

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ НЕСТАБИЛНА АНГИНА
ПЕКТОРИС/ АКУТЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ST-СЕГМЕНТ
ЕЛЕВАЦИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при нестабилна ангина пекторис/ акутен миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при нестабилна ангина пекторис/ акутен миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при нестабилна ангина пекторис/ акутен миокарден инфаркт без ST-сегмент елевација по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2525/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

НЕСТАБИЛНА АНГИНА ПЕКТОРИС/АКУТЕН МИОКАРДЕН ИНФАРКТ БЕЗ ST-СЕГМЕНТ ЕЛЕВАЦИЈА

ЕБМ Упатство
17.8.2011

- Цели
- Дефиниција
- Дијагноза
- Проценка на ризик и прогноза
- Лекување
 - Анти-исхемична терапија
 - Антиагрегантна-антиромбоцитна терапија
 - Антикоагулантна терапија
 - Коронарна (миокардна) реваскуларизација
- Специфични популации и подгрупи
- Долгорочен третман на пациентите со НСТЕМИ АКС
- Стратегија на третман на пациентите со НСТЕМИ АКС
- Референци

ЦЕЛИ

- Препознавањето акутен коронарен синдром (АКС) и транспорт на пациент со АКС со медицинска придружба во единица за срцево мониторирање и третман, или брза реваскуларизација (ннд-С).

ДЕФИНИЦИЈА

- **Акутен коронарен синдром (АКС)** е израз којшто се користи за секоја констелација на клинички симптоми што одговараат на акутна миокардна исхемија (Фигура 1).

Фигура 1. Графички приказ на акутен коронарен синдром.



Легенда: СТЕМИ-акутен миокарден инфаркт со ST- сегмент елевација; НСТЕМИ-акутен миокарден инфаркт без ST- сегмент елевација; АПНС-нестабилна ангина пекторис.

- АКС се одликува со неколку различни клинички презентации, но со заеднички патофизиолошки супстрат. Дефинирани се јасни критериуми за ризик стратификација кај овие пациенти кои на клиничарите им овозможуваат навремено преземање на мерки на фармаколошки третман, како и реваскуларизациони стратегии, прилагодени кон секој индивидуален пациент.

- Водечки симптом кај овој синдром е градната болка, која ја иницира дијагностичката и терапевтската каскада. Класификацијата на пациентите се базира брз електрокардиографските (ЕКГ) промени, врз основа на кои во овој синдром се вбројуваат две категории на пациенти:
 - Пациенти со **акутна градна болка и перзистентна (>20 мин.) ST-сегмент елевација**, која е одраз на акутна тотална оклузија на коронарна артерија (КА). Најголем дел од овие пациенти развиваат **СТЕМИ миокарден инфаркт**. Цел на третманот кај овие пациенти е постигнувањето на брза, комплетна, одржлива реперфузија со примарна ангиопластика или фибринолитична терапија.
 - Пациенти со **акутна градна болка, но без перзистентна ST-сегмент елевација**, најчесто презентирани со: перзистентна или транзитрна ST-сегмент депресија, Т бран инверзија, зарамнување на Т бранот, псевдонормализација на Т бранот или без ЕКГ промени при презентацијата. Иницијална стратегија во третманот на овие пациенти е ослободување од исхемијата и симптомите и мониторирање на пациентот со повторувани ЕКГ и мерења на маркерите на миокардна некроза. Врз основа на овие елементи, оваа категорија пациенти се стратификува во **НСТЕМИ миокарден инфаркт и/или нестабилна ангина АПНС**, или кај дел од пациентите, коронарната артериска болест (КАБ) ќе биде исклучена како причина за симптомите.
- Овие препораки се однесуваат на третман на пациентите со **НСТЕМИ/АПНС**.

ДИЈАГНОЗА

- Дијагнозата на НСТЕМИ/АПНС се поставува врз принцип на исклучување.
- Водечкиот симптом е типична градна болка.
- Врз основа на отсуство на перзистентна ST-сегмент елевација се исклучува СТЕМИ.
- Понатамошната класификација на пациентите на НСТЕМИ/АПНС се заснова на вредностите на биомаркерите (тропонин).
- Методите на визуелизација се користат за да се потврди или да се исклучи друга причина за градната болка (диференцијална дијагноза).

1. Клиничка презентација

- **Типична клиничка презентација на НСТЕМИ/ АПНС опфаќа:**
 - **Продолжителна градна болка во мирување (>20 минути).**
 - **Нова појава на ангина пекторис (ангина пекторис де ново)** - нова појава на ангина (во кус временски период пред пациентот да се јави на консултативен преглед, помалку од 1-2 месеци), класа II или III според CCS (види Табела 1);
 - **Влошувачка ангина пекторис (crescendo)**- скорешна дестабилизација на претходно стабилна АП, која станува почеста, подолго трае или се појавува на помал напор (CCS III) (види Табела 1).
 - **Постинфарктна АП.**

Табела 1. Систем за класификација на градната болка по Канадското кардиоваскуларно здружение (Canadian Cardiovascular Society-CCS).

Класа I	Вообичаена физичка активност (одење, качување по скали) не предизвикува ангина. Ангина се јавува при изразено, брзо или продолжено физичко оптоварување.
Класа II	Лесно ограничување на вообичаената физичка активност. Ангина се јавува при брзо одење или при брзо качување по скали, одење или качување по скали по јадење, на ветер, на студено или при емоционален стрес или само по неколку часа шетање.
Класа III	Изразено ограничување на вообичаената физичка активност. Ангина се јавува при одење на еден или два блока на рамно или при качување на неколку скали со нормална брзина.
Класа IV	Неспособност да изведат било физичка активност без неугода или ангинозна болка. Ангина може да биде присутна и во мирување.

Запомни!

- Не е ретка атипична презентација, како што е епигастрична болка, прободна болка, влошувачка диспнеа. Ова се сретнува кај постарата популација (75 години) жени, пациенти со дијабет, хронична бубрежна слабост или дементни.
- Кај симптоматски пациенти, присуството на: напредната возраст, машки пол, фамилна оптовареност, вонкоронарна васкуларна артериосклероза (периферна или каротидна), дијабет, бубрежна слабост, претходен миокарден инфаркт или реваскуларизација со перкутана коронарна интервенција (ПКИ) или аорто- коронарна байпас хирургија (АКБП) ја зголемува веројатноста за АКС.
- Присуство на одредени клинички состојби, како што се: анемија, инфекција, инфламација, треска, метаболни и ендокрини нарушувања (особено на штитната жлезда), може да доведе до преципитирање или егзацерирање на АКС.

2. Дијагностички постапки

- **Физикален преглед**
 - Физикалниот наод често е нормален.
 - Присуството на знаци на срцева слабост или хемодинамска нестабилност треба да го натера лекарот да ја забрза дијагностичката постапка.
 - Значајна цел на физикалниот преглед е да се исклучат несрцеви причини и неискемични причини за градна болка.
- **ЕКГ**
 - 12- канален ЕКГ во мир е испитување од прв ред кое треба да се направи во првите 10 минути од иницијалниот контакт со лекар. Во текстот погоре веќе беа опишани карактеристиките на ЕКГ при НСТЕМИ АКС.
 - ЕКГ со дополнителни V7-9 одводи и десни прекордијални одводи VR1-6, се советува за детекција на исхемија која потекнува од циркумфлексната артерија или исхемија на десната комора.
 - Доколку иницијалниот ЕКГ е нормален или неодреден, повторувани ЕКГ се прават при повторна појава на градна болка или во случај пациентот да остане асимптоматски, најмалку по 3, 6, 9 и 24 часа од иницијалната презентација и пред испис. Постојано се прави споредба со базалниот или со претходен ЕКГ на пациентот, доколку ни е достапен.
 - Комплетно нормален ЕКГ не ја исклучува можноста од постоење на АКС.
 - Поради постоење на клинички асимптоматски епизоди на миокардна исхемија (silent ischemia), се препорачува и континуирано компјутеризирано 12-канално ЕКГ мониторирање.
- **Биомаркери**
 - Срцевите тропонини (Т и I) имаат централна улога во дијагнозата, проценката на ризик, како и во дистинкцијата помеѓу НСТЕМИ и АПНС. Не постои значајна разлика помеѓу тропонин Т и I.
 - Тропонините се посензитивни и поспецифични маркери од креатин киназата (СРК), нејзината изоензимска форма (СК-МВ), како и од миоглобинот.
 - Одредување на срцеви биомаркери “покрај креветот на пациентот” (point of care testing), треба да се применуваат кога централната лабораторија не може да го испорача резултатот од вредноста на тропонинот во рамките на 60 минути.
 - Постојат **неискемични причини за зголемени вредности на тропонин** за кои мора да бидеме свесни: акутна/хронична бубрежна слабост, акутна/хронична тешка срцева слабост, хипертензивна криза, тахи/брадиаритмија, белодробна емболија, тешка белодробна хипертензија, инфламаторни болести (миокардитис), акутни невролошки болести, вклучително мозочен удар или субарахноидална хеморагија, аортна дисекција, хипертрофична кардиомиопатија, кардијална контузија, аблација, пејсинг, кардиоверзија или ендомиокардна биопсија, хипотиреоидизам, синдром на апикално балонирање (Тако-Тсубо кардиомиопатија), инфилтративни болести:

амилоидоза, хемокроматоза, саркоидоза, склеродермија, токсичност на лекови, опекотини (>30% од телесната површина), рабдомиолиза, критично болни пациенти особено со респираторна слабост или сепса.

- **Неинвазивни методи на визуелизација**

- **Ехокардиографија**

Широко достапна метода која дава информација за ежекционата фракција (ЛКЕФ), транзиторна сегментна хипо/акинезија во фаза на исхемија, овозможува диференцијална дијагноза (пр. аортна дисекција, белодробна тромбоемболија, перикардна ефузија). Треба да биде достапна во ургентните амбуланти или во единиците за градна болка.

- **Стрес ехокардиографија**

Кај пациенти со недијагностички ЕКГ, негативни срцеви биомаркери со смирена градна болка, а сомнеж за АКС може да се направи стрес ехокардиографија.

- **Срцева магнетна резонанца**

Може да даде податоци за функцијата на срцето, миокардната перфузија, миокардната животоспособност, миокарден инфаркт (лузна), како и диференцијална дијагноза (на пр. миокардитис). Сè уште нема широка примена.

- **СПЕКТ миокардна перфузиона сцинтиграфија**

Миокардна перфузиона сцинтиграфија, изведена во мир, помага во иницијалната тријажа на пациентите со градна болка и недијагностички ЕКГ. Изведена со оптоварување (вон фаза на градна болка), дава податок за индуцибилна исхемија. Најчесто не е достапна како 24- часовна услуга.

- **Повеќеслојна компјутеризирана томографија**

Овозможува директна визуелизација на коронарните артерии (КА).

- **Инвазивни методи на визуелизација (коронарна ангиографија)**

Коронарната ангиографија дава податоци за присуството и тежината на КАБ и останува златен стандард.

- Се препорачува изведување на ангиограми пред и по интракоронарна апликација на вазодилататори (нитрати), со цел да се намали вазоконстрикцијата и динамичната компонента која е често присутна кај пациентите со АКС.

- Кај хемодинамски компромитирани пациенти може да се советува изведување на иследувањето по пласирање на интрааортна балон пумпа (ИАБП).

- Изборот на васкуларен пристап зависи од локалните карактеристики на лабораторијата и од искуството на операторот.

