

Apstiprināts ar Veselības ekonomikas centra
2011.gada 15.septembra rīkojumu Nr.117

**Akūta koronāra sindroma (AKS)
diagnostikas,
loģistikas un ārstēšanas vadlīnijas**

KV 9-2011

Ievads	5
AKS epidemioloģija.....	11
AKS patofizioloģija	12
AKS diagnostika	16
Klīniskā aina	16
Elektrokardiogramma	17
Miokarda bojājuma (nekrozes) bioķīmiskie marķieri (MBBM).....	19
AKS klasifikācija	23
Diagnozes, diagnožu noformēšana	28
AKS diagnostikas, ārstēšanas loģistika.....	30
Ārstēšanas taktika AKS ar ST elevācijām	33
Ārstēšana pirmshospitālajā etapā	33
Ārstēšana stacionārā ar invazīvās ārstēšanas iespējām	36
Ārstēšana stacionārā bez invazīvās ārstēšanas iespējām.....	37
Reperfūzijas terapija	38
Invazīvā ārstēšana pacientiem ar ST elevācijām	41
Ārstēšanas taktika AKS bez ST elevācijām.....	43
Ārstēšana pirmshospitālajā etapā	43
Ārstēšana stacionārā ar invazīvās ārstēšanas iespējām	43
Ārstēšana stacionārā bez invazīvās ārstēšanas iespējām.....	43
Invazīvā ārstēšana pacientiem bez ST elevācijām	44
Farmakoterapijas un invazīvās terapijas raksturojums	48
Antiagreganti – raksturojums, lietošana	48
Aspirīns	48
P2Y12 receptoru antagonisti.....	49
Glikoproteīnu IIb/IIIa receptoru inhibitori.....	53
Fibrinolītiķi – raksturojums, lietošana	59
Antikoagulanti – raksturojums, lietošana	61
Nefrakcionētais heparīns.....	61
Mazas molekulas heparīni (MMH)	61
Tiešie trombīna inhibitori	62
Selektīvs Xa faktora inhibitors (Fondaparinux).....	63
Invazīvās terapijas raksturojums, stentu veidi	65
Biežākās AKS komplikācijas, to ārstēšana	66
Akūta sirds mazspēja un šoks	66
Mehāniskas komplikācijas: sirds plīsums un mitrālā regurgitācija	70
Sirds ritma un vadīšanas traucējumi	70
Rehabilitācija, sekundārā profilakse	74
Rehabilitācija un dzīvesveida faktoru korekcija	74
Farmakoterapija sekundārajā profilaksē	75

Lietotie saīsinājumi

ABLH	- augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns
ADP	- adenoziņa difosfāts
AF	- ātriju fibrillācija
AKE-I	- angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori
AKS ASTE*	- akūts koronārs sindroms ar ST segmenta elevāciju
AKS BSTE*	- akūts koronārs sindroms bez ST segmenta elevācijas
APSAC	- neizolēts plazminogēna – streptokināzes aktivēts komplekts
APTL	- aktivēta parciālā tromboplastīna laiks
AKS	- akūts koronārais sindroms
AV	- atrioventrikulāra
BAB	- betaadrenoblokatori
BMS	- parasta metāla stents (angļu val., <i>bare metal stent</i>)
CK	- kreatīnkināze
CK-MB	- kreatīnkināzes MB frakcija
CRP	- C – reaktīvais proteīns
DES	- zālēm pārklāts stents (angļu val., <i>drug eluting stent</i>)
Eho-KG	- ehokardiogrāfija
EKG	- elektrokardiogramma
EKS	- elektrokardiostimulācija
EKV	- elektrokardioversija
GP IIb/IIIa RI	- glikoproteīnu IIb/IIIa receptoru inhibitori
FK	- funkcionālā klase
FFR	- frakcionālās plūsmas rezerves
IABP	- intraaortālā balona kontrapulsācija
ICD	- implantējamais kardioverters-defibrilators
ITP	- intensīvās terapijas palāta
IVUS	- intravaskulārā ultrasonoskopija
KAŠ	- koronāro artēriju šuntēšana
KF	- kambaru fibrilācija
KK	- kreisais kambaris
KSS	- koronārā sirds slimība
KT	- kambaru tahikardija
ĶMI	- ķermeņa masas indekss
MI	- miokarda infarkts
MMH	- mazas molekulmasas heparīni
MBBM	- miokarda bojājuma bioķīmiskie marķieri
MVP	- mākslīgā plaušu ventilācija
Ne-Q-MI	- miokarda infarkts bez Q zoba
NH	- nefrakcionētais heparīns
NPL	- nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
NS	- nestabila stenokardija
NSTEMI	- MI bez ST segmenta elevācijas
PCI	- perkutāna koronāra intervence
PMK	- primārais medicīniskais kontakts
POBA	- perkutāna koronāra intervence tikai ar balonu (bez stenta)
PPCI	- perkutānā koronārā intervence
PVO	- Pasaules Veselības organizācija
STEMI	- MI ar ST segmenta elevāciju

SVT	- supraventrikulāra tahikardija
TG	- triglicerīdi
Q-MI	- miokarda infarkts ar Q zobu
ZBLH	- zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

* - Sākotnējā klīniskā diagnoze, kas noteikta pēc klīniskās ainās un EKG, un pirms atkārtotu miokarda nekrozes marķieru noteikšanas asinīs.

Ievads

Katru gadu visā pasaulē miljoniem pacientu nonāk slimnīcu uzņemšanas nodaļās ar sāpēm krūtīs. Apmēram pusei no tiem tiek diagnosticēts akūts koronārais sindroms (AKS).

AKS ir ļoti nopietna sabiedrības veselības problēma, kas saistīta ar lielu hospitalizācijas biežumu un mirstību. No visiem pacientiem ar AKS apmēram puse mirst, nesasniedzot slimnīcu. No pacientiem, kuri sasniedz slimnīcu, vēl 25% mirst pirmā gada laikā. Pacientiem ar nestabilu stenokardiju (NS) nāves vai miokarda infarkta (MI) biežums viena mēneša laikā ir 8–16% [1].

Latvijas Kardiologu biedrība par savu stratēģisko mērķi ir izvirzījusi kardiovaskulārās mirstības un saslimstības mazināšanu Latvijā, tai skaitā no AKS. Šī mērķa sasniegšanai būtiska ir vienota, uz pierādījumiem balstīta pieeja AKS pacientu diagnostikā, loģistikā un ārstēšanā, kas ievērojami uzlabo slimības iznākumu un palīdz efektīvāk izmantot ierobežotos veselības aprūpes līdzekļus. Latvijas Kardiologu biedrības izstrādātās AKS vadlīnijas ir radītas ar mērķi veiksmīgāk ieviest praksē vienotu AKS pacientu aprūpes un profilakses pieeju Latvijā.

Vadlīniju projekta izstrādes procesa apraksts

Vadlīniju projekts „Akūta koronārā sindroma vadlīnijas” ir vadlīniju izstrādes darba grupas oriģināls darbs, kas izstrādāts, tulkojot un apkopojot pieejamo profesionālo literatūru un papildinot to ar darba grupas speciālistu praktisko pieredzi, kas radusies ilgākā laika periodā, ikdienā strādājot ar akūta koronārā sindroma pacientiem hospitālajā un pēchospitālajā etapā.

Vadlīniju izstrādes darba grupa

Darba grupas vadītājs - Andrejs Ērglis, Latvijas Kardiologu biedrības prezidents, Eiropas Kardiologu biedrības īstenais loceklis (FESC), Amerikas Kardioloģijas koledžas īstenais loceklis (FACC), ārsts kardiologs, ārsts radiologs diagnostis, medicīnas doktors, LZA korespondētājloceklis, profesors.

Darba grupas locekļi

Andrejs Kalvelis, Latvijas Kardiologu biedrības viceprezidents, Aterotrombozes biedrības priekšsēdētājs, Eiropas Kardiologu biedrības īstenais loceklis (FESC), ārsts kardiologs, internists, habilitētais medicīnas doktors, profesors.

Gustavs Latkovskis, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, Eiropas Kardiologu biedrības īstenais loceklis (FESC), ārsts kardiologs, asociētais profesors.

Iļja Zakke, Latvijas Kardiologu biedrības valdes loceklis, Eiropas Kardiologu biedrības īstenais loceklis (FESC), ārsts kardiologs.

Sanda Jēgere, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, ārsts kardiologs.

Aija Mača, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, Latvijas Anesteziologu-Reanimatologu asociācijas biedrs, ārsts kardiologs, ārsts anesteziologs- reanimatologs.

Inga Narbute, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, ārsts kardiologs.

Kārlis Trušinskis, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, āsts kardiologs.

Svetlana Ratobiļska, Latvijas Kardiologu biedrības biedrs, Latvijas Anesteziologu-Reanimatologu asociācijas biedrs, ārsts kardiologs, ārsts anesteziologs- reanimatologs.

Vadlīniju mērķis

Vadlīniju mērķis ir uzlabot akūta koronārā sindroma profilaksi, diagnostiku, ārstēšanu un atkārtotu notikumu novēršanu, tādejādi samazinot kopējo kardiovaskulāro mirstību un saslimstību Latvijā.

Lai realizētu šo mērķi, AKS pacientiem ir jānodrošina iespēja saņemt vienotiem kvalitātes standartiem atbilstošu veselības aprūpi visos Latvijas reģionos. Tas savukārt balstās uz visu AKS diagnostikas un ārstēšanas procesā iesaistīto veselības aprūpes speciālistu izglītošanu, lai nodrošinātu vienādu izpratni par rīcību, izvēles iespējām, ieteicamo taktiku šīs saslimšanas novēršanai.

Šīm vadlīnijām nav juridiska spēka, to saturs ir informatīvs un ieteicošs, atstājot izvēli un atbildību katra iesaistītā veselības aprūpes speciālista pārziņā.

Vadlīniju uzdevumi

1. Sniegt izglītojošu/informatīvu materiālu par akūta koronārā sindroma patofizioloģiju, klasifikāciju, nomenklatūru, diagnostiku, loģistikas un ārstēšanas taktiku.
2. Informēt par jaunākajām atziņām, pētījumiem, pierādījumiem attiecībā uz AKS diagnostikas, ārstēšanas un profilakses iespējām, atspoguļojot to pieejamību Latvijā.
3. Veicināt akūta koronārā sindroma sekundārās profilakses pasākumu ieviešanu, respektējot saslimstības riska faktorus.
4. Informēt par biežākajām iespējamām AKS komplikācijām, to izvērtēšanu un ārstēšanu.

Paredzamie vadlīniju lietotāji

Visi AKS diagnostikā un ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti, gan primārajā, gan sekundārajā, gan terciārajā līmenī.

Kā informatīvu materiālu šīs vadlīnijas var izmantot arī medicīnas studenti, veselības aprūpes darba organizatori un funkcionāri.

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

1. Medicīniskie ieguvumi:

- Savlaicīga akūta koronārā sindroma diagnostika, efektīvākās loģistikas un ārstēšanas taktikas izvēle, atbilstoša uzstādītajai darba diagnozei.
- Akūta koronārā sindroma iznākumu uzlabošanās gan hospitālajā etapā, gan ilgstošā laika periodā.
- Akūta koronārā sindroma diagnostikas, ārstēšanas un sekundārās profilakses kvalitātes uzlabošanās.
- Akūta koronārā sindroma aprūpes efektivitātes uzlabošana pacientu atveseļošanās periodā.

2. Sociālie ieguvumi:

Akūta koronārā sindroma un tā komplikāciju radītās pacienta dzīves kvalitātes pasliktināšanās novēršana.

3. Finansiālie ieguvumi:

- Medicīniski pamatota, mērķtiecīga un produktīva ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana.
- Mazinātas izmaksas, kas saistītas ar ielaistu vai neatbilstoši ārstētu akūta koronārā sindroma seku novēršanu vai mazināšanu.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Akūta koronārā sindroma riska faktoru pārspīlēšana atsevišķos gadījumos ar iespējamu ārstēšanas nelietderīgu sadārdzināšanos.

Vadlīniju projektā nav ietvertas visas nevēlamās blakusparādības, kas minētas medikamentu zāļu aprakstos, tādēļ vadlīniju projektā ir sniegta tikai vispārīga informācija, kas nav uztverama par izsmeļošu.

Vadlīnijas ir sistemātiski pilnveidojams materiāls, tādēļ tās ne vienmēr var sniegt pašu jaunāko informāciju, kas ir pieejama zinātniskajā literatūrā.

Pacientu mērķa grupa

Vadlīnijas attiecināmas uz visu vecumu un dzimumu pacientiem, kuri nonāk veselības aprūpes speciālistu uzmanības lokā ar AKS tipisku vai atipisku simptomātiku un kuriem kādā aprūpes posmā tiek uzstādīta darba diagnoze – akūts koronārais sindroms (AKS).

Atbilstoši SSK-10 klasifikatoram:

Akūts miokarda infarkts (I21)

Atkārtots miokarda infarkts (I22)

Noteiktas drīzas akūta miokarda infarkta komplikācijas (I23)

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei

Vadlīniju izstrādes procesā izmantotas elektroniskās medicīniskās datu bāzes PubMed, EBSCO, OVID, Cochrane Library, ScienceDirect, SprigerLink, BMJ Clinical Evidence. Raksti tika atlasīti atbilstoši vadlīniju struktūrai. Tika atlasīti randomizēti, pēdējo gadu laikā publicēti prospektīvi klīniskie pētījumi (multicentru pētījumi tika uzskatīti par priekšrocību) vai klīniskās vadlīnijas angļu valodā visām cilvēku vecuma grupām.

Vadlīniju izstrādes procesā tika izmantotas citu autoritatīvu pasaules un Eiropas kardiologu biedrību pēdējās spēkā esošās vadlīnijas saistībā ar AKS pacientu aprūpi.

ESC 2010. gada „Miokarda revaskularizācijas vadlīnijas” (Guidelines on Myocardial Revascularization)

ESC 2008. gada „ASTE miokarda infarkta vadlīnijas” (Guidelines on Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation)

ESC 2007. gada „BSTE akūta koronārā sindroma ārstēšanas vadlīnijas” (Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation)

AHA 2010. gada „Akūta koronārā sindroma vadlīnijas kardiopulmonārajai reanimācijai un neatliekamajai palīdzībai” (Acute Coronary Syndromes: Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care)

AHA/ACC 2011. gada „BSTE miokarda infarkta un nestabilas stenokardijas 2007. gada vadlīniju fokusētais precizējums” (Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/ Non ST-Elevation Myocardial Infraction (Updating the 2007 Guideline)

1. tabula. Vadlīniju rekomendāciju klase

Rekomendāciju klase	Definīcija
I (augsta rekomendāciju nozīmīguma pakāpe)	Ir pierādījumi un/vai vispārēja vienošanās, ka procedūra/ārstēšana ir derīga un efektīva
II (vidēja rekomendāciju nozīmīguma pakāpe)	Ir pretrunīgi dati un atšķirīgas domas par procedūras/ārstēšanas lietderību/efektivitāti
IIa	Vairāk datu par lietderību/efektivitāti
IIb	Lietderība/efektivitāte mazāk pārliecinoša
III	Ir pierādījumi/vienošānās, ka procedūra/ārstēšana nav lietderīga/efektīva un dažos gadījumos var būt kaitīga

Vadlīniju pierādījumu līmenis:

Vadlīniju darba grupa savās rekomendācijās ir norādījusi arī pierādījumu līmeni atbilstoši Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumiem Nr.469 *Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas* (izdoti Rīgā, 2010. gada 25.maijā, prot. Nr.27 10.§). Tā kā MK noteikumos rekomendēto pierādījumu līmeņu definīcijas un izdalītās klases (A–D) neatbilst kardiovaskulārajā medicīnā starptautiski pieņemtajiem vadlīnijās definētajiem pierādījumu līmeņiem (A–C), darba grupa ir lēmusi šajās vadlīnijās uzrādīt abus pierādījumu līmeņus. Orientējoši atbilstība starp abām pierādījumu līmeņu definīcijām atainota 2. tabulā.

2. tabula. Eiropas Kardiologu biedrības un LR MK noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi un to orientējošā savstarpējā atbilstība

Līmenis	Eiropas Kardiologu biedrības vadlīnijās definētie pierādījumu līmeņi ¹	Atbilstība	Līmenis	25.05.2010. MK noteikumos Nr. 469 definētie pierādījumu līmeņi ¹
A	Dati iegūti no vairākiem nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem vai metaanalīzēm	↔	A	Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze
B	Dati iegūti no viena nejaušināta klīniska pētījuma vai lieliem pētījumiem, kas nav nejaušināti	↔	B	Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
C	Vienprātīgs ekspertu viedoklis un/vai nelielu pētījumu, retrospektīvu pētījumu, reģistru dati {Variants: Ekspertu viedokļa un/vai nelielu pētījumu, retrospektīvu pētījumu, reģistru datu konsensuss)	↘	C	Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejaušināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)
			D	Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Latvijas Invazīvās Kardioloģijas attīstības biedrība.

Vadlīniju zinātniskie recenzenti

Vadlīnijas izstrādes procesā tika apspriestas darba grupas un Latvijas Kardiologu biedrības valdes ietvaros.

Par recenzentiem tika pieaicināti dažādu profesionālo asociāciju vadošie zinātniskie speciālisti – Andrejs Millers, Latvijas Neurologu asociācijas valdes loceklis, ārsts neirologs, profesors, un Vilnis Dzērve, Latvijas Kardiologu Biedrības valdes loceklis, LU Kardioloģijas institūta Zinātniskās padomes priekšsēdētājs, medicīnas doktors.

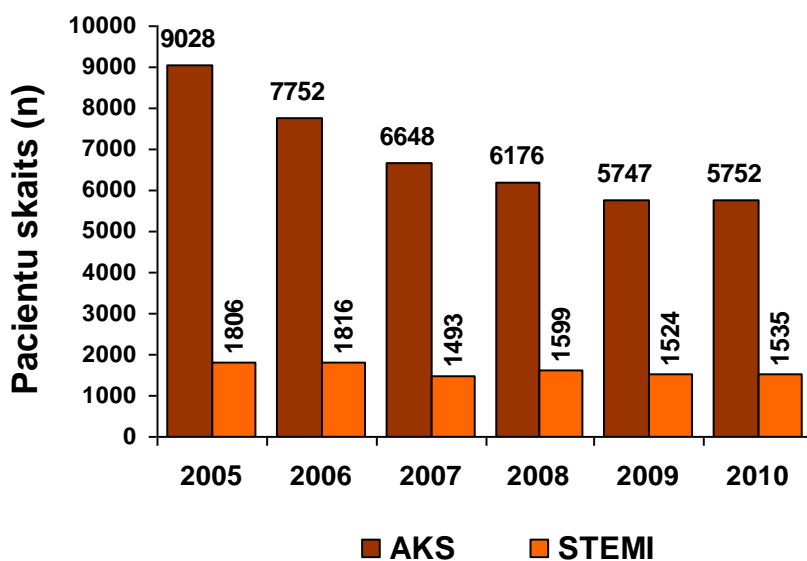
AKS epidemioloģija

Kardiovaskulārās slimības joprojām ir viens no vadošajiem saslimstības un mirstības iemesliem Latvijā un pasaulē. 2009. gadā Latvijā sirds un asinsvadu slimības bija nāves iemesls 53,7% gadījumu, bet 28,7% – koronāra sirds slimība (KSS)[1,2]. Daudzās Ziemeļeiropas un Rietumeiropas valstīs mirstība no sirds slimībām mazinās, kamēr Centrālās un Austrumu Eiropas valstīs šie rādītāji nav būtiski uzlabojušies. Tomēr arī mūsu valstī pēdējo piecu gadu laikā mirstība no kardiovaskulārajām slimībām mazinās.

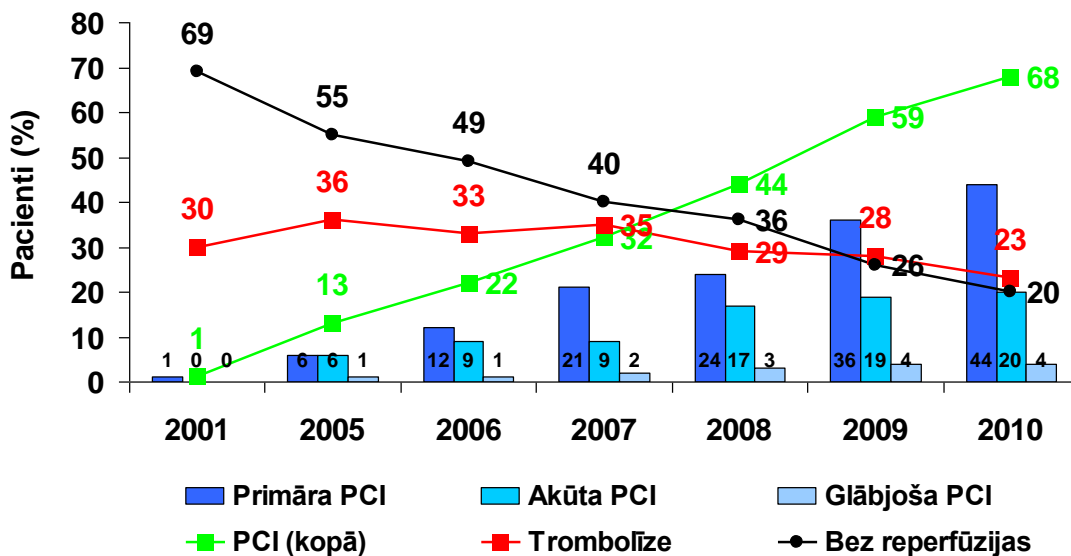
Precīzas informācijas par akūta koronārā sindroma izplatību visas pasaules un Eiropas mērogā trūkst. Pasaulē veikti vairāki starptautiski aprakstoši pētījumi un reģistri (GRACE, EURO HEART SURVEY-ACS, MONICA, NRMI, OASIS, PRAIS-UK, ENACT, CRUSADE), kas apraksta ne tikai AKS reālo izplatību dažādos reģionos, bet arī ārstēšanas taktiku un iznākumus [3-11].

Latvijā akūtu koronāro sindromu reģistrs aizsākās 2001. gadā kā retrospektīvs pētījums. Tajā tika apkopoti dati par 7232 pacientiem, kuri ar AKS diagnozi bija stacionēti 34 Latvijas slimnīcās. Iegūtie dati atklāja vairākus trūkumus tā laika AKS pacientu aprūpē – neprecīza diagnostika, nepietiekami lietota antitrombotiskā terapija, piemēram, tienopiridīnus terapijā saņēma tikai 3% pacientu, antikoagulantus – 44%.

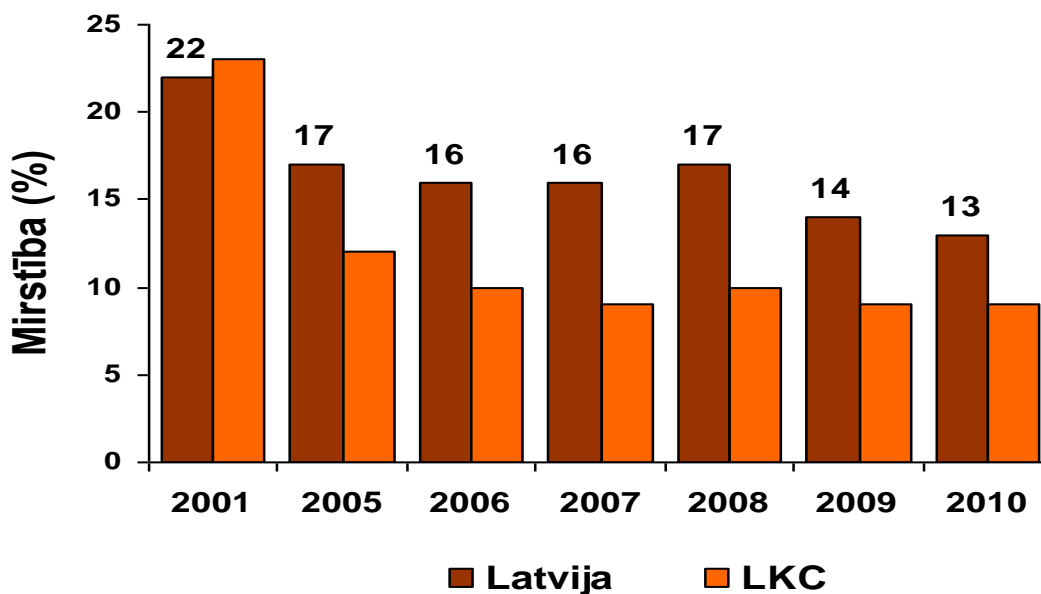
Lai novērtētu kardioloģijas attīstības virzienus un tās efektivitāti Latvijā kopumā, kā arī atsevišķos tās reģionos, 2005. gadā darbs pie akūtu koronāro sindromu reģistra tika atsākts un turpinās joprojām. Sākumā datu ieguve bija retrospektīva, bet kopš 2005. gada jūnija tā ir prospektīva. Akūtu koronāro sindromu reģistra dati liecina, ka hospitalizāciju skaits ar akūtu koronāro sindromu pēdējo piecu gadu laikā ir mazinājies (1. attēls).[12] Pacientiem ar ST elevāciju miokarda infarktu reperfūzijas nodrošināšanai arvien biežāk veic primāru perkutānu koronāro intervenci (PCI), kā rezultātā ir samazinājies nerevaskularizēto pacientu skaits un mazinājusies hospitālā mirstība (2. attēls, 3. attēls).



1. attēls. Hospitalizāciju skaits ar akūtu koronāro sindromu un MI ar ST elevācijām (STEMI) Latvijā.



2. attēls. Reperfūzijas stratēģija Latvijā pacientiem ar STEMI.



3. attēls. Hospitālā mirstība Latvijā un Latvijas Kardioloģijas centrā (LKC) pacientiem ar STEMI.

AKS patofizioloģija

Pēdējo gadu laikā lielā mērā ir noskaidrota akūta koronārā sindroma sarežģītā patofizioloģija. AKS rodas, akūti vai subakūti samazinoties primārai skābekļa piegādei miokardam, pēc aterosklerotiskās pangas erozijas, fissūras vai plīsuma, ko pavada iekaisums, tromboze, vazokonstrikcija un mikroembolizācija [13-15]

Pangas plīsums un erozija

Ateroskleroze ir slimība ar stabilu un nestabilu fāžu maiņu. Pēkšņas un neparedzamas izmaiņas simptomos ir saistītas ar pangas plīsumu. Tieksme plīst ir pangām ar lielu lipīdu serdi, mazu gludās muskulatūras šūnu blīvumu, lielu makrofāgu daudzumu, plānu fibrozo kapsulu, kurā ir dezorganizēts kolagēns un augsta audu faktoru koncentrācija [13-16]. Lipīdu serdi veido šūnu masa pangas kolagēna matricē. Pēc putu šūnu bojāejas lipīdu serde veidojas ne tikai pasīvas akumulācijas, bet arī kolagēna aktīvas sabrukšanas rezultātā, ko veicina metaloproteināzes. Tieksme plīst ir pangām, kuru lipīdu serdes satur daudz holesterīna esteru ar lielu polinepiesātināto taukskābju daudzumu. Zemāku polinepiesātināto taukskābju daudzumu novēro plīsušās pangas malā, salīdzinot ar tās centru. Dažādu taukskābju relatīvās proporcijas pangā var lokāli ietekmēt trombocītus un trombu formāciju.

Pangas plīsums rodas dažādu faktoru kombināciju rezultātā:

Aktīva ruptūra iespējams ir saistīta ar makrofāgu proteolītisko enzīmu sekrēciju, kas novājina fibrozo kapsulu. Pasīva pangas ruptūra ir saistīta ar fizikālo spēku iedarbību fibrozās kapsulas vājākajā vietā, kas lielā mērā atbilst fibrozās kapsulas visplānākajai vietai pangas un blakus esošās „normālās” sienas savienojuma vietā. Pangas stabilitāte ir atkarīga no apkārtesošās sienas sprieguma, lipīdu serdes lokalizācijas, lieluma un sastāva, kā arī plūsmas iedarbības uz pangas lūmena virsmu [15]. Bez pangas plīsuma arī pangas erozija tiek aprakstīta kā viens no pamata mehānismiem pie akūta koronārā sindroma. Pangas eroziju biežāk novēro sievietēm, pacientiem ar cukura diabētu un arteriālu hipertensiju. Pastāv pierādījumi, ka daudz biežāk tā rodas pie augstas pakāpes stenozēm un labajā koronārajā artērijā lokalizētām stenozēm [17-18]. Jaunākie pētījumi rāda, ka pangas erozija 40% gadījumu ir pamatā pēkšņai koronārai nāvei un 25% gadījumu – akūtam miokarda infarktā; ar augstāku izplatību sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem. Pangas ruptūras gadījumā šie skaitļi ir 37% sievietēm un 18% vīriešiem [19-20]. Erozijas gadījumā trombs pielīp pie pangas virsmas, turpretim, kad panga plīst, trombs saistās ar pangas dziļākajiem slāņiem līdz lipīdu serdei, un, ja nenotiek pozitīva remodelācija, tad var tikt sekmēta pangas augšana un ātra progresija.

Iekaisums

Fibrozajā kapsulā ir augsta kolagēna I koncentrācija, un tā var izturēt iestiepumu bez saplīšanas. Tomēr tā ir dinamiska struktūra, kurā ir pastāvīgs līdzsvars starp kolagēna sintēzi, ko modulē augšanas faktori, un degradāciju, ko nodrošina no aktivētiem makrofāgiem izdalītās metaloproteināzes. Turklāt gludās muskulatūras šūnu apoptoze var vājināt kapsulas audus [21] un veicināt pangas ruptūru. Makrofāgu infiltrācija ir uzskatāmi novērota pētījumos: plīsušās pangās makrofāgu daudzums ir 6–9 reizes lielāks nekā stabilās pangās [22]. Makrofāgu klātbūtne atspoguļo iekaisuma procesu, kuru raksturo arī aktivēto T limfocītu klātbūtne pangas ruptūras vietā. Šie T limfocīti atbrīvo dažādus citokīnus, kas aktivē makrofāgus un veicina gludās muskulatūras šūnu proliferāciju [21]. Uzskata, ka šīs šūnas producē metaloproteināzes, kas sagrauj ekstracelulāro matrici. *In vitro* makrofāgi izraisa no cilvēku fibrozās kapsulas iegūta kolagēna sabrukumu, bet metaloproteināžu inhibītori var bloķēt šo procesu [21]. Pangas malās atrod arī tuklās šūnas [23].

Neointīmas hiperplāziju apraksta 40% paraugu, kas iegūti no nestabilas pangas aterektomijas laikā [24-25]. Tā raksturojas ar irdeniem fibroziem audiem bagātu ekstracelulāro matrici. Šo neointīmas hiperplāziju stimulē no šūnām, trombiem, gludās muskulatūras šūnām iegūti iekaisuma augšanas faktori.

Tromboze

Tromboze rodas pangas ruptūras vai erozijas vietā. Tā strauji izmaina stenozes pakāpi, kas var beigties ar asinsvada subtotālu vai totālu oklūziju. Lipīdiem bagātā serde, kas atbrīvojas pēc pangas ruptūras, ir augsti trombogēna, un tajā ir lielāka audu faktoru koncentrācija kā citiem pangas komponentiem [26] Turklāt ir izteikta korelācija starp audu faktoru aktivitāti un makrofāgu klātbūtni [22]. Sistēmisko monocītu koagulāciju veicinošā aktivitāte ir dramatiski paaugstināta pie nestabilas stenokardijas. Faktori, kas iesaistīti sistēmiskajā hiperkoagulācijā: hiperholesterinēmija, fibrinogēnēmija, vājināta fibrinolīze un infekcija var sekmēt tromba veidošanos. Trombi, kas veidojas akūta koronārā sindroma gadījumā, galvenokārt, ir bagāti ar trombocītiem. Spontāna trombolīze izskaidro tranzitorās trombotisko asinsvadu oklūzijas un suboklūzijas epizodes, un ar to saistītos pārejošos simptomus un EKG izmaiņas.

