kriteriji za infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija obuhvaćaju: univerzalne kriterije za dijagnozu akutnog infarkta miokarda (69), odsutnost opstrukcije koronarnih arterija na angiografiji, što se definira kao odsutnost stenoze $\geq 50\%$ u bilo kojoj mogućoj infarktnoj arteriji i odsutnost jasnog kliničkog uzroka za akutnu prezentaciju akutnog infarkta miokarda (74). Tijekom kateterizacije srca može se učiniti intravaskularni ultrazvuk, IVUS (engl. *Intravascular ultrasound*) ili optička koherencijska tomografija (engl. *Optical coherence tomography*, OCT) da bi se identificirale ruptura ili erozija plaka, koronarna disekcija ili tromboza koje možda nisu uočene tijekom angiografije. Kliničke posljedice AKS-a ovise o obujmu infarctiranog srčanog područja (71). Ehokardiografija pruža korisne informacije o funkciji miokarda kao i magnetna rezonancija srca te se upotrebljavaju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Učinak same ishemije miokarda, ne nekroze, ima poremećaj kontraktilnosti,

što stvara hipokinetičke ili akinetičke segmente. Ti se segmenti mogu širiti, izbočiti za vrijeme sistole, što se naziva paradoksalnim gibanjem. Može doći i do **srčanog zatajivanja** koje se pojavljuje u dvije trećine bolesnika zaprimljenih u bolnicu zbog infarkta miokarda (76). Zatajivanje srca kao crpke postaje klinički vidljivo ako zbog infarkta miokarda, odnosno nekroze, 20 – 25 % srčane mase lijeve klijetke postane izvan funkcije. Kod nekroze miokarda od 40 % dolazi do kliničke slike kardiogenog šoka (77). Do oštećenja dijastoličke funkcije srca dolazi već kod ispada < 10 % srčane mase, što je uzrokovano manjim elasticitetom ishemijskog, a potom i nekrotičnog područja miokarda. U neishemijskom dijelu miokarda dolazi do hiperkinetičkih kontrakcija, a zbog napetosti stijenke pojavljuje se subendokardijalna ishemija uz širenje zone infarkta (78). Poremećaji sistoličke i dijastoličke funkcije mogu biti reverzibilni i dijelom ovise o ponovljenom uspostavljanju prohodnosti koronarne arterije. Ako je okluzija produljena tijekom 12 sati i više unatoč naknadnoj uspješnoj reperfuziji, ne dolazi do potpunog funkcionalnog oporavka miokarda te se tada govori o pojmu omamljenog miokarda (78, 79). Nakon AIM-a može doći i do preinačavanja stijenke lijevog ventrikula koje se očituje kao promjena veličine ventrikula, njegova oblika i debljine stijenke (80). Mijenja se građa stijenke uz promjenu miocita i intersticija. Tako je moguće da se u 24 sata nakon akutnog događaja zahvaćena stijenka stanji i dilatira (80). Opsežna ishemija srčanog mišića može dovesti do električne nestabilnosti uslijed nedostatka energije za rad ionskih crpki s posljedičnim ventrikularnim aritmijama koje mogu dovesti do fibrilacije ventrikula uz **iznenadnu srčanu smrt** (78, 81).

Pacijenti s akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom najčešće imaju potpunu okluziju zahvaćene koronarne arterije. Poštujući jasno definirane zadane vremenske okvire za primjenu reperfuzijske terapije, pacijenti s infarktomiokarda sa ST elevacijom trebaju biti podvrgnuti **primarnoj perkutanoj koronarnoj intervenciji**, pPCI-ju (engl. *percutaneous coronary intervention*) (82). Postavljanje stenta u koronarnu arteriju koja je odgovorna za infarkt miokarda strategija je izbora u ovom slučaju (82). **Fibrinolitička**

terapija (streptokinaza, reteplaza, alteplaza i tenekteplaza) važna je reperfuzijska strategija u rastvaranju okluzivnog tromba u infarktnoj arteriji u bolesnika sa STEMI-jem samo u situacijama kada nije moguće napraviti primarni PCI u jasno definiranim vremenskim okvirima ako ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Efikasnost trombolitičke terapije ovisi o starosti tromba tako da razdoblje od početka simptoma do primjene lijeka bitno utječe na uspješnost reperfuzije. Učinak na preživljenje najveći je ako se s terapijom započne čim ranije i u roku od sat ili dva od početka simptoma (82).

