

Authors/Task Force Members, Jean-Pierre Bassand*

(Chair) *(France)*, *Christian W. Hamm* (Co-Chair)* *(Germany)*, *Diego Ardissino (Italy)*, *Eric Boersma (The Netherlands)*, *Andrzej Budaj (Poland)*, *Francisco Ferna ' ndez-Avile ' s (Spain)*, *Keith A.A. Fox (UK)*, *David Hasdai (Israel)*, *E. Magnus Ohman (USA)*, *Lars Wallentin (Sweden)*, *William Wijns (Belgium)*

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Alec Vahanian (Chairperson) *(France)*, *John Camm (UK)*,

Raffaele De Caterina (Italy), *Veronica Dean (France)*, *Kenneth Dickstein (Norway)*, *Gerasimos Filippatos (Greece)*, *Steen Dalby Kristensen (Denmark)*, *Petr Widimsky (Czech Republic)*, *Keith McGregor (France)*, *Udo Sechtem (Germany)*, *Michal Tendera (Poland)*, *Irene Hellemans (The Netherlands)*, *Jose ' Luis Zamorano Gomez (Spain)*, *Sigmund Silber (Germany)*, *Christian Funck-Brentano (France)*

Document Reviewers, Steen Dalby Kristensen (CPG Review Coordinator) *(Denmark)*, *Felicita Andreotti (Italy)*,

Werner Benzer (Austria), *Michel Bertrand (France)*, *Amadeo Betriu (Spain)*, *Raffaele De Caterina (Italy)*, *Johan DeSutter (Belgium)*, *Volkmar Falk (Germany)*, *Antonio Fernandez Ortiz (Spain)*, *Anselm Gitt (Germany)*, *Yonathan Hasin (Israel)*, *Kurt Huber (Austria)*, *Ran Kornowski (Israel)*, *Jose Lopez-Sendon (Spain)*, *Joao Morais (Portugal)*, *Jan Erik Nordrehaug (Norway)*, *Sigmund Silber (Germany)*, *Philippe Gabriel Steg (France)*, *Kristian Thygesen (Denmark)*, *Marco Tubaro (Italy)*, *Alexander G.G. Turpie (Canada)*, *Freek Verheugt (The Netherlands)*, *Stephan Windecker (Switzerland)*

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| 1-Uvod | 3 |
| 2-Početna procjena pri pregledu | 7 |
| Bolničko zbrinjavanje-liječenje | 10 |
| 3-Strategije prema stratifikaciji rizika | 13 |
| Kombinirana procjena rizik skora | 16 |
| 3.1-Pacijenti sa visokim rizikom za brzu progresiju ili smrt: | 17 |
| 4-Dugotrajno liječenje | 24 |
| Literatura | 25 |

1-Uvod

Akutni koronarni sindrom (ACS) je veliki zdravstveni problem i uzrok je velikog broja hospitalizacija tokom godine u svijetu i kod nas. Samo jedna jedna četvrtina bolesnika ima infarkt miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI-ST segment Elevation Myocardial Infarction), dok se u oko 75% bolesnika nađe nestabilna angina (UA) ili akutni infarkt bez elevacije ST segmenta (NSTEMI-non ST segment elevation myocardial infarction). STEMI je skoro uvijek posljedica potpune trajne okluzije koronarne arterije trombom, dok UA/NSTEMI nastaje zbog teške opstrukcije, ali ne i potpune trajne okluzije koronarne arterije. U oko 50% bolesnika sa UA/NSTEMI se može naći povišen nivo troponina, što potvrđuje miokardnu nekrozu, odnosno NSTEMI.

Ovaj vodič se odnosi samo na zbrinjavanje bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom bez elevacije ST segmenta i ne obuhvaća bolesnike sa STEMI-om. Strategija u ovom dokumentu je ograničena i primjenjiva na većinu bolesnika sa sumnjom na akutni koronarni sindrom. Treba međutim naglasiti, da specifični nalazi u pojedinog bolesnika mogu tražiti odstupanje od predložene strategije. Liječnik bi za svakog pojedinačnog bolesnika trebao napraviti individualnu odluku uzimajući u obzir bolesnikovu anamnezu, objektivni nalaz, nalaze za vrijeme posmatranja ili ispitivanja u bolnici i mogućnost primjene novog tretmana.

Vodič bi se morao koristiti kao uputstvo koje se primjenjuje za većinu slučajeva, dok drugi izbori mogu biti primjenjivi u pojedinačnim slučajevima ili u specifičnim lokalnim uvjetima.

Vodič je rađen prema preporukama Europskog Kardiološkog Društva (ESC), vodiču Američkog kardiološkog koledža (ACC) i Američkog kardiološkog udruženja (American Heart Association-AHA), i konsenzus dokumentu o redifiniciji akutnog infarkta miokarda Europskog Kardiološkog Društva (ESC) i Američkog kardiološkog koledža (ACC), te predstavlja današnje principe dijagnostike i terapije ACS-a bez perzistentne elevacije ST-segmenta.

DEFINICIJA

Akutni koronarni sindrom (ACS) je skup kliničkih sindroma uzrokovanih naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama i posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda.

U akutni koronarni sindrom (ACS) se danas ubrajaju:

1. *nestabilna angina pectoris*((UA) i

2. *akutni infarkt miokarda (AMI)*.

a) AMI bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) bez ili sa Q zupca

b) AMI sa elevacijom ST segmenta (STEMI) bez ili sa Q zupcem.

Definicija **angine pectoris** je bazirana na kliničkoj slici i dijeli se na stabilnu i nestabilnu anginu.

Stabilna angina se prezentira bolom i/ili stezanjem (pritiskom) ili osjećajem "žarenja" iza prsne kosti koja je provocirana fizičkim naporom ili emocionalnim stresom ili hladnoćom, traje 5-15 minuta, i prestaje nakon prestanka djelovanja provocirajućeg faktora ili nakon sublingvalne primjene nitroglicerina. Često se širi u lijevo rame, vrat i ruku. Stabilna angina ne spada u ACS.

1. Nestabilna angina je definirana kao bol ili stezanje koje ima barem jednu od karakteristika: 1) javljanje u mirovanju (ili na najmanji napor) u trajanju od 20 minuta (ako nije prekinut nitroglicerinom), 2) novi oštri napad bola (unutar 1 ili 2 mjeseca), 3) bol sa tendencijom pogoršanja u jačini, duljini trajanja, učestalosti javljanju, ili slabijem odgovoru na nitroglicerin u odnosu na prethodne bolove, 4) novi bol unutar 14 dana od akutnog infarkta. Kod nekih od ovih bolesnika, pogotovo sa produljenim bolom, se nađe povišena razina srčanih markera, troponina T ili I, ili i jednog i drugog, što govori u prilog postojanje nekroze miokarda i dijagnoze NSTEMI-a.

2. Akutni infarkt miokarda (AMI) podrazumijeva danas minimalnu nekrozumiokarda koja se može dokazati samo na osnovu povišenja osjetljivih markera *troponina T i I*, koji se nalaze samo u miokardu i oslobađaju se iz citosola prilikom nekroze stanice, dok se klasična perzistentna elevacija ST-segmenta ne mora javiti (NSTEMI).

Osnovna razlika u okviru ACS između UA i AMI bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) je povišen nivo kardijalnih troponina u NSTEMI.

ETIOPATOFIZIOLOGIJA

Pet patofizioloških procesa, mogu biti etiološki faktori u nastanku UA i NSTEMI.