Trombs pangas ruptūras vietā var sadalīties daļiņās, kas var migrēt lejup pa straumei un okludēt arteriolas un kapilārus. Šie trombocītu emboli var radīt sīkas miokarda nekrozes (minimāls miokarda bojājums, mazs infarkts) bez epikardiālās koronārās artērijas oklūzijas.

Vazokonstrikcija

Ar trombocītiem bagāti trombi var atbrīvot vazokonstriktoras substances – serotonīnu un tromboksānu A_2 [27], kas izraisa vazokonstrikciju pangas ruptūras vai mikrocirkulācijas līmenī. Šis vazokonstriktors efekts ir dominējošais mehānisms Prinmetāla stenokardijas gadījumā, kas raksturojas ar pārejošām, pēkšņām koronārā segmenta konstrikcijām, bet ne miokarda skābekļa prasību pieaugumu. Šīs akūtās transmūrālās išēmijas epizodes saistītas ar lokalizētu koronāro vazospazmu, kas ievērojami sašaurina vai okludē vienu vai vairākus lielos epikardiālos asinsvadus.

Izmaiņas miokardā

Pētījumi pacientiem ar akūtu koronāro sindromu bez pastāvīgas ST segmenta elevācijas rāda plaša spektra izmaiņas miokardā, ko apasiņo „vainīgais” asinsvads. Miokards var būt normāls un var arī rasties dažādas pakāpes nekroze (miokarda infarkts). Dažiem pacientiem miokardā šūnu nekrozes rajoni, ko apasiņo „vainīgā” artērija, rodas atkārtotu tromba embolizācijas epizožu rezultātā [28-30].

Kardiālais troponīns T un troponīns I ir jutīgāki un specifiskāki miokarda nekrozes marķieri un ir kļuvuši par izvēles marķieriem pacientiem ar aizdomām par akūtu koronāro sindromu, jo kreatīnkināzes (KK) vai KK-MB mērījumi nelielu nekrozi var neuzrādīt un tie var palikt normas robežās vai nedaudz virs augšējās normas robežas. Paaugstināti kardiālie troponīni bez KK-MB elevācijas liecina par minimālu miokarda bojājumu. Šai koncepcijai ir klīniska nozīme, jo tā ir praktiski svarīga attiecībā uz nelabvēlīgu iznākumu prognozi un terapijas režīma izvēli.

Pašlaik uzskata, ka nestabila stenokardija (NS) un MI bez ST segmenta elevācijas ir dinamisks stāvoklis, kura pamatā ir pieci galvenie iemesli [31]:

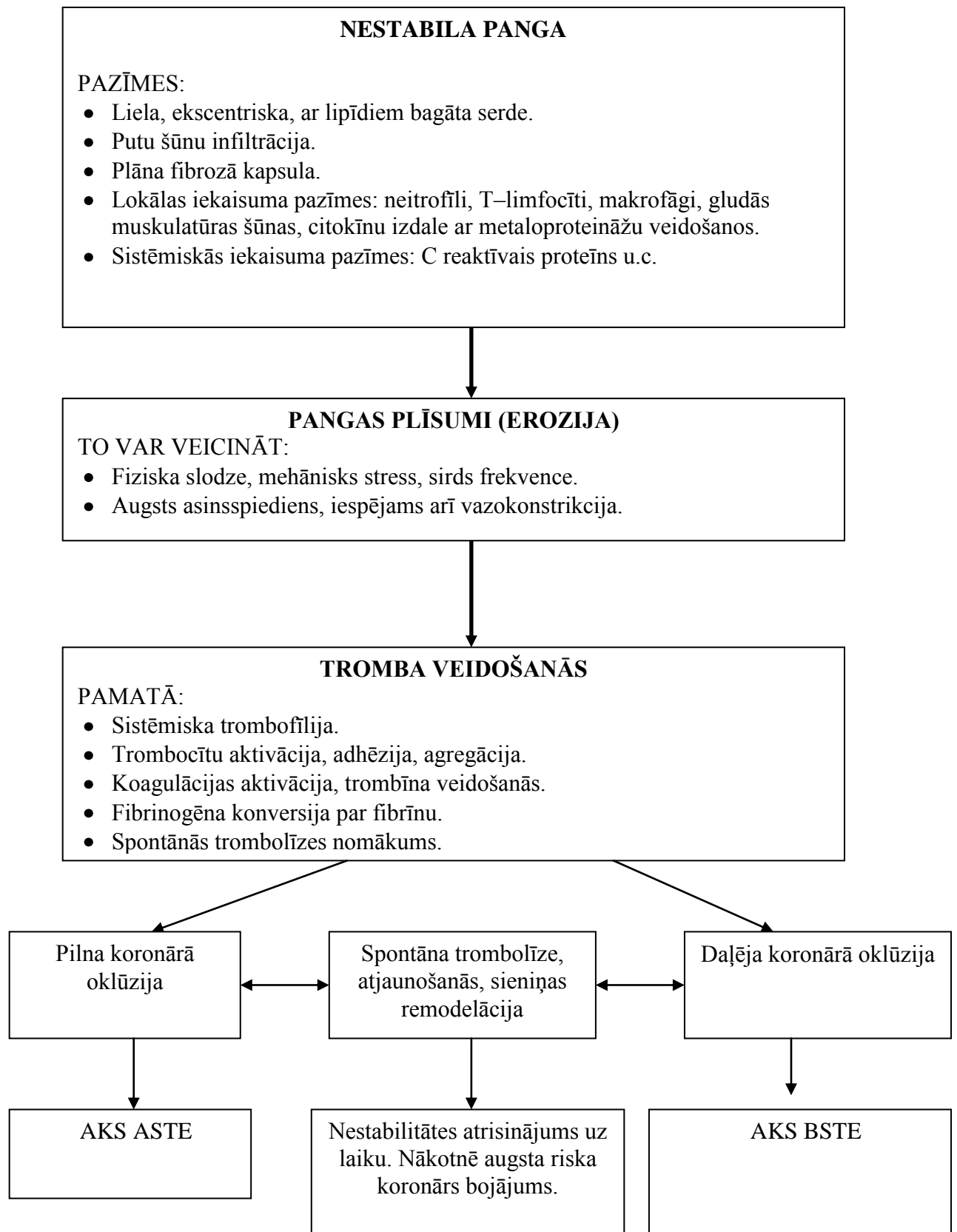
1. Neokluzīvs trombs pie aterosklerotiskās pangas.
2. Dinamiska obstrukcija.
3. Progresējoša mehāniska obstrukcija.
4. Iekaisums.
5. Sekundāra NS.

MI ar ST segmenta elevāciju pamatā ir pilna koronāro asinsvadu oklūzija ar sekojošu nozīmīgu miokarda nekrozi un vairums gadījumos ar Q-MI attīstību.

Galveno AKS patofizioloģisko mehānismu kopsavilkums atspoguļots 1. shēmā.

1. shēma

Akūtu koronāro sindromu patofizioloģija



AKS diagnostika

AKS diagnozes uzstādīšanai izmanto trīs parametrus:

1. klīniskā aina,
2. EKG,
3. miokarda bojājuma bioķīmiskie marķieri (MBBM).

Nozīmīguma ziņā pareizai pacienta novērtēšanai un ārstēšanas taktikas izvēlei svarīgākā ir EKG analīze un MBBM noteikšana, turklāt pēdējā laikā uzskata, ka MI diagnostika obligāti jāpamato ar MBBM novērtējumu dinamikā [32].

Klīniskā aina

AKS klīniski iespējamās plašas simptomu variācijas.

Klīniski svarīgākais simptoms ir diskomforts krūtīs vai žņaugšanas, dedzināšanas sāpju sajūta, kas ilgst 10–20 minūtes miera stāvoklī. Iespējama arī sāpju iradiācija vai lokalizācija epigastrijā, plecos, rokās, žoklī.

AKS bez ST elevācijām gadījumā vairāk raksturīgas žņaudzošas, spiedošas sāpes krūtīs aiz krūšu kaula ar izstarojumu uz kaklu, žokli, kreiso roku, kas var būt gan pārejošas (dažas minūtes), gan ilgstošas. Sāpju diferenciāldiagnostikā palīdz arī citas raksturīgas pazīmes – AKS gadījumā sāpes provocē fiziska slodze, tās mazinās vai pāriet miera stāvoklī, kā arī pēc nitrātu lietošanas. AKS ar ST elevācijām gadījumā biežāk novēro intensīvas, plēsošas, dedzinošas sāpes aiz krūšu kaula ar izstarojumu uz abām krūšu kurvja pusēm un pat uz abām rokām, kas nemazinās miera stāvoklī un nepāriet no nitrātiem. Tomēr pēc sāpju rakstura diferencēt šīs AKS formas nav iespējams.

Kā pavadošie (arī alternatīvie) simptomi var būt slikta dūša, vemšana, vājums, ģībonis, sirds mazspējas simptomi.

Atipisku klīniku novēro:

1. pacientiem, kas vecāki par 75 gadiem,
2. pacientiem ar cukura diabētu,
3. sievietēm,
4. 25–40 g.v. pacientiem.

Vecākiem pacientiem biežāk sastopams ģībonis, apziņas traucējumi, vājums vai insulta simptomi. Diabēta slimniekiem autonomās neiropātijas dēļ bieži vien ir reducētu sāpju vai bezsāpju varianti.

NS gadījumā sāpes ir vai nu miera stāvoklī, vai niecīgas slodzes laikā (pirmreizējās stenokardijas vai progresējošās stenokardijas gadījumā vismaz III funkcionālās klases (FK) līmenī pēc Kanādas Kardiologu biedrības stabilās slodzes stenokardijas klasifikācijas).

NS raksturojas ar četriem galvenajiem klīniskajiem variantiem:

- 1) Stenokardija miera stāvoklī, kas ilgst 10–20 minūtes.
- 2) Progresējoša slodzes stenokardija. Pacientiem, kuriem ir bijusi stenokardija, tā kļuvusi biežāka, ilgāka, ar zemāku sliksni un smagāka vismaz par vienu funkcionālo klasi, sasniedzot vismaz 3. FK.
- 3) Pirmreizēja stenokardija vismaz 3. FK līmenī.
- 4) Pēcinfarkta stenokardija.

Lai diferencētu sāpju iemeslu, svarīgi ir novērtēt arī anamnēzes datus:

1. klīniskie simptomi,
2. koronārās sirds slimības (KSS) iepriekšējā anamnēze,
3. vecums,
4. dzimums,
5. KSS riska faktori [3,33-34].

Pacientiem ar sāpēm krūtīs sākotnēji ļoti nozīmīgs ir jautājums, vai simptomus izsauc AKS. Novērtējot pacienta anamnēzi, der zināt, ka išēmiskām sāpēm nav raksturīgas:

- pleirālas sāpes (asas vai naža dūrienam līdzīgas sāpes, ko provocē klepus vai dziļa elpošana),
- sāpes vēdera vidus un lejas daļā, ja nav sāpju krūtīs vai epigastrijā,
- sāpes, ko pacients lokalizē, rādot ar vienu pirkstu,
- sāpes, ko var provocēt ar krūšu kurvja palpāciju vai krūšu kurvja, vai roku kustībām,
- ilgstošas (vairākas stundas) sāpes krūtīs,
- īslaicīgas (uz dažām sekundēm) sāpes krūtīs,
- sāpes, kas iradiē uz kājām.

Iepriekš minētās sāpes nav raksturīgas KSS un AKS, tomēr tās neizslēdz AKS iespēju. Var atzīmēt, ka akūtas išēmijas gadījumā 22% gadījumu ir novērotas durošas sāpes, 13% – „pleirītiskas”, 7% – reproducējamās ar palpāciju [3,34]

AKS diferenciāldiagnozē jāatceras citi sāpju iemesli:

- perikardīts,
- plaušu artērijas tromboembolija,
- pleirīts,
- pneimotorakss,
- akūts holecistīts,
- aktīva peptiska čūla,
- aortas disekcijas,
- panikas lēkmju u.c. patoloģiju iespēja.

Ne vienmēr viegla ir kardiālo sāpju diferenciāldiagnoze no spondilogēnām sāpēm un citām torakālģijām.

Fizikālā izmeklēšana reti sniedz nozīmīgu informāciju un galvenokārt vajadzīga, lai noskaidrotu citus iespējamās sāpju iemeslus, kā neišēmiskas sāpes sirdskaišu, perikardīta, kardiomiopātiju, pneimotoraksa, aortas atslāņošanās u.c. gadījumos. Klīniskajā novērtēšanā nozīmīga ir sirds ritma un asinsspiediena kontrole, kā arī tādas kreisā kambara disfunkcijas pazīmes kā 3. tonis (S₃), sastrēguma trokšņi plaušās, kakla vēnu pildījums, sistēmiskas hipoperfūzijas pazīmes. Būtiski ir novērtēt sirds frekvenci un arteriālo asinsspiedienu. Aterosklerozes diagnostikā svarīga ir asinsvadu (īpaši karotīdo un femorālo artēriju) auskultācija.

Elektrokardiogramma

EKG nozīmi AKS diagnostikā, prognozes un ārstēšanas taktikas izvēlē ir grūti pārvērtēt. EKG 12 novadījumos jāveic jau prehospitalajā posmā, vēlams 10 minūšu laikā pēc pirmā kontakta ar medicīnas personālu, un pēc pacienta stacionēšanas to uzreiz ir jāizvērtē speciālistam [35].

EKG ir izšķiroša loma sākotnējā AKS novērtēšanā, kas nosaka turpmāko ārstēšanas taktiku un palīdz sadalīt AKS divās pamatgrupās: AKS ar ST segmenta elevāciju (AKS ASTE) un AKS bez ST segmenta elevācijas (AKS BSTE).

Svarīgi ir reģistrēt EKG sāpju laikā un salīdzināt ar EKG miera stāvoklī, kā arī salīdzināt ar iepriekš veiktajām EKG. Ļoti nozīmīgi ir arī reģistrēt EKG dinamikā, jo sākotnēji akūtas išēmiskas izmaiņas EKG var nenovērot. Akūtu išēmisku sāpju krūtīs gadījumā EKG 38% ir normāla, 23% ir T zoba inversija, 18% ir ST segmenta depresija, 11% ir ST segmenta elevācija, bet 10% novēro Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokādi³. EKG ir jāatkārto vismaz pēc sešām un 24 stundām, kā arī izrakstoties no stacionāra. EKG atkārtots pieraksts obligāti jāveic atkārtotu sāpju gadījumā, ja sāpes nekupējas, tūlīt pēc un 90 minūtes pēc fibrinolītiskās terapijas, kā arī pēc veiktas KG vai PCI [36-38].

EKG palīdz arī AKS diferenciāldiagnozē, īpaši no plaušu artērijas trombembolijas, perikardīta, kardiomiopātijām.

Daudzām EKG izmaiņām ir prognostiska nozīme, tas nav saistīts ar to, vai pašlaik ir vai nav AKS. T zoba inversija, jauna Hisa kūlīša kājiņu blokāde, kreisā kambara hipertrofija norāda uz akūtas išēmijas un nāves riska iespēju.

AKS gadījumā akūtā periodā svarīgs ir ST segmenta novērtējums.

ST segmenta pacēlums (elevācija) norāda uz transmūrālu išēmiju pilnīgas koronārās oklūzijas dēļ. Stabila un ilgstoša ST elevācija ir raksturīga Q-MI (MI ar ST segmenta elevāciju). ST elevācija ir nozīmīga, ja "J" punktā divos vai vairāk blakus novadījumos ir pacēlums vīriešiem $\geq 0,2$ mV (jaunākiem par 40 g. 0,25 mV) un sievietēm $\geq 0,15$ mV V_2 un V_3 novadījumos un $\geq 0,1$ mV citos novadījumos. ST izmaiņas norāda uz miokarda išēmiju, kas var progresēt par MI. ST elevācija parasti turpinās 24–48 stundas. Jo plašākas (daudzos novadījumos) ST pārmaiņas, jo lielāks MI un sliktāka prognoze. Prognoze ir ļoti nopietna, ja ST elevācija ir visos krūšu novadījumos un vēl I, aVL, kas norāda uz proksimālu kreisās koronārās artērijas bojājumu.

Ja EKG ir ST segmenta noslīdējums V_1 - V_4 , ko pavada lieli R zobi labajos krūšu novadījumos un pozitīvi T viļņi, kas var norādīt uz mugurējo (bazālo) MI, tad šajos gadījumos mugurējo MI vēlamas apstiprināt ar papildus V_7 un V_8 novadījumu reģistrēšanu un 2-dimensiju ehoKG izmeklēšanu.

Par svaigu MI var liecināt arī jauna vai domājams jauna Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokāde. Pie jaunas vai domājams jaunas Hisa kūlīša zaru blokādes svarīgi, lai bez tipiskas AKS klīnikas būtu kaut viens no trim EKG papildus kritērijiem:

1. ST pacēlums $\geq 0,1$ mV novadījumos ar pozitīvu QRS kompleksu.
2. ST noslīdējums $\geq 0,1$ mV V_1 - V_3 novadījumos.
3. ST pacēlums $\geq 0,5$ mV novadījumos ar negatīvu QRS kompleksu.

Notikuša MI galvenā pazīme ir patoloģiski Q zobi. Par Q-MI uzskata, ja V_1 līdz V_3 novadījumos konstatē jebkura lieluma Q zobus vai ja Q zobi ir lielāki vai vienādi ar 0,03 sekundēm I, II, aVL, aVF, V_4 - V_6 novadījumos. Q zobu izmaiņām jābūt divos blakus esošos novadījumos un jābūt vismaz 1 mm dziļiem.

ST segmenta noslīdējums (depresija) ir nozīmīgs, ja tas ir $> 0,05$ mV V_2 un V_3 novadījumos un ≥ 1 mm vairāk nekā citos divos blakus novadījumos, un kopā ar raksturīgo klīniku ir NS un MI bez ST segmenta elevācijas (ne-Q-MI) raksturīga

pazīme, ko novēro līdz 33% gadījumu. NS un ne-Q-MI gadījumā 46% gadījumu novēro T viļņa simetrisku inversiju, 10% arī ST elevāciju, bet pat līdz 26% EKG var būt normāla [39,40] ST segmenta depresijai ir lielāka nozīme AKS diagnostikā nekā invertētiem (>1 mm) T viļņiem novadījumos ar lieliem R zobiem. ST depresija prognostiski ir nelabvēlīgāka dažādu kardiovaskulāro notikumu attīstībā nekā izolēta T viļņa inversija, savukārt tā ir nelabvēlīgāka nekā normāla EKG [36]. Dziļa simetriska T viļņa inversija priekšējos krūšu (V_2 - V_3) novadījumos bieži ir kreisās priekšējās descendējošās artērijas proksimālas stenozes gadījumā (Vellena sindroms). Nespecifiskas ST segmenta izmaiņas vai nelielas T viļņa izmaiņas (inversija < 1 mm) ir mazāk specifiskas. Novērtējot ST-T, diferenciāldiagnostiski jāņem vērā ST-T izmaiņas Hisa kūlīša kājiņu blokādes, kreisā kambara hipertrofijas ar pārslodzi, WPW sindroma gadījumā.

Miokarda bojājuma (nekrozes) bioķīmiskie marķieri (MBBM)

Išēmijas gadījumā miokarda bojājumu vislabāk var novērtēt, nosakot asinīs miokarda proteīnus. Galvenie proteīni, kas nokļūst asinīs miocītu bojājuma gadījumā, ir troponīns T un I, kreatinīnkināze (CK), mioglobīns, laktātdehidrogenāze u.c.

AKS diagnostikā pašlaik izmanto troponīnu T un I, kā arī kreatinīnkināzes (CK- MB) izomēru vai masu. Mioglobīnu, kopējo KK, laktātdehidrogenāzi, AsAT zemā specifiskuma un jutīguma dēļ mūsdienās AKS diagnostikai neizmanto [41-45].

Katram bioķīmiskajam MBBM ir savs specifiskums, jutīgums un līmeņa palielināšanās ātrums un ilgums (skatīt 3. shēmu un 3. tabulu).

Sirds troponīnam (I vai T) ir faktiski absolūts miokarda audu specifiskums un ļoti augsta (visaugstākā) jutība. Pieņemts, ka jebkura sirds troponīna T vai I palielināšanās norāda uz neatgriezenisku miokarda šūnu nekrozi [42-45]. Troponīna līmeņa palielināšanās norāda uzniecīgiem miokarda bojājumiem. Nepietiek, ja troponīna līmeni nosaka slimības sākumā, jo, piemēram, pirmajā stundā tas ir palielināts tikai 10–15% gadījumu. Troponīna līmenis sāk paaugstināties pēc 3–4 stundām, sasniedzot maksimumu pēc 24 stundām. Ja iestājoties vai pirmās 3–4 stundas troponīna līmenis nav paaugstināts, pēc 6–12 stundām nepieciešams veikt atkārtotu analīzi. Tā kā troponīns turas paaugstināts 5–10 dienas, tā izmantošana recidivējošas nekrozes diagnostikā ir ierobežota [46-49].

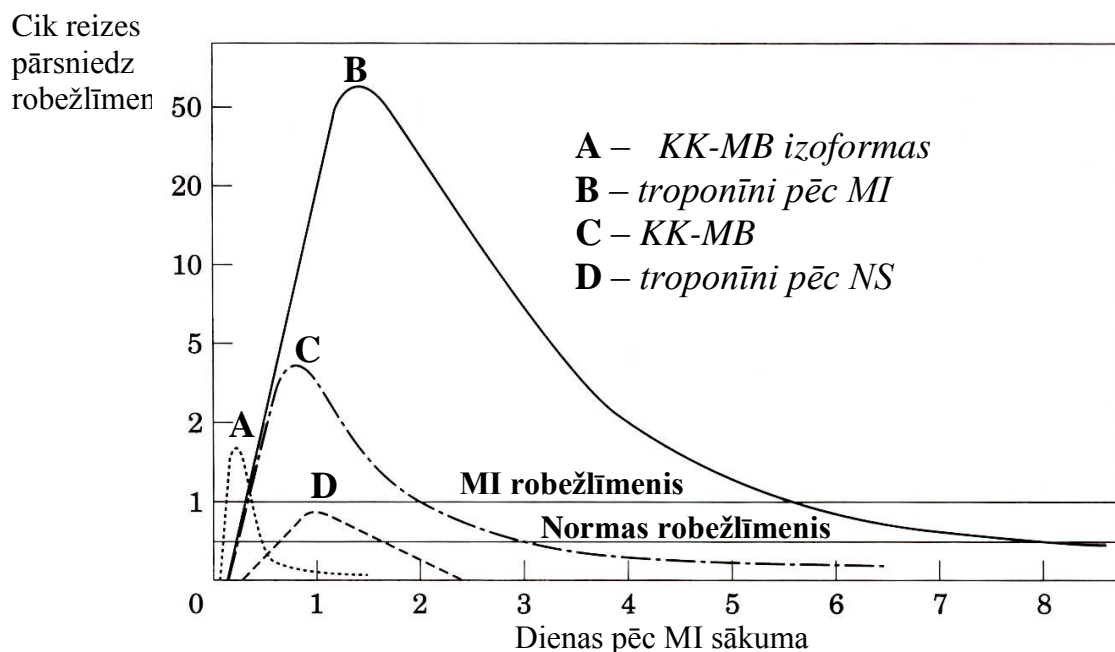
Katrai laboratorijai ir jāprecizē savas troponīna normālā lieluma robežas. Par robežu, kas varētu norādīt uz miokarda bojājumu, uzskata troponīna I līmeni 0,8–1,0 ng/ml. 1,0–2,0 ng/ml norāda uz iniciālu nekrozi, bet vairāk kā 2,0 ng/ml varētu būt MI robežlielums. Vēlreiz jāatzīmē, ka šie robežlielumi var būt atšķirīgi dažādās laboratorijās.

Kreatīnkināzes MB frakcijas izoformas, īpaši CK-MB₂, arī ir jutīgs un specifisks MBBM. Agrīns MI marķieris ir kardiālās izoformas palielināšanās (CK-MB₂ vairāk par 1vien/L) vai palielināta attiecība (CK-MB₂: CK-MB₁ ir lielāka par 1,5). CK-MB frakcijas izoformas palielinās pirmo sešu stundu laikā no MI sākuma, bet troponīni ir vēlīnāks marķieris, tāpēc labāka un drošāka ir abu marķieru vienlaicīga noteikšana. Tā kā troponīna līmeņa paaugstināšanās ir jutīgāka nekā KK-MB frakcijas palielināšanās, apmēram vienai trešdaļai pacientu ar AKS novēro tikai troponīna palielināšanos bez CK-MB palielināšanās. Ja pacientam ir stenokardijas tipa sāpes un nav palielināta CK-MB, bet ir pozitīvi troponīna rādītāji, jādomā par nelielu miokarda nekrozi [3,34,41].

Miokarda bojājumu marķieru atbrīvošanās laiks un izteiktība atspoguļoti 2. shēmā un 3. tabulā.

2. shēma

MI marķieru dinamika



3. tabula. Galvenie miokarda bojājuma bioķīmiskie marķieri

Marķieris	Laiks līdz sākuma palielināšanai	Vidējais laiks līdz maksimālai palielināšanai*	Laiks līdz normalizēšanai
TnI	3–12 st.	24 st.	5–10 d.
TnT	3–12 st.	12 st.–2 dienas	5–14 d.
KK-MB	3–12 st.	24 st.	48–72 st.
KKB MB-2 audu izoformas	1–4 st.	6–7 st.	24 st.

*Kam veic reperfūziju.

Jutīgākā MBBM troponīna palielināšanās asinīs norāda uz miokarda bojājumu, bet nenorāda uz mehānismu, tā var būt arī citu patoloģiju gadījumā (skatīt 4. tabulu) [50]. Tādēļ ir svarīgi AKS diagnostikā izvērtēt gan klīniku, gan EKG atradni, gan MBBM kopumā.

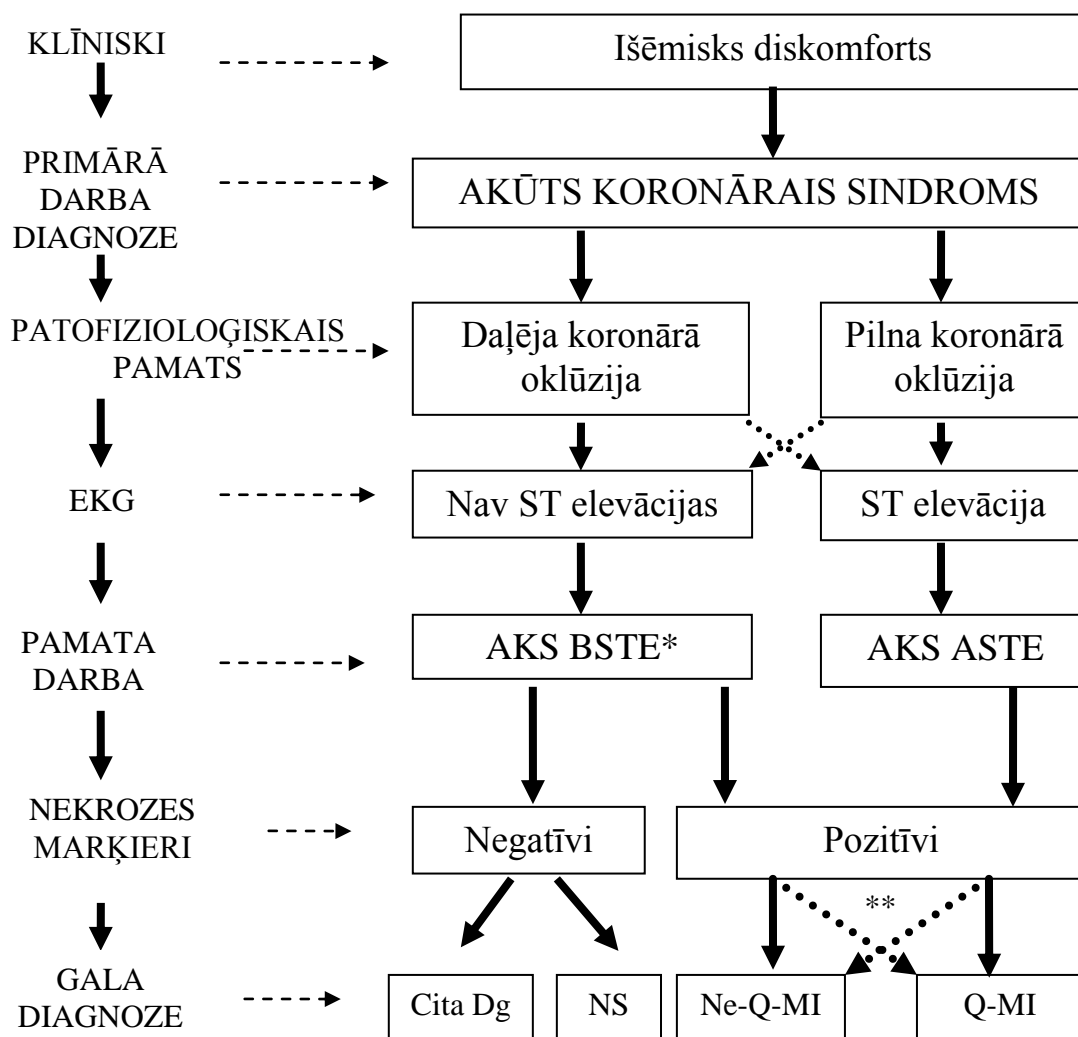
4. tabula. Paaugstināta troponīna nekoronārie iemesli¹

Nopietna sirds mazspēja: akūta vai hroniska
Aortas disekcija, aortālās vārstules patoloģija, hipertrofiska kardiomiopātija
Sirds kontūzija; pēc ablācijas, kardioversijas, endokarda biopsijas
Iekaisīgas slimības: miokardīts, endokardīts, perikardīts
Hipertensīva krīze
Tahi- un bradiaritmijas
Plaušu artērijas trombembolijas, smaga pulmonālā hipertensija
Hipotireoze
Stresa izraisīta kardiomiopātija, t.i., <i>apical ballooning syndrome</i>
Hroniska vai akūta nieru disfunkcija
Akūtas neiroloģiskas slimības – akūts cerebrāls infarkts, subarahnoidāls asinsizplūdums
Infiltratīvas saslimšanas: amiloidoze, hemohromatoze, sarkoidoze, sklerodermija
Zāļu intoksikācija: adriamicīns, 5-fluoruracils
Apdegumi, ja skarts >30% ķermeņa virsmas
Rabdomiolīze
Kritiski slimi pacienti, īpaši, ja ir elpošanas mazspēja vai sepse

Laboratorie izmeklējumi, kas jāveic AKS gadījumā:

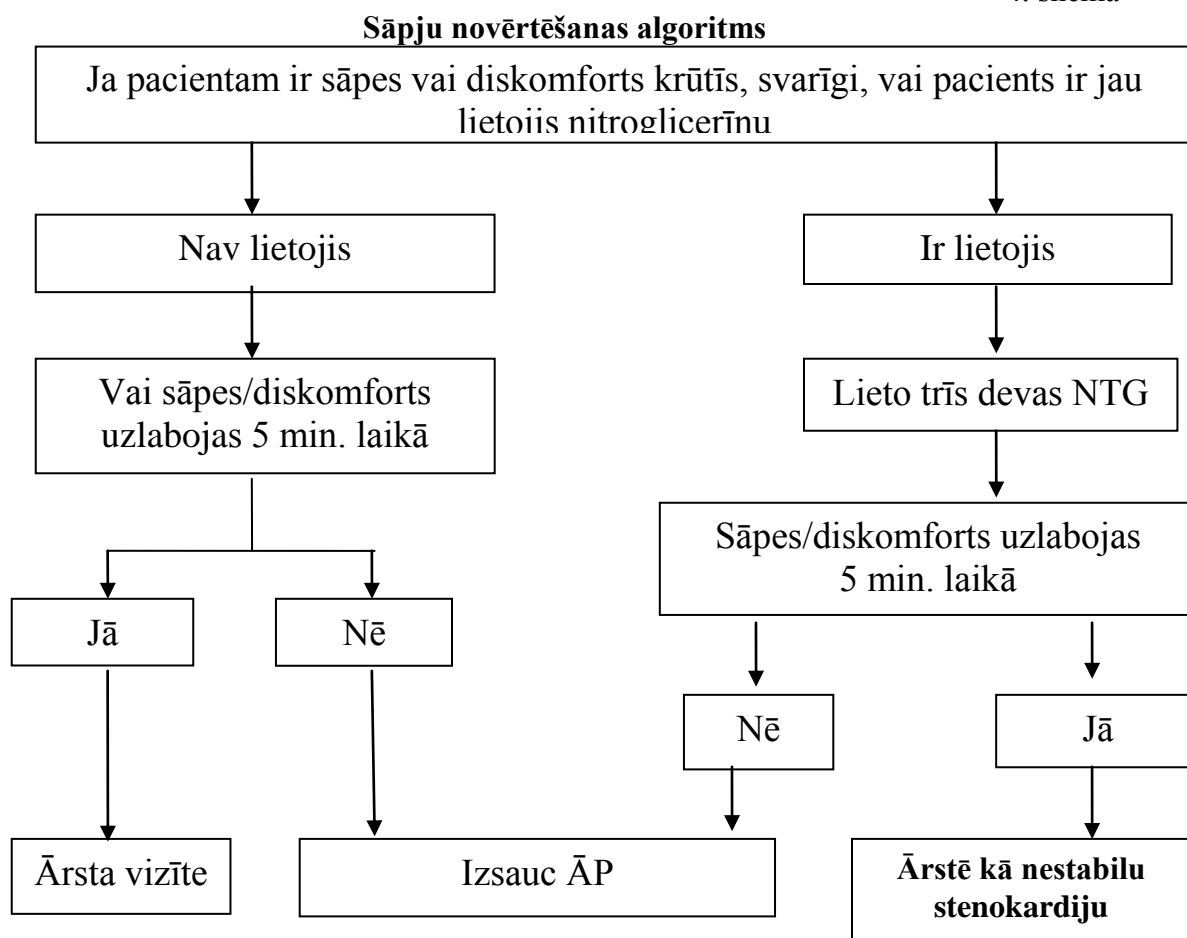
- miokarda bojājuma bioķīmiskie marķieri (CK-MB, troponīns I),
- pilna asins aina,
- INR – pēc indikācijām,
- aPTL – pēc indikācijām,
- elektrolīti (kālijs, magnijs),
- kreatinīns,
- glikoze,
- CRO,
- seruma lipīdi (KH, ZBLH, ABLH, TG),
- ASAT, ALAT.