Pacijenti s infarktom miokarda bez ST elevacije mogu imati cijeli spektar kliničkih prezentacija, ali na razini miokarda razvijaju detektabilnu nekrozu kardiomiocita (83). Prema trenutačno važećim smjernicama Europskog kardiološkog društva klinički pristup i liječenje ovise o procjeni ishemijskog rizika i rizika krvarenja uz brojne ostale faktore poput inicijalne kliničke prezentacije, prisutnosti visokorizičnih karakteristika, potom prisutnosti i vrsti komorbiditeta, osjetljivosti bolesnika, procjeni životnog vijeka, kognitivnom statusu (83). Tako postoji cijeli spektar bolesnika, od onih kojima je potrebna neodgodiva reperfuzijska terapija, poput onih s infarktom miokarda sa ST elevacijom, do pacijenata kojima se invazivna kardiološka obrada može učiniti s odgodom ili im nije potrebna (83). U određenoj skupini bolesnika potrebno je učiniti **kiruršku revaskularizaciju miokarda**, CAGB (engl. *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*), te nisu pogodni za rješenja koja im pruža invazivna kardiologija (83). U svjetlu novih smjernica tim se bolesnicima pruža usmjereniji pristup i u procjeni rizika i u dostupnosti i indiciranosti invazivnih strategija dijagnostike i liječenja (83).

Smjernice Europskog kardiološkog društva utemeljene su na rezultatima velikih studija, randomiziranih, dvostruko slijepih uzoraka na velikom uzorku i savjetuju ujednačenu medikamentnu terapiju za bolesnike s infarktom miokarda. Najvažnije skupine lijekova u liječenju AIM-a jesu antiishemijski lijekovi, antikoagulansi, antitrombocitna (antiagregacijska) sredstva, statini kao i inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (82, 83).

Antiishemijski lijekovi smanjuju potrošnju kisika u miokardu (snižavajući puls, krvni tlak ili kontraktilnost lijevog ventrikula) ili izazivaju vazodilataciju. Tu spadaju beta-blokatori (blokatori beta-adrenergičkih receptora) koji se primjenjuju ako ne postoje kontraindikacije, posebice u pacijenata s hipertenzijom i tahikardijom (82, 83). Oni produžuju život u bolesnika nakon preboljelog infarkta miokarda i imaju povoljan učinak na ishod u bolesnika sa zatajivanjem srca, stoga su trenutačno jedna od temeljnih skupina lijekova u terapiji zatajivanja srca (84). Imaju svojstvo antiaritmika i služe za kontrolu frekvencije klijetki u bolesnika s kroničnom fibrilacijom atrijske. Upotrebljavaju se u liječenju arterijske hipertenzije s obzirom na određena pridružena klinička stanja. **Beta-blokatori** preporučuju se svim bolesnicima sa sniženom funkcijom lijeve klijetke. Velika retrospektivna analiza više od 200 000 bolesnika liječenih zbog akutnog infarkta miokarda u SAD-u pokazala je 40 %-tno smanjenje smrtnosti u bolesnika liječenih blokatorima beta-adrenergičkih receptora (85). Intravenski ili peroralni **nitriti** učinkoviti su u ublažavanju simptoma angine. Ovi antiishemijski lijekovi imaju ulogu u inicijalnom zbrinjavanju bolesnika s AKS-om, kroničnom anginom i u sekundarnoj prevenciji novih ishemijskih događaja. Više je mehanizama kojima nitriti smanjuju angioznu bol. Jedan je da dilatiraju koronarne arterije i arteriole i poboljšavaju kolateralni krvotok srca, što dovodi do preusmjeravanja normalno perfundiranih područja prema ishemijskim, osobito u subendokard. Također dilatiraju sistemski venski sustav, smanjujući predopterećenje (engl. *preload*), a time i volumen klijetki dok se dilatacija sistemskog arterijskog stabla događa u nešto manjoj mjeri nego venskoga stabla, što dovodi do smanjenja naknadnog opterećenja (engl. *afterload*) i napetosti stijenke miokarda (bolja perfuzija subendokarda), rasterećuje se rad srca i potrošnja kisika te se mijenja restriktivni obrazac punjenja klijetki (86). U bolesnika s ishemijskom bolesti srca kojima je oštećen endotel koronarnih žila primjena nitrata inducira stvaranje NO (87). **Blokatori kalcijevih kanala** korisni su u bolesnika s kontraindikacijom za blokatore