- Радијалниот пристап (кој покажува помал ризик од крвавечки компликации) треба да се претпочита во однос на феморалниот кај пациенти со висок ризик од крвање.

- Феморалниот пристап може да се претпочита кај хемодинамски компромитирани пациенти, со цел да се олесни евентуалната употреба на ИАБП.

3. Диференцијална дијагноза

- Низа срцеви и несрцеви состојби може да имитираат АКС (Табела 2).

Табела 2. Срцеви и несрцеви состојби кои може да имитираат АКС кај пациенти без ST-сегмент елевација

Срцеви	Миокардитис Перикардитис Кардиомиопати Валвуларни болести Тако-Тсубо кардиомиопатија Срцева траума
Белодробни	Белодробна емболија Белодробен инфаркт Пневмонија Плевритис Пневмоторакс
Хематолошки	Анемија Sickle cell криза
Васкуларни	Аортна дисекција Аортна аневризма Цереброваскуларна болест
Гастро-интестинални	Езофагеален спазам Езофагитис Пептичен улцер Панкреатитис Холециститис
Ортопедски/ инфективни	Цервикална дископатија Фрактура на ребро Мускулна повреда/инфламација Костохондритис Херпес зостер

ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ И ПРОГНОЗА

- НСТЕМИ АКС претставува нестабилна коронарна состојба со склоност за повторување на епизодите и други компликации, како што се МИ и срцева смрт.
- Терапевтскиот третман вклучува анти-исхемичен, анти-тромботичен фармаколошки третман, како и различни реваскуларизациони стратегии кои се модифицираат според секој индивидуален пациент.
- Бидејќи ризикот кај овие пациенти е висок, особено во првите часови од клиничката презентација, ризикот на секој индивидуален пациент мора да биде проценет веднаш по првиот медицински контакт, но во суштина **проценката на ризикот е континуиран процес, кој се изведува до испишувањето на пациентот од болница**, дури и потоа и може да ја модифицира стратегијата за третман во кое било време.

4.1. Клиничка проценка на ризик

- Значајни клинички индикатори на ризикот се:
 - Универзалните клинички индикатори: напредната возраст, дијабет, бубрежна слабост и други коморбидитети.
 - Иницијалната клиничка презентација: симптоми присутни во мир, krescendo тип на симптомите (зачестена појава и/или продолжено времетраење).
 - Присуство на придружни симптоми во моментот на презентација од типот на тахикардија, хипотензија, срцева слабост.
 - Кај помлади пациенти треба да се помисли и на евентуална примена на кокаин (кој значајно го зголемува ризикот).

4.2. ЕКГ индикатори

- Значајни електрокардиографски индикатори на ризикот се:
 - Присуство на ST-сегмент депресија.

- Број на одводи во кои е присутна и големина (mV) на ST-сегмент депресијата.
- Изолирана инверзија на Т бранот (>0,1 mV) во одводите со преобладајќи R забел.
- Елевација на ST-сегментот во aVR (>0,1mV).
- Во услови на нормален ЕКГ, нормални срцеви биомаркери (при повторувани мерења) и смирена градна болка, проценка на индуцибилна исхемија се препорачува со некоја од методите на визуелизација кои даваат приказ, било на миокардната контрактилна моќ, било на исхемија (стрес ехокардиографија или СПЕКТ миокардна перфузиона томосцинтиграфија).
- Присуството на асимптоматски епизоди на миокардна исхемија (silent ischemia), регистрирани со континуирано ST-сегмент мониторирање претставува, исто така, значаен индикатор на ризикот.

4.3. Срцеви биомаркери

- Срцевите биомаркери се одраз на различните патофизиолошки процеси, инволвирани во развојот на НСТЕМИ АКС (повреда на миоцитите, инфламација, тромбоцитна и неврохормонална активација).
 - **Тропонин Т/И е претпочитан биомаркер за дијагноза и прогноза.**
 - Зголемени вредности на тропонин се маркери на зголемен ризик, дури и во услови на нормални вредности на СК-МВ.
 - Зголемените вредности на тропонин претставуваат независен маркер на ризик (независно од ЕКГ наодот или од другите биомаркери).
 - При иницијално нормална вредност на тропонин, во услови на висок ризик за НСТЕМИ АКС, се препорачуваат повторувани мерења на 6-9 часа од иницијалната презентација.
 - Воведувањето на високо сензитивен тропонин (таму каде што е достапен) овозможува брза (0-3 часа) дијагноза и прогноза кај пациентите со НСТЕМИ АКС.
 - Други биомаркери кои се **прогностички индикатори** се: високо сензитивен CRP (hsCRP), натриуретичните пептиди (BNP и NT-proBNP), хипергликемија (при прием или на гладно), хематолошки варијабли: анемија, леукоцитоза, тромбоцитопенија, клиренс на креатинин (како показател на бубрежната функција), пресметан со Cockcroft-Gault и MDRD равенката (Modification of Diet in renal Disease).

4.4. Ризик скорови

- Квантитативна проценка на ризикот е корисна во процесот на донесување клиничка одлука. Развиени се низа скорови за проценка на исхемичниот ризик и ризикот од крвање.
- **За проценка на исхемичниот ризик** најширока примена имаат GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) и TIMI (TIMI risc scor for UA/NSTEMI) ризичниот скор.
 - **GRACE ризичниот скор** овозможува најточна проценка на исхемичниот ризик, како раниот, така и среднорочниот ризик (по 6 месеци, Табела 3). Тој ги зема предвид следниве варијабли: возраст, срцева фреквенца, систолен крвен притисок, креатинин, Killip класа, срцев застој, ST-сегмент девијација и вредност на срцеви биомаркери во моментот на прием во болница.
 - Неговото одредување бара on-line конекција <http://www.outcomes.org/grace>, а додавање на NT-proBNP ја зголемува неговата предиктивна моќ.
 - **TIMI ризичниот скор** (користи шест варијабли) е поедноставен, но инфериорен во однос на GRACE скорот. Тој се пресметува со адитивно делување на следниве варијабли: возраст (>65 години), ≥ 3 ризик фактори за КАБ, потврдена КАБ (>50% луминална стеноза на КА), примена на аспирин во последните 7 дена),

тешка ангина пекторис (≥ 2 епизоди на градна болка во последните 24 часа), ST-сегмент денивелација $\geq 0,5\text{mm}$, зголемени вредности на срцевите биомаркери.

Табела 3. GRACE Global Registry of Acute Coronary Events исхемичен ризичен скор

Ризична категорија	GRACE ризичен скор	Хоспитална смртност (%)
Низок	≤ 108	< 1
Умерен	109-140	1-3
Висок	≥ 140	> 3
Ризична категорија	GRACE ризичен скор	6-месечна смртност (%)
Низок	≤ 88	< 3
Умерен	89-118	3-8
Висок	> 118	> 8

- За проценка на ризикот од крвање се користи CRUSADE (The Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) ризичниот скор. (Табела 4)
 - Крвање е асоцирано со неповолна прогноза кај пациентите со НСТЕМИ АКС и нужно е секогаш кога е можно негово редуцирање.
 - За пресметување на CRUSADE ризичниот скор, исто така, е потребно он-лине конектирање: www.crusadebleedingscore.org

Табела 4. CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) ризичен скор за крвање-Алгоритам за детерминирање на CRUSADE ризичниот скор.

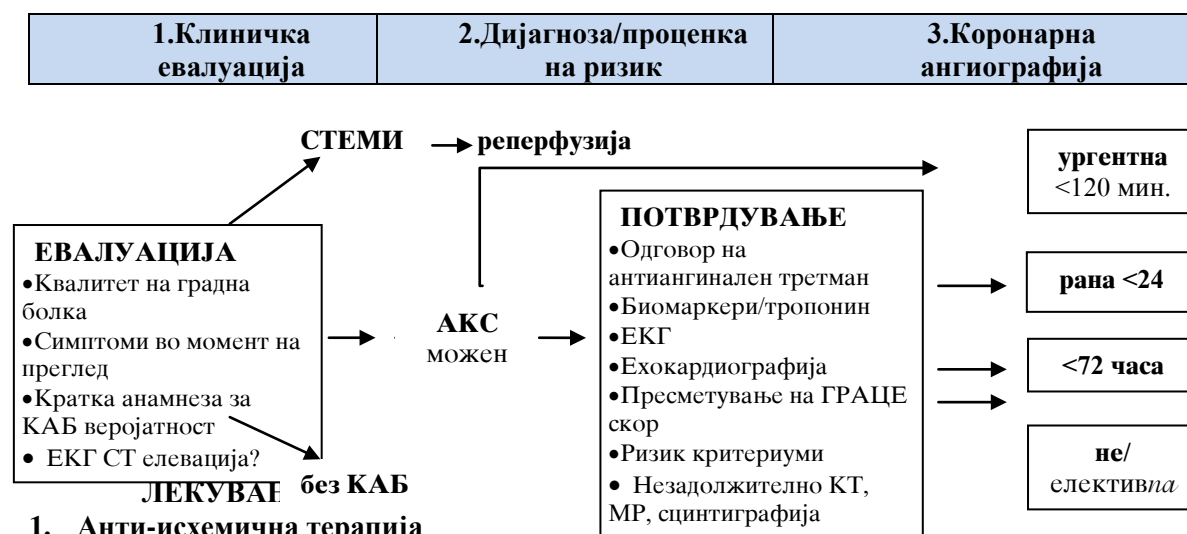
Предиктор	Вредност	Скор
Базален хематокрит (%)	<31	9
	31-33,9	7
	34-36,9	3
	37-39,9	2
	>40	0
	Клиренс на креатинин (ml/min)	≤ 15
15-30		35
30-60		28
60-90		17
90-120		7
>120		0
Срцева фреквенца	≤ 70	0
	71-80	1
	81-90	3
	91-100	6
	101-110	8
	111-120	10
Пол	≥ 121	11
	мажи жени	0 8
Знаци за срцева слабост при прием	не да	0 7
	Претходна васкуларна болест	не да
Дијабет		не да
	Систолен крвен притисок (ммХг)	≤ 90
91-100		8
101-120		5
121-180		1
181-200		3
≥ 201		5

- Претходно набројаните клинички и дијагностички постапки сумирано се прикажани со класата на препорака и ниво на доказ во долната табела (Табела 5).

Табела 5. Препораки за дијагноза и ризик стратификација кај пациентите со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа на препорака	Ннд
Дијагнозата и краткорочниот ризик од исхемија/крвавење треба да се базира врз историјата на болеста, симптомите, клиничкиот наод, ЕКГ (повторувани снимања или континуирано ST-сегмент мониторирање) и биолошките маркери)	I	A
Се претпочита прием и третман на овие пациенти во единици за градна болка или во единици за интензивна коронарна нега	I	C
Се препорачува употреба на ризичните скорови за прогноза и крвавење (GRACE, CRUSADE)	I	B
12- канален ЕКГ треба да биде изведен во првите 10 минути од медицинскиот контакт и тој треба да биде повторен при повторување на симптомите и по 6, 9 и 24 часа и пред испис од болница	I	B
Дополнителни ЕКГ одводи (V7-9, VR ₁ –VR ₆) се препорачуваат кога рутинските одводи се неодредени	I	C
Тропонин Т/И се одредува веднаш, со можност резултатот да се добие во рамките на 60 минути. При негативен прв резултат, тропонин се одредува повторно 6 и 9 часа по иницијалната презентација, односно доколку сè уште се сомневаме на АКС 12 и 24 часа по иницијалната презентација.	I	A
Во случаи кога е достапен high sensitive troponin, се препорачува брзиот протокол на исклучување	I	B
Ехокардиографија се препорачува кај сите пациенти за проценка на регионалната и глобална ЛК функција и за потребите на диференцијална дијагноза	I	C
Коронарната ангиографија е индицирана кај пациентите кај кои треба да се одреди дистрибуцијата на КАБ и кулприт лезијата	I	C
Повеќеслојна КТ ангиографија претставува алтернатива на инвазивната ангиографија за исклучување на АКС кај пациентите со ниска/умерена веројатност за КАБ и неодредени тропонин и ЕКГ	IIa	B
Кај пациентите кај кои не се повторила градна болка, имаат нормален ЕКГ, негативен тропонин и низок ризик, неинвазивна проценка на индуцибилна исхемија се препорачува пред донесувањето одлука за инвазивна стратегија	I	A

ДИЈАГНОСТИЧКИ АЛГОРИТАМ



1. Анти-исхемична терапија

- Анти-исхемичните медикаменти делуваат така што ја намалуваат миокардната кислородна побарувачка (преку намалување на срцевата фреквенца, крвниот притисок, срцевото предоптоварување или миокардната контрактилност) или зголемување на миокардното кислородно снабдување (преку индукција на коронарната вазодилатација).