Akūta koronārā sindroma diagnostiskie etapi



* Pie AKS bez ST segmenta elevācijas ārstēšanas taktikas izvēlei būtiski ir izdalīt augsta un zema riska pacientu grupu.

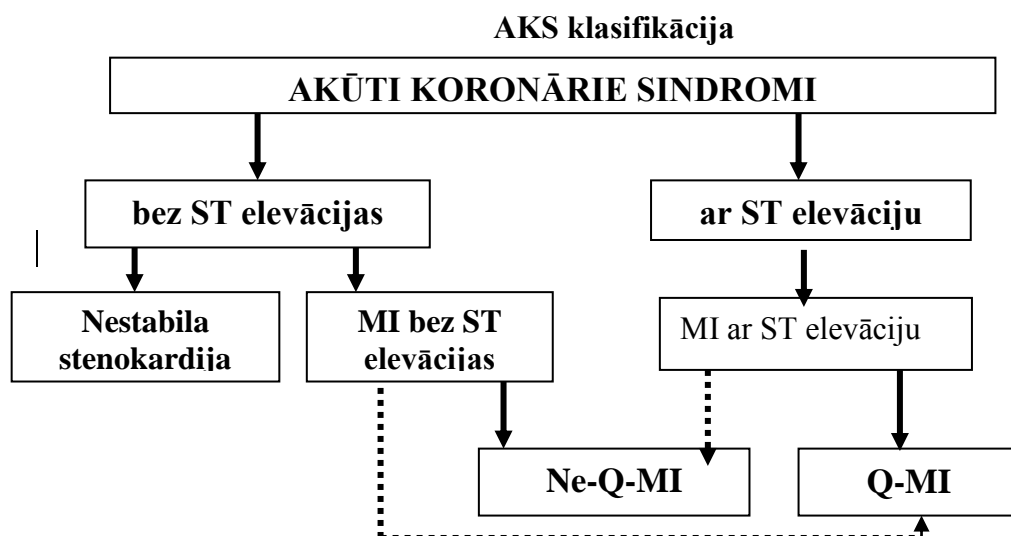
** Vairumam pacientu ar pilnu koronāro oklūziju ir ST segmenta elevācija, bet ar daļēju nav ST segmenta elevācijas, tāpat ar AKS un ST segmenta elevāciju attīstās Q-MI, ar AKS bez ST segmenta elevācijas attīstās NS vai ne-Q-MI, tomēr salīdzinoši bieži iespējama arī novirze no šīs likumsakarības (skatīt pārtrauktās līnijas).



AKS klasifikācija

AKS rodas akūtas vai subakūtas primāras miokarda skābekļa apgādes samazināšanās dēļ. To izsauc aterosklerotiskās pangas plīsums, ko pavada iekaisums, tromboze, vazokonstrikcija un mikroembolizācija.

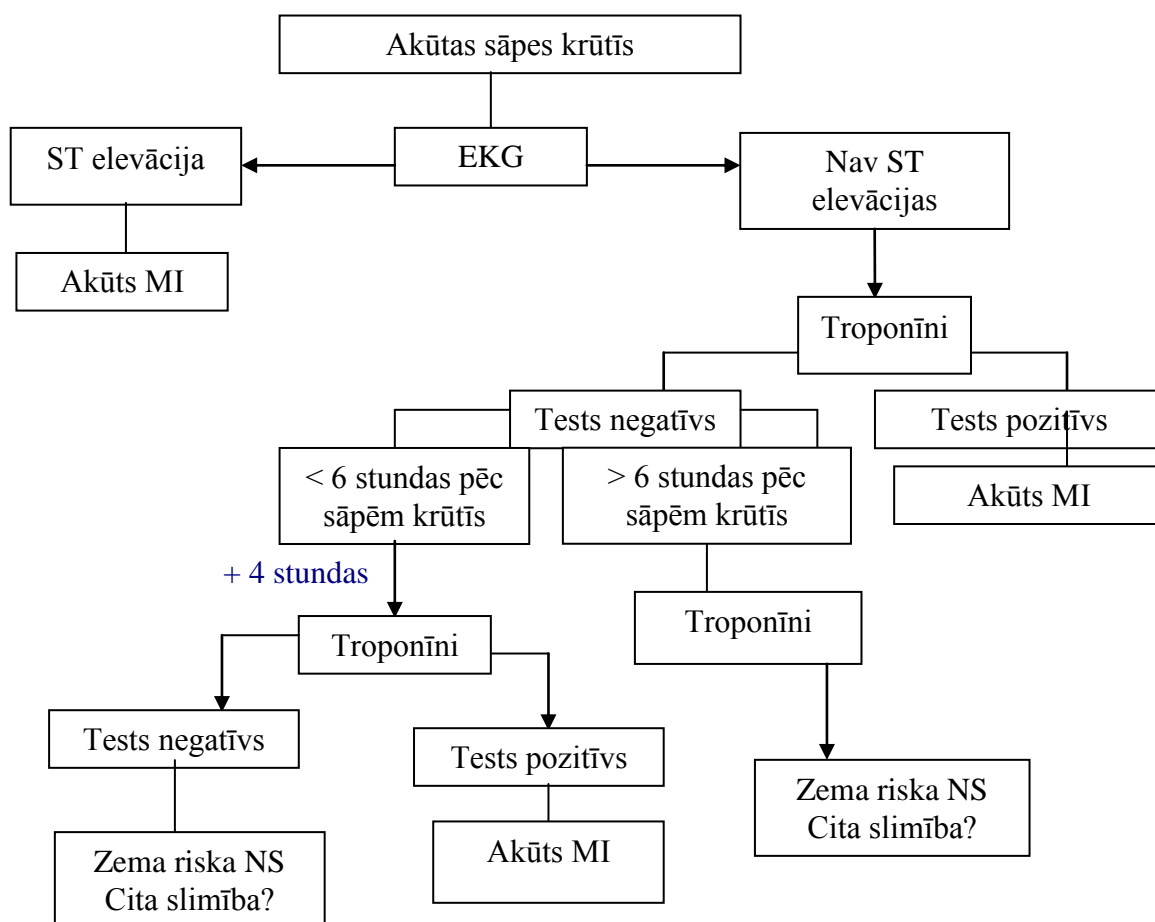
AKS galveno formu klasifikāciju nosaka radušās EKG izmaiņas, kā arī miokarda nekrozes esamība un izteiktība (skatīt 5. shēmu) [3,34].



Kā redzams 5. shēmā, ja ir AKS klīniskā aina vai klīniski aizdomas par AKS, novērtē EKG. Ja atrod ST elevāciju, ir liela iespēja, ka attīstījies Q-MI un nepieciešama steidzama revaskularizācija (primāra PCI vai fibrinolīze). Ja nav ST elevācijas, varētu būt NS vai ne-Q-MI. Zināmos gadījumos 10–20% pacientu ar ST elevāciju var attīstīties arī ne-Q-MI (īpaši pēc sekmīgas fibrinolīzes), kā arī Q-MI sākotnējās ST depresijas gadījumā. Ja pacientam ir AKS bez ST elevācijas, ļoti būtiska ir miokarda bojājuma bioķīmisko marķieru noteikšana dinamikā.

Ļoti vienkāršotu varbūtējās NS un MI diagnozes un riska novērtēšanu var veikt pēc EKG un troponīna analīžu rezultātiem (skatīt 6. shēmu).

AKS diagnozes un riska novērtēšanas algoritms



Nestabilas stenokardijas un miokarda infarkta definīcijas

Nestabila stenokardija

Definīcija:

Nestabilai stenokardijai raksturīga viena no iespējamām trim klīniskajām manifestācijām – miera stenokardija kas ilgst 20 minūtes vai vairāk, pirmreizēja stenokardija vismaz 3. FK līmenī vai pēkšņi progresējoša stenokardija, kas kļūst smagāka vismaz par 1 FK, sasniedzot 3. FK bez miokarda bojājuma marķieru nozīmīgas palielināšanās.

NS novērtēšanā var izmantot E. Braunvalda klasifikāciju (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Nestabilas stenokardijas klasifikācija (E. Braunvalds) [51]

Smagums	Klīniskie nosacījumi		
	A – attīstās sakarā ar ekstrakardiāliem faktoriem, kas intensificē miokarda išēmiju (sekundāra NS)	B – attīstās bez ekstrakardiāliem, išēmiju veicinošiem faktoriem (primāra NS)	C – attīstās divu nedēļu laikā pēc MI (pēcinfarkta stenokardija)
I. Smaga pirmreizēja vai progresējoša stenokardija. Nav sāpju miera stāvoklī.	I A	I B	I C
II. Stenokardija miera stāvoklī pēdējā mēneša laikā, bet ne pēdējo 48 stundu laikā (miera stenokardija, subakūta)	II A	II B	II C
III. Miera stenokardija pēdējo 48 stundu laikā (miera stenokardija, akūta)	III A	III B	III C

Praksē diferenciālā diagnostika starp troponīnpozitīvo NS un nelielu ne-Q-MI līdzīgo ārstēšanas taktiku dēļ nav klīniski nozīmīga. Ir lietderīgi jebkuru troponīnpozitīvu AKS bez ST elevācijas uzskatīt par ne-Q-MI. Šo diferenciāldiagnozi palīdz veikt troponīnu palielināšanās pakāpe un dinamika, kā arī EKG pārmaiņu dinamika (ilgums), kaut gan konkrētu troponīna līmeni, ņemot vērā atšķirīgās laboratorijas normas un EKG pārmaiņu ilgumu, ir grūti noteikt. Par nosacītu troponīna T līmeni, kas var norādīt uz MI var pieņemt 2,0 ng/ml, bet NS gadījumā tas ir palielināts nedaudz virs normas (0,8–1,0 ng/ml) un ir starp 1,0–2,0 ng/ml. Svarīgi arī, ka MI gadījumā troponīns pieaug dinamiskā līdz 24 (pat 36) stundām, bet pie NS šāds pieaugums ir mazāks un dinamiskā nepieaug.

Miokarda infarkts

Definīcija:

Miokarda infarkta pamatā ir nozīmīgāka (bieži pilna) koronārā obstrukcija. MI var definēt pēc klīniskā, elektrokardiogrāfiskā, bioķīmiskā un patoloģiskā raksturojuma [32].

Patogēnētiski MI terminu labāk atspoguļo sirds miocītu zudums (nekroze), ko radījusi ilgstoša išēmija. Išēmija attīstās, zūdot perfūzijas atkarīgajam līdzsvaram starp piegādi un vajadzību. No patoloģiskā viedokļa MI definē kā miokarda šūnu nāvi ilgstošas išēmijas dēļ. Par galveno tiek uzskatīti miokarda bojājuma bioķīmiskie marķieri. Tādējādi par akūta, notiekoša vai nesena MI kritērijiem uzskata tipisku miokarda

bojājuma bioķīmisko marķieru dinamiku (troponīni vai CK-MB), ja bez tā ir vēl viens no sekojošā:

1. Klīniskie išēmijas simptomi.
2. Q zobu veidošanās EKG.
3. Išēmijas pazīmes EKG (ST elevācija vai depresija).
4. Nesen veiktas invazīvās manipulācijas koronārajos asinsvados.

MI klasifikācija

1. Pēc EKG:

A) Akūtā attīstīšanās periodā izdalīta AKS ar ST elevāciju (STEMI), no kā parasti (75–90%) attīstās Q-MI un MI bez ST elevācijas (NSTEMI), kas turpinājumā var dot ne-Q-MI.

B) Pēc nekrozes marķiera Q zoba (noticis MI):

1. Q-MI,
2. ne-Q-MI.

2. Pēc lokalizācijas:

MI var iedalīt priekšējā, laterālā, apakšējā, mugurējā, septālā vai šo lokalizāciju kombinācijā.

3. Pēc laika:

- akūts (līdz 6.–7. dienai),
- dzīstošs (7.–28 .diena),
- sadzījis vai vecs MI (29 dienas un vairāk) [3,32,34].

Q-MI un ne Q-MI salīdzinājums parādīts 6.tabulā. Kopš 2007. gada praksē līdztekus iepriekšminētajai tiek pielietota cita MI klasifikācija, kas atspoguļota 7.tabulā.

6. tabula. Q-MI un ne-Q-MI salīdzinājums

Q-MI	Ne-Q-MI
Raksturīgs jauns ST segmenta pacēlums akūtā fāzē	Raksturīgs ST segmenta noslīdējums akūtā fāzē
Augsta hospitālā mirstība	Zemāka hospitālā mirstība
Retāk reinfarkti pēc izrakstīšanās	Biežāk reinfarkti pēc izrakstīšanās
Trombolīze efektīva	Trombolīzi neiesaka
Ilgstoša un biežāk pilna koronāro artēriju oklūzija	Bieži agrīna spontāna reperfūzija un nepilna koronāro artēriju oklūzija
Parasti dziļāks miokarda bojājums	Parasti virspusējāks miokarda bojājums
Bieži akūtas komplikācijas (šoks,	Nav raksturīgas akūtas komplikācijas
Viena mēneša mirstība 10–15%	Viena mēneša mirstība 3–5%
Divu gadu mirstība 30%	Divu gadu mirstība 30%

Diagnozes, diagnožu noformēšana

AKS klīniskās diagnozes varianti secīgos diagnostikas un ārstēšanas etapos:

1. Primārā diagnoze pēc pirmā kontakta ar pacientu pirms EKG veikšanas, balstoties uz klīnisko ainu, g. k. tipiskām akūtām sāpēm krūtīs ilgāk par 10–20 min. pacientam ar lielu KSS iespēju (novērtē pēc anamnēzes, sāpju rakstura, vecuma, dzimuma un riska faktoru daudzuma un izteiktības). Atkarībā no šiem faktoriem pirmās klīniskās diagnozes divi varianti:

- AKS: nestabila stenokardija.
- AKS: miokarda infarkts ar atzīmi iekavās (klīniski).

2. Pēc neatliekami veiktas EKG klīniskās diagnozes varianti:

- AKS ar ST segmenta elevāciju (AKS ASTE).
- AKS bez ST segmenta elevācijas (AKS BSTE).

EKG pārmaiņas, kas liecina par miokarda išēmiju, ja nav kreisā kambara hipertrofijas vai kreiso zaru blokādes:

- ST segmenta elevācija, ja ir jauna ST elevācija J-punktā divos blakus novadījumos – vīriešiem $\geq 0,2$ mV (jaunākiem par 40 g.v. $\geq 0,25$ mV) un sievietēm $\geq 0,15$ mV V_2 - V_3 novadījumos un/vai $\geq 0,1$ mV citos novadījumos.
- ST segmenta noslīdējums un T viļņa pārmaiņas, ja jauns horizontāls vai lejupejošs ST noslīdējums $\geq 0,05$ mV un/vai T viļņa inversija $\geq 0,1$ mV divos blakus novadījumos ar izteiktiem R zobiem vai $R/S > 1$.

Piezīme: Šāds AKS slimnieku iedalījums pēc ST segmenta novirzes ļauj noteikt neatliekamo ārstniecisko pasākumu (revaskularizācija) veidu un vēlamu hospitalizācijas taktiku.

3. Nākamo diagnostisko etapu nosaka miokarda nekrozes bioķīmisko marķieru (troponīna) noteikšana. Troponīna analīzes rezultāts (vajadzības gadījumā atkārtoti) ļauj iedalīt AKS pacientus trīs kategorijās:

- STEMI
- NSTEMI,
- nestabila stenokardija ar norādījumu par NS klasi (I, II, III) un klīniskiem nosacījumiem (A, B, C) pēc Braunvalda.

Piezīme: AKS ASTE nepieciešama neatliekama revaskularizācija (PCI vai fibrinolīze), negaidot troponīna rezultātus. Neatliekama invazīvā stratēģija (PCI) var būt nepieciešama arī pacientiem ar AKS BSTE un ļoti augstu risku, īpaši, ja turpinās vai recidivē sāpes vai ir dzīvībai bīstamas aritmijas, vai akūta sirds mazspēja.

4. Pēc pilnas klīniskās izmeklēšanas, sniegtās palīdzības (g.k. veiktās revaskularizācijas) un atkārtotas EKG izmeklēšanas, izrakstīšanās klīniskās diagnozes iespējamie galvenie varianti ir:

- KSS: MI ar ST elevāciju (datums).
 - Ja veikta, tad ar norādījumu par veikto revaskularizāciju:
 - PCI ar stentu (konkrēti kādu, kurā artērijā) (datums) un/vai
 - fibrinolīze (konkrēti ar ko) (datums).
 - Jāatspoguļo izveidojušā MI dziļums un lokalizācija:
 - Q-MI un/vai ne-Q miokarda išēmija (uzrādot konkrētu Q bojājuma un išēmijas lokalizāciju).
- KSS: MI bez ST elevācijas (datums).
 - Ar norādījumu, ja un kad (datums) veikta revaskularizācija (PCI), ar kādu stentu, kurā artērijā un
 - kādas lokalizācijas ir MI dziļums (Q) un išēmija (ST-T pārmaiņas).

Diagnozes piemērs:

KSS: MI ar ST elevāciju (datums). Neatliekama PCI ar BMS LAD proksimālajā daļā (datums). Q-MI kreisā kambara priekšējā sienā ar išēmju sānu sienā.

5. Iepriekš pārciestu MI diagnozē atzīmē kā „vecs miokarda infarkts” (gads vai datums, ja pēdējā gada laikā). Par vecu MI uzskata, ja pēc pārciesta MI ir pagājušas 28 vai vairāk dienas. Uz pārciestu MI var norādīt: anamnēze, izziņa (īpaši ar dokumentētu pozitīvu troponīnu), patoloģiski Q-EKG, norādījumi par perēkli attēla (g. k. EhoKG) diagnostikā. Ja norādījumi par pārciestu MI nav droši, to diagnozē neraksta, bet atzīmē anamnēze, ka it kā pārcietis MI.

EKG pārmaiņas, kas liecina par pārciestu MI. Galvenā pazīme ir jaunu patoloģisku Q zobu attīstība ar vai bez pavadošiem klīniskajiem simptomiem.

- Jebkuri Q zobi V_2 - V_3 novadījumos $\geq 0,02$ sek vai QS komplekss V_1 - V_2 ;
- Q zobi $\geq 0,03$ sek un $\geq 0,1$ mV vai QS komplekss jebkuros divos blakus novadījumos no I, aVL, V_6 vai V_4 - V_6 vai II, aVF;

- R zobs $\geq 0,04$ sek V_1-V_2 un $R/S \geq 1$ ar konkordantu pozitīvu T vilni, ja nav vadīšanas traucējumu.
6. Reinfarkts (MI $re_{ci_{dfvs}}$). Ja pēc klīniskās ainas ir aizdomas uz reinfarktu (īpaši, ja išēmiskie simptomi atkārtojas ilgāk par 20 min.), nekavējoties nosaka troponīnu un to atkārto pēc 3–6 stundām. Uz MI recidīvu norāda troponīna palielināšanās otrajā analīzē par 20% vai vairāk. *EKG raksturīgs jauns ST segmenta pacēlums $\geq 0,1$ mV vai jauni patoloģiski Q zobi divos blakus novadījumos.*
 7. MI tipi. Reizēm ir lietderīgi zināt un diagnozes formulējumā izmantot īpašos piecus MI variantus (skatīt 7. tabulu). Pirmo (parasto jeb spontāno tipu) parasti neatzīmē.

7. tabula

1. tips	Spontāns MI saistībā ar išēmiju un notikumu koronārajās artērijās (pangas erozija un/vai ruptūra)
2. tips	Sekundārs MI , saistīts ar palielinātu miokarda prasību pēc skābekļa vai samazinātu apgādi (koronāro spazma vai embolija, anēmija, aritmijas, hiper- vai hipotensija)
3. tips	Pēkšņa , negaidīta kardiāla nāve , ieskaitot sirds apstāšanos, bieži ar išēmijas simptomiem, ko pavada iespējams jauna ST elevācija vai jauna kreiso zaru blokāde, vai jauna lielo koronāro artēriju obstrukcija, bet nāve iestājas pirms asins noņemšanas vai biomarkķeru palielināšanās
4.(a) tips	MI saistībā ar PCI , ja pēc procedūras biomarkķieri palielinās vairāk nekā trīs reizes
4.(b) tips	MI saistībā ar stenta trombozi , ko dokumentē ar angiogrāfiju vai autopsijā.
5. tips	MI saistībā ar koronāro šuntēšanu , ja pēc procedūras biomarkķieri palielinās vairāk nekā piecas reizes.

AKS diagnostikas, ārstēšanas loģistika

Pacientiem ar klīniskām aizdomām par AKS nepieciešama tūlītēja neatliekama medicīniska konsultācija un izmeklēšana. Tālāk uzskaitīti pamatprincipi, kas jāievēro pacientu agrīnā izvērtēšanā un ārstēšanā. Pamatojumus un pierādījumu līmeņus indikācijām skatīt atbilstošajās sadaļās.

- 1) Atkarībā no pacienta atrašanās vietas jāorganizē ātrākā iespējamā medicīniskā palīdzība (pārsvārā NMP izbraukums uz izsaukuma vietu).
- 2) Pacientam jāievēro miera režīms (nedrīkst pieļaut, ka pacients pats dodas uz konsultāciju, stacionāru vai papildizmeklējumiem).
- 3) Atbilstoši indikācijām un pieejamībai jānozīmē MONA (*morphine, oxygen, nitroglycerin, aspirin*) terapijas sastāvdaļas.
- 4) Pēc iespējas ātrāk jāveic EKG pieraksts, lai diferencētu AKS ASTE (vai no jauna attīstījušos Hisa kūlīša kreisās kājiņas pilnu blokādi) un AKS BSTE.

Ievērot, ka:

- a. EKG pieraksts jāveic ne vēlāk kā 10 minūšu laikā kopš pirmā medicīniskā kontakta.
 - b. Ja tiek izmantota telemetriska konsultācija par EKG, tās pārraide jāveic mazāk kā 10 minūšu laikā un konsultācijai par EKG interpretāciju un tālāko taktiku jānotiek mazāk kā 5 minūšu laikā.
 - c. Svarīgi atkārtot EKG pierakstu pēc 20–30 minūtēm, ja pirmā EKG nav bijusi informatīva, īpaši, ja sāpes nepāriet, kā arī sāpju atkārtošanās vai klīniskas pasliktināšanās gadījumā.
- 5) Pacientiem ar AKS ASTE un augsta/ļoti augsta riska AKS BSTE (vai aizdomām par to) jāuzsāk nepārtraukta kardiomonitorēšana, jānodrošina intravenoza pieeja.
- 6) Izlemjot par pacienta hospitalizācijas vietu un prehospitālo ārstēšanu, ņem vērā AKS formu (ST elevācijas), laiku kopš klīniskas sākuma, attālumu (laika izteiksmē) līdz tuvākajam terciārās aprūpes centram, kas nodrošina sirds kateterizācijas un PCI servisu attiecīgajā laika posmā, kā arī hemodinamiskās un elektrofizioloģiskās komplikācijas.

AKS ASTE

- 7) Hospitalizācijas un reperfūzijas terapijas taktikas plānu pacientiem ar AKS ASTE skatīt 7. shēmā *Pirmshospitālā taktika*. Reperfūzijas terapija ir indicēta pacientiem pirmo 12 stundu laikā kopš simptomu sākuma.

Īsumā:

- a. Priekšroka tiek dota pēc iespējas ātrākai pacienta nogādei sirds kateterizācijas laboratorijā, lai veiktu neatliekamu koronāro angiogrāfiju un primāro PCI.
 - b. Fibrinolītiskā terapija tiek rezervēta tikai tālāk aprakstītajos gadījumos (ar nosacījumu, ka nav kontrindikāciju un pacienti atbilst arī EKG kritērijiem):
 - i. PCI nevar veikt 90 minūšu laikā (rēķinot līdz balona inflācijas laikam) kopš pirmā medicīniskā kontakta, un ja ir pagājušas mazāk kā 2 stundas kopš klīniskas sākuma.
 - ii. PCI nevar veikt divu stundu laikā (rēķinot līdz balona inflācijas laikam) kopš pirmā medicīniskā kontakta, un ja ir pagājušas vairāk kā 2 stundas un mazāk kā 12 stundas kopš klīniskas sākuma.
- 8) Attiecībā uz fibrinolītisko terapiju jāņem vērā:
- a. Izlemjot veikt fibrinolītisko terapiju, tā ir jāuzsāk 30 minūšu laikā kopš pirmā medicīniskā kontakta brīža.
 - b. Efektivitāte pēc sešām stundām kopš klīniskas sākuma būtiski samazinās, tādēļ lēmums par fibrinolīzi vai PCI ir jāizvērtē individuāli, ņemot vērā, cik ātri ir iespējams veikt PCI, pacienta vecumu, MI lokalizāciju, laiku kopš klīniskas sākuma (tuvāk sešām vai 12 stundām), asiņošanas risku.
 - c. Šaubu gadījumos var aprēķināt un ņemt vērā „PCI aizkavēšanās laiku” („*PCI-related delay time*”), respektīvi, sagaidāmo teorētisko laika starpību starp PCI (balona inflācijas) un fibrinolītiskās terapijas uzsākšanas laikiem:
 - i. Kopumā, ja sagaidāmais PCI aizkavēšanās laiks ir vairāk nekā 60–110 minūtes, fibrinolītiskās terapijas atlikšana var neattaisnot ieguvumu, tātad izvēle ir par labu fibrinolītiskajai terapijai.

- ii. Tomēr pieļaujama PCI aizkavēšanās laiks ir atkarīgs no jau minētajiem faktoriem (skat. 8.b), piemēram:
 1. pacientam, kurš ir jaunāks par 65 gadiem, ar priekšējās sienas AKS ASTE un simptomu sākumu pirms mazāk kā 2 stundām, attaisnojams aizkavēšanās laiks ir mazāks kā 1stunda;
 2. pacientam, kurš ir vecāks par 65 gadiem, ar citas (ne priekšējās sienas) lokalizācijas AKS ASTE un simptomu sākumu pirms vairāk kā 2 stundām, attaisnojams aizkavēšanās laiks ir gandrīz trīs stundas.
- d. Ja ir veikta fibrinolītiskā terapija, pacientu stingri ieteicams transportēt uz terciārās aprūpes centru, kurā ir pieejama sirds kateterizācijas laboratorija, un pēc 60–90 minūtēm nepieciešams izvērtēt reperfūzijas pazīmes:
 - i. Ja nav reperfūzijas pazīmju, indicēta tūlītēja glābjoša („rescue”) PCI, ja nav pagājušas vairāk kā 12 stundas kopš klīnikas sākuma (pēc vairāk kā 12 stundām, bet mazāk kā 24 stundām PCI ir diskutabla, bet apsverama).
 - ii. Ja reperfūzija ir notikusi (ticama), pacientam 24 stundu laikā (bet ne ātrāk kā trīs stundas kopš fibrinolītiskās terapijas ievades) jāveic koronārā angiogrāfija ar iespējamu PCI. Ja pacients ir bijis hospitalizēts stacionārā bez invazīvas ārstēšanas iespējām, pacientu šim nolūkam jāpārved uz terciāro centru.
- e. Fibrinolītiskā terapija nav indicēta:
 - i. pacientiem ar AKS ASTE pēc vairāk kā 12 stundām kopš klīnikas sākuma;
 - ii. pacientiem ar AKS BSTE.
- 9) Pacientiem ar sāpju ilgumu vairāk kā 12 stundas un klīniskām vai elektrokardiogrāfiskām išēmijas pazīmēm ir nopietni apsverama PCI.
- 10) Stabiliem pacientiem, kuriem pagājušas 12–24 stundas kopš klīnikas sākuma, PCI veikšana ir apsverama.
- 11) PCI ir indicēta visiem pacientiem, neatkarīgi no laika kopš simptomu sākuma, ja:
 - a. attīstījies kardiogēns šoks;
 - b. ir kontrindikācijas fibrinolītiskai terapijai.

AKS BSTE

- 12) Pacientiem ar AKS BSTE un ļoti augstu risku, īpaši pacientiem, kuriem kā AKS komplikācija attīstās akūta kreisā kambara mazspēja (kardiogēns šoks un/vai plaušu tūska) indicēta neatliekama invazīva ārstēšana, tādēļ šādus pacientus nepieciešams nogādāt atbilstošā terciārās aprūpes centrā, kurā to iespējams veikt nekavējoties.
- 13) Pārējie pacienti ar AKS BSTE jānogādā daudzprofila stacionārā ar pieredzi AKS pacientu ārstēšanā, bet priekšroka dodama stacionāriem ar sirds kateterizācijas laboratoriju un pieejamu invazīvo ārstēšanu.
 - a. Pēc riska stratifikācijas augsta riska pacientiem (ar tranzitorām ST deviācijām un/vai pozitīviem miokarda bojājuma marķieriem) ir indicēta steidzama koronārā angiogrāfija un PCI (ja piemērojama) 24–72 stundu laikā:
 - i. Pacientiem ar augstu risku pēc GRACE [177] skalas (vairāk kā 140 punkti, skatīt 8 un 9 tabulas), angiogrāfija/PCI veicama 24 stundu laikā.
 - ii. Pacientiem ar zemāku risku pēc GRACE skalas (mazāk kā 140 punkti), angiogrāfija/PCI veicama 72 stundu laikā.