1) Erozija ili ruptura aterosklerotskog plaka sa nadograđenim neokluzivnim trombom je daleko najčešći etiološki faktor. Različite kliničke slike su stupnjevi u razvoju istog patofiziološkog mehanizma, odnosno

prelaska stabilnog u nestabilni aterosklerotski plak, zbog erozije ili rupture pokrovne kape plaka sa različitim stupnjevima tromboze i okluzije arterije. Nepotpuna okluzija ili potpuna prolazna okluzija daje kliničku sliku *nestabilne angine (UA) i NSTEMI*, dok potpuna trajna okluzija uzrokuje *STEMI*.

2) Dinamička opstrukcija može biti posljedica spazma epikardne arterije u Prinzmetalovoj angini, konstrikcije malih muskularnih arterija, ili vazokonstrikcije arterije u prisustvu aterosklerotskog plaka, gdje se vazokonstriktorne supstance oslobađaju iz *trombocita* (serotonin i tromboksan A2), ili se nalaze u *samom trombu* (trombin). *Oštećeni endotel* nadalje smanjuje proizvodnju dušičnog oksida kao vazodilatatora i povećava oslobađanje moćnog vazokonstriktora endotelina. *Adrenergični stimulansi* (hladnoća, psihički stres ili kokain) takođe dovode do vazokonstrikcije.

3) Progresivna mehanička opstrukcija se najčešće događa u restenozu poslije perkutane koronarne intervencije (PCI), ukoliko nije ugrađen rapamicinom obložen stent (drug eluting stent). Rijetko, progresivno suženje koronarne arterije može biti posljedica brze stanične proliferacije koja prethodi UA/NSTEMI-u i bez prethodne PCI-e.

4) Upala ili infekcija ili oboje. Upala može odigrati važnu ulogu u stvaranju nestabilnosti plaka sa upalnim stanicama koje oslobađaju citokine što povećava oslobađanje metaloproteinaza iz matriksa i stanjuje fibrozni pokrov plaka, te tako povećava mogućnost rupture ili erozije. Upala dalje može smanjiti sintezu kolagena, što dalje stanjuje pokrov plaka i povećava vjerojatnoću rupture.

5) Sekundarna nestabilna angina je posljedica neravnoteže između između opskrbe miokarda kisikom i potreba miokarda, uzrokovane faktorima izvan koronarnih arterija u bolesnika sa koronarnom stenozom i kroničnom stabilnom anginom. Ovo može biti posljedica povećane potrebe za kisikom, smanjenog koronarnog protoka, ili i jednog i drugog. Povećane potrebe za kisikom uključuju *tahikardije* (supraventrikularna tahikardija ili novi napad atrijske fibrilacije sa brzim ventrikularnim odgovorom), *povišenu temperaturu, tireotoksikozu, hiperadrenergična stanja*, te *povećano postopterećenje (afterload)* (hipertenzija ili aortna stenozu). Sekundarna lošija opskrba kisikom može biti posljedica *anemije, hipoksemije* (pneumonija ili kongestivna srčana dekompenzacija),

hiperviskoznog stanja ili *hipotenzije*. Sekundarna angina ima lošiju prognozu nego primarna.

Pojedini bolesnik može imati više ovih pomenutih faktora kao uzrok nastanka epizode nestabilne angine. Etiološki pristup je važan za dijagnozu i liječenje stanja koji precipitiraju epizodu UA/NSTEMI-a. Nekoliko novih serumskih markera su efikasno oruđe u identificiranju ovih patofizioloških procesa i u predviđanju ishoda bola. Ovakav pristup se razvio u "multimarkersku strategiju" za evaluaciju i stratifikaciju rizika.

KLASIFIKACIJA

Obzirom da sindrom UA/NSTEMI obuhvaća raznoliku grupu bolesnika, korisna je klasifikacija bazirana na kliničkim karakteristikama. Klinička klasifikacija sindroma UA/NSTEMI je korisna za stratifikaciju rizika. Braunwald dijeli bolesnike prema jačini bola i vremenu nastajanja bola u tri grupe, te prema kliničkim okolnostima u kojima se odigrao akutni ishemični bol također u tri grupe (Tab.1.).

Tabela 1. Braunwald-ova klasifikacija UA/NSTEMI

| Klasa | Definicija | Smrt ili MI u 1 god (%) |
|----------------------|---|--------------------------------|
| Jačina bola | | |
| Klasa I | Novi napad oštre ili ubrzane angine na minimalni napor, ali nema bola u mirovanju | 7.3 |
| Klasa II | Angina u mirovanju u zadnjem mjesecu, ali ne u zadnjih 48 sati (UA u miru, subakutna) | 10.3 |
| Klasa III | Angina u mirovanju u zadnjih 48 sati (UA akutna) | 10.8 |
| Kliničke okolnosti | | |
| A (sekundarna UA) | Bol u prisustvu ekstrakardijalnog faktora, koji pojačava ishemiju miokarda | 14.1 |
| B (primarna UA) | Bol bez prisustva ekstrakardijalnog faktora | 8.5 |
| C (postinfaktna UA) | Bol unutar 14 dana poslije AMI | 18.5 |
| Intenzitet liječenja | Bolesnici se mogu podijeliti u tri grupe prema tome da li se UA angina događa 1) bez terapije stabilne angine, 2) za vrijeme liječenja kronične angine, 3) za vrijeme maksimalne antiishemijske medikamentozne terapije angine | |
| EKG promjene | Bolesnici sa UA se mogu dalje podijeliti na one sa, ili bez prolaznih ST-T val promjena za vrijeme bola | |

Zato su razvijeni klinički kriteriji koji omogućuju kliničaru da donese odluku i izabere najbolji tretman zasnovan na stratifikaciji rizika i ciljanom pristupu intervenciji.

2-Početna procjena pri pregledu

Vodič ACC/AHA sugerira pristup brzom zbrinjavanju bolesnika sa mogućim ACS-om, koji integrira podatke iz anamneze, pregleda, 12 kanalnog ekg-a i početnih kardijalnih markera u cilju podjele bolesnika: nekardijalna dijagnoza, kronična stabilna angina, mogući ACS i definitivni ACS. Bolesnici sa elevacijom ST segmenta se odmah trijažiraju za trombolitičnu terapiju ili perkutanu koronarnu intervenciju (PCI). Bolesnici sa ACS, koji imaju promjene ST ili T vala, akutni bol, pozitivne kardijalne markere ili hemodinamske abnormalnosti se primaju na odjel intenzivnu njege i ordinira se zbrinjavanje akutne ishemijske bolesti. Bolesnici sa mogućim ACS-om bez ST promjena i bez povišenih markera se mogu opservirati u urgentnom centru ili bolničkim odjelima.

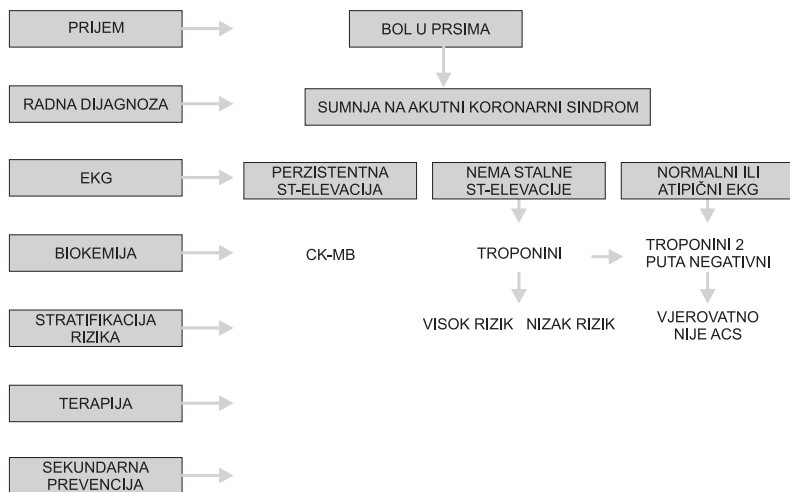
U većine bolesnika je prisutna samo bol u prsima i sumnja na akutni koronarni sindrom je radna dijagnoza. Početna procjena uključuje 4 slijedeća stupnja (Tabela 1).