1.1. Бета адренергични блокатори

Компетитивно инхибирајќи го ефектот на циркулирачките катехоламини доведуваат до намалување на миокардната кислородна побарувачка преку намалување на срцевата фреквенца, крвниот притисок и контрактилноста.

1.2. Нитрати

- Делуваат на периферната и на коронарната циркулација.
- Поради венодилататорниот ефект водат до намалување на предоптоварувањето и ЛК крајно-дијастолен волумен и последично намалување на миокардната кислородна консумација.
- Ги дилатираат нормалните и артериосклеротично променетите КА и го зголемуваат коронарниот колатерален проток.
- Кај болнички лекуваните пациенти, интравенската администрација на лекот е поефикасна од сублингвалната за намалување/ослободување од симптомите на градна болка и ST-сегмент депресијата.
- Треба да се применува нагорно титирање на дозата до купирање на симптоматологијата, освен доколку не се појават несакани ефекти (хипотензија или силна главоболка).
- Континуираната примена на нитрати води до толеранција која е зависна од администрираната доза и траењето на третманот.
- Нитрати не треба да им се даваат на пациенти кои примаат инхибитори на фосфодиестераза (sildenafil, vardenafil, tadalafil), поради ризик од тешка вазодилатација и критична хипотензија.

1.3. Калциум канал блокатори

- Претставуваат вазодилататорни медикаменти.
- Постојат три подгрупи:

- Дихидропиридици (нифедипин, амлодипин, фелодипин), предизвикуваат најмоќен вазодилататорен ефект - периферна артериоларна вазодилатација.
- Бензотијазепини (дилтијазем), има најмал вазодилататорен ефект, води до намалување на миокардната контрактилност и продолжување на атрио-вентрикуларното (A-V) спроведување.
- Фенилетиламини (верапамил), има најмоќен ефект во намалувањето на миокардната контрактилност и продолжување на A-V спроведувањето, има периферен вазодилататорен ефект.
- Сите три класи имаат подеднаков ефект во коронарната вазодилатација.
- Калциум канал блокаторите се претпочитани лекови кај вазоспастичната ангина.
- Верапамил и дилтијазем покажуваат слична ефикасност во ослободувањето од симптомите како бета адренергичните блокатори.

1.4. Други антиангинални медикаменти

- **Никорандил** отворач на калиумовите канали, води до намалување на срцевата фреквенца, но досега не е тестиран кај пациенти со АКС.
 - **Ивабрадин** селективен инхибитор на синусниот јазол кој може да се применува кај селектирана подгрупа на пациенти со контраиндикација за бета адренергични блокатори.
 - **Ранолазин**, затворач на доцните натриумови канали, води до намалување на повратните епизоди на исхемија.
- Претходно набројаните анти-исхемични медикаменти сумирано се прикажани со класата на препорака и нивото на доказ во долната табела (Табела 6).

Табела 6. Препораки за примена на анти-исхемична терапија кај пациентите со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа препорака	Ннд
Третман со орални или и.в. нитрати е индициран за ослободување од симптомите на градна болка, и.в. примена се препорачува кај пациенти со повторувачки епизоди на градна болка и/или срцева слабост	I	C
Кај пациентите на хронична терапија со бета адренергични блокатори, хоспитализирани поради АКС, таа не треба да се прекинува, освен доколку немаат срцева слабост (Killip \geq III)	I	B
Третман со орални бета адренергични блокатори е индициран кај сите пациенти со ЛК дисфункција, а без контраиндикации	I	B
Калциум канал блокаторите (дихидропиридици) се препорачуваат за ослободување од симптомите на градна болка кај пациентите кои веќе примаат нитрати и бета блокатори, како и кај пациентите со контраиндикација за бета блокатор (бензотијазепини и фенилетиламини)	I	B
Калциум канал блокаторите се препорачуваат кај пациентите со вазоспастична ангина	I	C
и.в. бета блокатори при прием во болница би можеле да се дадат кај пациенти во стабилна хемодинамска состојба (Killip <III) со хипертензија и/или тахикардија	IIa	C
Нифедипин или други дихидропиридици не се препорачуваат, освен во комбинација со бета блокатори	III	B

2. Антиагрегантна-антиромбоцитна терапија

- Тромбоцитната активација/агрегација претставува клучна терапевтска цел кај пациентите со АКС.

- Треба да се воведи колку што е можно порано кај пациентите со АКС, со цел намалување на акутните исхемични компликации и повратните атеротромботични збиднувања.
- Тромбоцитната функција се инхибира со три класи на лекови:

2.1. Аспирин

- Аспирирот (ацетил салицилна киселина) претставува иреверзибилен COX1 инхибитор на tromboxane A₂.
- Се препорачува оптоварувачка доза (loading dose) од 150-300 mg изцвакан необложен аспирин, проследен со дневна доза на одржување од 75-100 mg/дневно.
- Не е потребно мониторирање на неговите ефекти, освен во ситуации кога се очекува отсуството на одговор да го модифицира третманот.
- НСАИ лековите (ибупрофен) треба да се избегнуваат поради ризикот од компетитивно блокирање на COX1 рецепторите и со тоа намалување на ефектот на аспирирот.

2.2. P2Y₁₂ рецептор инхибитори

- Претставуваат блокатори на P2Y₁₂ тромбоцитните рецептори.
- Тиенопиридините се иреверзибилни инхибитори на P2Y₁₂ тромбоцитните рецептори, кои при администрацијата е во вид на про лек, а потоа поминуваат низ процес на хепатална активација.

2.2.1. Клопидогрел

- Фармакодинамскиот одговор на клопидогрел варира во широк распон под дејство на низа фактори, како што се генотипските варијации (генетскиот полиморфизам), како и фенотипските карактеристики: возраста, присуството на дијабет, бубрежна слабост итн., а кај одреден процент од пациентите кои го применуваат, постои редуцирана инхибиција на тромбоцитната активација, која докажано е поврзана со зголемен ризик од кардиоваскуларни збиднувања.
- Генетските тестирања и тестирањето на резидуалната тромбоцитна реактивност при примена на клопидогрел во моментот сè уште немаат рутинска клиничка примена кај пациентите кои се на терапија со клопидогрел.
- PPI (инхибиторите на протонската пумпа), особено омепразолот, ја намалуваат со клопидогрел индуцираната тромбоцитна инхибиција, но во моментот нема доволно докази дека нивна коадминистрација го зголемува исхемичниот ризик кај пациентот.
- Несакани ефекти од клопидогрел се: крвавење, ГИТ тегоби (дијареја, мачнина во стомакот), раш, додека тромботична тромбоцитопенична пурпура и алергија се ретки.

2.2.2. Прасугрел

- Прасугрелот, за разлика од клопидогрелот, поминува низ пократок процес на биотрансформација за негова активација, поради што е помалку зависен од хепаталните CYP P450 ензими, што резултира со побрза и подобра (поцелосна) тромбоцитна инхибиција.
- Еден од најизразените несакани ефекти на прасугрелот е зголемиот ризик од крвавење, додека тромбоцитопенијата и неутропенијата се ретки.

2.2.3. Тикагрелор

- Нов пиримидински дериват, на кој не му е потребна биотрансформација за да го манифестира своето дејство, но како активен лек, делува веднаш, на што се должи побрзата тромбоцитна инхибиција.
- За разлика од претходните, тој е **реверзибилен тромбоцитен инхибитор**.
- Меѓу најчестите несакани ефекти се споменуваат крвавењата (ризикот е помал, споредено со прасугрел, а сличен е со ризикот кај клопидогрел), диспнеа, коморни паузи, ГИТ тегоби, раш.

Табела 7. Најчестите P2G₁₂ инхибитори и нивни споредбени карактеристики

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Класа	Thienopyridyne	Thienopyridyne	Triazolopyrimidine
Реверзибилност	иреверзибилна	иреверзибилно	реверзибилно
Активација	пролек	пролек	активен лек
Појава на дејство	2-4 часа	30 минути	30 минути
Траење на дејство	3-10 дена	5-7 дена	3-4 дена
Прекинување пред голема операција	5 дена	7 дена	5 дена

- **Прекинување на P2Y₁₂ инхибиторите пред АКБП**
 - Кај пациентите, кои се третираат поради НСТЕМИ АКС и се постави индикација за хируршка миокардна ревакуларизација, важно прашање е дали и во кои ситуации да се прекине терапијата со P2Y₁₂ инхибитори?
 - Кај пациентите со висок исхемичен ризик (продолжителна исхемија, високо ризична коронарна анатомија), не се препорачува прекинување на терапијата.
 - Кај пациентите со висок ризик од крвавење (пациенти кај кои се работи за redo АКБП (реоперација), или АКБП, комбиниран со валвуларна хирургија), разумно е да се прекине терапијата 3-5 дена пред операцијата и да се размисли за примена на терапија за премостување.
 - Оптималното време на повторно внесување на лекот е непознато.
- **Прекинување на хронична двојна антиагрегантна терапија (DAPT)**
 - За секој од лековите од оваа група пропишаното време на прекинување на третманот е 7 дена пред операцијата.
 - **Третманот на пациентите со DAPT кои треба да се подложат на оперативен третман е индивидуален, а одлуката се донесува во зависност од степенот на итноост на операцијата, видот на операцијата, исхемичниот и ризикот од крвавење кај секој индивидуален пациент.**
 - Кај НСТЕМИ АКС, кои биле конзервативно третирани, одлуката се донесува врз основа на проценка на ризикот од крвавење од операцијата и исхемичниот ризик во случај на прекинување на DAPT.
 - Кај пациентите, кои биле третирани со ПКИ, покрај горенаведените, значајно е: времето, поминато од имплантација на стентот и типот на стент (необложен (BMS), обложен (DES)).
 - При хируршки интервенции со низок до умерен ризик од крвавење, се охрабрува хирургот да ја изведе интервенцијата без прекинување на DAPT.
 - При хируршки интервенции со висок ризик од крвавење, вклучително и АКБП, разумно е клопидогрелот да се прекине 5 дена, тикагрелорот 5 дена, а прасугрелот 7 дена пред операцијата.
 - Кај пациентите со многу висок ризик од исхемични збиднувања (во првите недели по имплантацијата на стент), се сугерира т.н. терапија на премостување, т.е. прекинување на P2G₁₂ и примена на краткоделувачки реверзибилни тромбоцитни инхибитори GP IIb/IIIa (пристап кој сè уште не се заснова на докази).
 - DAPT се иницира што порано по операцијата.

- Индикациите за примена, дозите, времетраењето на третманот на антиромбоцитни-антиагрегантни медикаменти сумирано се прикажани со класата на препорака и нивото на доказ во долната табела (Табела 8).

Табела 8. Препораки за примена на орална антиагрегантна терапија кај пациентите со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа препорака	Ннд
Аспирин треба да се даде на сите пациенти без контраиндикација, во иницијална оптоварувачка доза од 150-300 mg, а потоа доза на одржување од 75-100 mg/дневно, долгорочно, независно од стратегијата на третманот.	I	A
P2Y₁₂ инхибитори треба да се додадат на аспирирот колку што е можно побргу и да се продолжат до 12 месеци, освен ако нема контраиндикации, како што е изразен ризик од крвање.	I	A
PP1 (инхибитори на протонска пумпа) , по можност не онепразол во комбинација со DAPT, се препорачува кај пациенти со историја за ГИТ крвање или пептичен улцер или со бројни други ризик фактори за крвање (инфекција со <i>Helicobacter pylori</i> , возраст ≥65 години, конкомитантна употреба на антикоагуланси или стероиди).	I	A
Пролонгирано или трајно прекинување на P2Y ₁₂ инхибиторите во првите 12 месеци по збиднувањето не се препорачува, освен во случај на клиничка индикација.	I	C
Тикагрелор (180-mg оптоварувачка доза, проследена со 90mg два пати дневно) се препорачува за сите пациенти со умерен до висок исхемичен ризик, независно од иницијалната стратегија за третман, вклучително и на оние кои биле пре-третираны со клопидогрел (кој треба да биде прекинат при воведувањето на тикагрелор).	I	B
Прасугрел (60 mg оптоварувачка доза, проследена со 10 mg дневна доза на одржување) се препорачува кај т.н. P2Y ₁₂ -inhibitor-naïve patients (особено дијабетичари), кај оние со позната коронарна анатомија, оние кои продолжуваат со ПКИ процедура, освен ако имаат висок ризик од животозагрозувачко крвање или други контраиндикации.	I	B
Клопидогрел (300 mg оптоварувачка доза, проследена со 75mg дневна доза) се препорачува за пациенти кои не можат да примаат тикагрелор или прасугрел.	I	A
600-mg оптоварувачка доза на клопидогрел (или дополнителни 300 mg пред ПКИ, кои следат по 300 mg иницијална доза), се препорачува кај пациенти, планирани за инвазивна стратегија, во ситуациите кога тикагрелор или прасугрел не се опција.	I	B
Треба да се размисли за повисока доза на одржување (150 mg дневно) во првите 7 дена по ПКИ кај пациентите без зголемен ризик за крвање.	IIa	B
Зголемување на дозата на одржување на клопидогрел врз основа на тестирање на тромбоцитната функција не се советува како рутинско испитување, но би можела да се прави во селектирани случаи.	IIb	B
Генотипизацијата и/или тестирање на тромбоцитната функција би можело да се прави кај селектирани пациенти кои се на терапија со клопидогрел.	IIb	B
Кај пациенти пре-третираны со P2G ₁₂ инхибитори кои треба да се подложат на неитни мајорни операции (вклучително и АКБП), умно е да се одложи операцијата најмалку 5 дена при примена на клопидогрел или тикагрелор, односно 7 дена при примена на прасугрел , доколку тоа го дозволува клиничката состојба, а пациентот нема висок исхемичен ризик.	IIa	C
Тикагрелор или клопидогрел треба повторно да се воведат по АКБП хирургија , во моментот кога ќе се смета за безбедно.	IIa	B
Комбинација на аспирин со НСАИД (селективни COX-2 инхибитори и неселективни NSAID) не се препорачува.	III	C

2.3. Гликопротеин Пб/Ша рецептор инхибитори

- Интравенските GP Пб/Ша рецептор антагонисти (abciximab, eptifibatide, tirofiban), припаѓаат на различни класи: abciximab е фрагмент на моноклонално антитело, eptifibatide е цикличен пептид, додека tirofiban е пептидомиметична молекула.
- Нивната примена е асоцирана со зголемен ризик за крвање.
- Разумно е терапијата со GP Пб/Ша рецептор антагонисти да се започне кај пациенти, третирани со ПКИ, базирано врз ангиографските резултати (присуство на тромби, распространета КАБ), покачен тропонин, претходна примена на GP Пб/Ша рецептор антагонисти, возраст и сл.
- Таканаречената “upstream” примена на GP Пб/Ша рецептор антагонисти, нивно отпочнување пред ПКИ може да биде опција во случаи на активна исхемија кај високоризични пациенти или кога не може да се примени DAPT.
- Тромбоцитопенијата е познат несакан ефект од нивната примена.
- Примена на тројна антиагрегантна терапија: DAPT + GP Пб/Ша рецептор антагонисти е разумна кај пациенти со НСТЕМИ АКС кои се третираат со рана ПКИ, имаат висок ризик од перипроцедурален МИ, а низок ризик од крвање.
- Пациентите кои се подложуваат на АКБП, а се на терапија со GP Пб/Ша рецептор антагонисти, бараат посебно внимание и обезбедување адекватна хемостаза, а прекинувањето на терапијата се прави при примена на eptifibatide и tirofiban 2 часа пред интервенцијата, а за abciximab 4 часа пред интервенцијата. Но, обновување на тромбоцитната функција при негова примена настанува дури до 48 часа по неговото прекинување.
- Во случај на експесивно крвање свежи тромбоцитни трансфузии, свежа смрзната плазма, која обезбедува надомест на фибриноген, криопреципитат, треба да бидат применети.

Табела 9. Препораки за примена на гликопротеин Пб/Ша рецептор инхибитори кај пациенти со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа препорака	Ннд
Изборот на комбинација на оралните антитромбоцитни агенси, GP Пб/Ша рецептор антагонисти и антикоагуланси треба да се направи во зависност од ризикот од исхемични збиднувања и крвање.	I	C
Кај пациентите кои се DAPT третман, додавањето на GP Пб/Ша рецептор инхибитори при високо ризична ПКИ (покачен тропонин, видлив тромб), е препорачано доколку пациентот има низок ризик од крвање.	I	B
Разумно е да се размисли за додавање на eptifibatide или на tirofiban, кон аспирирот пред ПКИ кај високо ризични пациенти кои не биле пре третирани со P2Y ₁₂ инхибитори.	IIa	C
Би можело да се примени eptifibatide или tirofiban кај високо ризични пациенти пред ПКИ како додаток на DAPT, во присуство на исхемија и низок ризик од крвање.	IIb	C
GP Пб/Ша рецептор антагонисти не се препорачуваат за рутинска примена пред ангиографијата при рана инвазивна стратегија.	III	A
GP Пб/Ша рецептор антагонисти не се препорачуваат кај пациенти со DAPT кои се третираат конзервативно.	III	A

3. Антикоагулантна терапија

- Антикоагулансите се применуваат во третманот на НСТЕМИ АКС, со цел да се постигне инхибиција на генерацијата и активацијата на тромбин.
- Комбинацијата на антикоагулантната со антиагрегантна терапија е поефикасна отколку секој од третманите поединечно.
- Според механизмот на дејство разликуваме:

1. Индиректни инхибитори на коагулацијата (потребен им е антиромбин за нивното полно дејство).

1.1. Индиректни тромбин инхибитори

Нефракциониран хепарин (UFH).

Ниско молекуларни хепарини (LMWHs).

1.2 Индиректни фактор Ха инхибитори

LMWHs.

Fondaparinux.

2. Директни инхибитори на коагулацијата

2.1. Директни тромбин инхибитори

Bivalirudin.

Dabigatran.

1.2 Директни фактор Ха инхибитори

Apixaban.

Rivaroxaban.

Otamixaban.

Fondaparinux

- Единствен селективен Ха индиректен реверзибилен инхибитор.
- Кај НСТЕМИ АКС 2,5 mg фиксна дневна доза се препорачува.
- Додавање на оптимална доза на UFH се препорачува кај пациентите кои се селектираат за ПКИ.

Ниско молекуларни хепарини (LMWHs)

- Се одликуваат со балансирана анти Ха и анти IIa активност.
- Се одликуваат со различни фармакокинетски и антикоагулантни особини, поради што не се препорачува замена, односно преминување од еден на друг препарат.
- Кај пациентите со НСТЕМИ АКС се применуваат во дози кои се адаптираат на телесната тежина, вообичаено со супкутана апликација два пати дневно, но можна е и иницијална и.в. доза кај високо ризични пациенти.

Еноксапарин

- Кај НСТЕМИ АКС пациенти, при преземањето на инвазивна стратегија, не е потребна дополнителна доза на еноксапарин, доколку претходната редовна доза била дадена пред <8 часа, а во спротивно, дополнителна болус доза се дава по 0,3 mg/kg i.v.
- Не се препорачува преминување на друг антикоагуланс за преме на ПКИ.

Нефракциониран хепарин (UFH)

- Префериран начин на администрација е интравенски, бидејќи даден супкутано има ниска апсорпција.
- Мониторирањето се врши преку aPTT оптимални ниво е 50-70 сек.
- Дозирањето е на кг/ТТ болус доза 60-70IE/кг максимално до 5000 IE, следена со и.в. инфузија од 12-15 IE/кг/час, до максимално 1000 IE/час.
- Во услови на ПКИ, UFH се дозира или воден од АСТ (активацираното време на коагулација) во распон од 250-350 сек, или адаптирано на ТТ 70-100 IE/кг, односно 50-60 IE/кг при истовремена примена на GP IIb/IIIa инхибитори.

Бивалирудин

- Бивалирудин се врзува директно за тромбинот (фактор IIa) и ја инхибира тромбин индуцираната конверзија на фибриноген во фибрин.
- aPTT и АСТ се тестови, со кои ефикасно може да се мониторира антикоагулантната активност на бивалирудинот.

Табела 10. Препораки за примена на антикоагулантна терапија кај пациенти со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа препорака	Ннд
Антикоагулантната терапија е препорачана кај сите пациенти, придодадена на антиагрегантната терапија.	I	A
Изборот на антикоагуланс зависи од исхемичниот и од ризикот од крвање, соодветно на ефикасно/безбедносниот профил на агенсот.	I	C
Fondaparinux (2.5 mg супкутано/дневно) се препорачува како лек со најголем ефикасно/безбедносен профил.	I	A
Доколку иницијалниот антикоагуланс е fondaparinux, поединечна болус доза на нефракциониран хепарин (UFH) 85 IU/kg адаптирано на активираното време на коагулација (ACT) или 60 IU/kg во случај на истовремена примена на GP IIb/IIIa рецептор инхибитори, треба да се додаде во моментот на ПКИ.	I	B
Епохарин (1 mg/kg два пати дневно) се препорачува при достапност на fondaparinux.	I	B
Доколку не се достапни епохарин или fondaparinux, UFH со целно aPTT од 50-70 сек. или друг нискомолекуларен хепарин (LMWH) во соодветна доза се препорачува.	I	C
Bivalirudin плус GP IIb/IIIa рецептор инхибитори се препорачуваат како алтернатива на UFH плус GP IIb/IIIa рецептор инхибитори кај пациенти со планирана ургентна или рана инвазивна стратегија, особено кај пациенти со висок ризик од крвање.	I	B
Кај конзервативната стратегија на третман, антикоагулантната терапија треба да продолжи до испишување од болница.	I	A
Би можело да се размисли за прекинување на антикоагулантната терапија по рана инвазивна стратегија, освен доколку не е поинаку индицирано.	IIa	C
Менување на хепарини (UFH и LMWH) не се препорачува.	III	B

Комбинација на антиагрегантна/антикоагулантна терапија

- Антикоагулантна и DAPT (аспирин + P2Y₁₂ inhibitors) претставува третман од прв ред во иницијалната фаза на третман на НСТЕМИ АКС.
- Времетраењето на антикоагулацијата е ограничено на акутната фаза, додека DAPT се препорачува 12 месеци, независно од имплантацијата на стент.
- Одреден број од овие пациенти имаат потреба од подолготрајна орална антикоагулантна терапија (ОАК), поради состојби, како што се: ризик од тромбоемболизам, преткоморно треперење, механички срцеви валвули или венски тромбоемболизам (ВТЕ).
- DAPT + ОАК го зголемува ризикот од мајорни крвавења за 3-4 пати.
- Кај пациентите со потреба од DAPT + ОАК при планирање и изведување на ПКИ, DES стентовите треба стриктно да се ограничат на специфични клинички и анатомски ситуации (долги лезии, мали КА, дијабет), во сите други случаи треба да се претпочитаат BMS.
- Радијалниот пристап треба да се претпочита во однос на феморалниот.
- Во акутни ситуации, ОАК се прекинува и се преминува на антикоагулантна + DAPT, во услови кога INR <2.
- Средно/долгорочна примена на ОАК + DAPT бара внимателно мониторирање на INR, со целна вредност 2,0-2,5.
- Тројната терапија треба да се ограничи во времетраењето, во зависност од клиничките услови, имплантацијата на BMS или DES, исхемичниот и ризикот од крвање.
- PPI инхибитори за гастрична протекција треба да се имплементираат, бидејќи околу 50% од вкупниот број крвавења се гастроинтестинални.

4. Коронарна (миокардна) реваскуларизација

- Реваскуларизацијата кај пациентите со НСТЕМИ АКС води до ослободување од симптомите, скратување на хоспиталниот престој и до подобрување на прогнозата.

- Индикациите и времето за миокардна реваскуларизација, како и начинот на реваскуларизација (ПКИ или АКБП) зависат од бројни фактори, вклучувајќи ги: состојбата на пациентот, присуството на ризични карактеристики, коморбидитетите, екстензивноста и тежината на лезиите.
- Проценката на ризик треба да се направи што порано, со цел да се идентификуваат високо ризичните пациенти кои се кандидати за рана инвазивна стратегија, наспроти ниско ризичните пациенти кои ќе имаат подобар исход со рана конзервативна стратегија.
- Анализата на ризичниот профил на пациентот може да се направи со проценка на општоприфатените критериуми за висок ризик или со применување на предефинирани ризични скорови, како што е GRACE ризичниот скор.

4.1. Инвазивен, наспроти конзервативен пристап

- Видот на пристап зависи од ризичниот профил на пациентот.
- Пациентите со висок ризик имаат значителна корист од раната инвазивна стратегија, додека ниско ризичните пациенти (жени со негативен тропонин и низок ризик) имаат подобар тек и исход при конзервативен третман.
- Селекцијата на инвазивен пристап, наспроти конзервативен, е индивидуално базирана според карактеристиките/ризичниот профил на пациентот.

4.2. Оптимално време на ангиографијата и интервенцијата

- Критериуми за висок ризик со индикација за инвазивен третман се:
 - Примарни: значаен пораст на тропонин, динамични ST-T промени (симптоматски или асимптоматски).
 - Секундарни: дијабет, бубрежна слабост (ГФР <60 ml/min/1,73m²), редуцирана ЛК систолна функција (ЕФ <40%), рана постинфарктна ангина, скорешна ПКИ или АКБП, умерен до висок GRACE ризичен скор.
- Времето на ангиографија и реваскуларизација кај НСТЕМИ АКС пациентите се базира на ризичниот профил на пациентот.
 - Пациентите со многу висок ризик (претходно дефиниран) треба да се подложат на ургентна инвазивна стратегија (<2 часа од приемот).
 - Пациентите со висок ризик и GRACE скор <140 и најмалку еден мајорен високо ризичен критериум се подложуваат на рана (<24 часа) инвазивна стратегија.
 - Ниско ризичните пациенти (GRACE <140) и најмалку еден ризичен критериум се подложуваат на инвазивна стратегија во рамките на 72 часа од приемот.

4.3. ПКИ, наспроти АКБП

- Кај пациентите, стабилизирани по епизода на АКС, одлуката за начинот на реваскуларизација е идентична како кај пациентите со ХКАБ.
- Реваскуларизационата стратегија се одредува врз основа на клиничкиот статус на пациентот и ангиографските карактеристики на болеста: тежината, дистрибуцијата и морфолошките карактеристики на коронарните лезии.
- Вообичаено, прв избор е третман на culprit лезијата.
- Стратегијата на повеќесадовно стентирање кај НСТЕМИ АКС не е базирана врз докази од рандомизирани клинички студии.
- Се охрабруваат тимовите во секоја ПКИ оспособена институција да развијат сопствени протоколи, базирани врз SINTAX скорот и да дефинираат специфични анатомски критериуми и клинички подгрупи пациенти кои ќе бидат ПКИ или АКБП третирани.

4.4. АКБП

- Кај пациентите со НСТЕМИ АКС најголемиот бенефит од третманот, најголема корист од операцијата се добива кога пациентот може да се оперира неколку дена по стабилизирањето на состојбата, најдобро доколку

може да чека 48-72 часа пациент кај кого била направена ПКИ за culprit лезијата, а со АКБП се третираат другите лезии.

- Во услови на перзистентна или повторувачка исхемија коморни аритмии, хемодинамска нестабилност, АКБП треба да се изведе веднаш.
- Кај пациенти со инволвираност на главното стебло или тросадовна болест со вклучување на проксимална лева предна десцендентна артерија (ЛАД), операцијата треба да се изведе во текот на истиот хоспитален престој.
- Претретман со DAPT или тројна терапија се смета за релативна контраиндикација за рана операција.
- Во случаи на ургентна хирургија, без да се има време на чистење на тиенопиридините, препорачливи хируршки опции се: минимално инвазивна хирургија, техники на спречување на крвозагуба, трансфузии на тромбоцити.

4.5. ПКИ

- Изборот на вид на стент кај НСТЕМИ АКС пациентите е индивидуален, во зависност од индивидуалната проценка на корисноста, наспроти ризикот од имплантирање на DES.
- Кај пациентите со придружна индикација за подолготрајна ОАК, имплантирање на BMS, балон дилатација (ПТКА) или АКБП се изборни постапки, бидејќи овозможуваат минимално времетраење на тројната терапија од еден месец.

Табела 11. Сумирани препораки за примена на инвазивна евалуација и реваскуларизација кај пациентите со НСТЕМИ АКС

Препорака	Класа на препорака	Ннд
Инвазивна стратегија (во рамките на 72 часа од иницијалната презентација) е индицирана кај пациентите со: <ul style="list-style-type: none"> • Најмалку еден високо ризичен критериум. • Повратни симптоми. 	I	A
Ургентна коронарна ангиографија (<2 часа) се препорачува кај пациенти со многу висок исхемичен ризик: <ul style="list-style-type: none"> • Рефракторна ангина. • Асоцирана срцева слабост. • Животозагрозувачка коморна аритмија. • Хемодинамска нестабилност. 	I	C
Рана инвазивна стратегија (<24 часа) се препорачува кај пациентите со GRACE скор >140, или со најмалку еден примарен високо ризичен критериум.	I	A
Неинвазивно документирање на индуцибилна исхемија се препорачува за пациентите со низок ризик, кои остануваат асимптоматски, пред да се донесе одлука за инвазивна проценка.	I	A
Реваскуларизационата стратегија (ПКИ на culprit лезијата /повеќесадовна ПКИ/АКБП), треба да се базира врз: клиничката состојба, тежината на болеста, ангиографските карактеристики (SINTAX скор)* и локалните протоколи на работа.	I	C
Одлуката за DES имплантација кај НСТЕМИ АКС зависи од базалните карактеристики, коронарната анатомија и ризикот од крвавење и се базира врз индивидуалниот пациент.	I	A
Не се препорачува ПКИ за несигнификантни лезии.	III	C
Рутинска инвазивна евалуација кај ниско ризични пациенти не се препорачува.	III	A

***SINTAX** (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery Score) скор претставува скор кој се базира врз опис на лезиите на КА, односно се пресметува индивидуален скор за секоја лезија а потоа се сумираат индивидуалните скорови.

СПЕЦИФИЧНИ ПОПУЛАЦИИ И ПОДГРУПИ

1. Постари

Арбитранно овој термин се користи за пациентите на возраст >65 години, но во европските регистри, вообичаено, во оваа категорија се опфаќаат пациенти на возраст >75 години.

- **Препораки за третман на НСТЕМИ АКС кај оваа популација:**
 - Поради почестата атипична презентација, пациентите од оваа категорија се евалуираат за НСТЕМИ АКС при пониско ниво на сомнеж (класа I, ннд-С).
 - Одлуката за третман се донесува во контекст на очекуваното преживување, присутните коморбидитети, квалитетот на живот и преференците на пациентот (класа I, ннд-С).
 - Изборот на вид и доза на антиромботична терапија е според индивидуалниот пациент, со цел да се превенира појава на несакани ефекти (класа I, ннд-С).
 - Рана инвазивна стратегија, со можност за реваскуларизација, се прави врз основа на внимателно проценување на користа/ризикот од интервенцијата (класа IIa, ннд-В).

2. Жени

- Пациентите од двата пола треба да бидат евалуирани и третирани на идентичен начин (класа I, ннд-В).

3. Пациенти со дијабет

20-30% од пациентите со НСТЕМИ АКС имаат дијабет и уште толку имаат нарушена гликозна толеранција.

Дијабетот е независен предиктор на ризикот, вклучително морталитетот кај овие пациенти.

- **Препораки за третман на НСТЕМИ АКС кај оваа популација:**
 - Кај сите пациенти со НСТЕМИ АКС треба да се прави скрининг за дијабет. Гликемијата треба често да се мониторира кај пациентите со потврден дијабет или со зголемени вредности на гликемијата при прием (класа I, ннд-С).
 - Третманот на хипергликемија треба да биде така скроен, што ќе се избегнува ексцесивна хипергликемија (10-11 mmol/L), но и хипогликемија (<5 mmol/L) (класа I, ннд-В).
 - Антиромботичниот третман кај овие пациенти не се разликува од оној кај пациентите без дијабет (класа I, ннд-С).
 - Потребно е тесно мониторирање на бубрежната функција по изложувањето (примената на контраст) (класа I, ннд-С).
 - Рана инвазивна стратегија се препорачува кај овие пациенти (класа I, ннд-А).
 - DES стентовите се препорачуваат, со цел намалување на честотата на повторувана реваскуларизација (класа I, ннд-А).
 - АКБП хирургијата се претпочита во однос на ПКИ кај пациентите со дијабет и болест на главното стебло и/или напредната повеќесадовна болест (класа I, ннд-В).

4. Пациенти со хронична бубрежна слабост

Бубрежна дисфункција е присутна кај 30-40% од пациентите со НСТЕМИ АКС.

При инвазивна стратегија кај овие пациенти постои ризик од контраст индуцирана нефропатија.