- iii. Pacientiem, kuri stacionēti stacionārā bez invazīvās ārstēšanas iespējām, ieteicama pārvešana uz terciāro centru angiogrāfijas/PCI veikšanai 24 stundu laikā, ja GRACE vairāk kā 140 punkti un 72 stundu laikā, ja GRACE mazāka par 140 punktiem.
- b. Pacientiem, kuriem nepāriet vai atkārtojas išēmiskas sāpes, neskatoties uz uzsākto terapiju, vai attīstās komplikācijas, pārvešana uz invazīvās ārstēšanas stacionāru jāorganizē neatliekamā kārtā.
- c. Zema riska pacientiem indicēti tālāki papildizmeklējumi, kurus bieži var veikt ambulatori, lai precizētu diagnozi (neinvazīvi išēmijas diagnostikas testi, koronārā angiogrāfija, citu alternatīvu diagnožu precizēšana).

8.tabula. GRACE skala

Killipa klase	Punkti	Sistoliskais asinsspiediens, mmHg	Punkti	Sirdsdarbības frekvence, xmin.	Punkti	Vecums, gadi	Punkti	Kreatinīns mg/dl	Punkti
I	0	≤80	58	≤50	0	≤30	0	0-0,39	1
II	20	80-99	53	50-69	3	30-39	8	0,40-0,79	4
III	39	100-119	43	70-89	9	40-49	25	0,80-1,19	7
IV	59	120-139	34	90-109	15	50-59	41	1,20-1,59	10
		140-159	24	110-149	24	60-69	58	1,60-1,99	13
		160-199	10	150-199	38	70-79	75	2,00-3,99	21
		≥200	0	≥200	46	80-89	91	≥4,0	28
						≥90	100		

9.tabula. GRACE skala (turpinājums)

Citi riska faktori	Punkti
Sirdsdarbības apstāšanās uzņemšanas brīdī	39
ST segmenta deviācija	28
Paaugstināta miokarda bojājuma marķieri	14

Ārstēšanas taktika AKS ar ST elevācijām

Akūta koronārā sindroma ārstēšanu nosacīti var dalīt četros etapos:

1. Pirmshospitālais (NMP) etaps.
2. Stacionārs ar invazīvās ārstēšanas iespējām.
3. Stacionārs bez invazīvās ārstēšanas iespējām [34].
4. Pēchospitālais etaps (skatīt nodaļu ‘Rehabilitācija, sekundārā profilakse’).

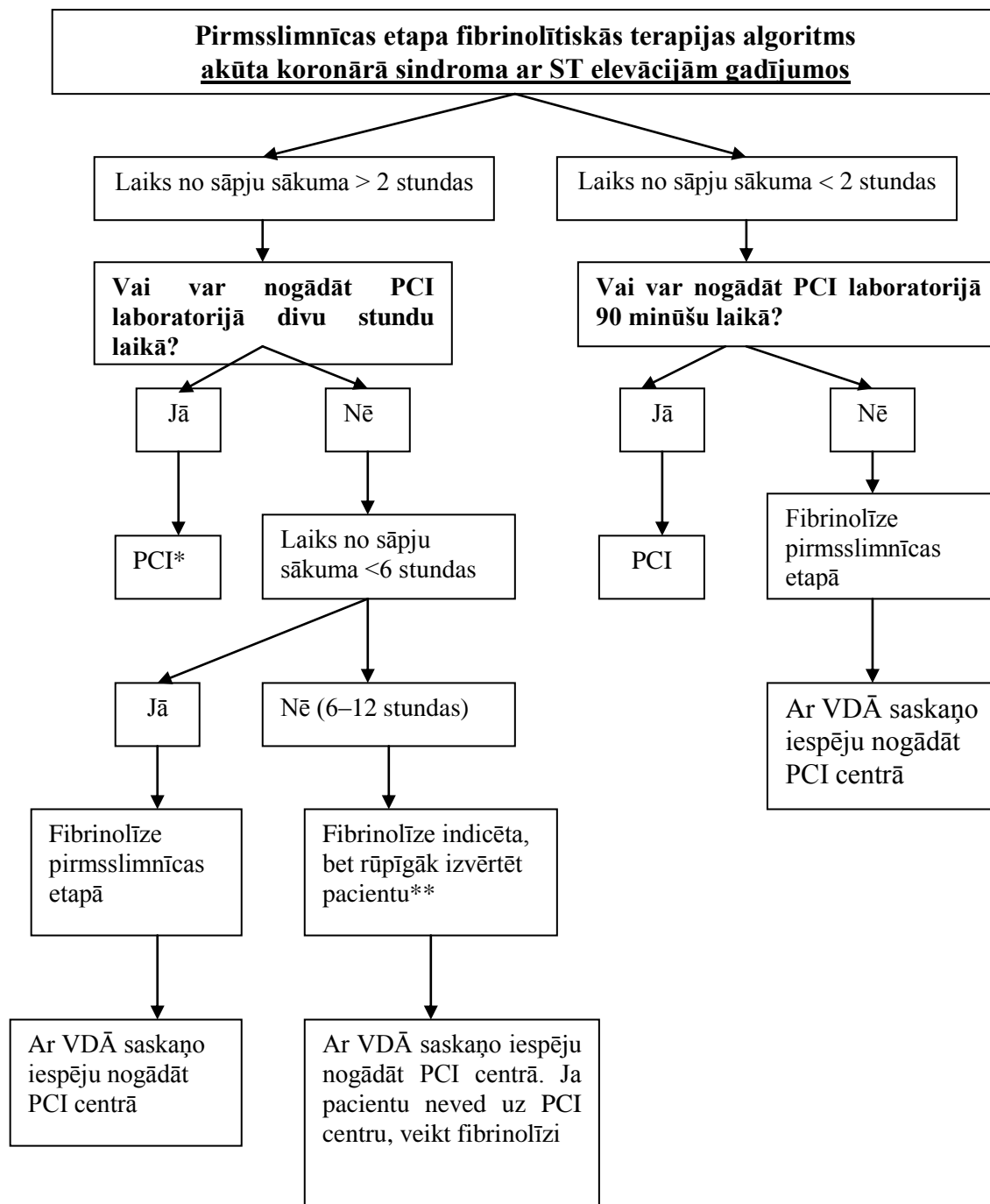
Ārstēšana pirmshospitālajā etapā

Par akūta koronārā pacienta ārstēšanu pirmshospitālajā etapā pārsvarā atbild ģimenes ārsts un nealiekamās medicīniskās palīdzības dienesta ārsts.

AKS ar ST elevācijām gadījumā, īpaši pirmajās 12 stundās no klīnikas sākuma, galvenais uzdevums ir nodrošināt pēc iespējas ātrāku reperfūziju. Galvenās reperfūzijas nodrošināšanas metodes ir primāra perkutānā koronārā intervence (PCI) un fibrinolītiskā terapija, kā arī šo metožu kombinācija. Primāra PCI ir drošākā un efektīvākā AKS ASTE ārstēšanas metode.

Pirmshospitālajā etapā reperfūzijas metodes izvēle un stacionēšanas vieta ir atkarīga no laika no sāpju sākuma, kā arī no laika, kurā pacientu iespējams transportēt uz stacionāru ar invazīvās ārstēšanas iespējām (skatīt 7. shēmu).

Pirmshospitālā taktika



*Perkutāna koronārā intervence

**Nepieciešamības gadījumā konsultēties ar OMD kardiologu

*** VDA- Vecākais dežūrārsts

Ja ir kontrindikācijas fibrinolītiskajai terapijai, pacients jāstacionē slimnīcā ar invazīvās ārstēšanas iespējam.

Veicamie pasākumi pirmshospitalajā etapā:

1. Nozīmē miera (gultas) režīmu.
2. Pieregistrē EKG, kas dod iespēju dinamiskā analizēt ST-T izmaiņas.
3. Uzsāk atsāpināšanu un antitrombotisko terapiju pēc MONA (*morphine, oxygen, nitroglycerin, aspirin*) principa:
 - morfīns (4–8 mg i/v frakcionēti, tad pa 2 mg ar piecu minūšu intervālu, līdz sāpes mazinās),
 - skābeklis (*Oxygen*) (2–4 l/min pacientiem ar elpas trūkumu un/vai sirds mazspējas simptomiem),
 - nitroglicerīns (0,4–0,6 mg atkārtoti sublingvāli vai aerosola veidā, vai 0,25 µg/kg/min i/v).
 - duāla antitrombotiskā terapija:
 - aspirīns 325 mg p/o vai 250–500 mg i/v
 - un
 - klopidogrels atkarībā no izvēlētās reperfūzijas metodes:
 - perkutānā koronārā intervence – 600 mg p/o,
 - fibrinolītiskā terapija (ja pacientam ir mazāk kā 75 gadi – 300 mg, ja pacientam ir 75 gadi vai vairāk – 75 mg);
 - vai
 - tikagrelors 180 mg, ja plāno primāru PCI,
 - vai
 - prasugrels 60 mg, ja plāno primāru PCI (kontrindicēts, ja pacientiem ir vairāk kā 75 gadi; svars mazāks kā 60 kg; anamnēzē cerebrāls infarkts/TIL)
4. Fibrinolītiskā terapija (skatīt 7. shēmu) ar fibrīnspecifisku fibrinolītisko aģentu, kuru var ievadīt bolusa veidā.
5. Antikoagulantu terapija:
 - enoksaparīns primāras PCI gadījumā 0,5 mg/kg i/v bolusā vai fibrinolītiskās terapija gadījumā 30 mg i/v bolusā pēc fibrinolītiskā aģenta ievadīšanas, ja pacients <75 gadus vecs. Vecākiem pacientiem enoksaparīnu bez intravenoza bolusa ievada subkutāni 0,75 mg/kg;
 - vai
 - nefrakcionētais heparīns:
 - primāras PCI gadījumā 60 DV/kg,
 - fibrinolītiskās terapijas gadījumā 60 DV/kg, bet nepārsniedzot 4000 DV.

Svarīgs uzdevums ir nodrošināt kardiopulmonālās reanimācijas iespējas:

- stabilu intravenozo pieeju,
- EKG monitorēšanu,
- defibrilāciju,
- transtorakālo elektrokardiostimulāciju (EKS),
- mākslīgo plaušu ventilāciju (MPV).

Komplikāciju novēršana:

- bīstami ventrikulāri sirds ritma traucējumi (kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija) – amiodarons 5 mg/kg (līdz 1200 mg) i/v vai lidokaīns 1 mg/kg i/v (maksimāli 4 mg/kg), neefektīvas farmakoterapijas gadījumā – elektrokardioversija (EKV),

- nopietni vadīšanas traucējumi (sinusa bradikardija ar hipotensiju, II pakāpes 2. tipa atrioventrikulāra blokāde ar hemodinamikas traucējumiem, III pakāpes atrioventrikulāra blokāde) – atropīns i/v 0,3–0,5 mg (maksimāli līdz 1,5–2 mg), transtorakāla EKS,
- hipotensijas vai kardiogēna šoka gadījumā dopamīns 5–10 mkg/kg/min; norepinefrīns (noradrenalīns) 0,02–0,4 mkg/kg/min.

Jānodrošina maksimāli ātra un saudzīga transportēšana uz stacionāru.

Ārstēšana stacionārā ar invazīvās ārstēšanas iespējām

Par pacienta ārstēšanu šajā etapā atbild kardiologi, invazīvie kardiologi, intensīvās terapijas u. c. speciālisti. Indikācijas invazīvajai ārstēšanai skat. nodaļās „AKS ar ST elevācijam invazīvā ārstēšana” un „AKS diagnostikas, ārstēšanas loģistika”.

- Antiagregantu terapija:
 - Aspirīns 100 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 300 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu)
 - un
 - Klopidoirels 150 mg vienu reizi dienā sešas dienas (ja veikta stenta implantācija), tālāk turpinot 75 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 600 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu)
 - vai
 - Prasugrels 10 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 60 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu). Skat. Indikācijas un KI antiagregantu aprakstā
 - vai
 - Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pirmā deva 180 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu). Pieļaujams uzsākt arī gadījumos, ja pacients ir jau saņēmis klopidoirelu.
- Antikoagulantu terapija:
 - MMH (rekomendējams enoksaparīns 1 mg/kg divas reizes dienā s/c, ja pacients ir jaunāks par 75 gadiem, vai 0,75 mg/kg divas reizes dienā vecākiem pacientiem)
- β-adrenoblokatori:
 - visiem pacientiem, ja nav sirds mazspējas simptomātikas, hipotensijas vai bradikardijas un vadīšanas traucējumu.
- AKEI:
 - visiem pacientiem pirmajā dienā, ja nav kontrindikāciju. Vēlams uzsākt vismaz pēc 12 h.
- Statīni:
 - agrīnai aterosklerotiskās plātnītes stabilizācijai visu hospitalizācijas laiku, piemēram, atorvastatīns 80 mg p/o, uzsākot pirmajā hospitālā etapa dienā, turpinot statīnu terapiju ambulatori (skatīt nodaļu „Farmakoterapija sekundārā profilaksē”).
- Omega-3 taukskābes 1g vienu reizi dienā.
- AKS komplikāciju (kardiogēns šoks, akūti sirds ritma un vadīšanas traucējumi) ārstēšanu skatīt nodaļā „Biežākās AKS komplikācijas un to ārstēšana”.

Ārstēšana stacionārā bez invazīvās ārstēšanas iespējām

Par ārstēšanu hospitālajā etapā ir atbildīgs stacionāra kardiologs vai intensīvās terapijas ārsts. Turpināt atsāpinašanu, nitrātu ievadīšanu i/v, skābekļa inhalācijas, hemodinamikas stabilizāciju.

- Fibrinolītiskā terapija, ja tā nav veikta pirmshospitāli, izmantojot fibrīnspecifiskos fibrinolītiskos aģentus (skatīt nodaļu „Fibrinolītiskā terapija”).
- Antiagregantu terapija:
 - aspirīns 100 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 300 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu)
 - un
 - klopidogrels 75 mg vienu reizi dienā (piesātinošās devas atkarā no reperfūzijas metodes skatīt sadaļā Antiagreganti)
 - vai
 - tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pirmā deva 180 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu un, ja nav saņēmis vai netiek plānots nozīmēt fibrinolītisko terapiju; pieļaujams uzsākt, ja pacients ir jau saņēmis klopidogrelu;
 - vai
 - prasugrels 10 mg (pirmā deva 60 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu) un ja nav saņēmis vai netiek plānots nozīmēt fibrinolītisko terapiju, bet plāno pacientu nekavējoties pārvest uz stacionāru ar invazīvās ārstēšanas iespējām PCI veikšanai (skatīt arī kontraindikācijas sadaļā Antiagreganti).
- Antikoagulantu terapija:
 - MMH (rekomendējams enoksaparīns 1 mg/kg 2 reizes dienā s/c pacientiem jaunākiem par 75 gadiem vai 0,75 mg/kg divas reizes dienā pacientiem, kuriem ir 75 gadi un vairāk)
 - vai
 - Nefrakcionēts heparīns 12 DV/kg (max 1000 U/h) i/v, uzturot APTL 50 – 70 sekundes
 - vai
 - Fondaparīns 2,5 mg vienu reizi dienā s/c tikai tiem pacientiem, kuriem veikta Fibrinolītiska terapija ar Streptokināzi vai kuriem netiek veikta reperfūzijas terapija. (ja veikta Fibrinolītiskā terapija ar Streptokināzi, pirmā deva nozīmējama i/v).
- AKEI:
 - visiem pacientiem pirmajā dienā, ja nav kontraindikāciju. Vēlams uzsākt vismaz pēc 12 h..
- Statīni:
 - agrīnai aterosklerotiskās plātnītes stabilizācijai visu hospitalizācijaslaiku, piemēram, atorvastatīns 80 mg p/o, uzsākot pirmajā hospitālā etapa dienā, turpinot statīnu terapiju ambulatori.
- Omega-3 taukskābes 1g vienu reizi dienā.

Visi pacienti pēc sekmīgas fibrinolītiskās terapijas pirmo 24 stundu laikā jāpārved uz stacionāru ar invazīvās ārstēšanas iespējām, koronarogrāfijas ar iespējamu PCI veikšanai. Ja fibrinolītiskā terapija nav efektīva, pacients nekavējoties jāpārved uz stacionāru ar invazīvās ārstēšanas iespējām.

Reperfūzijas terapija

Izvēles metode AKS ASTE gadījumā ir primāra perkutānā koronārā intervence (PPCI) (IA pierādījumu līmenis). Visos gadījumos, kad 90 (max120) minūšu laikā PPCI nevar tikt veikta, jāveic fibrinolīze (IA) ar fibrīnspecifisku aģentu (IB) [34].

Rekomendācijas reperfūzijas terapijai

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Reperfūzijas terapija ir indicēta visiem slimniekiem, kuriem pēdējo 12 stundu laikā ir sāpes/diskomforts krūtīs un kuriem EKG konstatē ST segmenta elevācijas vai jaunu LBBB	I	A	A
Izvēles metode ir primāra perkutānā koronārā intervence (PPCI), ko veic pieredzējusi komanda divu stundu laikā pēc pirmā medicīniskā kontakta (PMK) (plaša MI gadījumā 90 min.)	I	A	A

Fibrinolītiskā terapija

Galvenais ārstēšanas princips: minimāls laiks no miokarda išēmijas simptomu sākuma. Veicot fibrinolīzi pirmajā stundā, letalitāte samazinās par 50%; pirmajās sešās stundās – par 24%.

Indikācijas fibrinolītiskajai terapijai [34]:

1. Miokarda infarkta klīnika ar maksimālas intensitātes tipiskām sāpēm krūtīs pēdējo 30 minūšu – 12 stundu laikā.
2. Raksturīgas izmaiņas EKG ar ST segmenta elevācijām ≥ 1 mm standartnovadījumos vai ≥ 2 mm labajos (V_1 - V_3) krūšu novadījumos (vismaz divos blakus esošos novadījumos).
3. Miokarda infarkta klīnika un jauna Hisa kūlīša kreisās kājiņas pilna blokāde.

Rekomendācijas fribrinolītiskajai terapijai

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Fibrinolītiskā terapija, ja nav kontraindikāciju un PPCI nevar tikt veikta ieteiktajā laikā	I	A	A
Fibrinolīze jāveic ar fibrīnspecifisku aģentu	I	B	

Absolūtas kontraindikācijas fibrinolītiskajai terapijai [34]:

- neiroķirurģiskas operācijas – pēdējo sešu mēnešu laikā,
- gastrointestinālā trakta asiņošana – pēdējā mēneša laikā,
- smagas galvas traumas – pēdējo trīs nedēļu laikā,
- lielas traumas, ķirurģiska iejaukšanās – pēdējo trīs nedēļu laikā,
- išēmisks insults – pēdējo sešu mēnešu laikā,
- hemorāģisks insults,
- centrālās nervu sistēmas neoplazma,
- intrakraniāla aneirisma,
- aizdomas par aortas disekciju,
- streptokināzes ievadīšana anamnēzē.

Relatīvas fibrinolītiskās terapijas kontraindikācijas:

- lielo asinsvadu punkcija, kur nav iespējama kompresija,
- tranzitori išēmiski galvas smadzeņu asinsrites traucējumi pēdējo sešu mēnešu laikā,
- traumatiska reanimācija,
- refraktāra arteriālā hipertensija lielāka par 180/110 mm Hg,
- varfarīna, kumadīna terapija,
- grūtniecība, 1. nedēļa pēc dzemdībām,
- aktīva peptiska čūla,
- infekciozs endokardīts,
- smaga aknu patoloģija.

Fibrinolīze nav indicēta:

1. Sāpes krūtīs ar izmaiņām EKG (T zoba inversija vai ST segmenta depresija), kas atbilst nestabilai stenokardijai vai bez Q miokarda infarkta klīniskajai ainai.
2. Sāpes krūtīs bez izmaiņām EKG.
3. No sāpju sākuma pagājušas vairāk nekā 12 stundas un pēdējo sešu stundu laikā tās nav recidivējušas.

Fibrīnspecifiskā aģenta izvēle

Pēc GUSTO pētījuma datiem, kur tika salīdzināts fibrīnspecifisks aģents (audu plazminogēna aktivators alteplāze) un streptokināze, alteplāzes grupā bija mazāka 30 dienu mirstība (6,3% pret 7,4%, $p=0,001$) [52]. Reteplāzes i/v dubultbolus nav pārāks par alteplāzi AKS ASTE reperfūzijas terapijā, izņemot vienkāršāku ievades veidu [53]. Ķermeņa svaram atbilstošs vienreizējs i/v tenekteplāzes bolus ir tikpat efektīvs 30 dienu mirstības samazināšanā kā alteplāze, bet ar nozīmīgi mazāku ne-cerebrālas asiņošanas biežumu un mazāku nepieciešamību pēc asinstransfūzijas [54]. Lietojot ķermeņa svaram atbilstošu fibrinolītiskā aģenta devu, palielinās tā efektivitāte un mazinās komplikāciju risks. Fibrīnspecifisko aģentu salīdzinājums atspoguļots 10. tabulā un to lietošanas devas norādītas 11. tabulā.

10. tabula. Fibrīnspecifisko aģentu salīdzinājums

	ALTEPLĀZE	RETEPLĀZE	TENEKTEPLĀZE
Ievades veids	Paātrinātā infūzija (i/v bolus + infūzija)	2x i/v bolus (30 min. intervāls)	1x i/v bolus
Plazmas pusizvades laiks min. (SD)	3,5 (1,4)	14 (6)	17 (7)
Plazmas klīrenss ml/min. (SD)	572 (132)	283 (101)	151 (55)
Ekskrēcija	Aknu	Aknu/Nieru	Aknu
Nozīmēšanas veids	Bolus + infūzija	Divi bolusi	Viens bolus

11. tabula. Fibrīnspecifisko aģentu lietošanas devas[34]

Fibrīnspecifiskais aģents	Devas
Alteplāze (T-PA)	15 mg i/v bolus 0,75 mg/kg i/v 30 min. laikā, tad 0,5 mg/kg i/v 60 min. laikā Kopējā deva nedrīkst pārsniegt 100 mg
Reteplāze (r-PA)	10 U + 10 U i/v bolus ar 30 min. starplaiku
Tenekteplāze (TNK-PA)	Vienreizēja i/v bolus deva, pielāgota pacienta svaram: 30 mg, ja <60 kg 35 mg, ja 60 līdz <70 kg 40 mg, ja 70 līdz <80 kg 45 mg, ja 80 līdz <90 kg 50 mg, ja ≥ 90 kg

Fibrinolīzes komplikācijas un blakusparādības:

- Febrila reakcija (5% pacientu). Tās mazināšanai var izmantot aspirīnu, paracetamolu.
- Neizteikta asiņošana no gļotādām, asinsvadu punkcijas vietām. Šādos gadījumos nepieciešams nospriest punkcijas vietu.
- Izteikta asiņošana (gastrointestināla – 5% gadījumu, intrakraniāla – 1% gadījumu). Fibrinolīze jāpārtrauc. Asiņošanas mazināšanai ievada svaigi saldētu plazmu, aminokapronskābi, eritrocītu masu, trombocītu masu. Kontrolē hemoglobīnu, hematokrītu, trombocītu skaitu, fibrinogēna līmeni, protrombīnu, APTL. Ja asiņošanas iemesls ir heparīns, ievada protamīnu – 50 mg i/v trīs minūšu laikā. Ja zems fibrinogēna līmenis, ievada krioprecipitātu – 10 devas i/v (1 deva – 250 v. fibrinogēna).

- Hipotensija fibrinolīzes laikā (10–15% gadījumu). Palēnina fibrinolītiskā preparāta ievadīšanu.
- Alerģiskas reakcijas (2% – izsitumi, 0,1% – anafilaksija). Noteikti jāpārtrauc preparāta ievadīšana. Smagākos gadījumos izmanto kortikosteroīdus, adrenalīnu i/v. Streptokināzes un APSAC antivielas asinīs cirkulē no 5. dienas līdz 10 gadiem, tādēļ šajā laika periodā atkārtota fibrinolīze ar streptokināzi un APSAC ir kontraindicēta. Alteplāzei un reteplāzei nav datu par antivielu veidošanos.
- Reperfūzijas aritmijas (ventrikulāri ritma traucējumi – ventrikulāra tahikardija, ventrikulāra ekstrasistolija, retāk bradikardija). Reperfūzijas aritmijas nav pamats fibrinolīzes pārtraukšanai. Kardiogēns šoks un pacienta vecums nav kontraindikācija fibrinolīzei.

Invazīvā ārstēšana pacientiem ar ST elevācijām

Primāra perkutānā intervence

Primāra koronārā intervence ir PCI, ko veic AKS ASTE pacientiem bez iepriekšējas vai pavadošas fibrinolītiskās terapijas.

Randomizētu klīnisko pētījumu metaanalīze, kas salīdzina primāru PCI un fibrinolītisko terapiju 6–12 stundas pēc simptomu sākuma pacientiem lielās, pieredzējušās klīnikās, labāks klīniskais iznākums bija pacientiem pēc primāras PCI (labāk atjaunota plūsma okludētajā artērijā, mazāks reoklūziju skaits, labāka KK funkcija)[62].

Valstīs un pilsētās, kur ieviesta primāra PCI, vērojama būtiska mirstības mazināšanās kritums STEMI pacientiem [63,64]

ACC/AHA vadlīnijās noteikts, ka primāri PCI drīkst veikt operators, kurš gada laikā veic vismaz 75 plānveida un 11 PPCI, turklāt to dara centrā, kurā gada laikā izdara vismaz 400 plānveida un vismaz 36 primāras PCI procedūras [65].

Šis pieņēmums norāda uz to, ka primāru PCI iznākums ir cieši saistīts ar kardioloģijas centrā veikto procedūru apjomu. Primāras PCI centros, kur veic nelielu procedūru skaitu, nav pieļaujamas.

Ir ļoti būtiski mazināt primāras PCI aizkavēšanas laiku, īpaši svarīgi tas ir pirmo divu stundu laikā no simptomu sākuma. Tādēļ STEMI pacienti pēc diagnozes uzstādīšanas nekavējoties jātransportē uz centru, kur iespējams veikt primāru PCI 24 stundas diennaktī septiņas dienas nedēļā augsti kvalificētu operatoru vadībā.

Pacientu stacionējot centrā, kur nav iespēju veikt neatliekamu primāru PCI, viņš nekavējoties jātransportē uz centru, kur tas iespējams, neuzsākot fibrinolītisko terapiju, ja vien laiks no pirmā medicīniskā kontakta līdz pirmajai balona inflācijai ir mazāks par 2 stundām.

Ja sagaidāmā kavēšanās ir ilgāka par 2 stundām (vai ilgāka par 90 min. pacientiem ar plašu priekšējās sienas MI, kuri ir jaunāki par 75 gadiem), pacientiem neatliekami jāveic fibrinolīze un tad jātransportē uz PCI centru, kur angiogrāfija ar sekojošu PCI jāveic 3–24 stundu laikā.

Primāras PCI pārkums pār savlaicīgi veiktu fibrinolīzi ir diskutabls, ja ar primāro PCI saistītais kavējums pārsniedz 60–120 minūtes, ņemot vērā pacienta vecumu, simptomu ilgumu un infarkta lokalizāciju.

Par kombinētu jeb farmakomehānisku reperfūziju uzskata PCI, kas veikta 12 stundu laikā pēc simptomu sākuma, pirms tam lietojot kādu trombus šķīdinošu medikamentu (fibrinolītiskus, GPIIb/IIIa). Pacientiem, kuriem PCI iespējams veikt 90–120 minūšu laikā pēc primārā medicīniskā kontakta, kombinētai reperfūzijai nav būtiska pārkāpuma pār primāru PCI [66,67] Pēc pirmshospitalās fibrinolīzes pacients jātransportē uz centru, kur iespējams veikt PCI 24 stundas dienā septiņas dienas nedēļā.

Pacienti, kuriem saglabājas ST segmenta elevācijas arī pēc fibrinolīzes (vismaz ½ no maksimālā sākotnējo elevāciju lieluma) un/vai saglabājas išēmiskas dabas sāpes krūtīs, nekavējoties jātransportē uz PCI centru un jāapsver glābjošas PCI (PCI pēc nesekmīgas fibrinolīzes) taktika [68,69].

Atkārtota, otra fibrinolīzes deva nav jāordinē.

Sekmīgas fibrinolīzes gadījumā pacients jānogāda PCI centrā 24 stundu laikā angiogrāfijas un revaskularizācijas veikšanai [70,71].

Arī pacientiem, kuri medicīniskajā aprūpē nonākuši 12–24 stundu laikā (līdz pat 60 stundām), ir asimptomātiski un ar stabilu hemodinamiku, agrīna angiogrāfija un revaskularizācija var sniegt labumu[72,73].

Pacientiem bez sāpēm un išēmijas, un ar koronārās artērijas oklūziju, nonākot medicīniskā aprūpē no 3.–28. dienai pēc STEMI, PCI stratēģija nedeva pārliecinošu ieguvumu[74,75]. Tādēļ pacienti, kuriem akūtais notikums noticis pirms vairākām dienām, ar pilnībā noformējušos Q-MI, var tikt ārstēti konservatīvi. Tomēr revaskularizācija jāveic, ja atjaunojas sāpes, išēmija vai pierādīta miokarda viabilitāte lielā miokarda zonā.

PCI rekomendācijas AKS pacientiem ar ST segmenta elevāciju

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Centros, kur iespējams veikt primāru PCI. Primāra PCI jāveic nekavējoties, ar pēc iespējams mazāku laika zudumu.	I	A	A
Centros, kur iespējams veikt primāru PCI, tā jānodrošina 24 stundas diennaktī, septiņas dienas nedēļā, ar iespējām uzsākt procedūru 60 minūšu laikā kopš invazīvās brigādes izsaukšanas.	I	B	B
Izņemot kardiogēnu šoku, primāra PCI jāveic tikai akūtajam bojājumam.	IIa	B	B

Ārstēšanas taktika AKS bez ST elevācijām

Ārstēšana pirmshospitālajā etapā

Par akūta koronārā pacienta ārstēšanu pirmshospitālajā etapā atbild ģimenes ārsts un nealiekamās medicīniskās palīdzības dienesta ārsts.

Veicamie pasākumi pirmshospitālajā etapā:

1. Nozīmē miera (gultas) režīmu.
2. Piereģistrē EKG, kas dod iespēju dinamikā analizēt ST-T izmaiņas.
3. Uzsāk atsāpināšanu un antitrombotisko terapiju pēc MONA (*morphine, oxygen, nitroglycerin, aspirin*) principa:
 - morfīns (4–8 mg i/v fracionēti, tad pa 2 mg ar piecu minūšu intervālu, līdz sāpes mazinās),
 - skābeklis (*oxygen*) (2–4 l/min pacientiem ar elpas trūkumu un/vai sirds mazspējas simptomiem),
 - nitroglicerīns 0,4–0,6 mg atkārtoti sublingvāli vai aerosola veidā, vai 0,25 µg/kg/min i/v,
 - duāla antitrombotiskā terapija:
 - aspirīns 325 mg p/o vai 250–500 mg i/v,
 - klopidogrels 600mgvai
 - tikagrelors 180 mg,vai
- prasugrels 60 mg, ja plāno PCI (skat. indikācijas un KI antiagregantu aprakstā)

Svarīgs uzdevums ir nodrošināt kardiopulmonālās reanimācijas iespējas:

- stabilu intravenozo pieeju,
- EKG monitorēšanu,
- defibrilāciju,
- transtorakālo elektrokardio stimulāciju (EKS),
- mākslīgo plaušu ventilāciju (MPV).