beta-adrenergičkih receptora te za skupinu bolesnika s vazospastičnom anginom (82). Ostali antiishe-mijski lijekovi – **nikorandil**, ATP ovisan aktivator kalijevih kanala (88), **ranolazin**, koji blokira ka-snu struju natrija (89), i **trimetazidin**, koji mijenja metabolizam srca prelaskom s oksidacije masnih kiselina na metabolizam glukoze inhibicijom mi-tohondrijskih enzima – nisu pokazali bolje ishode u liječenju AKS-a, ali svakako imaju svoje mjesto u liječenju kroničnog koronarnog sindroma (58). **Iva-bradin**, koji blokira If u SA čvoru i usporava srčani ritam bez utjecaja na kontraktilnost i krvni tlak, re-zultira smanjenom potrebom miokarda za kisikom i boljom perfuzijom te nije pokazao loše ishode u bolesnika s AKS-om (90) i ima svoje mjesto u tera-piji kroničnog srčanog zatajivanja.

Antikoagulacijski lijekovi preporučuju se svim bo-lesnicima kao dodatak antiagregacijskoj terapiji u AKS-u koji su liječeni bilo fibrinolitičkom terapijom bilo PCI-jem ili konzervativnim pristupom. Njihovu primjenu treba odabrati u skladu s rizikom od ishe-mije i krvarenja. Djeluju tako što inhibiraju trombin ili pak faktore koji sudjeluju u stvaranju trombina u kaskadi koagulacije. Od antikoagulacijskih lijekova postoje parenteralni indirektni inhibitori trombina: nefrakcionirani heparin (engl. *Unfractionated Heparin*, UHF) i heparin niske molekularne mase (engl. *Low Molecular Weight Heparin*, LMWH), potom pa-renteralni indirektni inhibitor faktora Xa: fonda-parinuks te parenteralni izravni inhibitor trombina DTI (engl. *Direct Trombin Inhibitors*): bivalirudin. Od peroralnih antikoagulanata tu je antagonist vita-mina K (engl. *Vitamin K Antagonist*, VKA) varfarin, a izravni inhibitor trombina jest dabigatran te tri predstavnika izravnih inhibitora FXa: rivoroksaban, apiksaban i endoksaban. Oralna antikoagulantna terapija u bolesnika s dvojnomo antitrombocitnom terapijom preporučuje se ako postoji paroksizmalna ili permanentna fibrilacija atrijska (CHADS2 skor ≥ 2), tromboza u lijevoj klijetki, kod prethodne embolije pluća i/ili tromboze dubokih vena, u bolesnika s umjetnim srčanim zaliscima te nakon AKS-a (91). Potreban je oprez u bolesnika s dvojnomo antitrombocitnom

terapijom i indikacijama za produženu oralnu anti-koagulantnu terapiju (82, 83, 92).

Antiagregacijski lijekovi nužni su za akutne događa-je i za daljnje održavanje terapije. Terapija se sastoji od triju povezanih komplementarnih strategija: in-hibicije ciklooksigenaze 1 (acetilsalicilna kiselina), inhibicije agregacije trombocita (ticagrelor, prasugrel, klopido-grel) te inhibicije glikoproteina IIb/IIIa (tiro-fibam, eptifibam, abciximab) (82, 83).

Statini se preporučuju za sve NSTEMI i STEMI bo-lesnike (ako nema kontraindikacija), bez obzira na razine kolesterola (93). S primjenom se započinje rano, prvog dana nakon prijema, a u cilju postiza-nja vrijednosti LDL kolesterola $< 1,4$ mmol/L (40). Na temelju velikih kliničkih studija, kao što su 4S, LIPID i HPS, dokazano je da statini tijekom pet go-dina smanjuju kardiovaskularnu smrtnost za 40 %, ukupnu smrtnost za 30 %, a u bolesnika s visokim rizikom, onima s komorbiditetima, smanjuju nepo-voljan ishod za 50 % (94, 95, 96).

ACE inhibitori (inhibitori angiotenzin konvertaze) indicirani su u bolesnika sa STEMI-jem koji imaju disfunkciju lijeve klijetke, hipertenziju ili šećernu bolest kao i u bolesnika s NSTEMI-jem i NAP-om s dijabetesom, srčanim zatajivanjem, EF < 40 % i hipertenzijom. Ako nema kontraindikacija, terapiju treba započeti u roku od 24 sata ili pri postizanju hemodinamske stabilnosti. Preporučuju se i svim ostalim bolesnicima kako bi se spriječila ponovna is-hemija. (82, 83). Provedene su velike studije (TRACE, HOPE, EUROPA) (97, 98, 99) koje su dokazale znat-no smanjenje ukupne kardiovaskularne smrtnosti nakon preboljelog infarkta miokarda te smanjenje ponovne pojave infarkta miokarda. One upućuju na opravdanost terapijske primjene ne samo u akutnoj fazi nego i tijekom narednih godina liječenja.