- **Препораки за третман на НСТЕМИ АКС кај оваа популација:**
 - Кај сите пациенти со НСТЕМИ АКС треба да се направи проценка на бубрежната функција преку пресметување на клиренс на креатинин или проценета ГФР (гломеруларна филтрациона рата), особено кај постарите пациенти, жените, пациентите со мала телесна тежина, бидејќи дури и во присуство на блиски до нормалните вредности на креатинин, може да се асоцирани со намален клиренс на креатинин (класа I, ннд-С).

- Пациентите со НСТЕМИ АКС и хронична бубрежна слабост треба да имаат идентичен антиромботичен третман од прв ред, како и оние без бубрежна слабост, но со дозно адаптирање (класа I, ннд-В).
- Зависно од степенот на дисфункција, потребно е дозно адаптирање или замена на fondaparinux, епохарарин, bivalirudin, со UFH, како и дозно адаптирање на GP IIb/IIIa инхибиторите (класа I, ннд-В).
- Дозирање на UFH според aPTT се препорачува при креатинин клиренс <30 мл/мин., односно GFR <30 ml/min/1,73m² (класа I, ннд-С).
- При планирана инвазивна стратегија се препорачува хидрирање и примена на ниско или изо-осмоларен контраст во мало количество 4 ml/kg (класа I, ннд-В).
- Кај пациентите со хронична бубрежна слабост, погодни за реваскуларизација ПКИ или АКБП, се препорачува по внимателна проценка на односот ризик/корист во светло на тежината на бубрежната дисфункција (класа I, ннд-В).

Табела 12. Препораки за примена на антиромботична терапија кај пациенти со хронична бубрежна слабост

Медикамент	Препорака
Clopidogrel	Нема информации за пациенти со бубрежна слабост
Prasugrel	Не е потребно дозно адаптирање, дури ни кај пациентите во терминален стадиум на бубрежна слабост
Ticagrelor	Не се бара дозно редуцирање, нема информации за пациенти на хронична хемодијализа
Enoxaparin	При креатинин клиренс <30 ml/min, се советува дозно адаптирање 1mg/kg/дневно со мониторирање на анти Ха активноста
Fondaparinux	Контраиндициран кај пациенти со тешка бубрежна слабост креатинин клиренс <20 ml/min, лек од избор при умерена бубрежна слабост (креатинин клиренс 30-60 ml/min)
Bivalirudin	Не се препорачува редуција на болус дозата. Дозата на и.в. инфузијата при GFR 30-59ml/min е 1,75 mg/kg/час, при GFR <30 ml/min дозата е 1 mg/kg/час, додека кај пациенти на хронична хемодијализа 0,25 mg/kg/час
Abciximab	Нема посебни препораки за дозно адаптирање, но се советува внимателна проценка на ризикот од крвавење при негова евентуална примена
Eptifibatide	Контраиндициран кај пациенти со тешка бубрежна слабост креатинин клиренс < 30 ml/min, кај пациенти со умерена бубрежна слабост (креатинин клиренс 30-50 ml/min) не се модифицира болус дозата, но дозата на и.в. инфузија се ограничува на 1 µ/kg/min
Tirofiban	Се препорачува 50% редуција на дозата, како на болус, така и на и.в. инфузија при креатинин клиренс <30 ml/min.

5. Пациенти со левокоморна систолна дисфункција и срцева слабост

Срцевата слабост е една од најчестите и смртни компликации кај пациентите со НСТЕМИ АКС.

- **Препораки за третман на НСТЕМИ АКС кај оваа популација:**
 - Бета адренергичните блокатори и АКЕ инхибиторите/АТР блокаторите соодветно титирани се индицирани кај сите пациенти со НСТЕМИ АКС и ЛК систолна дисфункција, независно од присуството на симптоми на срцева слабост (класа I, ннд-А).

- Алдостерон рецептор антагонисти се индицирани кај сите пациенти со НСТЕМИ АКС, ЛК систолна дисфункција и срцева слабост (СС) (класа I, ннд-А).
- Инвазивна стратегија на третман се препорачува кај сите пациенти со НСТЕМИ АКС и ЛК дисфункција или СС, доколку се погодни (класа I, ннд-А).
- Пациенти со НСТЕМИ АКС и тешка ЛК дисфункција по првиот месец, треба да се евалуираат, со цел проценка на индикација за имплантација на имплантабилен кардиовертер/дефибрилатор (ICD/CRT), како додаток на оптималната медикаментозна терапија (класа IIa, ннд-В).

6. Пациенти со екстремна телесна тежина

- Пациентите со мала телесна тежина (<18,5 ИТМ) имаат зголемен ризик од смрт, миокарден инфаркт и особено од крвање, кое најчесто е резултат на отсуство на дозно адаптирање. Кај нив секогаш се советува проценка на клиренсот на креатинин, бидејќи нормалните вредности на креатинин често ја прикриваат бубрежната слабост.
- Пациентите со морбидна гојност, иако имаат зголемен ризик од КВБ, гојните пациенти со НСТЕМИ АКС имаат подобар хоспитален и едногодишен тек и прогноза, појава наречена “obesity paradox”, која се објаснува со фактот дека ова се вообичаено помлади пациенти кои добиваат оптимален третман при НСТЕМИ АКС.

7. Пациенти со неопструктивна КАБ

Околу 15% од пациентите со НСТЕМИ АКС имаат нормални коронарни артерии или неопструктивни лезии. Можните механизми кои ја објаснуваат оваа појава се:

- Вазоспастична ангина (Prinzmetal).
- Интрамурална плака, комплицирана со акутна тромбоза и последователна реканализација.
- Коронарни емболуси.
- Синдром X.
- Тако-Тсубо кардиомиопатија (синдром на апикално балонирање).

8. Пациенти со анемија

- Анемијата е асоцирана со полоша прогноза на пациентите со НСТЕМИ АКС, со зголемен ризик за смртност или срцева слабост.
- Анемијата е асоцирана со присуство на повеќе коморбидитети: дијабет, напредната возраст, малигнитети, бубрежна слабост.
- Нискиот хемоглобин е независен предиктор на крвавечки компликации.
- Третманот на пациентите со НСТЕМИ АКС и анемија е емпириски.
- Особено внимание треба да се обрне на DAPT третманот и видот на имплантиран стент при инвазивен третман (се советува крајно ограничување на примената на DES стентови).
- Трансфузија на еритроцитна маса се ограничува само на ситуации кога вредноста на хематокритот е <25%, односно на хемоглобинот <70g/L, бидејќи е докажано дека таа ја зголемува смртноста кај овие пациенти.

• Препораки за третман на пациентите со НСТЕМИ АКС и анемија:

- Нискиот базален хемоглобин е независен предиктор на ризикот од исхемија и крвање, поради што мерење на хемоглобинот се препорачува за проценка на ризикот (Класа I, ннд-В).
- Крвни трансфузии се препорачуваат само во случаи на хемодинамска компромитација и вредности на хематокритот <25%, односно на хемоглобинот < 70 g/L (Класа I, ннд-В).

9. Пациенти со крвавечки компликации

- Крвањеето е најчеста неисхемична компликација кај пациентите со НСТЕМИ АКС (како и кај СТЕМИ И АКБП).
- Крвањеето значајно го зголемува ризикот од смрт, миокарден инфаркт и мозочен удар кај овие пациенти.

- И покрај сè поагресивната примена на антиромбоцитни и антикоагулантни лекови, се забележува намалување на инциденцата на крвавечките компликации кај овие пациенти.
- Независни предиктори на мајорно крвање се: напредната возраст, женски пол, историја за крвање, низок базален хемоглобин, дијабет, бубрежна слабост.
- Применетиот третман, исто така, има улога: поголемиот број антиромботични медикаменти, антикоагуланси, комбинација на DAPT со ОАК, особено GP IIb/IIIa инхибитори, како и ексцесивното дозирање, феморалниот, споредено со радијален пристап, ексцесивно дозирање.
- Не е познат механизмот со кој крвањеа го зголемуваат исхемичниот ризик.
- Околу 50% од крвањеа се гастроинтестинални крвањеа.

- **Препораки за третман на пациентите со НСТЕМИ АКС и со крвавечки компликации:**

- Проценка на индивидуалниот ризик се препорачува врз основа на основните карактеристики (со употреба на ризик скорови), видот и времетраењето на фармакотерапијата (Класа I, ннд-С).
- Кај пациентите со висок ризик од крвање се препорачува примена на медикаменти или комбинација на медикаменти и нефармаколошка процедура (на пр. васкуларен пристап) кои се врзани со намален ризик од крвање (Класа I, ннд-В).
- Прекин и/или неутрализација на антикоагулантната и антиромбоцитна терапија е индициран во случај на големи крвањеа, освен ако тоа може да биде соодветно контролирано со специфични хемостатски мерки (Класа I, ннд-С).
- Истовремено давање на PPI (инхибитори на протонска пумпа) и антиромботични агенси се препорачува кај пациенти со зголемен ризик од гастроинтестинални крвањеа (Класа I, ннд-В).
- Мали крвањеа, по можност, треба да се третираат без прекинување на антиромботичниот третман (Класа I, ннд-С).
- Прекинување на антиромбоцитните медикаменти, нивна неутрализација со давање тромбоцитни трансфузии се препорачува, во зависност од видот на применетиот лек и од тежината на крвањеето (Класа I, ннд-С).
- Крвните трансфузии имаат неповолен тек на исходот, поради што се препорачуваат само по индивидуална проценка, во ситуации кога пациентот е хемодинамски нестабилен, хематокрит е > 25% или нивото на хемоглобинот > 70g/L (Класа I, ннд-В).
- Еритропоетин не се препорачува за третман на анемија поради крвање (Класа III, ннд-А).

10. Пациенти со тромбоцитопенија како компликација

- Тромбоцитопенија може да се јави кај пациентите со НСТЕМИ АКС.
- Како тромбоцитопенија се дефинира состојба кога бројот на тромбоцитите се намалува <100 000/ml, или за 50% од базалната вредност. За тешка тромбоцитопенија се смета состојба кога нивниот број е <20 000/ml.
- Во услови на АКС, постојат два главни, со медикамент предизвикани типови на тромбоцитопенија:
 - НIT (хепарин индуцирана тромбоцитопенија).
 - GP IIb/IIIa тромбоцитопенија.
- **Препораки за третман на пациентите со НСТЕМИ АКС и тромбоцитопенија:**
 - Се препорачува веднаш прекинување на терапија со GP IIb/IIIa инхибитори или UFH или LMWH при појава на значајна тромбоцитопенија $Tr < 100\ 000/ml$ или >50% редуција од иницијалната вредност (Класа I, ннд-С).

- Тромбоцитна трансфузија со или без надомест на фибриноген со свежа смрзната плазма или криопреципитат се препорачува при крвавење и вредност на Тр <10 000/ml, доколку е индуцирана од GP IIb/IIIa инхибитори (Класа I, ннд-С).
- Прекинување на UFH или LMWH се препорачува во случаи на ХИТ и замена со директни тхромбин инхибитори (Класа I, ннд-С).
- За да се превенира појава на ХИТ, се препорачува краткотрајна примена на UFH или LMWH или примена на антикоагуланси со низок ризик од ХИТ: fondaparinux, bivalirudin (Класа I, ннд-С).

ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО НСТЕМИ АКС

- Долгорочниот третман, т.е. секундарната превенција кај пациентите, третирани поради НСТЕМИ АКС е од огромно значење, поради полошата долгорочна прогноза која ја имаат овие пациенти, споредено со СТЕМИ пациентите.
- 20% од овие пациенти имаат најмалку една рехоспитализација во текот на првата година.
- Смртноста кај овие пациенти во првата година е околу 18% за мажите и 23% кај жените на возраст >40 години.
- **Мерките на долгорочен третман подразбираат примена на:**
 - **Промени во животниот стил.**
 - **Контрола на факторите на ризик.**
 - **Фармаколошки третман.**

ПРЕПОРАКИ ЗА МЕДИКАМЕНТОЗЕН (ФАРМАКОЛОШКИ) ТРЕТМАН ВО СЕКУНДАРНА ПРЕВЕНЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО НСТЕМИ АКС:

1. Бета адренергични блокатори се препорачуваат кај сите пациенти со ЛКЕФ \leq 40% (Класа I, ннд-А).
2. АКЕ инхибиторите се препорачуваат во првите 24 часа кај сите пациенти со ЛКЕФ \leq 40%, како и кај пациентите со срцева слабост, дијабет, артериска хипертензија, хронична бубрежна болест, освен во случај на контраиндикација (Класа I, ннд-А).
3. АКЕ инхибиторите се препорачуваат кај сите други пациенти, со цел на превенција на повторувани исхемични епизоди, претпочитајќи ги оние со потврдена ефикасност (Класа I, ннд-В).
4. АТР блокаторите се препорачуваат за пациентите со интолеранција кон АКЕ инхибитори, претпочитајќи ги оние со потврдена ефикасност (Класа I, ннд-В).
5. Алдостерон рецептор антагонистите со еплереноне се препорачуваат кај пациенти по МИ, кои се веќе на терапија со АКЕ инхибитори и бета блокатори а имаат ЛКЕФ \leq 35%, со дијабет или срцева слабост, без значајна ренална дисфункција (серумски креатинин <221 $\mu\text{mol/L}$ за мажи, односно <177 $\mu\text{mol/L}$ за жени и без хиперкалиемија (Класа I, ннд-А).
6. Терапија со статини се препорачува кај сите пациенти до целна вредност на ЛДЛ Хол <1,8 mmol/L, иницирана рано по приемот во болница (Класа I, ннд-В).
7. Аспирин 75-100 mg/дневно доживотно, освен во случај на контраиндикација (Класа I, ннд-А).
8. P2Y₁₂ инхибитор во текот на 12 месеци, освен во случај на контраиндикација (Класа I, ннд-А).

ПРЕПОРАКИ ЗА ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО НСТЕМИ АКС

Табела 13. Препораки за секундарна превенција и редукција на ризик кај пациенти со КАБ (преземено од *AHA/ACC Guideline for Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update*), но модифицирани целните вредности за одредени маркери за кои, според актуелните препораки на Европското здружение по кардиологија, постојат разлики.

Област на интервенцијата	Препорака
Пушење	
Цел: Целосно прекинување. Неизложување на индиректно пушење.	Класа I 1. Пациентот треба да се праша дали пуши при секоја посета на лекар (ннд - B). 2. Пушачите треба да се советуваат да прекинат со пушењето (ннд- A). 3. Оние кои сакаат да престанат, треба да се проценат при секоја посета (ннд- C). 4. Треба да им се помогне со советување и план за прекин на пушењето кој може да вклучи и фармакотерапија и/или вклучување во програм за прекин на пушењето (ннд- A). 5. Се препорачува следење (ннд- C). 6. При секоја посета на лекар сите пациенти треба да се советуваат да избегнуваат индиректна експозиција на пушење (ннд - B).
Контрола на крвниот притисок	
Цел: <140/90 mm Hg <130/90 mmHg кај пациенти со дијабет и хронична бубрежна слабост*	Класа I 1. Сите пациенти се советуваат за промена на животниот стил (ннд- B). 2. Пациентите со КП $\geq 140/90$ mmHg ($>130/90$ mmHg)*, се третираат со фармаколошки третман, иницијално со β -блокатори и/или АКЕ инхибитори/АТР блокатори, со додавање на други медикаменти до постигнување на целната вредност (ннд- A). 3. Медикаментозниот третман е оправдан кај КВБ пациенти со КП 130-139/85-89mmHg*.
Третман на липиди	
Цел на третманот со статини*: • кај пациенти со многу висок ризик <u>ЛДЛ Хол</u> < 1,8 mmol/L и/или $\geq 50\%$ редуција на иницијалната вредност, <u>нон ХДЛ</u> < 2,6mmol/L (Класа Па ннд-В) <u>апо Б</u> < 80 mg/dl (Класа Па ннд-В) • кај пациенти со висок ризик <u>ЛДЛ Хол</u> < 2,5 mmol/L <u>Нон ХДЛ</u> < 3,3 mmol/L (Класа Па ннд- В) <u>апо Б</u> < 100 mg/dl (Класа Па ннд-В) • кај пациенти со умерен ризик <u>ЛДЛ Хол</u> < 3 mmol/L • кај сите пациенти <u>Тг</u> < 1,7 mmol/L <u>ХДЛ Хол</u> **	Класа I 1. Одредување на липиден профил се препорачува за сите хоспитализирани пациенти и иницијација на хиполипемична терапија според препораките се започнува пред исписот од болница (ннд- B). 2. Промена на животниот стил се препорачува за сите пациенти (ннд- B). 3. Диететскиот третман се препорачува кај сите, а вклучува намален внес на заситени масти (<7% од вкупните калории), трансмасни киселини (<1% од вкупните калории) и холестерол (<200* mg/d <300 mg/d) (ннд - B). 4. Статини се препорачуваат во отсуство на контраиндикации или потврдени несакани ефекти (ннд - A). 5. Соодветна доза треба да биде користена со цел: редуција на ЛДЛ Хол < 1,8 mmol/L и постигнување на $\geq 50\%$, намалување на ЛДЛ Хол (ннд- C). 6. Кај пациентите со Тг $\geq 2,2$ mmol/L, третманот со статини има за цел намалување на нон ХДЛ Хол < 2,6 mmol/L (ннд - B). 7. Кај пациентите со вредности на Тг >5,6 mmol/L, треба да се започне терапија со фибрати како

Област на интервенцијата	Препорака
жени >1.1 mmol/L мажи >0,9 mmol/L	додаток на статинската терапија за превенција на акутен панкреатитис (ннд -C).
	Класа IIa
	1. Ако третманот со статини (вклучително и повисоки дози и понови статини) не доведе до постигнување на целна вредност на ЛДЛ Хол, разумно е да се додаде секвестрат на жолчна киселина или нијацин (ннд- B). 2. За пациенти, интолерантни кон статини, терапија за намалување на ЛДЛ Хол се секвестрати на жолчни киселини и/или нијацин (ннд - B).
	Класа IIb
	1. Може да се размисли за примена на ezetimibe кај пациенти, интолерантни или кои не постигнале целна вредност на ЛДЛ Хол со статини, секвестрати на жолчни киселини и/или нијацин (ннд -C). 2. Кај пациентите кои продолжуваат да имаат зголемени вредности на нон ХДЛ Хол и покрај адекватна терапија со статинин, би можело да се размисли за воведување на нијацин или фибрати (ннд - B) или рибино масло (ннд- C). 3. За сите пациенти би можело да се размисли за омега 3 масни киселини од риба или рибино масло (1 g/d) за КВБ ризик редуција (ннд - B).
Физичка активност	Класа I
Цел: најмалку 30 минути дневно, 5-7 дена во неделата	1. За сите пациенти: 30-60 минути умерена аеробна физичка активност (брзо одење), 5-7 дена неделно, надолнето со зголемување на дневните физички активности (брзо пешачење на работа, работа во градина, домашна работа), со цел подобрување на кардиореспираторниот капацитет и поместување на пациентот од категоријата на најмалку активни пациенти (ннд - B). 2. За сите пациенти, проценка на ризикот и прогнозата се добива преку податок од анамнезата за физичка активност и/или тест на оптоварување со напор (ннд- B). 3. Лекарот треба да го советува пациентот да пријави и да биде евалуиран за каква било појава на симптоми во текот на напор (ннд -C).
	Класа IIa
	1. Разумно е да се препорачаат вежби на отпор, најмалку 2 пати неделно (ннд- C).
Третман на телесната тежина	Класа I
Цели: • Индекс на телесна маса 18.5-24.9 кг/м ² • Абдоминален обем (колк): жени (<89 cm), (< 80 cm)* мажи (<102 cm), (< 94 cm)*	1. Треба да се мерат (ИТМ и абдоминален обем) при секоја посета кај лекар и пациентот да се охрабрува и да се советува за нејзиното одржување, подобрување преку хигиено-диететски режим (ннд- B). 2. Се препорачува намалување на ТТ при абдоминален обем >88 cm кај жени и >102 cm кај мажи, додека 3. При абдоминален обем 80-88 кај жени и 94-102 кај

Област на интервенцијата	Препорака
	мажи, се советува одржување, т.е. незголемување на ТТ (ннд- С). 4. Почетна цел е намалување за 5-10% од почетните вредности. Во случај на успех, се советува понатамошна редукција (ннд- С).
Третман на ДМ тип 2	Препораките се за превенција на кардиоваскуларни компликации.
	Класа I
Цел: HbA1c <7% (<6,5%) Гл на гладно <6 mmol/L Постпрандијална <7,5 mmol/L	1. Грижата треба да е заедничка со матичниот лекар и со ендокринологот (ннд-С). 2. Промена на животниот стил (ннд-В).
	Класа Ia
	1. Метформин е ефикасна фармакотерапија од прв ред, која може да се примени во отсуство на контраиндикации (ннд-А). 2. Разумно е да се индивидуализира интензитетот на контрола на гликемијата кај секој индивидуален пациент, во согласност со ризикот од хипогликемија (ннд-С).
	Класа Ib
	1. Би можело да се иницира фармакотерапија, со цел постигнување на целна вредност на HbA1c (Ннд А). 2. Постигнување целна вредност на HbA1c ≤7% би можело да биде цел (ннд-С). 3. Кај пациентите со анамнеза за хипогликемија, ограничено преживување, напреднати микро/макро васкуларни компликации или екстензивни коморбидитети, или оние кај кои и покрај интензивна терапија тешко се постигнува, може да се советува помалку стриктна целна вредност на HbA1c (ннд-С).
Антитромбоцитна/ антикоагулантна терапија	Класа I
	1. Аспирин 75-100*mg/дневно се препорачува кај сите пациенти со КАБ, освен при контраиндикација (ннд- А). 2. Клопидогрел 75 мг/дневно се препорачува како алтернатива во случаи на интолеранција/алергија кон аспирин (ннд-В). 3. P2Y₁₂ инхибитори , во комбинација со аспирин, се препорачуваат кај пациентите по АКС или ПКИ со имплантација на стент (ннд -А). 4. Кај пациенти, третирани со BMS или DES за АКС клопидогрел 75 мг/дневно, прасугрел 10 мг/дневно или тикагрелор 90 mg/два пати дневно се препорачува во текот на 12 месеци (ннд-А). 5. За пациентите, подложени на АКБП, аспирин треба повторно да се вклучи во терапијата во првите 6 часа по операцијата, за да се превенира оклузија на сафенските венски графтови. Дозниот режим е 100-325 mg/дневно во текот на една година (ннд-А). 6. Кога кај пациентите со артериосклероза постои

Област на интервенцијата	Препорака
	<p>индикација за антикоагулантна терапија: преткоморно треперење, протетична валвула, тромб во левата комора или венска тромбоемболиска болест, ОАК треба да се додаде на ниска доза на аспирин (75-81 mg/дневно) (ннд-А).</p> <p>7.ОАК кај овие пациенти треба да се дозира до постигнување на целниот INR, во зависност од индикацијата (ннд-В).</p> <p>8.Примена на ОАК заедно со аспирин и/или клопидогрел е асоцирана со зголемен ризик од крвање и бара тесно мониторирање (ннд-А).</p>
	Класа IIa
	<p>9. Доколку ризикот од крвање ја надминува корисноста од P2Y₁₂ инхибиторите, дадени по имплантација на стент, разумно е нивно порано прекинување (<12 месеци) (ннд-С) (<i>ризикот од исхемични збиднувања е поголем при имплантација на DES стентови</i>).</p> <p>2. По ПКИ, разумна е примена на 81 mg аспирин дневно наместо поголема доза (ннд-В).</p> <p>3. Кај пациенти кои се подложуваат на АКБП, клопидогрел 75 mg/дневно претставува разумна алтернатива кај пациенти со интолеранција/алергија кон аспирин (ннд-С).</p>
Ренин-ангиотензин-алдостерон систем блокатори	
АКЕ инхибитори	Класа I
	1. АКЕ инхибитите би требало да се вклучат и продолжат на неодредено кај сите пациенти со ЛКЕФ ≤40% , како и кај оние со хипертензија, дијабет, хронична бубрежна болест, освен при контраиндикација (ннд-А).
	Класа IIa
	1. Разумна е примена на АКЕ инхибитори кај сите други пациенти (ннд-В).
АТР блокатори	Класа I
	1. АТР блокатори се препорачуваат за пациентите со срцева слабост, миокарден инфаркт со ЛКЕФ ≤40% , кои покажуваат интолеранција кон АКЕ инхибитори (ннд-А).
	Класа IIa
	1. Разумно е да се применуваат АТР блокатори кај сите пациенти со индикација за примање на АКЕ инхибитори, но се интолерантни кон нив (ннд-В).
	Класа IIb
	1. Конкомитантна примена на АКЕ инхибитори и АТР блокатори сè уште не е потврдена кај пациентите со систолна срцева слабост (ннд-А).
Алдостерон рецептор антагонисти	Класа I
	1. Примена на алдостерон блокатори кај пациентите

Област на интервенцијата	Препорака
	по МИ без значајна ренална дисфункција или хиперкалиемија, се препорачува кај сите пациенти кои веќе примаат терапевтски дози на АКЕ инхибитори и бета блокатори, а имаат ЛКЕФ $\leq 40\%$ и имаат дијабет или срцева слабост (ннд-А).
β-блокатори	Класа I
	1. Бета блокатори се препорачуваат кај сите пациенти со ЛК систолна дисфункција ЛКЕФ $\leq 40\%$, со или без срцева слабост или претходен миокарден инфаркт, освен во случај на контраиндикација (примената треба да се ограничи на царведилол, метопролол суццината, или бисопролол) (ннд-А). 2. Терапија со бета блокатор треба да почне и да продолжи во текот на три години кај сите пациенти со нормална ЛК функција кои прележале МИ или АКС (ннд-В).
	Класа IIa
	1. Разумно е да се продолжи терапијата и по три години кај пациентите со нормална ЛК функција кои прележале МИ или АКС (ннд -В). 2. Разумно е да се даде бета блокатор кај пациент со ЛКЕФ $\leq 40\%$, без срцева слабост или пред МИ (ннд-С).
	Класа IIb
	1. Бета блокаторите би можеле да се применат во хронична терапија на сите други пациенти со КАБ или друга васкуларна блест (ннд-С).
Вакцинација за инфлуенца	Класа I
	1. Годишна вакцинација против инфлуенце се препорачува кај пациентите со КАБ (ннд-В).
Депресија	Класа IIa
	1. Разумно е да се направи евалуација за депресија кај пациенти кои поминале скорешна АКБП или миокарден инфаркт, во соработка со матичниот лекар и специјалист за ментално здравје (ннд-В).
	Класа IIb
	1. Третманот на евентуална депресија нема ефект врз подобрување на КВБ, но може да е разумен за другата клиничка корист (ннд-С).
Срцева рехабилитација	Класа I
	1. Сите пациенти по АКС или АКБП или по ПКИ, треба да се подложат на амбулантски програм на кардиоваскуларна рехабилитација или пред испис од болницата или во текот на првата контрола (ннд-А). 2. Сите достапни пациенти со АКС, АКБП или ПКИ (ннд- А), хронична ангина (ннд- В), во текот на последната година, треба да се подложат на амбулантски кардиоваскуларен рехабилитационен програм. 3. Рехабилитација во домашни услови може да биде замена за рехабилитационен програм кој се изведува под супервизија, за пациентите со низок ризик (ннд-

Област на интервенцијата	Препорака
	A),
	Класа IIa
	1. Рехабилитационен програм со напор кај амбулантски пациенти може да биде корисен за клинички стабилни пациенти со срцева слабост (ннд- B).

*Ова се препорачани целни вредности според Препораките на Европското здружение по кардиологија.

**Во Препораките за третман на дислипидемии од 2011 година нема зададена целна вредност на третирање на ХДЛ Хол.

СТРАТЕГИЈА НА ТРЕТМАН НА ПАЦИЕНТИТЕ СО НСТЕМИ АКС

1. ИНИЦИЈАЛНА ЕВАЛУАЦИЈА

Има за цел поставување на работна дијагноза врз основа на: анамнезата, клиничкиот преглед и ЕКГ, а како критериуми за проценка ги користи:

- Квалитетот на градната болка.
- Проценка на веројатноста за КАБ.
- ЕКГ промените.
- Срцеви биомаркери.

Врз основа на овие параметри се поставува работна дијагноза на СТЕМИ/НСТЕМИ АКС.

Иницијалниот медикаментозен третман во оваа фаза е:

- *Оксигенотерапија* (4-8 l/min), при O₂ сатурација на артериската крв <90%.
- *Нитроглицерин*: сублингвално или интравенски (со особена внимателност поради евентуална хипотензија, не при КП <90mmHg).
- *Морфин* (3-5 mg, i.v. или s.c.) на секои 5-30 минути до губиток на симптомите, ако болката не се смири по нитроглицерин, или ако има акутна белодробна конгестија и/или ако постои изразена агитираност на пациентот.
- *Аспирин* 150-300 mg доза на оптоварување (да соцвака, но не примена на ентерични форми), прифатлива е и и.в. администрација, таму каде што е достапна.
- *P2Y₁₂ инхибитори* оптоваруачка доза на Clopidogrel 300 mg или Ticagrelor 180 mg (кога е достапен).
- *Антикоагулантната терапија* се додава на антитромбоцитната терапија
 - Fondaparinux 2,5 mg/kg/дневно s.c.
 - Епопарин од 1 mg/kg на 12 часа s.c.
 - Dalteparin од 120 IE/kg на 12 часа.
 - UFH: болус од 60-70 IE/kg (max 5000 IE) интравенски, по што следи инфузија од 12-15 IE/kg/час (max 1000 IE/час), титрирани до aPTT од 1.5-2.5 од контролата.
 - Bivalirudin е индициран само кај пациенти кај кои се планира инвазивна стратегија.
- Орален бета блокатор кај пациенти со тахикардија или хипертензија без знаци за срцева слабост.

2. ПОТВРДУВАЊЕ НА ДИЈАГНОЗАТА И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Потврдување на дијагнозата и проценка на ризикот, како и исклучување на ДДг, се прави врз основа на:

- Одговорот на антиангинозниот третман.
- Вредностите на срцевите биомаркери.
- Повторуваните или континуираното ST-сегмент мониторирање.

- Проценка на ризикот (GRACE скор).
- Ехокардиограмот, и по потреба
- Дополнителни испитувања (КТ, МР, нуклеарно кардиолошки итн., особено за потребите на ДДг) и
- Проценка на ризикот од крвавење (CRUSADE скор).

3. ПЛАНИРАЊЕ НА ИНВАЗИВНА/КОНЗЕРВАТИВНА СТРАТЕГИЈА

Врз основа на ризик стратификацијата и на индивидуалните преференци на пациентот, пациентот може да биде подложен на:

- **Инвазивна стратегија на третман (инвазивна дијагноза и третман во текот на првите 72 часа) (Табела 11)**
 - **Ургентна (<120 минути од презентацијата)** кај пациенти со многу висок ризик: рефракторна ангина, рекурентна ангина, хемодинамска нестабилност, симптоматска срцева слабост, малигни нарушувања во ритамот.
 - **Рана инвазивна (2-24 часа од презентацијата)** кај пациенти со висок ризик (GRACE скор >140).
 - **Инвазивна (24-72 часа)** пациенти без акутен ризик и без рекурентни симптоми.
- **Конзервативна стратегија на третман**
 - Без знаци за срцева слабост, без рекурентна ангина, нормален ЕКГ, нормални срцеви биомаркери, без индуцибилна исхемија.

4. РЕВАСКУЛАРИЗАЦИОНЕН МОДАЛИТЕТ

- Кај пациентите со едносадовна КАБ, метод од прв избор е ПКИ со стентирање.
- Кај пациентите со повеќесадовна болест, одлуката за ПКИ или АКБП мора да се направи поединечно, во согласност со институционалниот протокол и со карактеристиките на пациентот и болеста.
- Најчесто се применува секвенцијалниот пристап кој се состои од лекување на кулприт лезијата со ПКИ, проследено со дополнително третирање на останатите лезии со ПКИ или АКБП.

5. ИСПИС ОД БОЛНИЦА И ДОЛГОРОЧЕН ТРЕТМАН

- **Пациентите кои преживеале НСТЕМИ АКС ја напуштаат болницата со следнава терапија:**
 - **Аспирин** 75-100 mg/ден, во отсуство на контраиндикации доживотно.
 - **P2Y₁₂ инхибитори** 12 месеци, освен при ризик од крвавење.
 - **Бета-адренергични блокатори** при ЛК дисфункција, во отсуство на контраиндикации.
 - **АКЕ инхибитори/АТР блокатори** при ЛК дисфункција, размислете за нивна примена и кај пациенти без оваа индикација.
 - **Алдостерон антагонисти/еплерепоно** (кога е достапен) при ЛК дисфункција и ЛКЕФ $\leq 35\%$, присуство на дијабет или срцева слабост, но во отсуство на значајна бубрежна дисфункција.
 - **Статини** се титрираат до постигнување на целно ниво на ЛДЛ Хол <1,8 mmol/L.
 - Советување за редукција на ризик фактори и планирање на срцева рехабилитација и програм на секундарна превенција.

РЕФЕРЕНЦИ

1. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011 Dec; 32(23):2999-3054, <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/23.toc>

Достапни референции 320 во ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011 Dec; 32(23):2999-3054, <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/23.toc>, пристапено дек. 2012

2. AHA/ACCF Guideline Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Circulation*.2011; 124:2458-2473. <http://circ.ahajournals.org/content/124/22/2458>

Достапни рефернции 176 во AHA/ACCF Guideline Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update *Circulation*.2011; 124:2458-2473. <http://circ.ahajournals.org/content/124/22/2458>, пристапено дек. 2012.

3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011 July; 32(14):1769-1818, <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/14.toc>

Достапни рефернции 224 во ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011 July; 32(14):1769-1818,

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/14.toc>, пристапено дек. 2012.

Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.

Предвидено е следно ажурирање во 2015 година.