Komplikāciju (bīstami ventrikulāri traucējumi, vadīšanas traucējumi, kardiogēnais šoks, hipotensija) ārstēšanu skatīt sadaļā „Biežākās AKS komplikācijas, to ārstēšana”.

Pacienti, kuriem ir klīniskā sirds mazspējas simptomātika, hemodinamikas nestabilitāte, recidivējoši kambara ritma traucējumi, jāstacionē slimnīcā ar invazīvās ārstēšanas iespējām.

Ārstēšana stacionārā ar invazīvās ārstēšanas iespējām

Par pacienta ārstēšanu šajā etapā atbild kardiologi, invazīvie kardiologi, intensīvās terapijas u. c. speciālisti. Indikācijas invazīvajai ārstēšanai skatīt nodaļā „AKS bez ST elevācijām invazīvā ārstēšana” un „AKS diagnostikas, ārstēšanas loģistika”.

- Antiagregantu terapija:
 - Aspirīns 100 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 300 mg, ja pirmshospitalajā etapā nav saņēmis piesātinošo devu),
un
 - Klopidoģrels 150 mg vienreiz dienā sešas dienas (ja implantēts stents), turpinot 75 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 600 mg, ja pirmshospitalā etapā nav saņemta piesātinošā deva);
vai
 - Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pirmā deva 180 mg, ja pirmshospitalā etapā nav saņēmis piesātinošo devu); pieļaujams uzsākt, ja pacients ir jau saņēmis klopidogrelu
vai
 - Prasugrels 10 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 60 mg, ja pirmshospitalā etapā nav saņēmis piesātinošo devu; skat. arī indikācijas un KI sadaļā Antiagreganti).
 - Antikoagulantu terapija:
 - neatliekamās PCI gadījumā:
enoksaparīns 1 mg/kg s/c divas reizes dienā (ja pacients ir vecāks par 75 gadiem vai ir nieru mazspēja, devu reducē)
vai
 - NH – i/v bolusā 60 DV/kg (max. deva 4000 DV), seko i/v perfūzijas veidā 12 DV/kg/h (max. deva 1000 DV/h) 24–48 stundas. APTL 50–70 sek., monitorings pēc 3, 6, 12 un 24 stundām,
vai
 - fondaparīnuks 2,5 mg vienu reizi dienā, ja nav paredzama neatliekama PCI.
 - β-blokatori:
 - nozīmējami visiem pacientiem, ja nav sirds mazspējas simptomātikas, hipotensija vai bradikardija un vadīšanas traucējumi.
 - ACE inhibitori:
 - ilgtermiņā indicēti visiem pacientiem ar kreisā kambara sistolisko funkciju 40% vai mazāk un pacientiem ar diabētu, hipertensiju, ja nav kontraindikāciju.
 - Statīni:
 - agrīnai aterosklerotiskās plātnītes stabilizācijai visu hospitalizācijas laiku, priekšroka dodama atorvastatīnam 80 mg p/o [176], uzsākot pirmajā hospitalā etapā dienā, turpinot statīnu terapiju ambulatori.
 - Omega-3 taukskābes 1g vienu reizi dienā.
- AKS komplikāciju (kardiogēnā šoka, akūtu sirds ritma traucējumu, nopietnu akūtu vadīšanas traucējumu un bradikardiju) ārstēšanu skatīt nodaļā „Biežākās AKS komplikācijas un to ārstēšana”.

Ārstēšana stacionārā bez invazīvās ārstēšanas iespējām

Par ārstēšanu hospitalajā etapā ir atbildīgs stacionāra kardiologs vai intensīvās terapijas ārsts. Turpināt atsāpināšanu, nitrātus i/v, skābekļa inhalācijas, hemodinamikas stabilizāciju.

- Antiagregantu terapija:
 - Aspirīns 100 mg vienu reizi dienā (pirmā deva **300 mg, ja** pirmshospitalā etapā **nav** saņēmis piesātinošo devu)
un

- Klopidoģrels 75 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 600 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu)
vai
 - Tikagrelors 90 mg divas reizes dienā (pirmā deva 180 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu. Lietošanai indikācijas skat. sadaļā Antiagreganti); pieļaujams uzsākt, ja pacients ir jau saņēmis klopidoģrelu
vai
 - Prasugrels 10 mg vienu reizi dienā (pirmā deva 60 mg, ja pirmshospitālā etapā nav saņēmis piesātinošo devu), ja plāno pārvest pacientu PCI veikšanai; skat. arī KI antiagregantu aprakstā).
- Antikoagulantu terapija:
 - fondaparīnuks 2,5 mg vienu reizi dienā
vai
 - enoksaparīns 1 mg/kg s/c divas reizes dienā (ja pacients ir vecāks par 75 gadiem vai ir nieru mazspēja, devu reducē),
vai
 - NH – i/v bolusā 60V/kg (max. deva 4000 V), seko i/v perfūzijas veidā 12DV/kg/h (max. deva 1000DV/h) 24–48 stundas. APTL 50–70 sek., monitorings pēc 3, 6, 12 un 24 stundām.
 - β-blokatori:
 - nozīmējami visiem pacientiem, ja nav sirds mazspējas simptomātikas, hipotensijas vai bradikardijas un vadīšanas traucējumu.
 - ACE inhibitori:
 - ilgtermiņā indicēti visiem pacientiem ar kreisā kambara sistolisko funkciju ≤ 40% vai mazāk un pacientiem ar diabētu, hipertensiju, ja nav kontraindikāciju.
 - Statīni:
 - agrīnai aterosklerotiskās plātnītes stabilizācijai visu hospitalizācijas laiku, priekšroka dodama atorvastatīnam 80 mg p/o[176], uzsākot pirmajā hospitālā etapa dienā, turpinot statīnu terapiju ambulatori.
 - Omega-3 taukskābes 1g reizi dienā.
- Pacienti ar persistējošām vai atkārtotām koronārām sāpēm ar/bez ST segmenta izmaiņām (ST depresijas ≥ 2 mm) vai dziļi negatīviem T zobiem, neskatoties uz optimālu terapiju, sirds mazspējas simptomiem vai hemodinamikas nestabilitāti, dzīvībai bīstamām aritmijām (KF, KT) nekavējoties jāpārved uz stacionāru ar invazīvās ārstēšanas iespējām.

Invazīvā ārstēšana

Akūts koronārais sindroms bez ST segmenta elevācijas ir biežāka akūta koronārā sindroma izpausme. Par spīti straujajai medikamentu un medicīnas tehnoloģiju attīstībai mortalitāte un morbiditāte ir augsta un līdzinās AKS ASTE pacientu mirstībai mēnesi pēc notikuma.

Pacienti ar AKS BSTE veido izteikti heterogēnu grupu ar ļoti variablu prognozi. Tādēļ pareizas ārstēšanas stratēģijas izvēlei ļoti būtiska ir pacientu riska definēšana.

Sākotnējie revaskularizācijas ieguvumi ir simptomu mazināšana un tūlītēja, kā arī ilgtermiņa iznākuma uzlabošana. Izvēloties ārstēšanas stratēģiju, tāpat jāizvērtē dzīves kvalitāte, hospitalizācijas ilgums un potenciālie riski.

Agrīna invazīvā vai konservatīvā ārstēšana

Randomizēti klīniskie pētījumi pierādījuši, ka agrīna invazīvā ārstēšana mazina smagas atkārtotas išēmiskas epizodes un nepieciešamību atkārtotai hospitalizācijai un revaskularizācijai.

Šie pētījumi pierādījuši arī ievērojamu mortalitātes un MI mazināšanu vidējā termiņā, bet ilgtermiņā mortalitātes mazināšanās ir vidēja un MI intrahospitalajā laikā ir bijis vairāk [55].

Pēdējā pētījumu metaanalīze pierādījusi, ka agrīna invazīvā ārstēšana mazinājusi kardiovaskulāro nāvi un MI piecu gadu laikā [56].

Riska izvērtēšana

Riska izvērtēšana ir ļoti būtiska, lai selektētu pacientus agrīnai invazīvajai terapijai, kuriem no tās ievērojami mazinātos tūlītējais un ilgtermiņa nāves un nelabvēlīgu kardiālo notikumu skaits. Tāpat, lai selektētu zema riska pacientus, kuriem agrīna invazīvā stratēģija tikai paaugstinātu risku.

Risku nosaka, ņemot vērā klīniskos, EKG un asins bioķīmijas marķierus. Tādēļ ir izveidotas dažādas vērtēšanas (*scoring*) skalas. ESC AKS BSTE vērtēšanai rekomendē izmantot GRACE riska vērtēšanas skalu [3], ko sakotnēji izmantoja hospitalās mirstības noteikšanai, bet vēlāk pielāgoja, lai noteiktu ilgtermiņa rezultātu AKS pacientiem, kuriem veikta invazīvā ārstēšana.

Būtiska riska mazināšana, izmantojot agrīnu invazīvo ārstēšanu, pierādīta tikai augsta riska pacientiem. Nesen publicētie dati no metaanalīzes, kurā iekļauti FRISC II [57], ICTUS [58] un RITA III [59] pētījumi, parādīja tiešu saistību starp risku (noteica, vērtējot vecumu, diabēta esamību, hipotensiju, ST segmenta depresijas un KMI) un pārkāpumu no agrīnas invazīvās stratēģijas.

Par stiprākajiem prediktoriem tomēr uzskatāmi paaugstināts troponīns un ST segmenta depresijas.

Koronārās angiogrāfijas un intervences laiks

Koronārās intervences laiks ilgstoši ir bijis diskusiju objekts. Veikti neskaitāmi pētījumi, kas salīdzina agrīnu un vēlīnu invazīvās ārstēšanas stratēģiju AKS BSTE pacientiem. Vairums pētījumu atbalsta agrīnu invazīvo stratēģiju. Pagaidām nav datu, kas apstiprinātu, ka novēlota intervence (pat, ja tiek kombinēta ar mūsdienīgu antitrombocitāro terapiju) būtu pārāka par medikamentozo terapiju kombinācijā ar angiogrāfiju, kas veikta, cik ātri vien nepieciešams [60].

Išēmiski notikumi un asiņošanas komplikācijas, kā arī īsāks hospitalizācijas laiks ir agrīni invazīvi ārstētiem pacientiem.

Augsta riska pacientiem (riskā pakāpe ir vairāk par 140 punktiem pēc GRACE skalas) angiogrāfija, ja iespējams, jāizdara 24 stundu laikā.

Šajā grupā neietilpst pacienti ar ļoti augstu risku, līdz ar to nevar izdarīt secinājumus par dzīvību glābjošu stratēģiju.

Tā, piemēram, simptomātiskiem pacientiem ar ST segmenta depresijām priekšējos novadījumos, kombinācijā ar paaugstinātu troponīna līmeni, angiogrāfija jāveic

nekavējoties. Augsta trombozes riska pacientiem vai pacientiem ar progresējošu MI risku angiogrāfija jāveic nekavējoties:

- pacienti ar nepārejošu vai atkārtotu išēmiju,
- dinamiskas, spontānas ST izmaiņas (depresijas vai pārejošas elevācijas >0,1),
- dziļas ST depresijas krūšu kurvja priekšējos novadījumos,
- nestabila hemodinamika,
- lielas ventrikulāras aritmijas.

Zemāka riska (AKS BSTE) pacientiem angiogrāfija ar sekojošu revaskularizāciju var tikt atlikta, nepalielinot risku, bet jāveic tās pašas hospitalizācijas laikā, vēlams 72 stundu laikā.

Koronārā angiogrāfija un perkutāna koronārā intervence

Koronārā angiogrāfija ir metode, ar kuras palīdzību var izvērtēt koronāro anatomiju, noteikt risku un tādējādi izlemt par turpmāko revaskularizācijas taktiku.

Koronārā angiogrāfija kopā ar EKG izmaiņām identificē mērķa bojājumu. Pazīmes, kas var palīdzēt identificēt mērķa bojājumu, ir sekojošas:

- neregulāras kontūras,
- ekscentrisks bojājums,
- pildījuma defekts, ko var radīt intralumināls trombs.

Bojājumiem, kuru klīniskā nozīme angiogrāfiski nav nosakāma, iesakāms izmantot papildus diagnostikas ierīces (FFR, IVUS u.c.) [61].

Neatliekamā kārtā angiogrāfija jāveic augsta riska pacientiem, kā arī neskaidras diagnozes gadījumā, kad jādiferencē citas akūtas patoloģijas.

Pētījumos, kuros salīdzināta angrīna un vēlīna invazīvās ārstēšanas pieeja, kā arī invazīvās vai konservatīvās ārstēšanas stratēģija, kā invazīvā metode domāta perkutāna koronārā intervence (PCI) vai koronārās šuntēšanas operācijas. Pagaidām nav veikti klīniskie pētījumi, kas AKS BSTE pacientiem salīdzinātu abas šīs invazīvās ārstēšanas metodes. Revaskularizācijas veidu nosaka pēc koronārās angiogrāfijas atradnes.

Ja PCI ir iespējams veikt, sākotnēji jārevaskularizē mērķa bojājums (vadoties pēc angiogrāfijas atradnes un EKG datiem).

Vairāku bojājumu vai tikai mērķa bojājuma revaskularizācija pagaidām nav pilnīgi izpētīta randomizētos klīniskos pētījumos.

Optimālais laiks, kad veicama intervence PCI un KAŠ, ir dažāds. PCI veicama iespējami ātri, bet KAŠ dažas dienas pēc pacienta medikamentozas stabilizācijas.

Indikācijas revaskularizācijai pacientiem ar AKS bez ST elevācijas:

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Neatliekam invazīva ārstēšana ir indicēta pacientiem ar: <ul style="list-style-type: none"> ▪ vismaz vienu no augsta riska kritērijiem, ▪ atkārtotiem simptomiem, ▪ inducējamu išēmiju stresa testā. 	I	A	A
Agrīna invazīvā stratēģija ir indicēta (<24 stundu laikā) pacientiem ar vairākiem augsta riska kritērijiem.	I	A	A
Vēlīna invazīvā stratēģija (72 stundu laikā) ir indicēta pacientiem bez vairākiem augsta riska kritērijiem vai atkārtotas išēmijas, vai bez stresa izsauktas išēmijas.	I	A	A
Pacientiem ar ļoti augstu išēmijas risku (atkārtotas sāpes krūtīs ar sirds mazspēju, aritmijām vai hemodinamisku nestabilitāti) ir jāapsver ļoti agrīna revaskularizācija.	IIa	C	D
Invazīvā stratēģija nav piemērojama pacientiem ar zemu kopējo risku un augstu invazīvās manipulācijas komplikāciju risku.	III	A	A

Farmakoterapijas un invazīvās terapijas raksturojums

Antiagreganti – raksturojums, lietošana

Aspirīns

Aspirīns kavē trombocītu agregāciju, inhibējot ciklooksigenāzi-1 (COX-1) un tromboksāna A₂ veidošanos, kas ir spēcīgs trombocītu aktivators. Balstoties uz daudzskaitlīgiem pētījumiem [104], aspirīns ir obligāta AKS ārstēšanas sastāvdaļa gan AKS ASTE, gan AKS BSTE [3,34] gadījumā. Tā kā iedarbības sākums ir ļoti ātrs (dažas minūtēs) un medikaments ir lēts un plaši pieejams, ir svarīgi terapiju uzsākt pēc iespējas agrāk visiem pacientiem, kuriem nav kontraindikāciju, jau pirmshospitālajā etapā. Jāpievērš uzmanība, ka aspirīna tabletēm var būt speciāls pārklājums, kas izšķīst tikai zarnu traktā (*enteric coated*), lai aizkavētu aspirīna atbrīvošanos kuņģī, un ir paredzēts čūlas riska mazināšanai. Lai gan šī izlaides forma

ir piemērota ilgtermiņa prevencijai, AKS ārstēšanai tā nav optimāla. Lai panāktu pēc iespējas ātrāku aspirīna iedarbību AKS gadījumā, ieteicams izvēlēties aspirīna tabletes bez šāda pārklājuma un likt tās sakošļāt pirms norīšanas.

Ja pieejamas tikai tabletes ar pārklājumu, sakošļāšanai pirms norīšanas jāpievērš īpaša uzmanība. Kā alternatīva jāmin intravenozi ievadāmā aspirīna forma, kurai ir īpašas priekšrocības, kad nav iespējama perorāla ievade (vemšana, bezsamaņa), lai gan šī ievades forma randomizētos pētījumos nav pētīta.

Rekomendācijas aspirīna lietošanai

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Visiem pacientiem ar AKS pēc iespējas ātrāk ir jānozīmē aspirīns.	I	A	A
Aspirīna optimālā sākotnējā perorālā piesātināšanas deva ir 300 mg.	I	A	A
Lietojot venozo aspirīna formu, ieteicamā piesātinošā deva ir 250–500 mg.	I	C	D
Aspirīna uzturošā deva ir 75–100 mg dienā ilgstoši.	I	A	A
Darba grupas viedoklis ir nozīmēt piesātinošo aspirīna devu visiem pacientiem, arī gadījumos, ja tas ir regulāri lietots un pēdējā uzturošā deva ir lietota pēdējo 24 stundu laikā.	IIa	C	D

Uzturošajai aspirīna devai ilgtermiņa sekundārajā profilaksē jābūt 75–100 mg katru dienu ilgstoši (visu mūžu, ja nav absolūtu kontraindikāciju).

NB. Ir pierādīts, ka pacientiem ar AKS nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošana (izņemot aspirīnu) paaugstina nāves, atkārtota MI, miokarda ruptūras un citu kardiovaskulāru komplikāciju risku [34]. Ja NPL (gan selektīvi, gan neselektīvi COX-2 inhibitori) ir regulāri lietoti pirms AKS, tos nepieciešams atcelt un iespēju robežās izmantot citus pretsāpju un pretiekaisuma līdzekļus tikai absolūtu indikāciju gadījumā. Visiem pacientiem ar AKS jāizvairās no NPL nozīmēšanas visā hospitalizācijas (īpaši pirmās nedēļas) laikā un arī ilgtermiņā ambulatori.

P2Y₁₂ receptoru antagonisti

Adenozīna difosfāts (ADP) ir spēcīgs trombocītu aktivators, kas savu funkciju realizē, saistoties pie trombocītu P2Y₁₂ receptoriem. Visplašāk lietotie zāļu grupas pārstāvji, kas bloķē ADP P2Y₁₂ receptorus, ir tienopiridīni (klopidogrels, vēsturiski agrāk arī tiklopidīns), tomēr jaunākās paaudzes P2Y₁₂ receptoru antagonistu nav tienopiridīnu

derivāti, tādēļ korekts šīs medikamentu grupas nosaukums ir P2Y₁₂ receptoru antagonisti.

P2Y₁₂ antagonisti ir uzskatāmi par neatņemamu terapijas sastāvdaļu visiem pacientiem ar AKS, ASTE un BSTE.

Klopidogrels

Līdz 2011. gadam klopidogrels ir bijis visplašāk lietotais P2Y₁₂ antagonists, pateicoties lielam pozitīvu klīnisko pētījumu klāstam pacientiem gan ASTE (CLARITY, COMMIT) [135,136], gan BSTE (CURE) [137] un labākam drošības profilam, salīdzinot ar ilgstoši vienīgo alternatīvu – tiklopidīnu.

Rekomendācijas klopidogrela lietošanai

	Rekomendācij u klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautis- kajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
AKS ASTE pacientiem klopidogrela pirmā deva ir atkarīga no reperfūzijas terapijas veida un pacienta vecuma: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 600 mg, ja tiek veikta primāra PCI, ▪ 300 mg, ja tiek veikta fibrinolītiskā terapija un pacients ir līdz 75 gadiem vecs, ▪ 75 mg, ja tiek veikta fibrinolītiskā terapija un pacients ir vecāks par 75 gadiem. 	I I I	C B B	C B B
AKS BSTE pacientiem klopidogrela pirmā deva ir 600 mg.	I	B	C
Pacientiem, kuriem veikta stenta implantācija, pirmo nedēļu 150 mg x1, pēc tam vienu gadu (kopš PCI) 75 mg dienā. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Īpaši svarīgs viena gada lietošanas ilgums ir pacientiem ar implantētu DES. 	I	B	B
Pacientiem ar augstu asiņošanas risku vai indikācijām perorālo antikoagulantu lietošanai, individuāli izvērtējot, apsvērt, vai ieteicama (atkarībā no asiņošanas riska pakāpes) klopidogrela atcelšana pēc viena mēneša, ja implantēts BMS.	IIa	C	D

Salīdzinot ar jaunākajiem P2Y₁₂ antagonistiem, klopidogrelam tomēr piemīt arī klīniski svarīgi trūkumi. Tā kā klopidogrels ir darbīgās vielas, aktīvā metabolīta, priekštecis, tā efektivitāte ir atkarīga no metabolizējošo enzīmu (citohromu un esterāžu) aktivitātes. Ir atklāts, ka P450 CYP 2C19 polimorfismi var ietekmēt enzīma aktivitāti, kas līdz pat 31% pacientu var izraisīt klīniski nozīmīgu rezistenci vai hiperaktivitāt pret klopidogrelu un paaugstinātu stentu trombožu un kardiovaskulāro notikumu risku pēc AKS [105]. Eksistē norādes arī uz atsevišķu protonu sūkņu inhibitoru (PSI), piemēram, omeprazola un esomeprazola, nelabvēlīgu ietekmi uz klopidogrela efektivitāti CYP 2C19 inhibīcijas dēļ, lai gan zinātniskie pierādījumi par ietekmi uz klīnisko iznākumu ir pretrunīgi [105,106]. Tomēr šī iemesla dēļ jāievēro piesardzība, izvēloties PSI pacientam, kurš saņem klopidogrelu. Otrs klopidogrela trūkums ir neatgriezeniskā piesaiste P2Y₁₂ receptoriem, kuras dēļ efekts saglabājas vismaz piecas dienas pēc medikamenta atcelšanas, ar ko jārēķinās, piemēram, neatliekamu ķirurģisku operāciju gadījumā. Jāņem vērā arī tas, ka klopidogrela darbības sākums nav tūlītējs un ir atkarīgs no pirmās devas lieluma. Visātrāk (trīs stundu laikā) augstāko klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni ir iespējams sasniegt ar vismaz 600 mg devu.

Prasugrels

Jaunās paaudzes tienopiridīns līdzīgi klopidogrelam ir promedikaments, kas organismā metabolizējas par darbīgo substanci. Atšķirībā no klopidogrela prasugrela metabolizācija un attiecīgi darbības efekta variācija ir mazāk izteikta, un ir novērojama laba antiagregantā iedarbība faktiski visiem pacientiem. Būtiski, ka iedarbības sākums ir ātrāks nekā klopidogrela 600 mg. Līdz šim nav aprakstīti prasugrela rezistences gadījumi. TRITON-TIMI 38 pētījumā AKS pacientiem ASTE un AKS BSTE prasugrels (60 mg piesātinošā devā, 10 mg uzturošā devā), salīdzinot ar klopidogrelu (300 mg piesātinošā devā, 75 mg uzturošā devā), samazināja kardiovaskulāras nāves, miokarda infarkta un insulta kopējo risku, kā arī stenta trombožu, MI un atkārtotas revaskularizācijas risku [107]. Tomēr, prasugrela grupā bija nedaudz augstāks dzīvībai bīstamu asiņošanu risks (1,4% vs 0,9%). Apakšgrupu analīzēs tika identificētas trīs pacientu grupas, kurām asiņošanas risks pārsniedza potenciālo ieguvumu: pacienti ar iepriekš pārciestu insultu, pacienti, kas ir vecāki par 75 gadiem un pacienti ar svaru kas mazāks par 60 kg. Savukārt pārliecinošs ieguvums bez paaugstināta asiņošanas riska tika novērots CD pacientiem. No pētījuma rezultātiem var secināt, ka prasugrels ir efektīvāks par klopidogrelu selektīvai pacientu grupai ar AKS, īpaši pacientiem ar CD. Jāuzsver, ka pētījumā visiem pacientiem tika veikta primāra vai neatliekama PCI. Nav pierādījumu prasugrela kombinācijai ar fibrinolītisko terapiju. Tādēļ, kā arī ņemot vērā augstāku asiņošanas risku ar prasugrelu nekā ar klopidogrelu, prasugrela kombinācija ar fibrinolītisko terapiju šobrīd nav pieļaujama. Darba grupas viedolis ir tāds, ka prasugrelu ir pieļaujams nozīmēt pacientiem ar AKS BSTE arī gadījumos, kad neatliekama vai steidzama PCI nav iespējama, ar nosacījumu, ka pacientam nav paaugstināta asiņošanas riska pazīmju (insults anamnēzē, svars mazāks par 60 kg vai vecums lielāks kā 75 gadi), lai gan pētījumos šādas taktikas priekšrocības nav pētītas.

Rekomendācijas prasugrela lietošanai

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Prasugrels ir indicēts AKS ASTE, pacientiem kuriem tiek veikta primāra PCI.	I	B	B
Prasugrels ir indicēts AKS BSTE pacientiem ar augstu vai ļoti augstu risku, kuriem tiek veikta steidzama vai neatliekama PCI.	IIa	B	B
Minētajās pacientu grupās prasugrelam ir priekšrocības cukura diabēta gadījumā. Prasugrela standarta deva pacientiem ar AKS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ piesātinošā deva 60 mg, ▪ uzturošā deva 10 mg vienreiz dienā vienu gadu. 	IIa	B	B
Prasugrels standarta devā nav ieteicams pacientiem ar svaru <60 kg, vecumu >75 gadiem vai insulta (arī išēmiska) anamnēzi.	III	B	C
Izņēmuma kārtā, stingri apsverot ieguvumus un riskus, pacientiem ar augstu asiņošanas risku (svars <60 kg, vecums >75 gadiem vai insults (arī išēmisks) anamnēzē) var būt pieļaujama prasugrela nozīmēšana samazinātā devā, lai gan priekšroka dodama citiem P2Y12 receptoru antagonistiem: <ul style="list-style-type: none"> ▪ piesātinošā deva 30 mg, ▪ uzturošā deva 5 mg vienreiz dienā vienu gadu. 	IIb	C	D

Tikagrelors

Atšķirībā no klopidogrela un prasugrela tikagrelors ir aktīvs medikaments, kuram nav nepieciešama metabolizācija, kā arī tā piesaistīšanās receptoriem ir atgriezeniska. Tādēļ tā efektivitāte nav variabla un nav atkarīga no ģenētiskiem polimorfismiem [108]. Pārtraucot medikamenta lietošanu, tā iedarbība un asiņošanas risks mazinās ātrāk (2–3 dienās) nekā pēc klopidogrela un prasugrela atcelšanas (piecās dienās). Salīdzinot ar klopidogrelu (300–600 mg piesātinošā deva un 75 mg uzturošā deva), PLATO pētījumā pacientiem ar AKS tikagrelors (180 mg piesātinošā devā un 90 mg divas reizes dienā uzturošā deva) samazināja kopējo kardiovaskulāras nāves, MI un

insulta risku [109,110]. Būtiski atzīmēt, ka asiņošanas risks tikagrelora grupā nebija statistiski ticami augstāks. Kā iespējamie tikagrelora trūkumi jānosauc elpas trūkums, ko PLATO pētījumā novēroja 14% pacientu, lai gan arī 9% klopidoģrela grupā novēroja šo blakni, un vairumā gadījumu tā tika novērota 1. nedēļā, bija pārejoša, kā arī neietekmēja plaušu vai miokarda funkciju. Jāatzīmē arī, ka tikagrelors jālieto divas reizes dienā, kas, ņemot vērā medikamenta īsāku darbības laiku, rada bažas par iespējamām medikamenta pārtraukšanas konsekvencēm pacientiem ar sliktāku līdzestību.

Tāpat kā prasugrelam, jāuzsver, ka pētījumā visiem pacientiem tika veikta primāra vai neatliekama PCI un nav pierādījumu tikagrelora kombinācijai ar fibrinolītisko terapiju. Tādēļ tikagrelora kombinācija ar fibrinolītisko terapiju šobrīd nav pieļaujama.

Rekomendācijas tikagrelora lietošanai

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
<p>Tikagrelors ir indicēts AKS ASTE vai AKS BSTE pacientiem ar paredzētu invazīvu vai neinvazīvu ārstēšanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ piesātinošā deva 180 mg, ▪ uzturošā deva 90 mg divas reizes dienā vienu gadu. 	I	B	B

Glikoproteīnu IIb/IIIa receptoru inhibitori

Glikoproteīnu (GP) IIb/IIIa inhibitori bloķē aktivēto trombocītu agregācijas pēdējo un svarīgāko posmu – savstarpējo saistīšanos, kas notiek, fibrinogēna molekulai piesaistoties divu aktivēto trombocītu IIb/IIIa receptoriem. Glikoproteīnu IIb/IIIa receptoru inhibitori bloķē trombocītu virsmas receptorus, kas piesaista adhezīvos proteīnus un von-Villebranda faktoru. Tie ir augsti efektīvi antitrombocitārie aģenti, kas inhibē trombocītu agregācijas beigu posmu, nomācot gan trombocītu adhēziju, gan aktivāciju, gan agregāciju. Šobrīd zināmi trīs veidu glikoproteīnu IIb/IIIa inhibitori – monoklonālās antivielas (abciksimabs), sintētiskie ciklisko peptīdu antagonisti (eptifibatīds) un sintētiskie nepeptīdu jeb sīko molekulu antagonisti (tirofibanāns un lamifibanāns).

Medikamenti tiek lietoti tikai intravenozi un tikai akūtā periodā. Lai gan šī antiagregantu grupa ir bijusi plaši lietota AKS pacientu ārstēšanā, to indikācijas pēdējā laikā tiek sašaurinātas un ir atkarīgas no AKS formas, riska pakāpes un plānotās ārstēšanas taktikas (invazīva vs. neinvazīva). Ir aktualizēts jautājums par optimālāko medikamentu terapijas uzsākšanas brīdi (pirms procedūras vai PCI laikā). No pētījumiem izriet, ka GP inhibitori spēj samazināt išēmiskās komplikācijas augsta riska pacientiem, tomēr tas notiek par paaugstinātas asiņošanas cenu. Līdz ar to ir nepieciešams izvērtēt išēmisko komplikāciju un asiņošanas riska attiecību. Tā kā asiņošanas risks kumulējas proporcionāli infūzijas laikam, optimālākais terapijas uzsākšanas brīdis pārsvarā ir PCI laikā, izvairoties no prolongētām infūzijām.

Šajā kontekstā jāatzīmē, ka asiņošanas risku ietekmēs arī pārējo antitrombotisko līdzekļu (antikoagulantu) izvēle un pareiza deva. Jāuzsver arī, ka, veicot invazīvo ārstēšanu, radiālā pieeja būtiski mazina asiņošanas risku. Savukārt no efektivitātes viedokļa ir būtiski, ka GP inhibitori, ja ir indicēti, tiek saņemti tieši PCI veikšanas brīdī.

Pētījumi AKS ASTE pacientiem

* CADILLAC - 2x2 dizains, POBA/Stents un placebo/abciksimabs. Pierādīja stentēšanas pārākumu. POBA grupā abciximab samazināja notikumu risku, bet stentēto pacientu grupā nekonstatēja atšķirību [111].

* Metaanalīze (DeLuca et al., 2005) – abciximab samazina 30 dienu un viena gada mortalitāti, bet paaugstina nopietnu asiņošanas risku, ja tiek pielietots kopā ar fibrinolīzi, bet ne primārās PCI kontekstā [112].