Blokatori za receptore angiotenzina II (ARB) prepo-ručuju se bolesnicima koji ne podnose ACE inhibi-tore i/ili imaju zatajivanje srca ili infarkt miokarda s EF < 40 %. U studijama CHARM i VALIANT (100,

101) dokazana je jednaka učinkovitost ARB-a kao i ACE inhibitora.

Antagonisti aldosteronskih receptora preporučuju se u onih bolesnika koji imaju disfunkciju lijeve klijetke sa simptomima srčanog zatajivanja (EF < 40 %) u cilju redukcije ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (83). U preporukama za srčano zatajivanje Europskog kardiološkog društva **sakubitril/valsartan** se propisuje kao zamjena za ACE inhibitore ili ARB u bolesnika sa srčanim zatajivanjem s reduciranom ejectionskom frakcijom lijevog ventrikula (HFrEF) koji ostaju simptomatični unatoč optimalnoj farmakološkoj terapiji. Uvršten je i u ESC-ove smjernice na temelju rezultata studije PARADIGM-HF koji su pokazali da je sakubitril/valsartan bolji od ACE inhibitora (enalaprila) u smanjenju rizika od smrti i hospitalizacija zbog zatajivanja srca (84, 102).

Inhibitori suprijenosnika natrijaglucoze 2 (SGLT2), prvotno korišteni kao hipoglikemici (dapagliflozin, empagliflozin), smanjuju reapsorpciju glucoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnom bubrežnom tubulu, istodobno smanjujući i reapsorpciju natrija, što dovodi do izlučivanja glucoze kroz mokraću i osmotske diureze. Povećavaju isporuku natrija u distalni tubul, za što se smatra da povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni tlak. U kombinaciji s osmotskom diurezom to dovodi do smanjenja volumnog preopterećenja, sniženja krvnog tlaka te smanjenja predopterećenja

i naknadnog opterećenja, što bi moglo povoljno utjecati na srčano remodeliranje. Drugi učinci uključuju porast vrijednosti hematokrita i smanjenje tjelesne težine. Povoljni srčani učinci dapagliflozina nisu isključivo ovisni o učinku na snižavanje razine glucoze u krvi te nisu ograničeni na bolesnike sa šećernom bolešću, što je dokazano u ispitivanju DAPA-HF (103). Empagliflozin i dapagliflozin dobili su indicaciju u liječenju srčanog zatajivanja (104, 105).

Sekundarna prevencija kardiovaskularnih bolesti iznimno je važna i dokazani je dio dugotrajnog liječenja u takvih bolesnika (106). Započinje još u bolničkim uvjetima i podrazumijeva optimalnu medikamentoznu terapiju koja je opisana u ovom poglavlju. Treba nastaviti s upotrebom lijekova koji su propisani u bolnici. Acetilsalicilnu kiselinu i beta-blokator treba uzimati doživotno, potom ACE inhibitor, posebice uz pridruženu šećernu bolest, srčano zatajivanje i hipertenziju. Ako bolesnik ne tolerira ACE inhibitore, treba dati jedan lijek iz grupe sartana. Statin treba primjenjivati dugotrajno za rigoroznu kontrolu lipida (106).

Za sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti važni su modifikacija i liječenje promjenjivih čimbenika rizika kao što su arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija i šećerna bolest te trajne promjene stila života kao što su promjena prehranbenih navika, prestanak pušenja, provođenje dozirane aerobne tjelesne aktivnosti, pozitivno upravljanje stresom itd., o čemu će više riječi biti u sljedećim poglavljima.

LITERATURA

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(1):1244-63.
2. Savić T, Janković D. Poremećaj metabolizma lipida i ateroskleroza. *Lipidologija u svakoj ambulanti* 2004;1:7-14.
3. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E i sur. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
4. Zuidema MY, Zhang C. Ischemia/reperfusion injury: The role of immune cells. *World J Cardiol* 2010;2(10):325-32.
5. Storch AS, Mattos JD, Alves R i sur. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. *Int. J. Cardiovasc. Sci* 2017;30(3):262-273.
6. Kazmi RS, Boyce S, Lwaleed BA. Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:549-55.

7. Drenckhahn D, Ness W. The endothelial contractile cytoskeleton. U: Born VRG, Schwartz CJ. *Vascular endothelium: physiology, pathology and therapeutic opportunities*. Stuttgart: Schattauer 1997;1-26.
8. Ruzic A, Miletic B, Nola AI i sur. Endotelna disfunkcija u "enigmatskoj slagalici" kardiovaskularnih bolesti. *Med Glas* 2009;6(1):2-15.
9. Goncharov NV, Nadeev AD, Jenkins RO, Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:9759735.
10. Čavka A, Tadžić R, Grizelji I i sur. Endotelna funkcija – funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. *Med Vjesn* 2012;44(1-4):135-146.
11. Di Corleto PE. Vascular endothelium. In: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease vol. 1*, Eds. Fuster, Ross, Topor. Lippincott-Raven Publishers 1996;387.
12. Fruchart JC. *Handbook of Dyslipidemia and Atherosclerosis Paperback* 2003.
13. Davies PF, Spaan JA, Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann Biomed Eng* 2005;33:1714-8.
14. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990;59:237-52.
15. Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M i sur. Role of PECAM-1 in the shear-stress-induced activation of akt and the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in endothelial cells. *J Cell Sci*. 2005;118:4103-11.
16. Carroll D, Kitas GD. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:302-312.
17. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
18. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9.
19. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition of endothelium-derived nitric-oxide. *J Clin Invest* 1990;85:587-90.
20. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.
21. Mitchell JA, Nucci G, Warner TD, Vane JR. Different patterns of release of endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin. *Br J Pharmacol*. 1992;105:485-9.
22. Duvall WL. Endothelial dysfunction and antioxidants. *Mt Sinai J Med*. 2005;72:71-80.
23. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40-48.
24. Višević R, Mihalj M, Novak S. Temeljni mehanizmi i manifestacije endotelne disfunkcije u autoimunim bolestima. *Med Vjesn* 2012;44(1-4):125-134.
25. Bakić M. Uloga endotela u inflamaciji. *Acta medica Medianae*. 2006;45:32-6.
26. Bishop E, Theophilus EH, Fearon IM. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smoke exposed endothelial cells and cigarette smokers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:75.
27. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. i sur. Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1508-12.
28. Mudau M, Genis A, Lochner A i sur. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23:222-31.
29. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:27-32.
30. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimón JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16:401.
31. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M i sur. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2379-93.
32. Reiner Ž. Poremećaji metabolizma lipida. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada ljevak 2008;1286-1293.
33. Lima LM, Carvalho MG, Sousa MO. Apo B/apo AI ratio and cardiovascular risk prediction. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88:187-190.
34. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Krishna SV, Modi KD. Hypertriglyceridemia – induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:141-3.
35. Brewer H, Gregg R, Hoeg JM i sur. Apolipoproteins in human plasma: An overview. *Clin Chem* 1988;34:4-8.
36. Barter PJ, Puranik R, Rye KA. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease. *Curr. Cardiol. Re*. 2007;9:493-498.
37. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK i sur. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1131:1143.

38. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2021 Jan 19. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A i sur, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 26247089.
39. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F i sur. Function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res.* 2016;57(8):1339-59.
40. Mach F, Baigent C, Catapano AL i sur. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS. *European Heart Journal* 2020;41(1):111-188.
41. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;32(11):1345-1361.
42. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA i sur. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 2000;102:1886-1892.
43. Forti N, Diament J. High-density lipoproteins: metabolic, clinical, epidemiological and therapeutic intervention aspects. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:671-679.
44. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Withzim JL. Oxidised low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(5):437-45.
45. Menotti A, Lanti M, Zanchetti A. The role of HDL cholesterol in metabolic syndrome predicting cardiovascular events. *The Gubbio population study. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease* 2011;315-322.
46. Genest J, Libby P. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. U: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2008;1071-92.
47. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 2007;32:568-72.
48. Reiner Ž. Ateroskleroza. *Biochemia Medica* 2006;16:19-20.
49. K. Hansson. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
50. Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol* 2009;27:165-97.
51. Zhang X, Niessner A, Nakajima T i sur. Interleukin 12 induces T-cell recruitment into the atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2006;98:524-31.
52. Allavena P, Giordina G, Bianchi G i sur. IL-15 is chemotactic for natural killer cells and stimulates their adhesion to vascular endothelium. *J Leukoc Biol* 1997;61:729-35.
53. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research* 2008;79:360-376.
54. Ylä-Herttua S, Bentzon JF, Daemen M i sur. Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position Paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology. *Thromb Haemost.* 2011;106(1):1-19.
55. Kyaw T, Peter K, Li Y, Tipping P i sur. Cytotoxic lymphocytes and atherosclerosis: significance, mechanisms and therapeutic challenges. *Br J Pharmacol* 2017;174:3956-3972.
56. Laskarin G, Persic V, Ruzic A. i sur. Perforin-Mediated Cytotoxicity in non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Scandinavian Journal of Immunology* 2011;74:195-204.
57. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res* 2006;69:614-624.
58. Knuuti J, Wijns W, Saraste A i sur. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 2020;41(3)14:407-477.
59. Štambuk K. Ishemijska bolest srca. U: Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak 2008. 573-577.
60. Bergovec M, Čustović F. Stabilna angina pectoris U: Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž i sur. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak 2008. 577-582.
61. Sosnovik DE. Molecular Imaging of Myocardial Injury: A Magnetofluorescent Approach. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2009. 2:33-39.
62. Mihatov Š. Akutni koronarni sindrom. U: Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž i sur. *Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak 2008. 582-598.
63. Morrow D, Lemos JA. Stable Ischemic Heart Disease. Braunwald's Heart Disease: Mann DL, Zipes DP, Libby P i Bonow R. *A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11. izdanje, Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2018; 61:1209-1258.
64. Antman EM. Ischemic heart disease. U: Harrison, Principles of Internal medicine, Seventeenth Edition, The McGraw-Hill Companies 2008. 1514-1527.
65. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976-54:5223.

66. Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):924-932.
67. Begrovec M, Katić T. Angina Pectoris. U: *Merc Manual of Diagnosis and Therapy. Placebo* 2010. 627-635.
68. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: Cardiac syndrome X. *Heart.* 2004;90:457-463.
69. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS i sur. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40:237-269.
70. Giugliano RP, Braunwald E. Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes Braunwald's Heart Disease: Mann DL, Zipes DP, Libby P i Bonow R. *A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11. izdanje, Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2018. str. 1181.
71. Begrovec M, Katić T. Akutni koronarni sindrom. U: *Merc Manual of Diagnosis and Therapy. Placebo* 2010;635-652.
72. Shah HD, Goyal RK. Glycoprotein IIb/IIIa and its inhibition. *Indian J Pharmacol* 2004;36:133-139.
73. Stone GW, Maehara A, Lansky AL i sur. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis *N Engl J Med* 2011;364:226-235.
74. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR I sur. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2016;38:143-53.
75. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). *Circ J.* 2016;80(1):11-6.
76. Dargie H. Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues. *Heart* 2005;91:3-6.
77. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;107:2998-3002.
78. Nikolić Heitzler V. Infarkt miokarda sa ST elevacijom. U: *Vrhovec B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina.* Zagreb: Naklada Ljevak 2008. 587-599.
79. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008;117:103-114.
80. Martin G, Sutton J, Sharpe N. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction: Pathophysiology and Therapy. *Circulation* 2000;101:2981-2988.
81. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ i sur. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151:806-812.
82. Ibanez B, James S, Agewall S i sur. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39:119-177.
83. Collet JP, Thiele H, Barbato E i sur. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, ehaa575, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
84. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD i sur. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*, 2016;(37):2129-2200.
85. Gotlib SS, McCarter RJ, Vogel RA i sur. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:1795-1797.
86. Garadah T, Ghaisas NK, Mehana N i sur. Impact of intravenous nitroglycerin on pulsed Doppler indexes of left ventricular filling in acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998;136(5):812-7.
87. Rogers KC, Denus S, Finks SW i sur. Acute coronary syndromes. U: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10 izdanje, New York: McGraw-Hill Companies; 2017.
88. Iwakura K, Ito H, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, i sur. Nicorandil Treatment in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ J.* 2009;73(5):925-31.
89. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska E i sur. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-st-elevation acute coronary syndromes: The merlin-timi 36 randomized trial. *JAMA.* 2007;297(16):1775-83.
90. Steg GP, Lopez E, Schiele F et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: arandomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart Acute Cardiovasc Care* 2013;2(3):270-9.
91. Borst O, Münzer P, Alnaggar N i sur. Inhibitory mechanisms of very low-dose rivaroxaban in non-ST-elevation myocardial infarction. *Blood Adv.* 2018 Mar 27;2(6):715-730.
92. Caterina R, Husted S, Wallentin L i sur. Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;109:569-79.