1) Kod sumnje na ACS važno je uzeti detaljnu anamnezu i precizan opis simptoma. Ishemični bol je glavni simptom u UA/NSTEMI. Neophodno je temeljit fizikalni pregled bolesnika sa posebnom pažnjom na moguću valvularnu bolest (aortna stenoza), hipertrofičnu kardiomiopatiju, zatajenje srca, i bolest pluća.

Pregled obično ne otkriva specifične znake, ali može govoriti u prilog ishemijske bolesti ukoliko je zahvaćena arterija koja opskrbljuje velik dio miokarda lijevog ventrikula, kada se može javiti *preznojanje, blijeda hladna koža, tahikardija, treći i četvrti srčani ton*, i vlažni bazalni zvučni fenomeni na plućima. Vrlo rijetko, teška disfunkcija lijevog ventrikula može izazovati *hipotenziju* u UA/NSTEMI.

2) Neophodno je snimiti EKG: važno je uporediti aktuelni EKG sa ranijim ako je dostupan, posebno kod bolesnika sa već postojećom patologijom srca (hipertrofija lijevog ventrikula ili poznata postojeća koronarna bolest). EKG omogućuje podjelu bolesnika sa sumnjom na ACS u dvije kategorije koje zahtijevaju različite terapijske pristupe:

- a) perzistentna elevacija ST segmenta (oko 42%) znači potpunu okluziju koronarne arterije i obično je indicirana reperfuziona terapija, odnosno evaskularizacija.
- b) Depresija ST segmenta (ili prolazna ST elevacija) i promjene T vala ili normalan EKG se nalaze u oko 51% bolesnika. Nova promjena ST segmenta je specifičan i važan znak ishemijske i prognoze. Tradicionalno, ST depresija se smatra signifikantnom ako je veća od 0.1 mV, što se nalazi u oko 20-25% bolesnika. Međutim, oko 20% bolesnika imaju depresiju 0.05 mV, ali se i njihova nepovoljna prognoza približava bolesnicima sa depresijom od 1 mV ili većom. Najlošiju prognozu imaju bolesnici sa prolaznom elevacijom ST segmenta koja traje preko 20 minuta, što se nalazi kod oko 10% bolesnika sa UA/NSTEMI-om. Promjene T vala su senzitivni, ali ne i specifični znaci ishemijske, ako nisu jednake ili veće od 0.3 mV.
- c) u malom broju slučajeva (7%) nema definitivne karakterizacije EKG-a i nađu se neodređene EKG promjene kao blok lijeve grane ili ritam vještačkog vodiča ritma (pacemaker).
- 3)** U zadnja 2 slučaja, potrebni su biokemijski markeri za dalju dijagnostiku. Laboratorijske pretrage bi trebale uključiti markere miokardnog oštećenja, prvenstveno srčane *troponine T ili I*. Ako je koncentracija troponina povišena, postoji ireverzibilno oštećenje stanica, odnosno infarkt miokarda. Izoenzim *srčani mišić-mozak frakcija kreatin kinaze (CK-MB)* i *mioglobin* su korisni rani markeri miokardne nekroze u prvih 6 sati od početka simptoma, pri čemu je zadnji marker vrlo osjetljiv, ali nedovoljno specifičan. *Hemoglobin* je pokazatelj postojanja anemije.
- 4)** Tada treba početi period opservacije koji uključuje više kanalni EKG monitoring. Ako se ponovo javi epizoda bola, treba snimiti 12 kanalni EKG i uporediti ga sa snimkom dobijenim kada se bol počela povlačiti spontano ili poslije nitrata. Dodatno se može snimiti ehokardiogram zbog procjene funkcije lijevog ventrikula i zbog isključenja drugih kardiovaskularnih uzroka boli. Konačno nakon 6-12 sati treba uraditi drugo određivanje troponina.



Slika 1. Početna procjena bolesnika primljenih sa sumnjom na ACS.

Pacijenti se nakon početne opservacije mogu klasificirati kao:

1. Akutni koronarni sindrom (ACS),

a) infarkt miokarda (povišeni markeri nekroze), i

b) nestabilna angina pektoris (ekg promjene bez povišenih markera nekroze),

2. Stabilna angina,

3. grupa ostalih bolesti ili grupa još neodređenog uzroka simptoma.

ACC/AHA vodič preporučuje **prijem u bolnicu** bolesnika sa definitivnom dijagnozom ACS-a, i bilo kojom od slijedećih karakteristika:

1. Učestali ili trajni bolovi
2. Pozitivni kardijalni markeri
3. Nova ST devijacija
4. Nova duboka inverzija T vala
5. Hemodinamske abnormalnosti
6. Pozitivna ergometrija.

Za bolesnike sa mogućim ACS i negativnim kardijalnim markerima, se preporučuje rana ergometrija, koja se može izvesti i van bolnice za nisko rizične bolesnike.

Bolničko zbrinjavanja-liječenje

ACC/AHA vodič preporučuje da bolesnici sa ACS-om sa kontinuiranim bolom i/ili hemodinamskom nestabilnošću (uključujući i poremećaje ritma*), budu barem 24 sata hospitalizirani u jedinici intenzivne njege sa stalnim nadzorom medicinske sestre, kontinuiranim EKG-skim monitoriranjem i trenutnom reanimacijom i defibrilacijom ukoliko zatreba. Bolesnici bez trajnog bola i hemodinamske nestabilnosti mogu biti smješteni na jedan stupanj niži bolnički odjel (poluintenzivne ili postintenzivne njege).

Jednom dijagnosticiran, **ACS bez elevacije ST-segmenta** (depresija segmenta, negativni T valovi, pseudonormalizacija T valova ili normalni EKG) zahtijeva medicinski tretman aspirinom, beta blokatorom, antitrombinskom terapijom. Kliničari, tamo gdje je tehnički i kadrovski moguće, se moraju izabrati ili *ranu invazivnu strategiju*, uključujući hitnu angiografiju i revaskularizaciju ako je indicirana, ili *ranu konzervativnu terapiju* gdje se bolesnik stabilizira lijekovima, a angiografija se izvodi, samo ako bolesnik ima ponovne simptome ili ishemiju, srčanu dekompenzaciju ili ozbiljne aritmije (Algoritam

Mirovanje u krevetu sa stalnim ekg-kim monitoriranjem. **Davanje kisika** se preporučuje samo bolesnicima sa cijanozom (saturacija kisikom ispod 90%) i respiratornim .

a) aspirin (ASA) 75-150mg dnevno. ASA acetiliranjem ciklooksigenaze 1 blokira sintezu tromboksana A2 i inhibira agregaciju trombocita. Inhibicija ciklooksigenaze je trajna, i antitrombotički efekat traje cijelog života trombocita, oko 7-10 dana. Poslije početne doza od 150-300mg, doza od 75-100mg je dovoljna za ranu i dugotrajnu terapiju. ASA reducira smrt i AMI do 50% u bolesnika sa UA/NSTEMI.

b) klopidogrel se počinje sa 300mg i nastavlja 75mg dnevno. On inhibira agregaciju trombocita, produžava vrijeme krvarenja i smanjuje viskozitet krvi preko inhibicije adenozin-difosfata (ADP). Klopidogrel inhibira vezanje ADP-a za trombocitne receptore. Početna doza od 75mg postiže željeni nivo trombocitne inhibicije za 3-5 dana, početna doza od 300mg za 4-6 sati, a od 600mg za 2 sata. **Klopidogrel** bi trebalo dati:

a) bolesnicima pripremanim za ranu invazivnu strategiju sa aspirinom, te
b) umjesto aspirina bolesnicima hipersenzitivnim na aspirin. ili kod veće gastrointestinalne nepodnošljivosti aspirina.

c) heparin-nisko molekularni (LMWH) ili nefrakcionirani (UFH). UFH ubrzava djelovanje antitrombina na inaktivaciju trombina, faktora IXa i faktora Xa. U kombinaciji sa ASA reducira smrtnost za oko 33% u odnosu na izoliranu primjenu ASA. *Doziranje.* UFH se dozira 60 jedinica/kg u bolusu i 12 jedinica/kg/sat u infuziji. Zbog opasnosti krvarenja, potrebno je monitoriranje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTT) svakih 6 sati do postizanja ciljnih vrijednosti od 50 do 70 sekundi, odnosno 1.5 do 2 puta duže od normalnog, i svakih 12-24 sata poslije toga. U slučaju potrebe podešavanja doze potrebno je ponovna kontrola aPTT-a svakih 4-6 sati. Titriranje UFH prema tabeli 2.

Tabela 2. Standardizirano titriranje UFH

| aPTT(sek) | Promjena doze | I.v.infuzija (Jed/kg/sat) |
|-----------|------------------------------|---------------------------|
| <35 | 60 Jed/kg bolus | +3 |
| 35-49 | 30 Jed/kg bolus | +2 |
| 50-70 | 0 | 0 |
| 71-90 | 0 | -2 |
| >100 | Prekinuti infuziju 30 minuta | -3 |

Komplikacije. U slučaju umjerenog krvarenja prekidanje infuzije UFH-a će vratiti aPTT za 6 sati na normalnu razinu. U slučaju po život opasnog ili intrakranijalnog krvarenja, treba dati heparin sulfat u dozi od 1mg na 100jedinica UFH-a u toku 10-30minuta. Kod LMWH protamin ima samo parcijalno djelovanje. Mogu se javiti alergične reakcije, posebno kod dijabetičara koji su primali protamin inzulin.

LMWH-i imaju nekoliko potencijalnih prednosti u odnosu na UFH. Efikasnije *inaktiviraju faktor Xa*, induciraju veće oslobađanje tkivnog faktora inhibitora, koji *trombocitni faktor 4 ne može neutralizirati*, manje induciraju *trombocitopeniju*, mogu se davati *supkutano*, manje se vežu za *proteine plazme* i ne zahtijevaju stalno *monitoriranje APPT-a*. Međutim, ukoliko postoji renalna insuficijencija sa kreatinin klirensom ispod 30ml/min. dozu treba reducirati. *Enoxaparin* se daje u dozi od 1mg/kg svakih 12 sati supkutano.

d) Beta blokatori smanjuju potrebu miokarda za kisikom inhibirajući kateholaminske efekte na frekvenciju srca i kontraktilnost. U slučaju teškog bola se daje atenolol 5-10mg u i.v.bolusu ili *metoprolol* 5mg i.v. tri doze

svakih 5 minuta. Poslije i.v. terapije ili ako bol nije aktivan ordinira se per os atenolol 50-100mg ili metoprolol 25-50mg svakih 6 sati. Kod disfunkcije lijevog ventrikula se uvodi carvedilol sa početnom dozom od 2x3.125mg. Neželjene pojave su hipotenzija, bradikardija i AV blokovi.

e) Peroralni ili intraveniski nitrati se ordiniraju u slučaju stalnog ili povratnog bola. Oni djeluje vazodilatatorno na sistemsku i koronarnu cirkulaciju. Preko sistemske, prvenstveno venske vazodilatacije, smanjuju prilikom krvi u srce (preload) pri čemu reduciraju potrebu za kisikom. Dilatacijom koronarnih arterija povećavaju prilikom u srčani mišić i kroz oštećenu arteriju i kolaterale. Ordiniraju se sublingvalno 400mg svakih 5 minuta do prestanka bola, ukupno do 3 tablete. Ako se bol ne smiri daje se i.v. 10ug/min, sa titriranim povećanjem za 10ug/min svakih 5 minuta dok se bol ne smiri ili ne nastane hipotenzija sa sistolnim tlakom do 100mmHg. Doza od 200ug/min je dovoljna za smirenje tegoba. Kontraindicirani su kod teške aortne stenoze i opstruktivne kardiomiopatije.

f) Morfij djeluje analgetski i anksiolitički, te smanjuje potrebu za kisikom redukcijom predopterećenja. ali se njegove upotreba preporučuje tek, ako maksimalne doze nitrata i beta-blokatora ne uspiju ukloniti bol. Daje se u dozi od 2-4mg i.v. ili s.c. Doza se može ponoviti. Može izazvati mučninu i povraćanje, hipotenziju i depresiju respiratornog centra.

g) Nehidropiridinske kalcijum antagoniste (veramil i diltiazem) kao početnu terapiju, treba dati umjesto beta blokatora, bolesnicima sa *trajnom ili često ponavljanom ishemijom*, kod postojanja *kontraindikacija na beta blokatore* ili je od ranije *poznata netolerancija na beta blokatore* ukoliko *nema teške disfunkcije lijevog ventrikula* ili drugih kontraindikacija. Verapamil se ordinira peroralno 80mg 3 dnevno ili 480mg jednom dnevno za dugo djelujuće preparate, a diltiazem 3x 30mg.

U slijedećem periodu promatranja (8-12 sati) posebnu pažnju treba obratiti na ponovno javljanje bola u prsima za vrijeme koga treba snimiti EKG. Znac hemodinamske nestabilnosti moraju biti pažljivo zabilježeni (hipotenzija, hropci na plućima) i odmah liječeni.

Unutar početnog perioda, treba uraditi *procjenu rizika* osnovanu na kliničkim, EKG-skim i biokemijskim podacima, i izabrati dalju strategiju liječenja. Procjenom rizika mogu se naći dvije grupe bolesnika: pacijenti *visokog* i pacijenti *niskog* rizika.

3-Strategije prema stratifikaciji rizika

Metode stratifikacije rizika

ACS obuhvaća niz kardijalnih događaja koji mogu imati različitu prognozu. Stratifikacija bolesnika, bazirana na riziku nepovoljnih ishoda, može pomoći da se identificiraju pacijenti koji mogu imati korist od dodatnih terapijskih procedura.

Zbog toga stratifikacija rizika danas ima centralnu ulogu u evaluaciji i zbrinjavanju bolesnika sa UA/NSTEMI. Posebne podgrupe bolesnika, određene na osnovu kliničkih karakteristika, ekg nalaza ili kardijalnih markera imaju veći rizik za nepovoljan tok bolesti. Ove grupe imaju veću korist od agresivne antitrombotične ili/i interventne terapije. Nadalje klinički pokazatelji mogu pomoći u trijaži bolesnika. Bolesnici *visokog rizika* bi trebali biti primljeni u koronarnu jedinicu, barem u toku 24 sata, da bi se osigurao stalni nadzor medicinske sestre, stalni ekg-ski monitoring, i prema potrebi brza reanimacija i defibrilacija. Bolesnici sa *srednjim ili nižim* rizikom bi se mogli primiti na krevete sa monitorom u poluintenzivnu/postintenzivnu jedinicu ili na odjel na kardiološkoj klinici, ili na kardiološki odjel opće bolnice. Bolesnici sa niskim rizikom ili sa "malom vjerojatnošću" da imaju ACS, se mogu evaluirati i liječiti na odjelima za opservaciju urgentnih centara ili stanica hitne pomoći.

Kliničke varijable

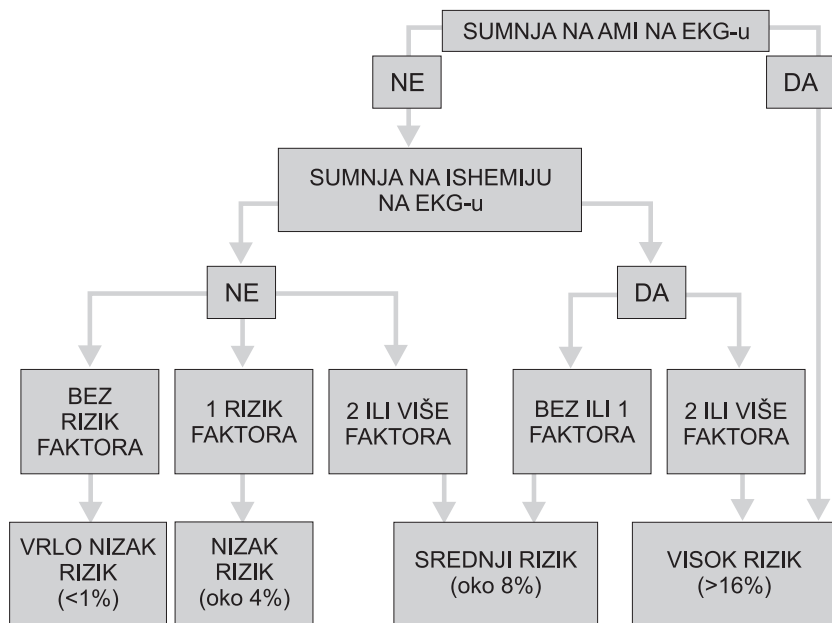
Klasifikacija rizika na 3 grupe bolesnika sa UA/NSTEMI, se pokazala (TIMI III) korisnom u predviđanju smrti ili STEMI u periodu od 1 godine. Visoko rizične grupe su obuhvaćale bolesnike sa *akutnim bolom u mirovanju*, sa *postinfarktnom anginom* i sa *nestabinom sekundarnom anginom*.

Visoko rizične kliničke podgrupe

Viša starost je povezana sa značajnim porastom nepovoljnog toka u bolesnika sa UA/NSTEMI. Bolesnici sa *dijabetesom* imaju 50% viši rizik. Bolesnici sa *ekstrakardijalnom bolešću*, cerebrovaskularnom ili bolešću perifernih arterija, imaju oko 50% viši rizik od smrti ili ponovnog ishemičnog događaja od bolesnika bez ranijih vaskularnih bolesti.

Nadalje, bolesnici koji imaju znake *kongestivnog zatajenja* (dekompenciacije) srca (>Klasa II prema Killipu*), imaju povišen rizik od smrtnog ishoda.

Procjena rizika prema EKG-u



Algoritam 1. Kategorizacija bolesnika prema velikim kardijalnim događajima u 72 sata nakon prijema na osnovu ekg-skog nalaza i rizik faktora

Prijemni EKG je vrlo koristan u predviđanju nepovoljnog ishodu u daljem periodu. Neovisni predskazatelji jednogodišnjeg smrtnog ishoda ili STEMI-a su blok lijeve grane (2.8%) i ST devijacija veća od 0.05mV (2.45%). Naprotiv, promjene T vala veće od 0.1mV nisu pokazale visok rizik ili su bile bez porasta rizika od smrti ili STEMI-a.

Procjena rizika prema srčanim markerima

Kreatinin kinaza-MB i troponini T i I. Bolesnici sa NSTEMI, određeni prema povišenim biološkim markerima nekroze, CK-MB ili

troponinom, imaju lošiju prognozu od bolesnika sa UA. Pored toga bolesnici sa višom razinom troponina T i I pokazuju veći rizik od smrti, tako da razina troponina nije korisna samo za dijagnozu infarkta, nego i u procjeni rizika i izboru terapije kod visoko rizičnih bolesnika.

Mnogi novi markeri su neovisni pokazatelji nepovoljne prognoze. *Povišeni hs-CRP* (visoko senzitivni C reaktivni protein) i *CD40 ligand* su markeri vaskularne upale. *Kreatinin clearance (CrCl)* i *mikroalbuminuria* su markeri vaskularnog oštećenja; *hemoglobin A1c* i *hiperglikemija* su markeri dijabetesa i ubrzane ateroskleroze, a *B-tip moždanog natriuretskog (BNP-B-type brain natriuretic peptid)* i *NT-proBNP* su povišeni kod hemodinamskog stresa.

C-reaktivni protein. Povišen CRP ukazuje na povišen rizik od smrti, AMI, ili na potrebu hitne revaskularizacije. Nivo CRP je oko 5 puta viši u ACS, nego u stabilnoj angini. CRP može biti koristan u procjeni da li se radi o visoko ili nisko rizičnoj grupi. Mortalitet u bolesnika sa povišenim CRP-om je oko 5.8%, za razliku od grupe bez povišenog CRP-a gdje je oko 0.4%.

Broj leukocita U nekoliko studija je dokazano da bolesnici sa UA/NSTEMI sa povišenim brojem leukocita imaju povišen rizik od smrtnog ishoda i ponovnog AMI.

CD40 Ligand (CD 40L). je jedan od proteina alfa faktora tumorske nekroze. Nalazi se na površini aktiviranih trombocita od koje se odvaja i tvori topivi hidrolitički fragment sCD40L. Ima protombotičko i proinflamatorno djelovanje i ima ulogu u napredovanju aterosklerotske lezije. Dokazano je da povišena razina CD40L povezana sa povećanim rizikom od smrti, AMI i ponovnih ishemičnih događaja, neovisno o troponinu i CRP-u.

B-tip natriuretskog peptida (BNP). BNP je neurohormon koji se sintetizira u zidu ventrikula i oslobađa se kada je zid ventrikula izložen povećanom stresu (napetosti). BNP povećava izlučivanje natrijuma, vazodilataciju, inhibira aktivnost simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Bolesnici sa UA/NSTEMI sa povišenim BNP-om (>80pg/ml) imaju 2-3 puta viši rizik od smrti u 10 mjeseci. Danas se smatra, da je BNP u bolesnika sa UA/NSTEMI-om koristan novi marker u stratifikaciji rizika.

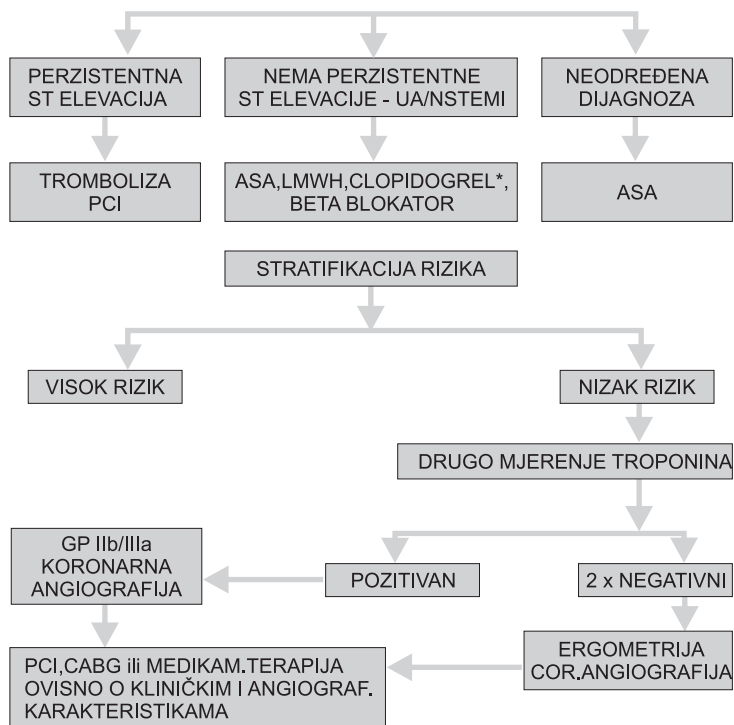
Glukoza. Nepovoljan ishod u AMI je češći u bolesnika

sa povišenom glukozom pri prijemu u odnosu na bolesnike sa normalnom glikemijom. Ovakva udruženost je nađena i među bolesnicima koji nisu imali raniju dijagnozu dijabetesa. Isto je utvrđeno i kod bolesnika sa UA/NSTEMI što je bilo neovisno o ostalim rizik faktorima. U bolesnika sa UA/NSTEMI viša bazalna razina glukoze u vrijeme prijema je udružena sa signifikantno višim mortalitetom u dužem periodu, neovisna o ranijoj istoriji dijabetesa. Ovaj rizik faktor je modificiran agresivnim tretmanom.

Kombinirana procjena rizik skora

Tabela 3 Stratifikacija rizika

| |
|--|
| Pacijenti visokog rizika |
| Pacijenti sa ponovljenom ishemijom Ponovljena bol u prsima Dinamičke promjene ST-segmenta ili duboki inverzni T val Rana postinfarktna nestabilna angina Povišen nivo troponina Hemodinamska nestabilnost Teže aritmije (VF, VT) Diabetes melitus |
| Pacijenti niskog rizika |
| Bez ponovnog bola unutar perioda opservacije Bez povišenog nivoa troponina ili drugih markera tromboze Nema depresije ST segmenta Negativni ili aplanirani T valovi Negativni troponini u drugom mjeranju (6-12 sati) |



Algoritam 2. Strategija u bolesnika sa sumnjom na ACS, Klinička sumnja na ACS, Fizikalni pregled, EKG monitoring, Markeri nekroze

3.1-Pacijenti sa visokim rizikom za brzu progresiju ili smrt:

U ovih pacijenata se preporučuje slijedeća strategija:

Poslije prijema visoko rizičnih bolesnika i ordiniranja terapije, potrebno je donijeti odluku da li početi *ranu invazivnu strategiju* uključujući brzu angiografiju i revaskularizaciju, ako je potrebno, ili započeti sa *ranom konzervativnom terapijom*, gdje se bolesnik stabilizira, a angiografija se radi samo ako bolesnik ima ponavljajuće simptome ili ishemiju, zatajenje srca ili opasne aritmije. Bolesnici zbrinuti konzervativnom strategijom trebali bi biti podvrgnuti procjeni funkcije lijevog ventrikula i ergometrijskom testu. U ovih bolesnika bi trebalo uraditi angiografiju ukoliko je ejekciona frakcija manja od 40%, ili ukoliko imaju ergometrijski test visokog ili srednjeg rizika

(algoritam 2.).

TIMI (Thrombolysis in Myocardial infarction) rizik skor je metod pomoću kojega se na osnovu anamneze, fizikalnog nalaza, EKG monitoringa i markera nekroze, pacijenti se na bazi jednostavnih kriterija mogu stratificirati i donijeti odluka da li odmah primijeniti ranu invazivnu terapiju. Dokazano je da sedam kriterija baziranih na podacima iz studija ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in in Non Q wave Coronary Events) i TIMI IIB, mogu biti signifikantni prognostički znaci smrti, infarkta, odnosno indikatori hitne revaskularizacije. Svaki pozitivni rizik faktor vrijedi 1 bod i skor se dobija jednostavnim sabiranjem rizik faktora (Tabela 3).

Tabela 3. Izračunavanje TIMI rizik skora

| |
|---|
| Rizik faktori |
| 1. Dob > 65 godina |
| 2. Poznata koronarna bolest (stenoza > 50%) |
| 3. Teški angnozni simptomi (>2 epizode bola u zadnja 24 sata) |
| 4. Promjene ST segmenta na prijemnom EKG-u |
| 5. Povišeni markeri nekroze u serumu |
| 6. Upotreba aspirina 7 dana prije prezentacije |
| 7. Tri ili više faktora rizika koronarne bolesti |
| Obiteljska anamneza |
| Dijabetes melitus |
| Hipertenzija |
| Hiperkolesterolemija |
| Pušač |

Visok rizik skor korelira linearno sa nepovoljnim ishodom. Ovo omogućuje brzu identifikaciju bolesnika koji mogu imati koristi od invazivne strategije. Pacijenti sa *visokim* (5-7) i *srednjim skorom* rizika (3-4) imaju korist od rane invazivne intervencije, dok pacijenti sa *niskim* (0-2) nemaju.

Bolesnici sa višim TIMI rizik skorom su pokazali signifikantnu redukciju velikih kardiovaskularnih događaja kada su liječeni niskomolekularnim heparinom (LMWH) enoxaparinom u odnosu na nefrakcionirani heparin (UFH), sa inhibitorima GP IIb/IIIa u odnosu na placebo i invazivnom strategijom u odnosu na konzervativnu.

a) Dok pacijenti čekaju i pripremaju se za angiografiju, treba nastaviti

liječenje sa **LMWH**. Ako se radi angioplastika treba početi terapiju sa **inhibitorima GP IIb/IIIa trombocitnih** receptora i nastaviti 12 sati (abciximab) ili 24 sata (tirofiban, epifibatide) poslije procedure.

b) Koronarna angiografija treba biti planirana što je moguće prije.

Koronarografija *unutar 1 sata* će biti potrebna relativno maloj grupi bolesnika. Ovo uključuje pacijente sa oštrom nastupajućom ishemijom, velikim (opasnim) aritmijama, i hemodinamskom nestabilnošću.

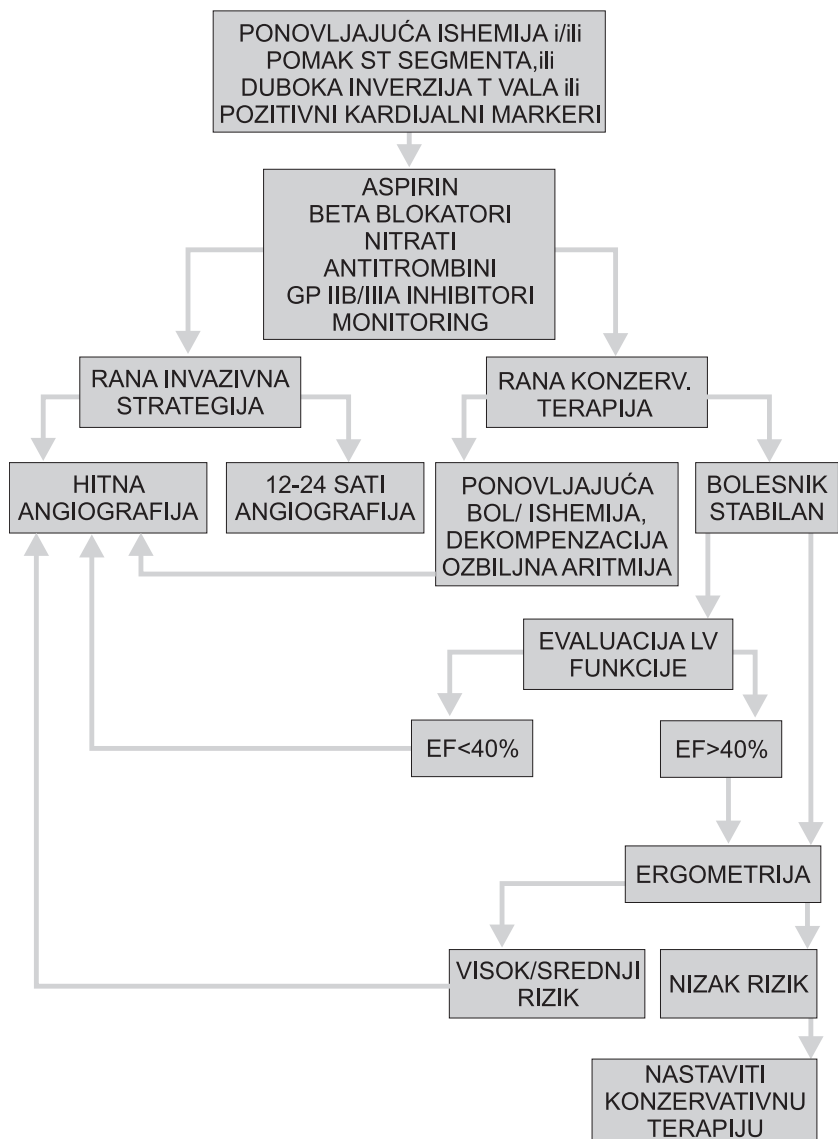
U najvećem broju slučajeva koronarografiju treba *uraditi u prvih 24 sata ili barem u periodu hospitalizacije*.

c) Revaskularizacija miokarda. U bolesnika sa lezijama pogodnim za revaskularizaciju miokarda, odluku u pogledu najoptimalnije procedure treba donijeti poslije pažljive procjene obima i karakteristika lezija, gdje je moguće u konsultaciji sa kardiokirurgima.

Preporuke za izbor revaskularizacione procedure u nestabilnoj angini su uglavnom slične onima za elektivne revaskularizacije.

1. U pacijenata sa *bolešću jedne ili dvije žile (arterije)*, **perkutana koronarna intervencija (PCI)** nađenih lezije je prvi izbor.

2. U bolesnika sa *lezijom u glavnom stablu (left main)* lijeve koronarne arterije ili sa *lezijom tri koronarne žile* sa disfunkcijom lijevog ventrikula ili sa dijabetes mellitusom, treba uraditi **aortno-koronarni by-pass premoštenje-graft (CABG)**, posebno u bolesnika sa disfunkcijom lijevog ventrikula, osim u slučajevima ozbiljnih postojećih bolesti u kojih je kontraindiciran operativni zahvat.



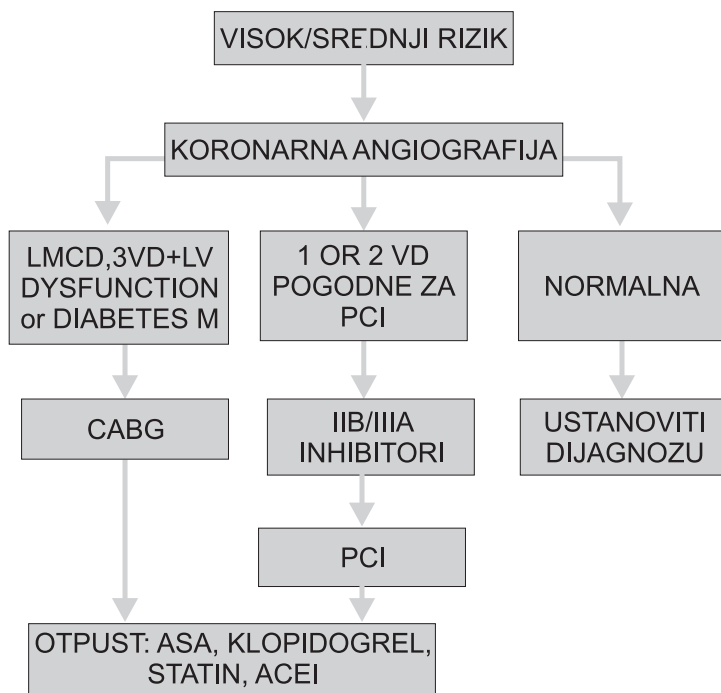
Algoritam 2. Put zbrinjavanja akutne ishemije. GP=glikoprotein; EF= ejekciona frakcija.

3. U *nekim bolesnika* treba **odmah uraditi balon angioplastiku i postaviti stent nađene lezije i procjeniti potrebu** za tretman ostalih lezija pomoću PCI ili CABG.

Ako je PCI procedura izbora, može biti urađena odmah nakon angiografije u istoj proceduri. Bolesnici *sa lezijama pogodnim za PCI, bi trebali primiti klopido~~grel~~*.

U pacijenata planiranih za CABG *davanje klopido~~grela~~ se treba obustaviti* 5 dana prije operacije, osim u slučajevima kad je operacija odložena.

Ako revaskularizacija nije indicirana, zbog proširenosti lezija i/ili slabog distalnog odstupa, ili nisu nađene veće koronarne stenoze, pacijenti se stavljaju na terapiju lijekovima.



Algoritam 3. Zbrinjavanje bolesnika sa visokim i srednjim rizikom sa UA/NSTEMI.

ACE-I=Inhibitor angiotenzin-konvertirajućenzim; ASA=aspirin; LMCD=koronarna bolest glavne stabla lijeve koronarne arterije; LV=lijevi ventrikul; VD=bolest grane koronarne arterije.

3.2-Pacijenti sa niskim rizikom za brzu progresiju prema AMI ili smrti

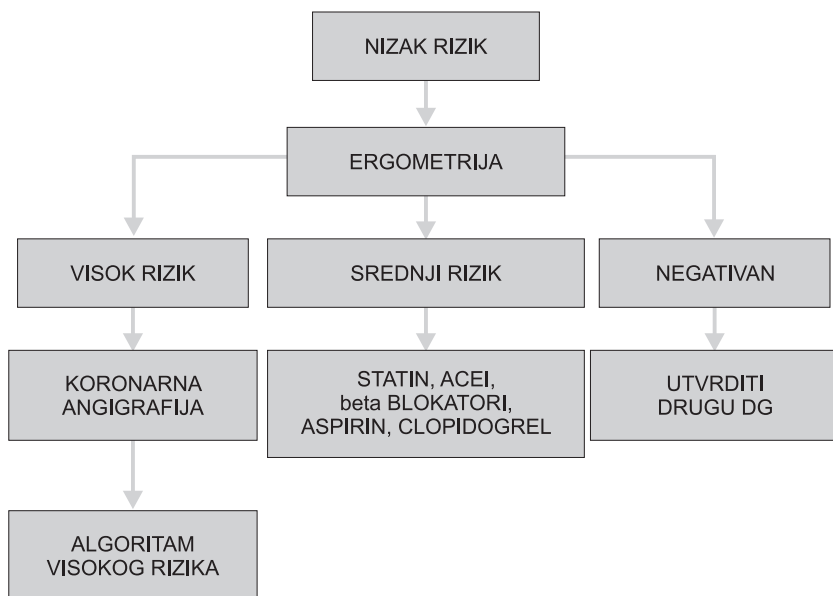
Pacijenti sa niskim rizikom:

a) nemaju ponovni bol u prsima unutar vremena promatranja

b) nemaju depresiju ili elevaciju ST segmenta, nego češće negativne T valove, aplanirane T valove ili normalan EKG.

c) nemaju povišen nivo troponina ili drugih biokemijskih markera miokardne nekroze u početnom ili ponovljenom mjerjenju (između 6-12 sati)

U ovih pacijenata se preporučuje peroralno liječenje uključujući aspirin, klopidoarel (početna doza 300 mg, a zatim 75 mg dnevno), beta blokatori i moguće nitrati i kalcijum antagonisti. Sekundarne preventivne mjere bi takođe trebalo uvesti. LMWH se može prekinuti ako se poslije opserviranog perioda, ne javljaju EKG promjene i drugo mjerjenje troponina ostane negativno.



Algoritam 4.Zbrinjavanje nisko rizičnih bolesnika sa UA/NSTEMI

Ergometrijski stres test. U nisko-rizičnih bolesnika treba uraditi ergometrijski stres test. Svrha testa je:

- a) potvrditi ili postaviti dijagnozu koronarne bolesti i
- b) procijeniti rizik budućih događaja vezanih za koronarnu bolest.

TM (*treadmill*) skor može biti koristan u procjeni rizika 1 godišnjeg preživljavanja i tretmana. Bolesnici sa blokom lijeve grane i bolesnici sa naporom izazvanom ST elevacijom u odvodima sa Q zupcem se isključuju iz procjene. TM se procjenjuje na osnovu trajanja vježbe u minutama, pojave anginoznog bola i najveće ST devijacije u bilo kojem odvodu na osnovu slijedeće formule:

$$TM \text{ skor} = \text{vrijeme vježbe} - (5 \times \text{ST devijacija}) - (4 \times \text{anginozni indeks})$$

Anginoznim indeksom 0 se označuje stanje bez anginoznog bola, indeksom 1 ako se za vrijeme testa javio tipični anginozni bol, i indeksom 2 ako je bol bio razlog prekida vježbe. Bolesnici se dijele u tri grupe.

Tabela 4. Stratifikacija rizika poslije ergometrijskog testa

| TM skor | rizik | Godišnji mortalitet |
|-------------|---------|---------------------|
| ≤ -11 | visok | > 3% godišnje |
| $> -11 < 5$ | srednji | 1-3%, godišnje |
| ≥ 5 | nizak | <1% |

Zbrinjavanje bolesnika se vrši prema algoritmu za zbrinjavanje nisko rizičnih bolesnika poslije ergometrijskog testa.

U bolesnika sa signifikantnom ishemijskom za vrijeme testa na bicikl ergometru ili pokretnom tepihu (*treadmilu*), potrebno je uraditi *koronarografiju i revaskularizaciju*, posebno ako se ishemija javi pri niskom opterećenju.

Ponekad se na osnovu standardnog testa opterećenja ne može donijeti siguran zaključak (nema abnormalnosti pri relativno niskom opterećenju). U takvih pacijenata dodatni **stres ehokardiogram**, ili **stres miokardni perfuzioni scintigram**, mogu biti odlučujući, ukoliko se mogu tehnički izvesti.

U nekih pacijenata dijagnoza može ostati neizvjesna, posebno ako se nađe normalan EKG za vrijeme promatranog perioda, uredni miokardni markeri, sa normalnim stres testom i dobrom tolerancijom na napor.

U takvom slučaju, simptomi zbog kojih je bolesnik primljen u bolnicu vjerojatno nisu uzrokovani ishemijskom miokarda, te je potrebno izvršiti pretrage drugih organa. U svakom slučaju, rizik kardijalnih događaja u takvih bolesnika je vrlo nizak. Dodatne pretrage mogu obično biti urađeni kasnije u vanbolničkim ustanovama.

4-Dugotrajno liječenje

1. Agresivne rizik faktore treba modificirati u svih pacijenata sa dijagnozom ACS-a. Neophodno je da pacijenti **prestanu pušiti**. Pacijente bi trebalo upoznati da je pušenje veliki rizik faktor. Trebalo bi razmotriti upotrebu **terapije zamjene nikotina**

2. Krvni tlak bi trebalo optimizirati

3. Aspirin (75-150mg) zajedno sa **klopidogrelom** (75mg/dan) trebalo bi ordinirati barem 9 mjeseci. Kasnije bi trebalo trajno nastaviti terapiju Aspirinom (75-100mg). Ovisno o težini lezija, kombinaciju aspirina i klopidogrela bi trebalo nastaviti dulje od 9 mjeseci.

4. Beta blokatori (carvedilol, zatim metoprolol, atenolol) poboljšavaju prognozu u pacijenata poslije AMI-a i trebalo bi je nastaviti poslije ACS-a. Carvedilol, uveden u terapiju prije dvadeset prvog dana poslije AMI, u bolesnika sa disfunkcijom lijevog ventrikula, signifikantno smanjuje ukupnu smrtnost.

5. Terapiju sniženja lipida bi trebalo početi bez odlaganja. Smrtnost i koronarne događaje u bolesnika sa koronarnom bolesti posebno snizuju **inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini)**.

6. ACE inhibitore u sekundarnoj prevenciji u ACS-u bi trebalo primijeniti u visoko rizičnih pacijenata.

Budući da su koronarna ateroskleroza i njene komplikacije multifaktorijalne, više pažnje bi trebalo obratiti **liječenju promjenjivih rizik faktora** u nastojanju, da se reduciraju ponovni kardijalni događaji.

Literatura

1. Savonitto S, Ardissino, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281(8):707-713.
2. Bertrand M.E., Simons M.I., Fox K.A.A. et al. Management of Acute Coronary syndromes: Acute Coronary syndromes without persistent ST Elevation. Task Force of the ESC. *Eu Heart J.* 2000;21;1406-1432
3. M.E.Bertrand, M.I.Simons, K.A.A.Fox et al. Management of Acute Coronary syndromes in Patients Presenting without persistent ST Elevation. Task Force of the ESC. *Eu Heart J.* 2002;23;1809-1840.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non ST-segment myocardial infarction–2002. summary article: a report ACA/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2002;106(14):1893-1900.
5. Van de Werf F, Ardissino D, Bertiu A.D.V. et al. Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment with ST segment Elevation. Task Force of the ESC. Task Force of the ESC. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
6. Antman E., Bassand J-P, Klein W., et al. Myocardial infarction redefined – a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology commity for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *J Am Coll Card* 2000;36:959-969.
7. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. 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.
8. TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischaemic events with percutaneous coronary revascularisation. *N Engl J Med* 2001;344:188-1894.
9. TIMI IIB Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischaemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction IIB Trial *Circulation* 1999;100:1593-1601.
10. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndrom. Moving toward multimarker strategy. *Circulation* 108;250,2003.
11. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. Soluble C40 ligand in acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2003; 348:1104-1107.
12. Braunwald E. Application of current guidelines to the management of

unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:

13. Christopher PC, Braunwald E. Unstable Angina and non-ST Elevation Myocardial Infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p.1243-1273.
14. Lee T. Guidelines: Unstable Angina. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E eds. *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 1273-1279.