* GUSTO V – puse no fibrinolītiķa devas kombinācijā ar GP IIb/IIIa inhibitoriem nav efektīvāka par pilnu fibrinolītiskās terapijas devu, bet paaugstina asiņošanas risku [113].

* FINESSE – abciksimaba uzsākšana pirms PCI (ar vai bez fibrinolītiskās terapijas) neuzlaboja klīniskos iznākumus, salīdzinot ar terapijas uzsākšanu PCI laikā [114].

* ON-TIME – pirmshospitāla tirofibāna uzsākšana pacientiem, kuri saņēma klopidoģrelu 600 mg, aspirīnu un heparīnu, uzlaboja ST segmenta normalizāciju, bet statistiski ticami neuzlaboja TIMI plūsmu vai klīniskos iznākumus, salīdzinot ar placebo, lai gan viena gada mortalitāte tirofibāna grupā bija zemāka ($p=0,077$) [115].

* SCAAR reģistrs – eptifibatīda 1 gada ietekme uz klīniskiem iznākumiem nav sliktāka par abciksimaba efektivitāti pacientiem, kuriem tiek veikta primāra PCI [116].

* EVA-AMI – randomizēts pētījums, kurā eptifibatīds (24 stundu infūzija) nebija mazāk efektīvs par abciksimabu (12 stundas) [117].

Pētījumi AKS BSTE pacientiem

* CAPTURE – abciksimabs samazina risku pacientiem ar „refraktāru stenokardiju” īpaši, ja paaugstināts troponīns [118].

* Metaanalīze par agrīnajiem pētījumiem, to skaitā pirms stenta ēras (PRISM, PRISM-PLUS, PARAGON-A, PARAGON-B, PURSUIT, GUSTO-IV ACS) – GP inhibitori samazina miokarda infarktu un nāvi augsta riska pacientiem, kuriem netiek plānota (nav iespējama) agrīna PCI, īpaši, ja paaugstināti miokarda bojājuma marķieri [119].

* Kohreina analīze (2009. gads) – 48 pētījumu analīze (62 417 pacientu) norāda, ka GP inhibitoru lietošana PCI laikā samazina nāves un MI risku, bet uz paaugstinātas asiņošanas rēķina. Efektivitāte ir homogēna, bet mazāka pacientiem, kuri saņēmuši klopidoģrelu. Analīze neapstiprina ieguvumu no GP inhibitoru uzsākšanas kā sākotnējās AKS terapijas [120].

* EARLY-ACS – eptifibatīds, ja uzsākts agrīni (12 vai vairāk stundas pirms PCI), nav efektīvāks par tā uzsākšanu PCI laikā [121].

* ACUITY-TIMING – atklāts pētījums, GP inhibitoru uzsākšana agrīni, salīdzinot ar selektīvu uzsākšanu PCI laikā, bija asociēta ar nozīmīgi augstāku asiņošanas risku, bet ar retākiem išēmiskiem notikumiem [122].

* ISAR-REACT – novēroja abciksimaba papildus efektivitāti pacientiem AKS BSTE, kuri bija saņēmuši klopidoģrela 600 mg piesātinošo devu (lai gan terapiju

uzsāka pēc angiogrammas un pirms PCI; efekts tikai pacientiem ar pozitīvu troponīnu) [123].

Indikācijas AKS ASTE

GP inhibitorus nozīmē papildus duālai antiagregantu terapijai ar aspirīnu un P2Y₁₂ inhibitoru. Indikācijas AKS ASTE gadījumā ir atkarīgas no izvēlētās reperfūzijas stratēģijas.

Rekomendācijas GP IIa/IIIb inhibitoru lietošanai primārai PCI

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Rutīna GP inhibitoru uzsākšana visiem pacientiem <i>pirms</i> PCI nav obligāta.	IIb	B	C
GP inhibitoru terapija jāuzsāk sirds kateterizācijas laboratorijā, ja angiogrāfiski redzams trombs un tiek plānots veikt primāru PCI: <ul style="list-style-type: none"> ▪ abciksimabs, ▪ eptifibatīds, ▪ tirofibāns. 	IIa IIa IIb	A B B	A B B
GP inhibitori ir indicēti gadījumos, ja PCI tiek veikta bez stenta implantācijas (respektīvi, tiek veikta POBA).	IIa	C	D
Pēc ārstējošā ārsta ieskatiem ir pieļaujams uzsākt GP inhibitoru terapiju pirms angiogrāfijas, ja išēmisko komplikāciju risks tiek vērtēts ievērojami augstāk par asiņošanas risku.	IIa	B	C
GP inhibitoru terapiju ieteicams uzsākt pirms angiogrāfijas, ja pastāv aizdomas par stenta trombozi.	IIa	C	D

Rekomendācijas GP IIa/IIIb inhibitoru lietošanai ar fibrinolītisko terapiju

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
GP inhibitorus neiesaka kombinēt ar fibrinolītisko terapiju.	III	B	C
Pacientiem, kuri saņēmuši fibrinolītisko terapiju, GP inhibitorus pieļaujams uzsākt tikai šādos gadījumos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anioģrāfiski redzams trombs, tiek plānots veikt neatliekamu PCI un ir pagājušas vismaz 24 stundas pēc fibrinolītiskās vielas pēdējās devas (48 stundas pēc streptokināzes). ▪ Pacientam attīstās nestabila agrīna pēcinfarkta stenokardija miera stāvoklī un ir pagājušas vismaz 24 stundas pēc fibrinolītiskās vielas pēdējās devas (48 stundas pēc streptokināzes); šādos gadījumos nepieciešama invazīva ārstēšana. 	IIa	C	D
	IIa	C	D

Rekomendācijas GP IIb/IIIa inhibitoru lietošanai AKS pacientiem bez ST elevācijām

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Rutīna GP inhibitoru uzsākšana visiem pacientiem nav indicēta.	III	B	B
Pacientiem ar paaugstinātu troponīna līmeni GPIIb/IIIa inhibitoru terapiju nepieciešams uzsākt, ja hospitalizācijas laikā ir paredzēta invazīva stratēģija un to uzsāk sirds kateterizācijas laboratorijā pēc angiogrāfijas veikšanas, ja tiek izlemts veikt PCI (piesātinošo devu jāievada pēc angiogrāfijas un pirms PCI uzsākšanas): <ul style="list-style-type: none"> ▪ priekšroka abciksimabam, ▪ var pielietot eptifibatīdu, ▪ tirofibānu. 	I IIa IIa	B B B	B B B
GP inhibitora terapijas uzsākšana sirds kateterizācijas laboratorijā pirms PCI veikšanas ir ieteicama gadījumos, ja angiogrāfiski ir redzams trombs (arī pacientiem bez paaugstināta troponīna).	IIa	C	D
Ja duālās antiagregantu terapijas fonā pacientam AKS BSTE attīstās refraktāras sāpes (kupēšanai nepieciešami narkotiskie analgētiķi), ko pavada objektīvas išēmijas pazīmes (dinamiskas ST segmenta deviācijas vai, mazāk specifiski, dinamiska T zobu inversija), GP inhibitoru terapiju nepieciešams uzsākt pirms angiogrāfijas veikšanas [priekšroka abciksimabam, bet ir pieļaujams izmantot visus GP inhibitorus]:	IIa	C	D

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Šādiem pacientiem nepieciešams organizēt invazīvu ārstēšanu, nepieciešamības gadījumā pacientu transportējot uz terciārās aprūpes centru. ▪ Rekomendācija attiecas arī uz pacientiem ar normālu troponīna līmeni. 	I	B	C
<p>Ļoti augsta riska pacientiem apsverama iespēja uzsākt GP inhibitoru terapiju nekavējoties (nepieciešama neatliekama invazīva stratēģija):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ja pastāv aizdomas par akūtu mehānisku komplikāciju, ieteicams GP inhibitoru terapiju uzsākt pēc neatliekamas ehoKG veikšanas, lai izslēgtu indikācijas neatliekamai ķirurģiskai ārstēšanai. 	IIa	C	D
	IIb	C	D
<p>Pacientiem ar augsta riska pazīmēm (augstu troponīna līmeni, EKG subendokardiālas išēmijas pazīmēm plašā zonā) pēc ārstējošā ārsta ieskatiem ir pieļaujams uzsākt GP inhibitoru terapiju, ja išēmisko komplikāciju risks tiek vērtēts augstāk par asiņošanas risku; šādos gadījumos ieteicama agrīna invazīvā ārstēšana.</p>	IIa	B	C

Abciximabs

Atšķirībā no pārējiem grupas pārstāvjiem, kas ir maza izmēra molekulas, abciximabs ir monoklonālas antivielas. Līdz ar to medikamenta galvenā priekšrocība ir salīdzinoši visspēcīgākā GP IIb/IIIa inhibīcija un ātrākais (tūlītējs) iedarbības sākums. Abciximabam ir spēcīgāki pierādījumi indikācijām pie AKS ASTE, salīdzinot ar pārējiem diviem grupas pārstāvjiem (sk. pētījumus). Pie trūkumiem jānosauc ilgstošais antiagreganta efekts (medikamenta iedarbības ilgums turpinās vismaz 48 stundas), kā arī būtiski augstāka cena. AKS BSTE pacientiem abciximabam ir pierādīta efektivitāte tikai kombinācijā ar PCI, bet konservatīvas taktikas gadījumā (bez PCI) šai grupai blakņu risks pārsniedz ieguvumu.

Abciximaba deva un ievades ilgums: bolus deva 0,25 mg/kg i/v, kam seko i/v infūzija 0,125 µg/kg/min (bet ne vairāk kā 10 µg/min) līdz 12 stundām.

Eptifibatīds un tirofibāns

Abi medikamenti ir īsu ķēžu molekulas, kuru iedarbība ir ātri atgriezeniska (4–6 stundas). Gan eptifibatīdam, gan tirofibānam ir pierādīta efektivitāte AKS BSTE, pacientiem īpaši invazīvas stratēģijas gadījumā, kā arī eptifibatīdam ir pierādījumi par abciksimabam līdzvērtīgu efektivitāti pacientiem ar AKS ASTE (sk. pētījumus).

Eptifibatīda deva un ievades ilgums: 180 µg/kg bolus i/v, infūzija 2,0 µg/kg/min i/v 18–24 stundas.

Tirofibāna deva un ievades ilgums: 25 µg/kg bolus i/v, infūzija 0,15 mcg/kg/min [0,5] i/v 24–48 stundas.

Ievades ilgums

Pētījumos izmantotais ievades laiks ir bijis 12 stundas abciksimabam, 18–24 stundas eptifibatīdam un 24–48 stundas tirofibānam. Vairumā gadījumu ieteicamais ievades ilgums ir līdz 12 stundām abciksimabam un līdz 24 stundām eptifibatīdam un tirofibānam. Tomēr infūzijas ilgumu var pielāgot konkrēta pacienta riska profilam. Pacientiem ar augstu trombozes risku (piemēram, ar paliekošiem trombiem koronārajās artērijās pēc PCI, pacientiem ar stenta trombozi) vai ar „no-reflow” fenomenu ieteicamas ilgākas GP IIb/IIIa inhibitoru infūzijas (līdz 24 stundām abciksimabam un līdz 48 stundām eptifibatīdam un tirofibānam). Savukārt pacientiem ar zemu trombozes un augstu asiņošanas risku pieļaujama ātrāka medikamentu atcelšana [34].

Taktika neatliekamas ķirurģiskas operācijas gadījumā

Eptifibatīds un tirofibāns var tikt izmantots arī AKS pacientiem ar atkārtotām išēmijas lēkmēm, lai stabilizētu līdz neatliekamai koronāro artēriju šuntēšanai. Tādā fadījumā medikamenti jāatceļ četras stundas pirms operācijas, lai gan pastāv viedoklis, ka tos pieļaujams atcelt arī tieši pirms operācijas, jo parasti līdz operācijas pabeigšanai to iedarbība ir beigusies. Abciksimaba lietošana šajā situācijā nav ieteicama ilgstošās iedarbības dēļ.

Fibrinolītiķi – raksturojums, lietošana

Pašlaik praksē tiek lietoti galvenokārt tikai fibrīnspecifiskie fibrinolītiskie aģenti, no kuriem vēsturiski pirmais tika radīts audu plazminogēna aktivators (t-PA, alteplāze), kam raksturīga lokāla darbība. Tie saistās ar plazminogēnu uz fibrīna virsmas 700 reižu stiprāk nekā cirkulācijā, tādējādi plazmīna inaktivācija notiek daudz lēnāk – iedarbība ir ilgstošāka un efektīvāka. Fibrīnspecifiskie līdzekļi nesaistās ar citiem cirkulācijā esošiem proteīniem, neizraisot to šķelšanos, bet darbojas tieši lokāli uz tromba virsmas. Fibrīnspecifisko trombolītisko fibrinolītisko aģentu darbība ir efektīvāka un drošāka.

Alteplāze

Alteplāze ir cilvēka audu plazminogēna aktivators, kas tiek ražots ar rekombinētu DNS tehnoloģiju. Tas ir glikoproteīns, kas sastāv no 527 aminoskābēm, kas tiek sintezēts, izmantojot komplementāro DNS dabīgajam cilvēka audu plazminogēna aktivatoram, kas tiek iegūts no cilvēka melanomas šūnu līnijas.

Alteplāzei, tāpat kā jaunākajiem fibrinolītiskajiem medikamentiem, neveidojas antivielas, un tā var tikt lietota atkārtoti. Ražošanas procesā enzīms alteplāze tiek

izdalīts īpašā zīdītāju šūnu kultūrā (*Chinese Hamster Ovary cells* – Ķīnas kāmjū olšūnas), kurā alteplāzes komplementārā DNS tiek ievadīta.

Alteplāzes bioloģiskā aktivitāte tiek izteikta vienībās, tās specifiskā aktivitāte ir 580,000 IU/mg.

Alteplāze ir enzīms (serīna proteināze), kurš stimulē fibrīna inducētu plazminogēna pārvēršanu plazmīnā. Bez fibrīna klātbūtnes alteplāze ierobežoti konvertē plazminogēnu plazmīnā. Kad ievadīta sistēmiskajā cirkulācijā farmakoloģiskajā koncentrācijā, alteplāze pievienojas fibrīnam trombā un pārvērš ietvertu plazminogēnu plazmīnā, tādējādi notiek lokāla fibrinolīze ar ierobežotu sistēmisku proteolīzi [124].

Alteplāzes izvade notiek strauji, ar izvades pussabrukšanas periodu piecas minūtes un izvades ātrumu 380–570 ml/min. Izvade lielākoties notiek caur aknām [125,126].

Reteplāze

Reteplāze ir rekombinēta neglikozēta cilvēka audu plazminogēna aktivatora forma, kas ir modificēta, lai tās sastāvā būtu 357 aminoskābes 527 aminoskābju vietā.

Reteplāze katalizē plazminogēna šķelšanu, lai veidotu plazmīnu. Plazmīns degradē tromba fibrīna matrici, tādējādi veicot fibrinolīzi [127,128]. Izejot no fibrinolīzes aktivitātes mērījumiem, reteplāze tiek izvadīta no plazmas ar ātrumu 250–450 ml/min ar pussabrukšanas periodu 13–16 minūtes. Reteplāze tiek izvadīta primāri caur nierēm un aknām.

Reteplāze tiek producēta, izmantojot rekombinētu DNS tehnoloģiju *E.coli*. Proteīns tiek izolēts no *E.coli* inaktivētā formā ieslēguma ķermenīšu veidā un *in vitro* ar hromatogrāfijas metodi tiek pārvērsts aktīvā formā. Reteplāzes molekulārais svars ir 39,571 daltoni. Reteplāzes deva tiek mērīta darbības vienībās (U), izmantojot standarta referenci, kas ir specifiska reteplāzei un nav salīdzināma ar citiem fibrinolītiķiem.

Reteplāze ir līdzīga alteplāzei, bet tai modifikācijas dēļ ir lielāks pussabrukšanas periods: 13–16 minūtes. Reteplāze savienojas ar fibrīnu vājāk, tādēļ tā vairāk penetrē trombos, tādējādi ātrāk un pamatīgāk veicot fibrinolīzi [129-131].

Tenekteplāze

Tenekteplāze ir cilvēka audu plazminogēna aktivators (tPA), kas tiek ražots ar rekombinētu DNS tehnoloģiju, izmantojot zīdītāju šūnu līnijas (*Chinese Hamster Ovary cells* – Ķīnas kāmjū olšūnas). Tenekteplāze ir glikoproteīns, kas satur 527 aminoskābes un kas tiek izveidots, modificējot cilvēka dabīgās tPA komplementāro DNS. Tenekteplāze savienojas ar fibrīnu un pārvērš plazminogēnu plazmīnā. *In vitro* pētījumi parādīja, ka tenekteplāzes aktīvāte ir augstāka fibrīna klātbūtnē. Šī fibrīna specifitāte samazina sistēmas plazminogēna aktivitāti, tādējādi degradējot cirkulējošo fibrinogēnu. Pēc 30, 40 vai 50 mg tenekteplāzes ievadīšanas tika novērota cirkulējošā fibrinogēna samazināšanās par 4–15% un plazminogēna – par 11–24%. Tenekteplāzes bioloģiskā aktivitāte tiek mērīta tenekteplāzes specifiskajās vienībās.

Pacientiem ar akūtu miokarda infarktu tenekteplāze ir jāievada vienā bolus devā intravenozi. Tenekteplāzei ir divfāžu izvade. Pirmās izvades fāzes pussabrukšanas periods ir 20–24 minūtes, bet otrās fāzes pussabrukšanas periods ir 90–130 minūtes. Vidējais tenekteplāzes izvades ātrums ir 119 ml/min.

Tenekteplāzes koncentrācija plazmā ir atkarīga no ķermeņa svara. Tenekteplāze galvenokārt tiek izvadīta no organisma caur aknām [132-134].

Antikoagulanti – raksturojums, lietošana

Antikoagulantus lieto akūta koronārā sindroma ārstēšanai, lai inhibētu trombīna veidošanos un/vai aktivitāti. Vairāki antikoagulanti darbojas dažādos koagulācijas kaskādes līmeņos un ir pētīti AKS pacientu populācijā: nefrakcionētais heparīns, mazas molekulmasas heparīni, tiešie trombīna inhibitori (bivalirudīns) un selektīvi Xa faktora inhibitori (fondaparīnuks). Izvēlētos antikoagulantus, jāņem vērā gan pacienta risks, gan preparāta efektivitāte, mazinot išēmiskus notikumus, un drošība, nepalielinot asiņošanu, un stenta trombožu biežums. Antikoagulantu terapiju hospitalizācijas laikā vēlams nemainīt un pārtraukt pēc PCI, ja vien nav speciālu indikāciju (piemēram, trombotiskas komplikācijas) terapijas turpināšanai.

Nefrakcionētais heparīns

Nefrakcionētais heparīns (NH) satāv no polisaharīdu ķēdēm, kuru molekulmasa ir no 2 000 līdz 30 000 (pārsvārā 15 000–18 000) daltoniem. Trešdaļa molekulu satur pentasaharīdu sekvenci, kas saistās ar antitrombīnu III, paātrinot koagulācijas faktoru IIa (trombīna) un Xa inhibīciju. AKS gadījumā NH ir ievadāms intravenozi, jo tas vāji absorbējas pēc subkutānas ievades. Tā galvenais trūkums ir šaurs „terapeitiskais logs” ar mainīgu, devas atkarīgu efektivitāti. Tādēļ nepieciešama bieža aktivētā parciālā trombotiskā laika (APTL) kontrole infūzijas ātrumu noteikšanai.

Pie AKS BSTE NH efektivitāte ir pierādīta sešu pētījumu metaanalīzē, kur NH īstermiņa lietošana, salīdzinot ar placebo vai neārstētām kontrolēm, par 33% (OR 0,67, 95% CI 0,45–0,99, p=0,045) mazināja miokarda infarkta vai nāves risku². ***Lietošana:*** NH sākotnēji ievada bolus veidā **60 DV/kg (maksimāli 4000 DV) ar sekojošu perfūziju 12 DV/kg/h (maksimāli 1000 DV/h). Optimālais APTL mērķis ir 50–75 sekundes jeb 1,5–2,5 reizes virs augšējās normas robežas.**

Pacientiem ar AKS ASTE heparīns ir standarta antikoagulants PCI laikā, neskatoties uz randomizētu pētījumu trūkumu. ***Lietošana:*** Heparīns tiek lietots intravenozi bolus devā **100 DV/kg (60 DV/kg, ja tiek lietoti GP IIb/IIIa receptoru inhibitori)**. Procedūru būtu vēlams veikt, kontrolējot aktivēto recēšanas laiku (ACT mērķis 250–350 sekundes vai 200–250 sekundes ar GPIIb/IIIa RI). Pacientiem pēc fibrinolīzes vai bez reperfūzijas terapijas heparīna deva ir **60 DV/kg bolus (max 4000 DV) ar sekojošu perfūziju 12 DV/kg (max 1000 DV/h) 24–48 stundas, mērķa APTL 50–70 sekundes.**

Mazas molekulmasas heparīni (MMH)

Mazas molekulmasas heparīnu molekulmasa svārstās no 2 000–10 000 daltoniem. Līdzīgi kā heparīns tie ir tiešas darbības antikoagulanti, kas caur antitrombīnu III inhibē koagulācijas faktorus Xa un IIa. Taču tiem raksturīga prognozējama farmakokinētika, augsta biopieejamība, garāks plazmas pusizvades periods un vienkārša lietošana (zemādas injekcija katras 12 stundas) bez nepieciešamības kontrolēt APTL. Tie retāk nekā heparīns izsauc trombocitopēniju. Tā kā tie daļēji tiek izvadīti caur nierēm, pacientiem ar kreatinīna klīrensu kas mazāks par 30 ml/min nepieciešama MMH devas korekcija. Zināmi vairāki MMH (enoksaparīns, dalteparīns, nadroparīns), taču akūta koronārā sindroma gadījumā visvairāk ir pētīts enoksaparīns.

Pacientiem ar AKS BSTE nadroparīns un dalteparīns efektivitātes un drošības ziņā ir līdzvērtīgi NH, kas attiecīgi tika pierādīts FRAXIS, FRISC un FRIC pētījumos [94-96]. Savukārt enoksaparīna pārākums pār nefrakcionēto heparīnu ir pierādīts pētījumos ESSENCE, TIMI 11B, ACUTE II, INTERACT, A to Z, SYNERGY, kā arī šo pētījumu metaanalīzē. Enoksaparīna lietošana, salīdzinot ar nefrakcionēto heparīnu, samazināja nāves vai nefatāla miokarda infarkta biežumu (10,1% pret 11,0%, OR 0,91; 95% CI, 0,83–0,99), nepalielinot nozīmīgu asiņošanu biežumu. **Lietošana: Rekomendētā enoksaparīna deva ir 1 mg/kg subkutāni divas reizes dienā vecumā līdz 75 gadiem un 0,75 mg/kg vecākiem pacientiem, kas turpināma līdz perkutānai koronārajai intervencei vai līdz izrakstīšanai (max astoņas dienas). Ja pacientam izdara PCI mazāk nekā astoņas stundas pēc pēdējās subkutānās injekcijas, papildus enoksaparīna ievade nav nepieciešama; ja 8–12 stundu laikā pēc pēdējās injekcijas, tad papildus ievada 0,3 mg/kg intravenozi. Ja pagājušas vairāk nekā 12 stundas, tad ievada papildus 0,75 mg/kg intravenozi [97].**

Pacientiem ar AKS ASTE enoksaparīna lietošana pamatā pētīta fibrinolīžu pētījumos, no kuriem vislielākais ir ExTRACT TIMI 25 pētījums. Šajā pētījumā pacientiem pēc fibrinolīzes ar streptokināzi, alteplāzi, reteplāzi vai tenekteplāzi enoksaparīna lietošana, salīdzinot ar nefrakcionētā heparīna lietošanu, samazināja nāves vai nefatāla miokarda infarkts risku (9,9% pret 12,0%, relatīvā riska redukcija – 17%, $p < 0,001$). Lai gan nozīmīgu asiņošanu biežums enoksaparīna grupā bija lielāks (2,1% pret 1,4%, $p < 0,001$), tomēr klīniskais ieguvums (nāve, nefatāls reinfarkts vai nefatāla intrakraniāla hemorāģija) bija par labu enoksaparīnam (10,1% pret 12,2%, $p < 0,001$). **Lietošana: Enoksaparīnu pacientiem pēc fibrinolīzes iesaka lietot sekojošā režīmā – 30 mg i/v bolus, pēc 15 minūtēm un turpmāk ik 12 stundas subkutāni 1,0 mg/kg (pirmo divu injekciju deva mazāka vai vienāda ar 100 mg) līdz hospitalizācijas beigām (max astoņas dienas) vai PCI; pacientiem, kuri ir vismaz 75 gadus veci, – bez intravenoza bolusa subkutāni 0,75 mg/kg ik 12 stundas; pacientiem ar kreatinīna klīrensu, kas mazāks par 30ml/min – subkutāni 1,0 mg/kg ik 24 stundas.**

Pie primāras PCI enoksaparīna lietošana pētīta salīdzinoši maz. Atoll pētījumā enoksaparīns intravenozi (0,5 mg/kg), salīdzinot ar heparīnu, primāras PCI laikā mazināja išēmisko notikumu skaitu, nepalielinot asiņošanu risku. Tādēļ enoksaparīns rekomendējams arī kā efektīva alternatīva pacientiem, kuriem veic invazīvu ārstēšanu [98].

Tiešie trombīna inhibitori

Tiešie trombīna inhibitori (hirudīns, bivalirudīns) saistās tieši pie IIa faktora (trombīna) un inhibē trombīna inducēto fibrinogēna konversiju fibrīnā. To antikoagulējošais efekts ir daudz paredzamāks – tā kā tie nesaistās ar plazmas proteīniem, tie neizraisa heparīna inducētu trombocitopēniju.

Pacientiem ar AKS BSTE hirudīna lietošana nav saistīta ar nozīmīgu pārākumu, salīdzinot ar nefrakcionēto heparīnu. Bivalirudīna efektivitāte monoterapijā vai kombinācijā ar GP IIb/IIIa RI, salīdzinot ar nefrakcionēto heparīnu/enoksaparīnu kopā ar GP IIb/IIIa RI, ir pierādīta ACUITY pētījumā mēšana un augsta riska pacientiem, kuriem plānots veikt invazīvu ārstēšanu. Kombinācijā ar GP IIb/IIIa RI bivalirudīna un heparīna lietošanai nebija nozīmīgu atšķirību ne išēmisku notikumu, ne asiņošanu biežuma ziņā, kamēr pacientiem ar bivalirudīna monoterapiju retāk novēroja asiņošanas, bet išēmisku notikumu riskam bija tendence būt augstākam

bivalirudīna monoterapijas grupā, īpaši, ja pacienti pirms invazīvās terapijas nebija saņēmuši tienopiridīnus. *Lietošana: Bivalirudīna deva ir 0,1mg/kg intravenozi bolus ar sekojošu perfūziju 0,25 mg/kg/h līdz PCI, kuras laikā pievieno 0,5 mg/kg i/v bolus un palielina perfūzijas ātrumu līdz 1,75 mg/kg/h. Augsta riska pacientiem ar augstu asiņošanas risku rekomendē bivalirudīna monoterapiju devā 0,75 mg/kg i/v bolus ar sekojošu perfūziju 1,75 mg/kg/h [99].*

Pacientiem ar AKS ASTE un primāru PCI bivalirudīna terapija ar/bez GP IIB/IIIA RI salīdzināta ar NH (vai enoksaparīnu) plus GP IIB/IIIA RI pētījumā HORIZONS-AMI. 30 dienu nozīmīgu kardiovaskulāru notikumu un asiņošanu biežums bija mazāks bivalirudīna grupā, pateicoties samazinātajam asiņošanas biežumam, tomēr statistiski ticami biežāk novēroja akūtas stenta trombozes. *Lietošana: Bivalirudīna deva ir 0,75 mg/kg i/v bolus ar sekojošu perfūziju 1,75 mg/kg/h [100].*

Selektīvs Xa faktora inhibitors (Fondaparīnuks)

Fondaparīnuks ir sintētisks pentasaharīds, kam piemīt selektīva, netieša, antitrombīna III mediēta Xa faktora inhibīcija. Tam ir 100% biopieejamība pēc subkutānas injekcijas un garš pusizvades laiks, tāpēc to lieto vienu reizi dienā pa 2,5 mg. Tā kā tas pārsvarā izdalās renāli, fondaparīnuks lietošana ir kontrindicēta, ja kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min/1,73 m². Līdz šim nav aprakstītas ar fondaparīnuks lietošanu saistītas heparīna inducētas trombocitopēnijas, trombocītu skaita monitorēšana nav nepieciešama.

Pacientiem ar AKS BSTE fondaparīnuks efektivitāte ir pierādīta OASIS-5 pētījumā, salīdzinot to ar enoksaparīnu. Devīņu dienu išēmiskie notikumi fondaparīnuks grupā bija līdzīgi kā enoksaparīna grupā, taču asiņošanu tisks mazinājās uz pusi. Arī kopējās mirstības risks 30 dienu un sešu mēnešu laikā fondaparīnuks grupā bija mazāks, nekā lietojot enoksaparīnu. Pacientiem, kuriem veica PCI, fondaparīnuks grupā biežāk novēroja katetra trombozes. Tādēļ pacientiem fondaparīnuks lieto, izvēloties agrīnu invazīvu stratēģiju vai konservatīvu stratēģiju, bet ne neatliekamu invazīvu ārstēšanu. Ja pacientam veic PCI, papildus nozīmē nefrakcionēto heparīnu 50–100 U/kg intravenozi bolus. FUTURA-OASIS-8 pētījumā nefrakcionētā heparīna pievienošana fondaparīnuksam invazīvās ārstēšanas gadījumā nepalielināja asiņošanu risku, salīdzinot ar enoksaparīna grupu OASIS-5 pētījumā [101,102].

Pacientiem ar AKS ASTE miokarda infarktu fondaparīnuks efektivitāte, salīdzinot ar nefrakcionēto heparīnu un placebo, ir pētīta OASIS-6 pētījumā. Primāras PCI gadījumā fondaparīnuks lietošanu neiesaka, pēc fibrinolīzes ar streptokināzi vai pacientiem, kuriem neveic revaskularizāciju vai fibrinolīzi, rekomendē lietot fondaparīnuks 2,5 mg intravenozi ar sekojošām subkutānām injekcijām ik 24 stundas līdz izrakstīšanai (max astoņas dienas) [103].

Rekomendācijas antikoagulantu lietošanai pacientiem ar AKS ASTE

		Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
			Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Primāra PCI	Nefrakcionētais heparīns	I	C	D
	Bivalirudīns (monoterapija)	I	B	B
	Enoksaparīns	IIa	B	B
	Fondaparīnuks	III	B	B
Fibrinolīze ar fibrīnspecifiskiem līdzekļiem	Enoksaparīns	I	A	A
	Nefrakcionētais heparīns, ja nav enoksaparīna	I	A	A
Fibrinolīze ar streptokināzi	Fondaparīnuks	IIa	B	B
	Enoksaparīns	IIa	B	B
	Nefrakcionētais heparīns	IIa	C	D
Bez reperfūzijas	Fondaparīnuks	I	B	B
	Enoksaparīns, ja nav fondaparīnuks	I	B	B
	Nefrakcionētais heparīns	I	B	B

Rekomendācijas antikoagulantu lietošanai pacientiem ar AKS BSTE

		Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
			Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Ļoti augsts risks	Nefrakcionētais heparīns (+GP IIb/IIIa)	I	C	D
	Bivalirudīns (monoterapija)	I	B	B
Augsts risks	Nefrakcionētais heparīns	I	C	D
	Bivalirudīns	I	B	B
	Fondaparīnuks	I	B	B
	Enoksaparīns	IIa	B	B
Zems risks	Fondaparīnuks	I	B	B
	Enoksaparīns	IIa	B	B

Invazīvās terapijas raksturojums, stentu veidi

Koronārā angiogrāfija

Invazīva koronārā angiogrāfija joprojām ir galvenā diagnostikas metode, kas ļauj izvēlēties pacientam lietderīgāko revaskularizācijas metodi. Angiogrāfiskos uzņēmumus jāveic pēc intrakoronāras vazodilatatoru (nitrātu) ievadīšanas, kas ļauj mazināt vazokonstrikciju, kas bieži pavada AKS [76]. Hemodinamiski kompromitētiem pacientiem (ar plaušu tūsku, hipotensiju, dzīvībai bīstamām aritmijām) izmeklējumu iesakāms veikt pēc IABP ievietošanas, kā arī izvairīties no pārmērīgas kontrastvielas lietošanas.

Koronārās angiogrāfijas laikā iespējams noteikt, cik un kādas artērijas ir sašaurinātas, kā arī noteikt sašaurinājumu smaguma pakāpi. Tomēr nereti aterosklerotiskā bojājuma nozīmīguma izvērtēšanai jāizmanto intravaskulārā ultraskaņa (IVUS) vai fracionētās plūsmas rezerves (FFR) mērījumi [77].

EKG un Eho-KG atradne bieži palīdz noteikt mērķa bojājumu pacientiem ar multipliem koronāro artēriju sašaurinājumiem. Nestabils aterosklerotiskais sašaurinājums parasti ir ar neregulārām kontūrām, ekscentriski, izčūlojis, miglains, trombus saturošs pildījuma defekts, taču nereti šīs pazīmes var izpalikt. Dažkārt konstatē difūzi aterosklerotiski izmainītas artērijas bez konkrēta, viena nozīmīga sašaurinājuma.

Šobrīd izmēģina vairākas invazīvas metodes, kam būtu jānosaka aterosklerotiskās plāksnes nestabilitāte (tās galvenās pazīmes – nekrotisks kodols un plāns fibrotiskais slānis).

Perkutānā koronārā intervence

Perkutānā koronārā intervence (PCI) (angļu valodā – *Percutaneous Coronary Interventions (PCI)*) ir viena no galvenajām ārstēšanas metodēm pacientiem ar koronāro sirds slimību gan pie akūta koronārā sindroma (AKS), gan stabilas slodzes stenokardijas³. Perkutānā koronārā intervence var būt: 1) balona angioplastija, 2) angioplastija ar stentu, 3) angioplastija ar medikamentiem pārklātu stentu.

Procedūras pamatā ir koronārā asinsvada (sirds vainagartērijas) sašaurinājuma (stenozes) paplašināšana ar vienkāršu balonkatetru vai balonkatetru, uz kura atrodas metāla tīkliņa protēze (stents), kas ir vienkārša, metāliska vai ar medikamentiem pārklāta. Balonkatetrs koronārās artērijas stenozes vietā tiek ievadīts caur kājas artēriju (*a. femoralis*) vai rokas artēriju (*a. radialis*), izmantojot vadītājzondi un vadītājstīgas. Uz vadītājstīgas tiek pozicionēts balonkatetrs, kura galā ir pievienota ierīce (inflācijas šprīce), ar kuras palīdzību tiek kontrolēta balona inflācija un deflācija. Inflācijas rezultātā rentgena kontrolē pacientam tiek implantēts stents vai veikta balona angioplastija.

Mūsdienās tikai balona angioplastija bez stenta implantācijas tiek veikta reti, atsevišķos gadījumos, jo tās efektivitāte, salīdzinot ar PCI ar stenta implantāciju, ir zemāka [79-81].

Nerūsējoša metāla stenti sākotnēji tika radīti, lai nosegtu disekcijas, kas rodas balona angioplastijas rezultātā, tādējādi pasargājot no asinsvada trombozēm un restenozēm. Metāla stenti ir efektīvi, lai ārstētu disekcijas, tomēr 20–30% gadījumu 6–9 mēnešu laikā rodas restenozes. Veicot PCI ar medikamentiem pārklātu stentu, novēroja krietni mazāku restenožu skaitu, kā arī citos pētījumos uzrādīja mazāku mirstību [78,82,83]. Ar medikamentiem pārklātie stenti tiek ražoti ar dažādām pretiekaisuma vai

antiproliferatīvām pārklājošām substancēm, piemēram, ar *sirolimus*, *paclitaxel*, *everolimus*, *zotarolimus* un citām. Ar medikamentiem pārklāto stentu pārākums ir pierādīts gandrīz visām pacientu grupām, izņemot gadījumus, kad pastāv aizdomas par ilgtermiņa duālās antiagregantu terapijas risku [78].

Piemēram, lai izvairītos no smagas stentu trombozes, pacientiem, kuriem paredzēta ekstrakardiāla operācija vai intervence, kuras dēļ būtu jāpārtrauc duālā antitrombotiskā terapija, jāizmanto parasta metāla stenti [84,85]. Pēc PCI, kad implantēts ar zālēm pildīts stents, duālā antitrombotiskā terapija jālieto vismaz gadu [86,87]. Kādu stentu implantēt un cik ilgi lietot duālo antitrombotisko terapiju, nosaka operators, izvērtējot individuālā pacienta risku un potenciālos ieguvumus.

Šobrīd galvenā problēma, veicot PCI pacientiem ar AKS, ir peri-procedurālo miokarda infarktu augstā incidence [88], kuras pamatā ir aterosklerotiskās plāksnes mikrofragmentu embolizācija sīkajos asinsvados.

Veicot PCI pacientiem ar akūtu MI, faktiski vienmēr notiek aterotrombotiskā materiāla embolizācija. Tādējādi var veidoties distālo asinsvadu oklūzija, kas ierobežo miokarda perfūziju, palielina infarkta zonu un var paaugstināt mirstību. Tādēļ radītas papildus ierīces mikrocirkulācijas protekcijai PCI laikā. Pētījums TAPAS pierādījis, ka, pirms stenta implantācijas veicot trombu aspirāciju, uzlabojas miokarda perfūzija, ST segmenta rezolūcija tūlīt pēc procedūras, kā arī mazinās nefatālu MI un nāvju skaits gadu pēc PCI, salīdzinot ar pacientiem, kuriem trombu aspirāciju neveica. Tādējādi primārā PCI pirms stenta implantācijas rekomendējams veikt tromba aspirāciju [89].

Cirkulācijas palīgierīces, piemēram, intraaortālais balonpumpis (IABP) rekomendējams pacientiem ar nestabilu hemodinamiku (kardiogēns šoks vai mehāniskas komplikācijas). IABP vēlams ievietot pirms koronārās angiogrāfijas. IABP nav jālieto pacientiem ar aortas disekciju. Uzmanīgi lietojams sievietēm, cukura diabēta slimniekiem un pacientiem ar perifēro artēriju slimību (lai izvairītos no komplikācijām, kas saistītas ar ierīces lietošanu) [90-92].

Biežākās AKS komplikācijas, to ārstēšana

Akūta sirds mazspēja

Sirds mazspēja STEMI akūtajā fāzē ir saistāma ar sliktāku īstermiņa un ilgtermiņa prognozi [138].

Sirds mazspēja iemesli AKS gadījumā:

- miokarda bojājums (visbiežākais cēlonis);
- kā sekas sirds ritma traucējumiem;
- kā sekas akūtām mehāniskām komplikācijām (mitrāla regurgitācija vai kambaru starpsienas defekts).

Akūtas sirds mazspējas klīniskās izpausmes:

- elpas trūkums, parasti inspirators;
- sīnusa tahikardija, vai cita veida tahikardija vai tahiaritmija;
- trešais sirds tonis;
- plaušās izklausāmi bazāli trokšņi, kas var būt abpusēji.

Pēc Killip klasifikācijas sirds mazspēju iedala [161]:

1. klase – nav sirds mazspējas klīnisko simptomu;
2. klase - elpošanas mazspēja ar trokšņiem ne vairāk kā 50% plaušu laukos un/vai izklausāms trešais sirds tonis, un paaugstināts jugulārais venozais spiediens;
3. klase - plaušu tūska ar trokšņiem vairāk par 50% plaušu laukos;
4. klase – kardiogēns šoks.

Killip klase I

Ordinē skābekļa inhalācijas.

Killip klase II – viegla sirds mazspēja.

Mērena sirds mazspēja labi reaģē uz nitrātu un diurētiku ievadi:

- Furosemīds 20 – 40 mg, ko ievada lēni i/v, atkārtojot ik pēc 1- 4 stundu intervāliem. Lielākas devas var būt nepieciešamas pacientiem ar nieru bojājumu vai tiem, kuri ilgstoši lieto diurētiskus.
- Nitrāti ir indicēti i/v lietošanai, ja nav hipotensija. Nitrātu devas būtu jāitrē, monitorējot arteriālo asinsspiedienu, lai izvairītos no hipotensijas.
- Angiotensīn- konvertāzes enzīma (ACE) inhibitori (vai angiotensīna receptoru blokatori (ARB), ja ACE – inhibitori ir kontraindicēti) jāuzsāk 24 stundu laikā, ja nav hipotensija, hipovolēmija vai nozīmīga nieru mazspēja.

Rekomendācijas viegla sirds mazspējas ārstēšanai (Killip klase II)

Viegla sirds mazspējas ārstēšana (Killip klase II)	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Skābeklis	I	C	D
Cilpas diurētiķi, g.k. furosemīds: 20– 40 mg i/v, ja nepieciešams, atkārtojot ar 1–4 stundu intervālu	I	C	D
Nitrāti, ja nav hipotensijas	I	C	D
ACE inhibitori (AKEI), ja nav hipotensijas, hipovolēmijas vai nieru mazspējas	I	A	A
ARB (Valsartāns), ja AKEI ir kontraindicēti	I	B	B

Smaga sirds mazspēja un šoks (Killip klase III un IV)

- Asins oksigenācijas uzturēšanai jālieto skābekļa inhalācijas un tā monitorēšanai – pulsa oksimetrija, asins gāzu sastāva regulāra kontrole.
- Ja ir indikācijas, ir jāveic endotraheāla intubācija ar sekojošu nepārtrauktu mākslīgo plaušu ventilāciju (MPV), regulāri kontrolējot asins gāzu sastāvu.
- Pacientiem ar kardiogēnu plaušu tūska pēc iespējas ātrāk jāapsver neinvazīvās plaušu ventilācijas nepieciešamība.

- Endotraheālā intubācija un mākslīgā plaušu ventilācija būtu apsverama pacientiem, kuriem oksigenācija nav adekvāta ar skābekļa masku vai neinvazīvo ventilāciju, un pacientiem ar elpošanas mazspēju, kas raksturojas ar hiperkapniju[139].
- Ja pacientam ir tendence uz hipotensiju, i/v nitroglicerīna deva varētu būt, sākot ar 0,25 µg/kg/min, to palielinot ik pa piecām minūtēm, ja nenovēro sistoliskā asinsspiediena krišanos, kas ir lielāka vai vienāda ar 30 mmHg vai kamēr sistoliskais asinsspiediens samazinās ir mazāks par 90 mmHg.
- Hipotensijas gadījumā nepieciešama inotropo medikamentu ievade. Priekšroka tiek dota dopamīnam devā 5–15 µg/kg/min. Ja parādās nieru hipoperfūzijas pazīmes, tad par adekvātu dopamīna devu var uzskatīt mazāku par 3,0 µg/kg/min.
- Pacienti ar akūtu sirds mazspēju nereti var būt dezorientēti laikā un telpā galvas smadzeņu hipoperfūzijas rezultātā.

Miokarda savlaicīga un efektīva revaskularizācija palīdz saglabāt dzīvotspējīgu miokardu un uzlabot kreisā kambara funkciju.

Rekomendācijas smagas sirds mazspējas ārstēšanai (Killip klase III)

Smagas sirds mazspējas ārstēšana (Killip klase III)	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Skābeklis	I	C	D
Mākslīgā plaušu ventilācija atkarībā no asins gāzu sastāva	I	C	D
Cilpas diurētiķi, g.k. furosemīds: 20– 40 mg i/v, ja nepieciešams, atkārtojot ar 1–4 stundu intervālu	I	C	D
Nitrāti, ja nav hipotensijas	I	C	D
Inotropie medikamenti: dopamīns un/vai dobutamīns	IIb IIa	C B	D B
Hemodinamikas izvērtēšana ar balona <i>floating</i> katetru	IIb	B	B
Agrīna revaskularizācija	I	C	D

Kardiogēns šoks

Kardiogēns šoks ir hipoperfūzijas klīnisks stāvoklis, kam raksturīgs:

- sistoliskais spiediens ir mazāks par 90 mmHg,
- centrālais pildīšanās spiediens („ķīlēšanās” spiediens) ir lielāks par 20 mmHg vai sirds indekss ir mazāks par 1,8 L/min/m².

Tas parasti ir saistīts ar plašu kreisā kambara bojājumu, bet var notikt arī labā kambara infarkta gadījumā.

Kardiogēna šoka gadījumā terapijā nepieciešams lietot i/v inotropus līdzekļus un/vai intraaortālo balona kontrapulsāciju, lai uzturētu sistolisko asinsspiedienu >90 mmHg un sirds indeksu, kas ir lielāks par 1,8 L/min/m².

Par kardiogēnu šoku var domāt tad, ja ir izslēgti citi hipotensijas cēloņi, tādi kā:

- hipovolēmija,
- vazovagālās reakcijas,
- elektrolītu disbalanss,
- medikamentu blakusparādības,
- perikarda tamponāde,
- aritmijas.

Kardiogēna šoka pacientam būtu nepieciešams:

- ehokardiogrāfija, kas ļauj nekavējoties diagnosticēt kreisā kambara funkciju un akūtas mehāniskās komplikācijas.
- hemodinamikas novērtēšana ar „peldošā” balona katetru – mērķa pildīšanās spiedienam (pulmonālajam spiedienam) vajadzētu būt zem 15 mmHg ar sirds indeksu, kas ir lielāks par 2 L/kg/min.
- stabilizēt hemodinamisko stāvokli, izmantojot inotropus līdzekļus, it īpaši pacientiem ar progresējoša hemodinamikas kolapsa palielinātu risku, un izmantot to kā dzīvību uzturošu terapiju galēji smagiem pacientiem.
- dopamīnu mazāk par 3 µg/kg/min var lietot, lai uzlabotu nieru funkciju. Līdz ķirurģiskas iejaukšanās iespējamībai kā uzturošo ārstēšanas metodi rekomendē pielietot IABP vai kreisā kambara palīgierīces [140-144].

Rekomendācijas kardiogēnā šoka ārstēšanai

Šoka ārstēšana (Killip klase IV)	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Skābeklis	I	C	D
Mākslīgā plaušu ventilācija atkarībā no asins gāzu sastāva	I	C	D
Hemodinamikas izvērtēšana ar balona <i>floating</i> katetru	IIb	C	D
Inotropie medikamenti: dopamīns un/vai dobutamīns	IIb IIa	B C	B D
Intraaortālais balona pumpis	I	C	D
Kreisā kambara palīgierīces	IIa	C	D
Agrīna revaskularizācija	I	B	B

Mehāniskas komplikācijas: sirds plīsums un mitrālā regurgitācija

Sirds brīvās sienas plīsums

- Akūts brīvās sienas plīsums:
 - kardiovaskulārs kolapss ar elektromehānisku disociāciju;
 - šajā gadījumā letāls iznākums iestājas dažās minūtēs, un pacients nereaģē uz standarta kardiopulmonālās reanimācijas pasākumiem. Ļoti reti izdodas pagūt nogādāt pacientu uz operāciju zāli.
- Subakūts brīvās sienas plīsums:
 - 25% gadījumu izpausme ir subakūta (trombi vai audu daļas piesedz plīsuma vietu), kas dod laiku ķirurģiskai ārstēšanai.

Kambaru starpsienas plīsums

Kambaru starpsienas plīsuma gadījumā:

- Pēkšņa klīniskā stāvokļa pasliktināšanās;
- Izklausāms skaļš sistolisks troksnis;
- Neatliekama ķirurģiska iejaukšanās pacientiem ar lielu pēcinfarkta kambaru starpsienas plīsumu un kardiogēnu šoku šobrīd ir rekomendējamā ārstēšanas stratēģija [145,146] kā arī hemodinamiski stabiliem pacientiem ir apsverama akūta ķirurģiska iejaukšanās sakarā ar iespējamu strauju defekta progresēšanu.
- Kā alternatīva ārstēšanas metode ir apsverama starpkambaru defekta perkutāna invazīva slēgšana.

Mitrālā regurgitācija

- vairākumam pacientu akūta mitrāla regurgitācija attīstās 2-7 dienā pēc sasilšanas saistībā ar papillāro muskuļu disfunkciju vai plīsumu [148].
- papillāro muskuļu plīsums parasti raksturojas ar pēkšņu hemodinamikas pasliktināšanos.
- vairumam pacientu ar akūtu un nozīmīgu mitrālu regurgitāciju apsverama neatliekama ķirurģiska iejaukšanās [149].

Sirds ritma un vadīšanas traucējumi AKS pacientiem

Dzīvībai bīstamas aritmijas, tādas kā ventrikulārā tahikardija (KT), kambaru fibrilācija (KF) un pilna atrioventrikulārā (AV) blokāde, var būt pirmā išēmijas izpausme, un tās prasa neatliekamu ārstēšanu.

- Šīs aritmijas var būt cēlonis pēkšņai kardiālai nāvei pacientiem ar akūtu koronāro sindromu.
- Apmēram 20% pacientu ar STEMI ir aprakstītas KF vai ilgstoša KT[150].

Bieži aritmijas var būt nopietnu pamatslimību vai endogēnu faktoru izpausme, kas prasa pareizu medikamentozo ārstēšanu:

- hroniska miokarda išēmija,
- miokarda kontraktilitātes traucējumi,
- endogēnie faktori, tādi kā:
 - hiper- vai hipokāliēmija,
 - hipoksija,
 - skābju-bāzu līdzsvara traucējumi.

Aritmiju ārstēšana un to neatliekama kupēšana ir atkarīga no hemodinamikas stabilitātes un ritma traucējumu veida.

Rekomendācijas aritmiju un vadīšanas traucējumu ārstēšanai akūtajā fāzē

Hemodinamiski nestabila kambaru fibrilācija (KF) un kambaru tahikardija (KT)	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Elektriskā kardioversija	I	C	D
Nepārtraukta, hemodinamiski nestabila monomorfiska kambaru tahikardija, kas grūti ārstējama ar elektrisko kardioversiju			
i/v amiodarons	IIa	B	B
i/v lidokaīns vai sotalols vai citi β-blokatori (nebūtu rekomendējami pie zemas KK izsviedes frakcijas)	IIa	C	D
Transvenoza elektrokardio stimulatora izveide, ja kambaru tahikardija ir grūti ārstējama ar kardioversiju vai bieži atkārtojas uz antiaritmisko medikamentu fona	IIa	C	D
Atkārtota, simptomātiska nepārtraukta monomorfiska kambaru tahikardija			
i/v amiodarons, sotalols vai citi β-blokatori (nebūtu rekomendējami pie zemas KK izsviedes frakcijas)	IIa	B	C
Polimorfiska kambaru tahikardija			
<i>Ja pamatā QT intervāls ir normāls</i>			
i/v sotalols vai citi β-blokatori, amiodarons vai lidokaīns	I	C	D
<i>Ja pamatā QT intervāls ir pagarināts</i>			
Koriģēt elektrolītu līmeni, apsverama magnēzija, izoproterenola vai lidokaīna ievade uz transvenoza elektrokardio stimulatora fona	I	C	D
Apsverama neatliekama angiogrāfijas veikšana	I	C	D
Ātriju fibrilācijas frekvences kontrole			
i/v β-blokatori vai nedihidropiridīni, kalcija antagonisti (g.k. diltiazēms, verapamils). Ja klīniski nav sirds mazspējas vai bronhospazmas pazīmju (tikai β-blokatoriem) vai AV blokāde	I	C	D

i/v amiodarons lēni, attiecībā uz ātru kambaru reaģēšanu un KK izsviedes frakcijas uzlabošanu	I	C	D
i/v digoksīns, ja ir smaga KK disfunkcija un/vai sirds mazspēja	IIb	C	D
Elektriskā kardioversija, ja ir hemodinamikas nestabilitāte vai nav iespējams panākt adekvātu frekvences kontroli ar farmakoloģiskiem līdzekļiem	I	C	D
Antikoagulanti pie ātriju fibrilācijas			
i/v heparīna vai MMH pielietošana terapeitiskās devās	I	C	D
Sinusa bradikardija, kas saistīta ar hipotensiju			
i/v atropīns	I	C	D
Pagaidu transvenoza elektrokardio stimulators, ja nav reakcijas uz atropīnu	I	C	D
2. pak. AV blokāde (Mobitz 2) vai 3. pak. AV blokāde ar bradikardiju, kuras cēlonis ir hipotensija vai sirds mazspēja			
i/v atropīns	I	C	D
Pagaidu transvenoza elektrokardio stimulators, ja nav reakcijas uz atropīnu	I	C	D

Kambaru aritmijas

- KF visbiežāk notiek pirmajās 48 stundās no STEMI sākuma. To attīstības risku var samazināt, veicot reperfūzijas terapiju un lietojot beta blokatorus[151].
- KF, kas notiek agrīnā periodā pēc STEMI sākuma, ir saistāma ar paaugstinātu hospitālo mirstību, bet ne ar paaugstinātu vēlīno mirstību.
- Noteicošais faktors pēkšņai nāvei ir vairāk saistīts ar nopietnām kardiālām saslimšanām, mazāk – ar kambaru aritmijām[152,153].
- Magnija un kālija līmeņa līdzsvara monitorēšana ir svarīga tāpēc, ka elektrolītu disbalanss var būt nopietns iemesls KF[154].
- Lidokaīna profilaktiskā lietošana var samazināt KF biežumu, bet tas ir saistīts ar paaugstinātu mirstību, jo tas var izraisīt bradikardiju un asistoliju.

Kambaru ektopiski (aizvietojošie) ritmi

- parasti parādās agrīni pēc AKS sākuma,
- neatkarīgi no QRS kompleksu veida ir jābūt uzmanīgiem sakarā ar KT iespējamību.

Kambaru tahikardija (KT) un kambaru fibrilācija (KF)

- Īslaicīga KT (ilgumā līdz 30 s), kā arī paātrināts idioventrikulārais ritms (parasti seko pēc reperfūzijas, ar kambaru frekvenci, kas mazāka par 120x'), var būt priekšvēstnieši agrīnai KF.
- Šīs aritmijas prasa profilaktisku antiaritmisku terapiju.
- Nepārtraukta un/vai hemodinamiski nestabila KT (notiekoša ~ 3% gadījumos) prasa neatliekamu terapiju (sinhronizēta EIT).
- Profilaktiska amiodarona infūzija kopā ar beta blokatoriem ir jāturpina pēc reanimācijas pasākumiem (sakarā ar KF).

Supraventrikulārās aritmijas

Ātriju fibrilācija (AF):

- ir komplikācija 10–20% STEMI pacientu,
 - vairāk prevalē gados vecākiem pacientiem,
 - saistīta ar izteiktu kreisā kambara bojājumu un sirds mazspēju,
 - ir saistāma ar palielinātu hospitālo mirstību[155].
- Daudzos gadījumos supraventrikulārās aritmijas tiek labi tolerētas un specifiska ārstēšana nav nepieciešama.
- Hemodinamikas nestabilitātes gadījumos indicēta neatliekama aritmijas koriģēšana (sinhronizēta EIT).
- IC klases antiaritmisko medikamentu lietošana nav vēlāma.

Sīnusa bradikardija un sirds blokādes

Sīnusa bradikardija:

- parasti parādās pirmajās stundās (9–25%), it īpaši apakšējās sienas infarktu gadījumā[157]. Ārstēšana varētu būt nepieciešama, ja tas iespaido hemodinamiku.

Atrioventrikulārās (AV) un intraventrikulārās (IV) blokādes:

- AV blokāde notiek gandrīz 7% STEMI gadījumu [158].
- Pastāvīga Hisa kūlīša zara blokāde ir apmēram 5,3% STEMI gadījumu[159].
- Pacientiem ar pēcinfarkta AV blokādi ir augstāka agrīnā mirstība nekā tiem, kuriem ir pastāvīgi AV vadīšanas traucējumi[160].
- Pagaidu transvenozais elektrokardiostimulators ir indicēts STEMI pacientiem ar simptomātisku bradiaritmiju, lai arī nav pierādīts, ka tas palielina izdzīvošanu ilgtermiņā.
- Rekomendācijas pastāvīgā EKS implantācijai, pacientiem ar STEMI un ilgstošiem vadīšanas traucējumiem (14 vai vairāk dienas) ir sniegtas ESC vadlīnijās pie sirds stimulatoriem.

Rehabilitācija, sekundārā profilakse

Rehabilitācija un dzīvesveida faktoru korekcija

KSS ir hroniska slimība, un pēc AKS pastāv augsts turpmāko KV notikumu un nāves risks, kas ir ievērojami lielāks nekā pārējā populācijā. Rehabilitācijas pasākumi ievērojami uzlabo prognozi.

Rehabilitācijas mērķis ir atgriezt pacientu pēc iespējas pilnvērtīgā dzīvē, ieskaitot atgriešanos darbā. Rehabilitācija ietver fiziskos, psiholoģiskos un sociāli ekonomiskos faktorus. To uzsāk tūlīt pēc pacienta hospitalizācijas un turpina turpmākās nedēļas un mēnešus. Rehabilitācijas programma ir multidisciplināra, ar galveno mērķi mazināt KSS riska faktorus [162].

Psiholoģiskie un socioekonomiskie aspekti. Nozīmīgi ir novērtēt trauksmi un depresiju. Depresija var pasliktināt KSS prognozi [163].

Dzīvesveida izmaiņu padomi jāsniedz jau hospitalizācijas laikā, bet īpaši jāakcentē un jāseko pēc pacienta izrakstīšanās. Dzīvesveida padomus individualizē, un galvenokārt tie attiecas uz veselīgu uzturu, svāra kontroli, smēķēšanas atmešanu un fizisko aktivitāti [162].

Iesaka mērenu fizisko aktivitāti vismaz piecas reizes nedēļā (I, B). Minimālais mērķis – 30 min. piecas reizes nedēļā (vēlams katru dienu). Augsta riska pacientiem fiziskās rehabilitācijas programmu realizē mediķu uzraudzībā. Fiziskā aktivitāte uzlabo endotēlija funkciju, samazina koronāro bojājumu progresēšanu, uzlabo kollaterāles, samazina trombogēno risku, kā arī palīdz novērst aptaukošanos un nodrošināt pilnvērtīgu ikdienas aktivitāti [164]. Ļoti vērtīgi ir veikt fiziskās slodzes testu, kas palīdz noteikt išēmijas sliekšni un ieteiktās slodzes intensitāti. Fiziskās aktivitātes padomi tiek sniegti atkarībā no pacienta vecuma, viņa iepriekšējā aktivitātes līmeņa un ierobežojumiem.

Smēķēšanas pārtraukšana nozīmīgi samazina turpmāko KV notikumu risku un ir viens no efektīvākajiem sekundārās profilakses pasākumiem [165]. Smēķēšanas pārtraukšanai bieži vajag mediķu atbalstu un palīdzību.

Veselīga uztura ieteikumi ietver daudzveidīgu uzturu, kaloriju daudzuma ierobežošanu atkarībā no ķermeņa masas, pietiekoši lielu augļu un dārzeņu, pilngraudu produktu, zivju, maztauku piena produktu lietošanu. Jāsamazina piesātināto tauku uzņemšana ar mazāk kā 1/3 no uzņemto tauku daudzuma. Nozīmīgi ir samazināt sāls lietošanu, īpaši, ja ir paaugstināts asinsspiediens.

Nav pierādījumu par antioksidantu lietošanu, kaut gan pēdējā laikā tiek intensīvi pētīti augu valsts antioksidantu uztura piedevas (likopēns, resveratrols kā arī citi polifenoli un flavonoli). Nav pamata aizliegt alkohola (īpaši sarkanvīna) lietošanu mazās/mērenās devās.

Omega-3 taukskābju lietošanu var uzskatīt par lietderīgu, īpaši augsti koncentrētu un attīrītu omega-3 polinepiesātināto taukskābju veidā (skatīt nodaļu „Farmakoterapija sekundārajā profilaksē”).

Aptaukošanās kontrole ir ļoti nozīmīga mūsdienu problēma. Ja KMI ir lielāks par 30 kg/m^2 vai vēdera apkārtmērs ir lielāks par 102 cm vīriešiem un lielāks par 88 cm sievietēm [162], iesaka veikt pasākumus aptaukošanās mazināšanai. Vidukļa apkārtmēra minimālais mērķis mazāk par 102 cm vīriešiem, mazāk par 88 cm sievietēm, optimāli mazāk par 94 cm vīriešiem, mazāk par 80 cm sievietēm.

Ieteicamais svara samazināšanas sākuma solis ir 6–10% pusgada/gada laikā. Turpmāko svara samazināšanu turpina, ja šis sākuma solis ir sasniegts un sekmīgi uzturēts. Aptaukošanās mazināšana uzlabo iespējas labvēlīgi ietekmēt lipīdu spektru, paaugstinātu asinsspiedienu, fizisko aktivitāti, kaut gan nav pārliecinošu pierādījumu par aptaukošanās mazināšanas labvēlīgo ietekmi uz mirstību sekundārajā profilaksē.

Paaugstināta asinsspiediena kontrole tiek sasniegta ar dzīvesveida pārmaiņām, īpaši akcentējot sāls ierobežošanu un svara kontroli. Tomēr bieži nepieciešama farmakoterapija, kur galvenie līdzekļi AKS gadījumā ir BAB, AKEI, kā arī garas darbības dihidropiridīnu KKB. Asinsspiediena mērķis ir 130–139/80–85 mm Hg [166].

Cukura diabēta kontroles pamatā ir mērķis sasniegt HbA1c līmeni zem 7,0% vai 6,5% un zemāk atkarībā no pacienta vecuma un kardiovaskulārā riska [180]. To palīdz sasniegt dzīvesveida pārmaiņas, īpaši svara kontrole, fiziskā aktivitāte un diēta, kā arī piemērota individuālā farmakoterapija.

Lipīdu kontroles pamatā ir mazināt ZBLH, TG un celt ABLH, no kuriem nozīmīgākais mērķis ir mazināt ZBLH. Lipīdus, īpaši TG un ABLH, kontrolēt palīdz dzīvesveida pārmaiņas (aptaukošanās korekcija, fiziskā aktivitāte u.c.). Tomēr lipīdu kontroles pamata pasākums ir farmakoterapija ar statīniem, kas ir indicēti visiem pacientiem ar AKS, ja nav kontrindikāciju (skatīt nodaļu „Farmakoterapija sekundārajā profilaksē”).

Farmakoterapija sekundārā profilaksē

Antiagregantu un antikoagulantu terapija

KSS sekundārajā profilaksē visiem pacientiem [167], ja nav kontrindikāciju, jālieto aspirīns 75–100 mg devā (ieteicams 75–80 mg). Aspirīna lietošana par 25% mazina reinfarkta risku.

Klopidogrelu ieteicams lietot visiem pacientiem monoterapijā, ja ir aspirīna nepanesamība, kā arī kopā ar aspirīnu. Vēlamais duālās antiagregantu terapijas (aspirīns + klopidogrels vai tikagrelors vai prasugrels) ilgums pēc AKS ir 1 gads [168]. Atkarībā no veiktās vai neveiktās revaskularizācijas veida, stenta veida individuāli iespējamais duālās antiagregantu terapijas ilgums ir no trim mēnešiem līdz vienam gadam un pat ilgāk (skatīt nodaļu „Antiagreganti – raksturojums, lietošana”).

Orālos antikoagulantus (varfarīnu), turot INR līmeni 2–3, var lietot izņēmuma gadījumos, ja nepanes aspirīnu un klopidogrelu. Tos lieto kopā ar antiagregantu terapiju, ja ir indikācijas antikoagulantu lietošanai (piemēram, ātriju mirgošana, trombs kreisajā kambarī, mehāniskās viras). Ja ir palielināts asiņošanas risks pēc nesenas stenta implantācijas un ja ir indikācijas antikoagulantu lietošanai, apsver orālo antikoagulantu lietošanu kopā ar vienu antiagregantu (aspirīnu vai klopidogrelu).

Beta adrenoblokatori (BAB)

Nav pierādījumu par plašu BAB intravenozās (i/v) lietošanas lietderību MI neatliekamās palīdzības etapā. Agrākos, pirms fibrinolīzes pētījumos mirstība mazinājās par 10–15% no propranolola, metoprolola vai atenolola, un i/v lietošana samazināja arī MI lielumu. Tomēr pacientiem ar STEMI BAB i/v var palielināt kardiogēnā šoka risku. Tie var būt lietderīgi tikai specifiskās situācijās, tādās kā smaga hipertensija vai tahikardija pacientam, kuram nav kontrindikāciju to lietošanai.

Perorālos BAB nelielās devās rekomendē uzsākt pēc pacienta stāvokļa stabilizēšanās. Arī reperfūzijas ērā ir pierādīta BAB spēja samazināt mirstību pacientiem pēc MI [169].

BAB ir viens no AKS ārstēšanas pamatkomponentiem ilgstošai lietošanai pēc AKS.

BAB:

- samazina skābekļa patēriņu sakarā ar sirds frekvences mazināšanu, samazina AS, miokarda kontraktilitāti, tādējādi atvieglojot išēmiskās sāpes,
- samazina kambaru fibrilācijas sliekšni,
- samazina sirds automātismu, palielina elektrofizioloģisko aktivācijas sliekšni,
- sakarā ar bradikardizēšanu pagarina diastoli un uzlabo koronāro diastolisko perfūziju, samazina pēddepolarizācijas aktivitāti,
- samazina nelabvēlīgu remodelāciju un uzlabo KK hemodinamisko funkciju,
- uzlabo KK diastolisko funkciju.

BAB lietošanu sāk ar mērenām devām (piemēram, 12,5–50 mg metoprolola 2–3 reizes dienā). Devu pakāpeniski palielina līdz maksimāli tolerējamai devai, sekojot sirds frekvencei.

Augsta riska pacientiem, īpaši ar KK disfunkciju un/vai sirds mazspēju, BAB lieto ilgstoši [169]. Nav pārliecinošu pierādījumu par BAB lietošanu pēc AKS vairāk par gadu visiem zema riska pacientiem ar IF kas lielāka par 40%.

Galvenās kontrindikācijas BAB lietošanai ir izteikta bradikardija, hipotensija, bronhiālā astma un sirds bloks lielāks nekā 1. pakāpe (ja nav EKS), kā arī smaga sirds mazspēja (IV FK).

Rekomendācija beta adrenoblokatoru terapijai AKS pacientiem

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Ja nav kontrindikāciju, BAB jāuzsāk visiem pacientiem ar MI pirmajās 24 stundās.	I	A	A
Ja nav kontrindikāciju iestājoties, BAB var lietot i/v pacientam ar AH.	II	B	B
Ja pirmajās 24 stundās sakarā ar kontrindikācijām nesaņēma BAB, pēc stāvokļa stabilizēšanās stāvoklis jāpārskata no jauna.	I	C	D

Angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKE-I) un angiotensīna receptoru blokatori (ARB)

AKE-I mazina mirstību pacientiem pēc MI, veicina miokarda struktūras atjaunošanos un mazina sirds mazspējas attīstības iespēju [170-173]. AKEI mazina mirstību pacientiem ar MI, īpaši, ja to lietošana uzsākta agri pēc hospitalizācijas, neatkarīgi no tā, ir vai nav veikta agrīna reperfūzija. To terapiju uzsāk pirmo 24 stundu laikā no AKS simptomu sākuma, parasti ne agrāk kā sešas stundas pēc sākuma, kad pacienta

stāvoklis ir stabilizējies, un turpina vismaz 4–6 nedēļas. Ja AKEI neuzsāka AKS pirmajās 24 stundās, to lietošanu uzsāk tuvākajās dienās.

Vairumā gadījumu pacientiem pēc MI AKEI jālieto ilgstoši. Labāki AKEI lietošanas rezultāti ir augsta riska pacientiem pēc MI, īpaši pēc plaša priekšējā vai atkārtota MI, kā arī pie zemas izviedes frakcijas (mazākas par 40%) vai sirds mazspējas simptomiem un pacientiem ar cukura diabētu. Papildus AKEI lietošanas indikācijas ir:

- KK disfunkcija un/vai sirds mazspēja,
- arteriālā hipertensija īpaši augsta riska pacientiem un pacientiem ar cukura diabētu,
- nefropātijas,
- 2. tipa CD ar mikroalbuminūriju.

AKEI aizkavē KK remodelāciju, sirds mazspējas attīstības risku un samazina atkārtota MI iespēju. AKEI nav tiešs antiišēmisks efekts, tomēr netieši tie var mazināt pēcslodzi un miokarda skābekļa patēriņu un uzlabot endotēlija funkciju. Ramiprilam un perindoprilam [178, 179] piemīt kardiovaskulārā protekcija arī pacientiem bez arteriālās hipertensijas, kreisā kambara disfunkcijas un sirds mazspējas.

AKEI nelieto, ja akūtajā fāzē sistoliskais AS ir zem 100 mm Hg vai ir zināmas kontrindikācijas šo preparātu lietošanai. Nevajag lietot AKEI intravenozi pirmajās 24 stundās no simptomu sākuma.

AKEI nelieto, ja ir hipotensija (SAS mazāks par 100 mm Hg vai AS pazemināšanās par 30 mm Hg un vairāk zem izejas spiediena).

Rekomendācija AKE inhibitoru terapijai AKS pacientiem

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Pacientam ar STEMI ar sastrēgumu plaušās vai ar KK IF <40%, ja nav hipotensijas, AKEI terapiju uzsāk pirmo 24 stundu laikā no simptomu sākuma.	I	A	A
AKEI indicēti ilgstošai lietošanai pacientiem pēc MI ar KK IF ≤40% un pacientiem ar CD, hipertensiju vai hronisku nieru slimību, ja nav kontrindikāciju.	I	A	A
Perorālie AKEI ir arī lietderīgi visiem pacientiem ar akūtu MI ar vai bez reperfūzijas terapijas (II-a, B).	IIa	B	B
AKEI lietošanu apsver visiem pacientiem pēc AKS, lai novērstu išēmiskos notikumus (IIa, B). Ieteicams izvēlēties preparātus un devas ar pierādītu efektivitāti.	IIa	C	D

ARB lietošanu apsver pacientiem ar MI, kas netolerē AKEI un kuriem ir sirds mazspēja ar KK IF ir 40% vai mazāk (I, B).

Kalcija kanālu blokatori (KKB)

KKB vieta AKS gadījumā ir ierobežota. Parasti dihidropiridīnu grupas KKB (piemēram, amlodipīnu) lieto, ja turpinās stenokardija, neskatoties uz terapiju ar BAB un nitrātiem, vai pacientiem ar arteriālo hipertensiju, ja spiedienu nekontrolē ar AKEI. Garas darbības dihidropiridīnus nav ieteicams lietot bez BAB terapijas. Metaanalīzē nav pārliecinošu datu par KKB efektu uz reinfarktu vai mirstības samazināšanu. Nedihidropiridīnus (verapamilu vai diltiazemu) lieto, ja ir BAB lietošanas kontrindikācijas vai nepanesamība. Ir norādījumi, ka verapamilam un diltiazemam ir aizsargājoša loma pie NSTEMI. Kalcija kanālu blokatorus, īpaši nedihidropiridīnus (verapamilu, diltiazemu) nav ieteicams lietot, ja ir nozīmīgi traucēta kreisā kambara sistoliskā funkcija.

Nitrāti

Nav pierādījumu, ka ilgstošas darbības nitrātu lietošana uzlabo prognozi pēc AKS [174,175]. Nitrātu lietošanu kā vienu no antiangināliem līdzekļiem apsver, ja pacientam turpinās išēmijas epizodes (stenokardija vai mēmā išēmija). Īsas darbības nitrāti joprojām ir pirmās rindas līdzeklis išēmijas epizožu kupēšanai, kā arī profilaksei pirms stenokardijas lēkmi provocējošiem faktoriem.

Aldosteronu receptoru antagonisti (ARA)

Spironolaktonu ir lietderīgi lietot pacientiem ar KK disfunkciju un hronisku, smagu sirds mazspēju (NYHA III-IV). Hroniski lietojot spironolaktonu, nedaudziem pacientiem var attīstīties ginekomastija. Eplerenons ir jauns aldosterona receptoru antagonists ar 1000 reīžu mazāku afinitāti pret progesterona receptoriem kā spironolaktons. Aldosterona receptoru antagonistu lietošanu apsver pacientiem pēc MI ar KK sistolisku disfunkciju ar SM vai cukura diabētu. ARA nelieto, ja ir smaga nieru mazspēja (kreatinīns vairāk kā 2,5 mg/dl vīriešiem un vairāk kā 2,0 mg/dl sievietēm un/vai GFĀ mazāk par 30ml/min) vai hiperkaliēmija, vai nav iespējams regulāri monitorēt kālija līmeni.

Rekomendācija ARA terapijai AKS pacientiem

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Aldosterona blokādi apsver pacientiem pēc MI, kuri jau saņem AKEI, BAB un kuriem IF <40%, ir vai nu cukura diabēts vai sirds mazspēja, bez nozīmīgas renālās disfunkcijas vai hiperkaliēmijas.	I	B	B

Statīni (hidroksimetilglutaril-koenzīma A reduktāzes inhibitori)

Lipīdus pazeminošā terapija AKS gadījumā jāuzsāk bez kavēšanās. Statīni samazina mirstību un turpmākos koronāros notikumus. Mazas nerandomizētu pētījumu apakšgrupas parāda, ka statīnu nozīmēšana sniedz ātru efektu pie AKS. Sākot savlaicīgi lietot statīnus pie AKS, klīniskais ieguvums ir jau pēc 3–4 mēnešiem, kas ir daudz ātrāk nekā hroniskas KSS gadījumā. *MIRACL* pētījumā [176], uzsākot atorvastatīna (80 mg) terapiju vidēji 63 stundas pēc uzņemšanas, samazinājās hospitalizāciju skaits sakarā ar stenokardijas recidīvu, arī kopējais galamērķis (nāve, atkārtots MI, hospitalizācija) bija mazāks atorvastatīna grupā. Zviedru reģistra dati (RIKS-HIA) rāda, ka agrīni un agresīvi uzsākta lipīdus pazeminoša terapija atzīstama par labāku. Daudzi pētījumi ir parādījuši, ka statīniem piemīt spēja stabilizēt pangu, samazināt iekaisumu, kam ir ļoti svarīga loma turpmāko notikumu un slimības progresēšanas mazināšanā. Statīnu terapijas lietošana indicēta visiem pacientiem ar AKS neatkarīgi no lipīdu līmeņa. Statīnu lietošanas uzsākšana slimnīcā uzlabo to turpmākās ilgstošas lietošanas biežumu ambulatori, kas ir ļoti nozīmīgi koronārās slimības un citu aterosklerotisko bojājumu profilaksē. Statīnus pacientam ar AKS vai MI iesaka sākt lietot pirmo 24 stundu laikā. Ja statīnu terapiju uzsāk dažu dienu laikā pēc AKS, tie samazina iekaisumu un tādas komplikācijas kā reinfarkts, pēcinfarkta stenokardija un aritmijas. Nav ziņojumu par risku vai drošības apsvērumiem, agri sākot statīnu terapiju AKS gadījumā.

Pašlaik vienīgais plašāk pētītais statīns AKS gadījumā ir atorvastatīns. Ieteicamā deva ir 80 mg/d. Šādas devas došanas ilgums pēc AKS nav precīzi definēts, tomēr individuāli, atkarībā no KV riska, KSS gaitas, sasniegtā lipīdu mērķa devas korekciju (pakāpenisku mazināšanu līdz 40–20 mg) var izskatīt pēc 3–6 mēnešiem.

Ja pacients jau ir saņēmis statīnu terapiju, tad terapiju turpina (IIB, C). Ja statīnu terapiju pacientam ar AKS pārtrauc, iestājoties klīnikā, var palielināties mirstība akūtajā periodā un MI komplikācijas.

Ja pacientam ar stabilu stenokardiju vai hemodinamiski stabilam pacientam ar AKS veic PCI, miokarda nekrozi un iekaisumu mazina 3–7 dienu statīnu lietošana pirms procedūras. Ir pamatoti lietot statīnus pirms plānveida vai steidzamas PCI, lai samazinātu perioperatīvu MI. Ja pacientam ar NSTEMI vai ar dokumentētu išēmiju 12 stundas pirms PCI dod 80 mg atorvastatīna un papildus, nekavējoties pirms procedūras dod vēl 40 mg atorvastatīna, 30 dienu laikā ievērojami mazinās KV notikumi, ieskaitot nāvi.

Rekomendācija statīnu terapijai AKS pacientiem

	Rekomendāciju klase	Pierādījumu līmeņi	
		Atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām	Atbilstoši 25.05.2010 MK noteikumiem Nr.469
Intensīva statīnu terapija (ZBL mērķis <1,8 mmol/L) jāsāk 24 stundu laikā no AKS sākuma (t.i., tūlīt pēc iestāšanās) visiem pacientiem ar jebkuru AKS veidu, ja nav noteiktu kontraindikāciju (t.i., pierādīta nepanesamība).	I	A	A

Fibrāti u.c. hipolipidemizējošie līdzekļi

Ja pacientam pēc statīnu lietošanas un ZBL mērķa sasniegšanas TG ir no 2,3–5,7 mmol/L, apsver fibrātu lietošanu. Ja TG ir >5,7 mmol/L, apsver sākotnēju fibrātu lietošanu kopā ar statīniem.

Nav pierādījumu par ezetimība lietošanas klīnisko efektivitāti pacientiem pēc AKS.

Omega-3 taukskābes (O3TS)

KSS pacientiem un pārējai populācijai galvenais O3TS avots uzturā ir treknas zivis, tomēr to lietošana ir saistīta ar potenciāli kancerogēnu vielu uzņemšanu piesārņojuma dēļ, un ir grūtības pacientu gan motivēt, gan kontrolēt mainītos ikdienas paradumus. GISSI-Prevenzione pētījums pierādīja augsti koncentrētas un attīrītas O3TS (Omacor® – 1g x 1 dienā) lietošanas nepieciešamību sekundārajā profilaksē pacientiem pēc MI, jo, sākot lietot O3TS agrīni (līdz trim mēnešiem pēc pārciesta MI), kopējā mirstība samazinājās par 20%, kardiovaskulārās nāves risks – par 30% un pēkšņas nāves risks – par 45%. Statistiski ticamas atšķirības parādījās agrīni, jau pēc četriem mēnešiem.

Pacientiem ar pierādītu KSS un miokarda infarktu trīs mēnešu laikā ir nepieciešams uzsākt sekundāro profilaksi ar augsti attīrītu un koncentrētu O3TS 1g x 1 dienā (pierādījumu līmenis I B). Minimālais augsti koncentrētas un attīrītas O3TS lietošanas ilgums ir seši mēneši.

O3TS lielāku devu (2,0–3,0 g) lietošanu apsver pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju.

Izmantotā literatūra

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
2. Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata. Rīga, 2009, www.vec.gov.lv.
3. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007 July 1, 2007;28(13):1598-660.
4. 2000 handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. 2000; AHA.
5. Verheugt FW. Acute coronary syndromes: interventions. *Lancet* 1999; 353 Suppl 2: SIII16-9.
6. World Health Organization Web Site, www.who.int/ncd/cvd.
7. European Cardiovascular Disease Statistics, 2000 Edition, British Heart Foundation.
8. 2002 Heart and Stroke Statistical Update, American Heart Association.
9. Coronary Heart Disease Statistics, 2002 Edition, British Heart Foundation Statistics Database.

-
10. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
 11. Hasdai D, Lev EI, Behar S et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart-Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 623-9.
 12. U. Kalniņš, A. Ērglis, I. Zakke. Pirmie soļi Latvijas akūtu koronāro sindromu reģistra veidošanā. *Latvijas Ārsts* 2003, 2: 35-7.
 13. Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-18.
 14. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
 15. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
 16. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
 17. Burke APFA, Tang AL. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82.
 18. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013-20.
 19. Farb ABA, Tang AL. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996; 93: 1354-63.
 20. Arbustini EDBB, Morbini P, Burke AP, Bocciarelli M, Specchia G, Virmani. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 82: 269-72.
 21. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
 22. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
 23. Kaartinen M, van der Wal A, van der Loos C. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 606-12.

-
24. Arbustini E, De Servi S, Brammuci E et al. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina, and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995; 75: 675-82.
 25. Arbustini E, Morbini P, De Servi S et al. Histopathologic features in atherectomy samples obtained from patient with unstable angina, stable angina and restenosis. Directional Atherectomy Lombardi Group. *G Ital Cardiol* 1996; 26: 623-33.
 26. Tochi VGR, Lettino M, Fallon JT. Tissue factor predicts the thrombogenicity of human atherosclerotic components. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
 27. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
 28. Falk E. Morphological features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989; 63: 114E-120E.
 29. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation* 1995; 92: 2033-5.
 30. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
 31. Hamm CW, Braunwald E. A Classification of Unstable Angina Revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
 32. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction (Consensus Document). *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
 33. New Guidelines for Evaluating Acute Coronary Syndrome. The ACC/AHA. *Clinical Reviews* 2001; 11 (1): 73-86.
 34. Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2008) 29, 2909-2945.
 35. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram . 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437-442.
 36. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial

-
- infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133–140.
37. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
 38. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
 39. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
 40. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993;234:293–301.
 41. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.
 42. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
 43. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146–150.
 44. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
 45. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979–986.

-
46. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
 47. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med* 1999;340:1623–1629.
 48. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet* 1999;354:1757–1762.
 49. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653.
 50. Agewall, S., Giannitsis, E., Jernberg, T., Katus, H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011; 32:404-411.
 51. Braunwald, E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410-414.
 52. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
 53. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;337:1118–1123.
 54. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT-2) Investigators, Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, Betriu A, Binbrek AS, Califf R, Diaz R, Fanebust R, Fox K, Granger C, Heikkilä J, Husted S, Jansky P, Langer A, Lupi E, Maseri A, Meyer J, Mlczoch J, Mocchetti D, Myburgh D, Oto A, Paolasso E, Pehrsson K, Seabra-Gomes R, Soares-Piegas L, Su`grue D, Tendera M, Topol E, Toutouzas P, Vahanian A, Verheugt F, Wallentin L, White H. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999;354:716–722.
 55. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596–605.

-
56. Natarajan MK, Kreateoulas C, Velianou JL, Mehta SR, Pericak D, Goodhart DM. Incidence, predictors, and clinical significance of troponin-I elevation without creatine kinase elevation following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2004;93:750–753.
 57. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Apperson-Hansen C, Topol EJ. Abciximab-facilitated percutaneous coronary intervention and long-term survival—a prospective single-centre registr. *Eur Heart J* 2003;24:630–638.
 58. McKay RG, “Ischemia-guided” versus “early invasive” strategies in the management of acute coronary syndrome/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the interventionalist’s perspective. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:96S–102S.
 59. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
 60. Garcia S, Canoniero M, Peter A, de Marchena E, Ferreira A. Correlation of TIMI risk score with angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2004;93:813–816.
 61. Sedlis SP, Ramanathan KB, Morrison DA, Sethi G, Sacks J, Henderson W. Outcome of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass grafting for patients with low left ventricular ejection fractions, unstable angina pectoris, and risk factors for adverse outcomes with bypass (the AWESOME Randomized Trial and Registry). *Am J Cardiol* 2004;94:118–120.
 62. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494–499.
 63. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
 64. Okamoto K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
 65. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 1999;354: 1757–1762.

-
66. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:596–605.
 67. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1785–1792.
 68. Gibson CM, Dumaine RL, Gelfand EV, Murphy SA, Morrow DA, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E. Association of glomerular filtration rate on presentation with subsequent mortality in non-ST segment elevation acute coronary syndrome; observations in 13307 patients in five TIMI trials. *Eur Heart J* 2004;25:1998–2005.
 69. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, Boersma E, Cooper JS, Ohman EM, James S, Wallentin L, Simoons ML. Association of revascularisation with low mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome, a report from GUSTO IV-ACS. *Eur Heart J*. 2004;25:1494–1501.
 70. De Servi S, Cavallini C, Dellavalle A, Santoro GM, Bonizzoni E, Marzocchi A, Politi A, Pesaresi A, Mariani M, Chierchia S. Non-ST-elevation acute coronary syndrome in the elderly: treatment strategies and 30-day outcome. *Am Heart J* 2004;147:830–836.
 71. Bazzino O, Fuselli JJ, Botto F, Perez De Arenaza D, Bahit C, Dadone J. Relative value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:859–866.
 72. Michalis LK, Stroumbis CS, Pappas K, Sourla E, Niokou D, Goudevenos JA, Siogas C, Sideris DA. Treatment of refractory unstable angina in geographically isolated areas without cardiac surgery. Invasive versus conservative strategy (TRUCS study). *Eur Heart J* 2000;21:1954–1959.
 73. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, Jiresova E, Dvorak J, Polasek R, Karel I, Jirmar R, Lisa L, Budesinsky T, Malek F, Stanka P. Value of first day angiography/angioplasty in evolving Non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicentre randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002;23:230–238.
 74. The FRISC II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.

-
75. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
 76. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65:1299–1306.
 77. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004;110:2875–2880.
 78. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. on behalf of the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* (2010) 31, 2501–2555.
 79. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Apr;26(8):804-47.
 80. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):489-95.
 81. Al Suwaidi J, Holmes DR, Jr., Salam AM, Lennon R, Berger PB. Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):815-22.
 82. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttrop MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, Petronio AS, Nordmann AJ, Diem P, Meier B, Zwahlen M, Reichenbach S, Trelle S, Windecker S, Juni P. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370: 937–948.
 83. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, Brodie B, Hannan E, Harjai K, Jensen LO, Park SJ, Perry R, Racz M, Saia F, Tu JV, Waksman R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 2009;119:3198–3206.
 84. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA,

-
- Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007;297:159–168.
85. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006;114:798–806.
 86. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007;356:984–987.
 87. Maisel WH. Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007;356:981–984
 88. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095–1104.
 89. Tone Svilaas, Pieter J. Vlaar, M.Sc., Iwan C. van der Horst, Gilles F.H. Diercks, Bart J.G.L. de Smet, Ad F.M. van den Heuvel, Rutger L. Anthonio, Gillian A. Jessurun, Eng-Shiong Tan, Albert J.H. Suurmeijer, and Felix Zijlstra, \ Thrombus Aspiration during Primary Percutaneous Coronary Intervention *N Engl J Med* 2008;358:557-67.
 90. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360:743–751.
 91. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1096–1103.
 92. Vakili BA, Kaplan R, Brown DL. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001;104:2171–2176.
 93. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942.
 94. The Frax ISSG. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-1562.

-
95. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-568.
 96. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Acutely and With Placebo for 6 Weeks in the Management of Unstable Coronary Artery Disease : Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). *Circulation* 1997;96:61-68.
 97. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89-96.
 98. Montalescot G. ATOLL- An international randomized study comparing IV enoxaparin to IV UFH in primary PCI. Presented at ESC 2010 in Stockholm.
 99. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht H-J, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, the AI. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
 100. Stone GW, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–30
 101. Yusuf S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1464–76.
 102. The FUTURA/OASIS-8 Trial Group *JAMA*. 2010;304(12):1339-1349
 103. Yusuf S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; **295**: 1519–30.
 104. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 January 12, 2002;324(7329):71-86.
 105. Roden DM, Stein CM. Clopidogrel and the Concept of High-Risk Pharmacokinetics. *Circulation*. 2009 April 28, 2009;119(16):2127-30.
 106. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2009 March 4, 2009;301(9):937-44.

-
107. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-15.
 108. Wallentin L, James S, Storey RF, Armstrong M, Barratt BJ, Horrow J, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *The Lancet*.376(9749):1320-8.
 109. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet*.375(9711):283-93.
 110. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson Hk, Held C, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57.
 111. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of Angioplasty with Stenting, with or without Abciximab, in Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:957-966.
 112. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2005; 293:1759-1765.
 113. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *The Lancet* 2001; 357:1905-1914.
 114. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:2205-2217.
 115. Arnoud WJvtH, Jurriën ten B, Ton H, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 2008; 372:537-546.
 116. Akerblom A, James SK, Koutouzis M, et al. Eptifibatide Is Noninferior to Abciximab in Primary Percutaneous Coronary Intervention: Results From the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*; 56:470-475.
 117. Zeymer U, Margenet A, Haude M, et al. Randomized Comparison of Eptifibatide Versus Abciximab in Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results of the EVA-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol*; 56:463-469.

-
118. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *The Lancet* 1997; 349:1429-1435.
 119. Eric B, Robert AH, David JM, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *The Lancet* 2002; 359:189-198.
 120. Bosch X, Marrugat J, Sanchis J. Platelet glycoprotein IIb/IIIa blockers during percutaneous coronary intervention and as the initial medical treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev*; 8:CD002130.
 121. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus Delayed, Provisional Eptifibatid in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* 2009; 360:2176-2190.
 122. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al. Routine Upstream Initiation vs Deferred Selective Use of Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007; 297:591-602.
 123. Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, et al. Abciximab in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2006; 295:1531-1538.
 124. O'Rourke M, Baron D, Keogh A, et al. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue plasminogen activator. *Circulation*. 1988;77:1311-15.
 125. Martin U, Sponer G, Strein K. Evaluation of thrombolytic and systemic effects of the novel recombinant plasminogen activator 06.022 compared with alteplase, anistreplase, streptokinase and urokinase in a canine model of coronary artery thrombosis. *JACC*. 1992;19:433-440.
 126. Kohnert U, Rudolph R, Verheijen JH. Biochemical properties of the kringle 2 and protease domains are maintained in the refolded t-PA deletion variant BM 06.022. *Protein Engineering*. 1992;5:93-100.
 127. Smalling R, Bode C, Kalbfleisch J et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:2725-2732.
 128. Bode C, Smalling R, Gunther B, et al. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94:891-898.

-
129. INJECT Study Group. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate equivalence. *Lancet*. 1995;346:329-336.

 130. ASSET-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSET-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354:716-22.

 131. Cannon CP, Gibson CM, McCabe CH, Adgey AAJ, Schweiger MJ, Sequeira RF, et al. TNK-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction. Results of the TIMI 10B trial. *Circulation*. 1998;98:2805-14.

 132. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, et al. Safety assessment of a single bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J*. 1999;137:786-91.

 133. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942.

 134. The Frax ISSG. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRaxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999;20:1553-1562.

 135. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al, for the CLARITY-TIME 28 investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-89.

 136. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-1621.

 137. CURE Study Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.

 138. Nicod P Jr., Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr. 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;61:1165-1171.

 139. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stroömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC Guidelines for the

-
- diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008;29: 2388–2442.
140. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH. 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;341:625–634.
 141. Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA* 2001; 285:190–192.
 142. Leshnower BG, Gleason TG, O’Hara ML, Pochettino A, Woo YJ, Morris RJ, Gardner TJ, Acker MA. Safety and efficacy of left ventricular assist devices support in postmyocardial infarction cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1365–1370; discussion 1370–1371.
 143. Tayara W, Starling RC, Yamani MH, Wazni O, Jubran F, Smedira N. Improved survival after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock with circulatory support and transplantation: comparing aggressive intervention with conservative treatment. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:504–509.
 144. Thiele H, Smalling RW, Schuler GC. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2007;28:2057–2063.
 145. Cummings RG, Califf R, Jones RN, Reimer KA, Kong Y-H, Lowe JE. Correlates of survival in patients with postinfarction ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 1989;47:824–830.
 146. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, Gersh BJ. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992;70:147–151.
 147. Topaz O, Taylor AL. Interventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: from pathophysiologic features to the role of invasive and noninvasive diagnostic modalities in current management. *Am J Med* 1992;93: 683–688.
 148. Chevalier P, Burri H, Fahrat F, Cucherat M, Jegaden O, Obadia JF, Kirkorian G, Touboul P. Perioperative outcome and long-term survival of surgery for acute post-infarction mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:330–335.
 149. Chen Q, Darlymple-Hay MJ, Alexiou C, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Mitral valve surgery for acute papillary muscle rupture following myocardial infarction. *Heart Valve Dis* 2002;11:27–31.

-
150. Newby KH, Thompson T, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy: incidence and outcomes. The GUSTO Investigators. *Circulation* 1998;98:2567–2573.
 151. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151:806–812.
 152. Huikuri H, Castellanos A, Myerburg R. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
 153. Gardner RA, Kruyer WB, Pickard JS, Celio PV. Nonsustained ventricular tachycardia in 193 U.S. military aviators: long-term follow-up. *Aviat Space Environ Med* 2000;71:783–790.
 154. Hjalmarson A. Effects of beta blockade on sudden cardiac death during acute myocardial infarction and the postinfarction period. *Am J Cardiol* 1997;80: 35J–39J.
 155. Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000;101:969–974.
 156. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114: e257–e354.
 157. Goldstein JA, Lee DT, Pica MC, Dixon SR, O’Neill WW. Patterns of coronary compromise leading to bradyarrhythmias and hypotension in inferior myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2005;16:265–274.
 158. Meine TJ, Al-Khatib SM, Alexander JH, Granger CB, White HD, Kilaru R, Williams K, Ohman EM, Topol E, Califf RM. Incidence, predictors, and outcomes, of high-degree atrioventricular block complicating acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am Heart J* 2005;149:670–674.
 159. Newby KH, Pisano E, Krucoff MW, Green C, Natale A. Incidence and clinical relevance of the occurrence of bundle-branch block in patients treated with thrombolytic therapy. *Circulation* 1996;94:2424–2428.

-
160. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Ector H, Gasparini M, Linde C, Morgado FB, Oto A, Sutton R, Trusz-Gluza M. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256–2295.
161. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967; **20** (4): 457–64.
162. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes et al. A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:2375–2414
163. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky L. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637–651.
164. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:234–244.
165. Aberg A, Bergstrand R, Johansson S, Ulvenstam G, Vedin A, Wedel H, Wilhelmsson C, Wilhelmsen L. Cessation of smoking after myocardial infarction. Effects on mortality after 10 years. *Br Heart J* 1983;49:416–422.
166. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
167. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
168. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
169. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730–1737.

-
170. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
171. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–828.
172. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:80–85.
173. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
174. ISIS-4. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345:669–685.
175. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115–1122.
- 176 Schwartz, Olsson A., Ezekowitz M., Ganz P., Oliver M., Waters D. et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial *JAMA*. 2001;285(13):1711-1718.
- 177 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of Hospital Mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events *Arch Intern Med*. 2003;163:2345-2353
- 178 H C Gerstein, S Yusuf, JFE Mann, B Hoogwerf, B Zinman, C Held, M Fisher, B Wolffenbuttel et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy *Lancet* 2000; 355: 253–59

-
179. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788
- 180 Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehl261