



Treća univerzalna definicija infarkta miokarda

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Berbarad R. Chaitman and Harvey D. White: Grupa za pisanje vodiča ispred zajedničke ESC/ACCF/AHA/WHF radne grupe za univerzalnu definiciju infarkta miokarda



European Heart Journal (2012) 33, 2551-2567

doi:10.1093/eurheartj/ehs184

Third universal definition of myocardial infarction

Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Berbarad R. Chaitman and Harvey D. White: The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction

Authors/Task Force Members Chairpersons: Kristian Thygesen (Denmark), Joseph S. Alpert, (USA)⁴, Harvey D. White, (New Zealand)*, Biomarker Subcommittee: Allan S. Jaffe (USA), Hugo A. Katus (Germany), Fred S. Apple (USA), Bertil Lindahl (Sweden), David A. Morrow (USA), ECG Subcommittee: Bernard R. Chaitman (USA), Peter M. Clemmensen (Denmark), Per Johanson (Sweden), Hanoch Hod (Israel), Imaging Subcommittee: Richard Underwood (UK), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Robert O. Bonow (USA), Fausto Pinto (Portugal), Raymond J. Gibbons (USA), Classification Subcommittee: Keith A. Fox (UK), Dan Atar (Norway), L. Kristin Newby (USA), Marcello Galvani (Italy), Christian W. Hamm (Germany), Intervention Subcommittee: Barry F. Uretsky (USA), Ph, Gabriel Steg (France), William Wijns (Belgium), Jean-Pierre Bassand (France), Phidippe Menasche (France), Jan Ravkilde (Denmark), Trials & Registries Subcommittee: E. Magnus Ohman (USA), Elliott M. Antman (USA), Lars C. Wallentin (Sweden), Paul W. Armstrong (Canada), Maarten L. Simoons (The Netherlands), Heart Failure Subcommittee: James L. Januzzi (USA), Markku S. Nieminen (Finland), Mihai Gheorghiade (USA), Gerasimos Filippatos (Greece), Epidemiology Subcommittee: Russell V. Luepker (USA), Stephen P. Fortmann (USA), Wayne D. Rosamond (USA), Dan Levy (USA), David Wood (UK), Global Perspective Subcommittee: Sidney C. Smith (USA), Dayi Hu (China), Jose-Luis Lopez-Sendon (Spain), Rose Manley Robertson (USA), Douglas Weaver (USA), Michai Tendera (Poland), Alfred A. Bove (USA), Alexander N. Parkhomenko (Ukraine), Elena J. Vasilieva (Russia), Shanti Mendis (Switzerland).

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jeroen J. Bax, (CPG Chairperson) (Netherlands), Helmut Baumgartner (Germany), Claudio Ceconi (Italy), Veronica Dean (France), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgium), Christian Funck-Brentano (France), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Netherlands), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Juhani Knuuti (Finland), Philippe Kolh (Belgium), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (France), Bogdan A. Popescu (Romania), Željko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Michai Tendera (Poland), Adam Torbicki (Poland), Alec Vahanian (France), Stephan Windecker (Switzerland).

Document Reviewers: Joao Morais, (CPG Review Co-ordinator) (Portugal), Carlos Aguiar (Portugal), Wael Almahmeed (United Arab Emirates), David O. Amar (Iceland), Fabio Barili (Italy), Kenneth D. Bloch (USA), Ann F. Bolger (USA), Hans Erik Botker (Denmark), Biykem Borkurt (USA), Raffaele Bugiardini (Italy), Christopher Cannon (USA), James de Lemos (USA), Franz R. Eberli (Switzerland), Edgardo Escobar (Chile), Mark Hlatky (USA), Stefan James (Sweden), Karl B. Kern (USA), David J. Moliterno (USA), Christian Mueller (Switzerland), Aleksandar N. Neskovic (Serbia), Burkert Mathias Pieske (Austria), Steven P. Schulman (USA), Robert F. Storey (UK), Kathryn A. Taubert (Switzerland), Pascal Vranckx (Belgium), Daniel R. Wagner (Luxembourg)

The disclosure forms of the authors and reviewers are available on the ESC website www.escardio.org/guidelines

Online publish-ahead-of-print 24 August 2012

Corresponding authors/co-chairpersons; Professor Kristian Thygesen, Department of Cardiology, Aarhus University Hospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Aarhus C, Denmark. Tel: +45 7846-7614; fax: +45 7846-7619; E-mail: kristhyg@rm.dk. Professor Joseph S. Alpert, Department of Medicine, Univ. of Arizona College of Medicine, 1501 N. Campbell Ave., P.O. Box 245037, Tucson AZ 85724, USA, Tel: +1 520 626 2763, Fax: +1 520 626 0967, Email: jalpert@email-arizona.edu. Professor Harvey D. White, Green Lane Cardiovascular Service, Auckland City Hospital, Private Bag 92024 1030 Auckland, New Zealand. Tel: +64 9 630 9992, Fax: +64 9 630 9915, Email: harveyw@adh.govt.nz.

© The European Society of Cardiology, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Inc., and the World Heart Federation 2012. For permissions please email: journalspermissions@oup.com

Prevod: Dr Ana Ušćumlić, Dr Nataša Cvitanović, Dr Marko Milanov, Klinika za kardiologiju, Služba za urgentnu kardiologiju, Klinički centar Srbije
Supervizija: Prof. dr Jovan Peruničić, Klinika za kardiologiju, Služba za urgentnu kardiologiju, Klinički centar Srbije

Sadržaj

Skraćenice i akronimi	Radionuklidna snimanja
Definicija infarkta miokarda	Nuklearna magnetna rezonanca
Kriterijumi za akutni infarkt miokarda	Kompjuterizovana tomografija
Kriterijumi za prethodni infarkt miokarda	Primenjivanje vizualizacionih tehnika kod infarkta miokarda
Uvod	Primenjivanje vizualizacionih tehnika kod kasne prezentacije infarkta miokarda
Patološke karakteristike ishemije i infarkta miokarda	Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa PCI (IM Tip 4)
Određivanje biomarkera oštećenja miokarda sa nekrozom	Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa CABG (IM Tip 5)
Klinički oblici ishemije i infarkta miokarda	Procena IM kod pacijenata nakon drugih operacija na srcu
Klinička klasifikacija infarkta miokarda	Infarkt miokarda udružen sa nekardiološkim procedurama
Spontani infarkt miokarda (IM tip 1)	Ponavljani infarkt miokarda
Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže (IM tip 2)	Reinfarkt
Srčana smrt zbog infarkta miokarda (IM tip 3)	Infarkt miokarda u jedinicama intenzivne nege
Infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije (IM tip 4 i 5)	Oštećenje miokarda ili infarkt udruženi sa srčanom insuficijencijom
Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda	Korišćenje IM u kliničkim studijama i programima za potvrdu kvaliteta
Prethodni infarkt miokarda	Posledice prilagođavanja definicije IM na javnu politiku
Nemi infarkt miokarda (asimptomatski infarkt miokarda)	Globalne perspektive definicije infarkta miokarda
Stanja koja otažavaju EKG dijagnozu infarkta miokarda	Sukob interesa
Vizualizacione tehnike	Zahvalnosti
Ehokardiografija	Literatura

Skraćenice i akronimi

ACCF	Fondacija američkog koledža kardiologa	MONICA	Multinacionalno praćenje trendova i determinante u kardiovaskularnim bolestima
AKS	Akutni koronarni sindrom	MPS	Miokardna perfuziona scintigrafija
AHA	Američko udruženje za srce	NMR	Nuklearna magnetna rezonanca
CAD	Koronarna arterijska bolest	mV	milivolt(i)
CABG	Koronarni arterijski bypass graft	ng/L	nanogram(i) po litru
CKMB	MB izoforma kreatin kinaze	Non-Q IM	Infarkt miokarda bez Q zupca
cTn	Srčani troponin	NSTEMI	Infarkt miokarda bez ST elevacije
CT	Kompjuterizovana tomografija	PCI	Perkutana koronarna intervencija
CV	Koeficijent varijacije	PET	Pozitronska emisiona tomografija
EKG	Elektrokardiogram	Pg/ml	pikogram(i) po mililitru
ESC	Evropsko udruženje kardiologa	Q IM	Infarkt miokarda sa Q zupcem
FDG	Flourodeoksiglukoza	BDG	Blok desne grane
h	sat(i)	Sec	sekund(i)
SI	Srčana insuficijencija	SPECT	Single photon emisiona kompjuterizovana tomografija
BLG	Blok leve grane	STEMI	Infarkt miokarda sa St elevacijom
LK	Leva komora	ST-T	ST segmenmt – T talas
HLK	Hipertrofija leve komore	URL	Gornja referentna granica
IM	Infarkt miokarda	WHF	Svetska federacija za srce
mIBG	meta-jodo-benzilguanidin	SZO	Svetska zdravstvena organizacija
min	minut(i)		

Definicija infarkta miokarda
Kriterijumi za akutni infarkt miokarda
<p>Termin akutni infarkt miokarda (IM) koristi se kada postoje dokazi za nekrozu miokarda kod bolesnika koji se prezentuje sa znacima akutne ishemije miokarda. Pod ovim uslovima bilo koji od sledećih kriterijuma je dovoljan za dijagnozu IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Registrovanje porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera [poželjno je srčanog troponina (cTn)] sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) i sa najmanje jednim od navedenog: <ul style="list-style-type: none"> ❖ simptomi ishemije; ❖ novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promena ST-segmenta-T-talasa (ST-T) ili novonastali blok leve grane (BLG); ❖ razvoj patološkog Q zupca u EKG-u; ❖ imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti; ❖ identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom ili na autopsiji. • Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera. <ul style="list-style-type: none"> ❖ IM u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI) po dogovoru se definise porastom vrednosti cTn (>5 puta iznad 99. percentila URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima (≤99.og percentila URL) ili povećanje vrednosti cTn više od 20 % ukoliko su početne vrednosti bile povišene, ili su stabilne ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni (i) simptomi koji upućuju na ishemiju miokarda ili (ii) novonastale promene u EKGu ili (iii) angiografski nalaz koji govori u prilog proceduralnih komplikacija ili (iv) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti. • Tromboza stenta u vezi sa IM otkrivena koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemije miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL). • IM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom (CABG) se po dogovoru definise kao povišenje vrednosti srčanih biomarkera (> 10 puta iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL)) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn (≤99. percentila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni (i) novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane (BLG) ili (ii) angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta ili nativne koronarne arterije ili (iii) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti zida srčane komore.
Kriterijumi za prethodni infarkt miokarda
<p>Bilo koji od sledećih kriterijuma je dovoljan za postavljanje dijagnoze prethodnog IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patoloski Q zubci sa simptomima ili bez njih u odsustvu neishemijskih uzroka; • imidžing dokazi za regionalni gubitak vijabilnog miokarda koji je istanjen i ne kontrahuje se, u odsustvu neishemijskih uzroka; • Registrovanje znakova prethodnog IM patološkim analizama.

Uvod

Infarkt miokarda (IM) se može prepoznati po kliničkim karakteristikama, uključujući EKG promene, povišene vrednosti biohemijskih markera (biomarkera), nekrozu miokarda i imidžing tehnikama, ili se može definisati terminimima iz patologije. Predstavlja glavni uzrok smrti i invaliditeta širom sveta. Infarkt miokarda može biti prva manifestacija koronarne arterijske bolesti (CAD) ili se može ponavljati kod bolesnika sa ustanovljenom bolešću. Podaci o stopi infarkta miokarda pružaju korisne informacije o opterećenosti koronarnom bolešću u populaciji, posebno ako se sakupljaju standardizovani podaci na način kojim se pravi razlika između pojedinačnih ili ponovljenih događaja. Sa epidemioloske tačke gledišta, incidenca IM u populaciji može se uzeti kao pokazatelj prevalencije CAD u populaciji. Termin infarkt miokarda može imati velike psihološke i pravne implikacije po individuu i društvo. Indikator je jednog od vodećih zdravstvenih problema u svetu i mera ishoda u kliničkim studijama, opservacionim studijama i programima za procenu kvaliteta. Ove studije i programi zahtevaju preciznu i konzistentnu definiciju IM.

U prošlosti je postojao generalni konsenzus za klinički sindrom formulisan kao IM. U studijama prevalencije oboljenja Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definisala je IM pomoću simptoma, EKG nepravilnosti i srčanih enzima. Ipak, razvoj još senzitivnijih i miokard specifičnih srčanih biomarkera i senzitivnijih kliničkih tehnika sada omogućava detekciju veoma malog oštećenja i nekroze miokarda. Dodatno, zbrinjavanje pacijenata sa infarktom miokarda se značajno popravilo što rezultuje manjim oštećenjem i nekrozom miokarda i pored sličnog načina javljanja tj kliničke prezentacije. Štaviše, čini se da je neophodno da se razlikuju različita stanja koja mogu da dovedu do IM, kao što su „spontani“ i u „vezi sa procedurom“. Shodno tome lekarima i ostalim zdravstvenim radnicima, kao i pacijentima potrebna je savremena definicija IM.

Godine 2000. Prva globalna radna grupa za IM predstavila je novu definiciju IM koja je implicirala da se bilo koja nekroza u kontekstu ishemije miokarda može označiti kao IM.¹ Ovi principi su kasnije revidirani od strane druge globalne radne grupe, što je dovelo do formulisanja Konsenzusa univerzalne definicije infarkta miokarda

2007. godine, koji je naglasio različita stanja koja mogu dovesti do IM.² Ovaj dokument, predstavljen od strane Evropskog udruženja kardiologa (ESC), Fondacije američkog koledža kardiologa (ACCF), Američke asocijacija za srce (AHA) i Svetske federacije za srce (WHF), odlično je prihvatila medicinska javnost i usvojila SZO.³ Ipak, razvoj senzitivnijih eseja za markere nekroze miokarda zahteva dalje revizije, posebno kada se nekroza dešava kod terminalno bolesnih, nakon perkutane koronarne intervencije ili nakon operacije srca. Treća globalna radna grupa za IM nastavila je zajedničke napore ESC/ACCF/AHA/WHF integrisanjem ovih saznanja i novih podataka u sadašnji dokument koji prepoznaje da se sada veoma male povrede miokarda ili nekroze mogu detektovati biohemijskim markerima i/ili vizualizacionim tehnikama.

Patološke karakteristike miokardne ishemije i infarkta

IM se u patologiji definiše kao smrt ćelija miokarda do koje dolazi usled produžene ishemije. Nakon početka ishemije miokarda histološka smrt ćelije ne nastaje odmah, već je potrebno da prođe određeno vreme, veoma kratko, oko 20 minuta ili i manje kod nekih životinjskih modela.⁴ Potrebno je nekoliko sati pre nego što je moguće identifikovati nekrozu miokarda makroskopski ili mikroskopskim pregledom post-mortem. Za nastanak kompletne nekroze ćelija miokarda pod rizikom, potrebno je najmanje 2–4 sata ili duže, zavisno od prisustva kolateralne koronarne cirkulacije do zone ishemije, perzistentne ili intermitentne okluzije koronarne arterije, osetljivosti miocita na ishemiju, prekondicioniranja i individualnih zahteva za kiseonikom i hranljivim materijama.² Ceo proces koji vodi ka zalečenju miokarda obično traje 5–6 nedelja. Reperfuzija može da promeni makroskopski ili mikroskopski izgled.

Određivanje biomarkera oštećenja miokarda sa nekrozom

Oštećenje miokarda se može detektovati kada su u krvi povećani nivoi senzitivnih i specifičnih biomarkera kao što su cTn ili MB frakcija kreatin kinaze (CKMB).² Srčani troponini I i T su komponente kontraktilnog aparata miokardnih ćelija i ispoljavaju se skoro ekskluzivno u srcu. Iako povišene vrednosti ovih biomarkera u krvi odražavaju oštećenje miokarda koje vodi nekrozi ćelija miokarda, oni ne ukazuju na mehanizam koji stoji iza tog oštećenja.⁵ Predlagane su različite mogućnosti za oslobađanje strukturnih proteina iz miokarda uključujući normalni ciklus miocita, apoptozu, oslobađanje troponina iz produkata razgradnje ćelijskog zida, povećanje propustljivosti ćelijskog zida, formiranje i oslobađanje membranskih mehurića i nekrozu miocita.⁶ Bez obzira na patobiologiju, nekroza miokarda usled miokardne ishemije određuje IM.

Takođe, istorijski dokazi o oštećenju miokarda praćenog nekrozom mogu se naći u kliničkim stanjima udruženim sa predominantno neishemijskim oštećenjem miokarda. Moguće je detektovati male količine oštećenja

miokarda sa nekrozom udružene sa srčanom insuficijencijom (SI), bubrežnom insuficijencijom, miokarditisom, aritmijama, plućnom embolijom ili inače uobičajenim perkutanom ili hirurškim koronarnim procedurama. Ova oštećenja ne bi trebala da se označavaju kao IM ili kao komplikacija procedura, već kao oštećenje miokarda, kao što je ilustrovano na slici 1. Prepoznato je da kompleksnost kliničkih okolnosti može učiniti teškim određivanje u kojim slučajevima se neki pojedinačni slučajevi mogu naći unutar ovalnih figura na Slici 1. U ovim okolnostima, značajno je razlikovati akutne uzroke povišenih vrednosti cTn, što zahteva porast i/ili pad vrednosti cTn, od hroničnih povećanja koja nemaju tendenciju akutnih promena. Lista takvih kliničkih okolnosti koje su udružene sa povećanim vrednostima cTn prikazana je na Tabeli 1. U istoriji bolesti svakog pacijenta potrebno je opisati multifaktorijalni doprinos oštećenju miokarda.

Tabela 1. Povišene vrednosti srčanih troponina usled oštećenja miokarda

Oštećenje usled primarne miokardne ishemije
Ruptura plaka Formiranje intraluminalnog tromba u koronarnoj arteriji
Oštećenje usled neravnoteže snabdevanje/potreba kao uzroka miokardne ishemije
Tachy-/brady aritmije Disekcija aorte ili ozbiljna oboljenja aortne valvule Hipertrofična kardiomiopatija Kardiogeni, hipovolemijski i septični sok Teška respiratorna insuficijencija Teška anemija Hipertenzija sa ili bez HLK Koronarni spazam Koronarni emboliam ili vaskulitis Koronarna endotelijalna disfunkcija bez značajne CAD
Oštećenje miokarda u odsustvu ishemije miokarda
Kontuzija srca, operacija, ablacija, ugradnja pejsmejкера ili šokovi defibrilatora Rabdomioliza koja uključuje srčani mišić Miokarditis Kardiotoksični agensi npr. antraciklini, herceptin
Multifaktorijalno ili neodređeno oštećenje miokarda
Srčana insuficijencija Stresom indukovana (Takotsubo) kardiomiopatija Teška plućna embolija ili plućna hipertenzija Sepsa i terminalno bolesni pacijenti Bubrežna insuficijencija Teško akutno neurološko oboljenje npr. Moždani udar, subarahnoidalno krvarenje Infiltrativne bolesti npr. Amiloidoza, sarkoidoza Naporno vežbanje

Najpoželjniji biomarker generalno i za svaku specifičnu kategoriju IM je cTn (I ili T) koji ima visoku tkivnu specifičnost za miokard, kao i visoku kliničku senzitivnost. Detektovanje porasta i/ili pada je od najvećeg značaja za dijagnozu akutnog IM.⁷ Povećana koncentracija cTn definiše se kao vrednost koja prevazilazi 99. percentil URL normalne referentne populacije. Ovaj diskriminativni 99. percentil je dizajniran kao nivo odlučivanja za

dijagnozu IM i mora biti određen za svaki specifični esej sa odgovarajućom kontrolom kvaliteta u svakoj laboratoriji.^{8,9} Vrednosti 99. percentila URL definisane su od strane proizvođača, uključujući veliki broj visokosenzitivnih eseja u razvoju i može se naći u dodacima pakovanja za eseje ili u skorašnjim publikacijama.^{10, 11, 12}

Vrednosti je potrebno izraziti u nanogramima po litru (ng/L) ili pikogramima po mililitru (pg/ml) u vidu celih brojeva. Kriterijumi za porast cTn zavise od eseja, ali mogu biti definisani preko profila preciznosti za svaki individualni esej, uključujući i visoko-senzitivne.^{10, 11} Optimalna preciznost, opisana kao koeficijent varijacije (CV) na 99. percentilu URL za svaki esej, trebalo bi da bude definisana kao $\leq 10\%$. Bolja preciznost (CV $\leq 10\%$) omogućava senzitivnije eseje i olakšava detektovanje promjenljivih vrednosti.¹³ Upotreba eseja koji nemaju optimalnu preciznost (CV $> 10\%$ na 99. percentilu URL) otežava određivanje značajne promene ali ne dovodi do pojave lažno pozitivnih rezultata. Eseji sa CV $> 20\%$ na 99. percentilu URL ne bi trebali da se upotrebljavaju. Priznato je da pre-analitički i analitički problemi mogu dovesti do povišenih i sniženih vrednosti cTn.^{10, 11}

Uzorci krvi za merenje cTn bi trebalo da se izvade pri prvom kontaktu i potom da budu ponovljeni za 3–6 časova. Uzorci koji se uzimaju kasnije mogu biti potrebni u slučaju pojave novih ishemijskih epizoda ili ako je nejasno vreme početka inicijalnih simptoma.¹⁴ Za postavljanje dijagnoze IM, potreban je porast i/ili pad najmanje jedne vrednosti iznad nivoa odlučivanja kada postoji visoka pre-test verovatnoća. Dokaz porasta i/ili pada je potreban za razlikovanje akutnog od hroničnog povećanja koncentracije cTn koje je povezano sa strukturnim oboljenjima srca^{10, 11, 15-19}. Na primer, pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom ili SI mogu imati značajno hronično povišene vrednosti cTn. Ove vrednosti mogu biti značajno povišene, u nivou onih koje se viđaju kod pacijenata sa IM, ali se ne menjaju akutno.⁷ Ipak, trend porasta ili pada nije apsolutno neophodan za postavljanje dijagnoze IM ukoliko kod pacijent koji se javi lekaru kasnije od početka simptoma postoji visoka pre-test verovatnoća; npr. blizu najviših vrednosti cTn na krivoj vreme-koncentracija ili na sporo opadajućem delu iste krive, ukoliko je teško detektovanje trenda promene. Vrednosti mogu ostati povišene tokom dve nedelje ili više od početka nekroze miokarda.¹⁰

Određivanje vrednosti zavisno od pola se preporučuje za visoko senzitivne eseje troponina.^{20, 21} Povišene vrednosti cTn ($> 99.$ percentila URL), sa trendom promene vrednosti ili bez njega ili u odsustvu kliničkih dokaza ishemije, zahtevaju brzo utvrđivanje drugih dijagnoza koje mogu biti povezane sa oštećenjem miokarda, kao što su miokarditis, disekcija aorte, plućna embolija i sl. Bubrežna insuficijencija i ostala hronična neishemijska stanja u kojima mogu biti povišene vrednosti cTn prikazani su u tabeli 1.^{10, 11}

Ukoliko eseji za određivanje cTn nisu dostupni, najbolja alternativa je CKMB (određen masom esejom). Kao i u slučaju troponina, povišene vrednosti CKMB se definišu iznad 99. percentila URL koji je određen kao nivo odlučivanja za dijagnozu IM.² Trebalo bi uvrstiti polni-specifične vrednosti.²

Kliničke forme miokardne ishemije i infarkta

Nastanak ishemije miokarda je početni korak u razvoju IM i dešava se usled neravnoteže između snabdevanja kiseonikom i potrebama za istim. Ishemija miokarda u kliničkim uslovima se obično može utvrditi iz anamneze bolesnika i EKG-a. Mogući simptomi ishemije uključuju različite kombinacije nelagodnosti u grudima, gornjim ekstremitetima, donjoj vilici i epigastrijumu (u naporu ili tokom mirovanja) ili se mogu naći ekvivalenti ishemije kao što su dispnea ili malaksalost. Osećaj nelagodnosti kod akutnog infarkta miokarda obično traje > 20 minuta. Često je osećaj nelagodnosti kod IM difuznog karaktera – nije precizno lokalizovan niti je pozicioni, ne menja se sa pokretima u datoj regiji tela i može biti praćen prenojavanjem, mučninom i gubitkom svesti. Ipak, ovi simptomi nisu specifični za ishemiju miokarda. Zbog toga, kod ovih bolesnika može se propustiti dijagnoza i simptomi ovih bolesnika mogu biti pripisani gastrointestinalnim, neurološkim, pulmološkim ili mišićno-skeletnim poremećajima. IM se može manifestovati atipičnim simptomima kao što su palpitacije ili srčani zastoj, ili bez tegoba; npr. kod žena, starijih osoba, dijabetičara ili operisanih i terminalno bolesnih.² Savetuje se pažljiva evaluacija ovih pacijenata, posebno kada postoji trend porasta ili pada srčanih biomarkera.

Klinička klasifikacija infarkta miokarda

Radi preduzimanja što hitnijeg tretmana, kao što je reperfuziona terapija, uobičajeno je da se IM kod pacijenata sa bolom u grudima ili drugim simptomima ishemije uz prisustvo ST elevacije u dva uzastopna odvoda (videti deo o EKG-u) označava kao IM sa ST elevacijom (STEMI). Kod velikog broja pacijenata sa IM dolazi do razvoja Q zupca (Q Infarkt miokarda), ali kod nekih se Q zubac ne razvija (non Q IM). Kod bolesnika koji imaju povišene vrednosti biomarkera može se dijagnostikovati nestabilna angina pectoris. Kao dodatak ovim kategorijama, IM je klasifikovan u različite tipove, prema patološkim, kliničkim i prognostičkim razlikama i različitim terapijskim strategijama (Tabela 2).

Spontani infarkt miokarda (IM Tip 1)

Ovaj događaj je vezan za rupturu plaka, ulceraciju, fisuru, eroziju ili disekciju, što dovodi do intraluminalne tromboze jedne ili više koronarnih arterija, dovodeći do smanjenog protoka krvi u miokardu ili distalne tromboembolizacije sa pojavom nekroze miokarda. Bolesnik u osnovi može imati tešku CAD, ali povremeno (kod 5–20%), posebno kod žena, nailazi se na neopstruktivne lezije ili odsustvo CAD.²³⁻²⁵

Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže (IM Tip 2)

Termin IM tip 2 označava oštećenje miokarda sa nekrozom u slučajevima kada drugi činioci osim CAD dovode do neravnoteže između snabdevanja miokarda

Tabela 2. Univerzalna klasifikacija infarkta miokarda

Tip 1: Spontani infarkt miokarda
Spontani infarkt miokarda nastaje usled ruptуре aterosklerotskog plaka, njegove ulceracije, fisure, erozije ili disekcije i formiranja intraluminalnog tromba u jednoj ili više koronarnih arterija što dovodi do smanjenja protoka krvi u miokardu ili stvaranja distalnih tromboembolusa sa pratećom nekrozom miokarda. Pacijenti mogu imati tešku CAD, ali ponekad se sreću i neobstruktivne lezije na koronarnim arterijama ili odsustvo CAD.
Tip 2: Sekundarni infarkt miokarda usled ishemijske neravnoteže
Termin IM tip 2 označava oštećenje miokarda sa nekrozom u slučajevima kada drugi činioci osim CAD dovode do neravnoteže između snabdevanja miokarda kiseonikom i/ili njegovih potreba, npr. koronarna endotelna disfunkcija, koronarni arterijski spazam, koronarni embolizam, tachy-/brady aritmije, respiratorna insuficijencija, hipotenzija ili hipertenzija sa ili bez HLK.
Tip 3: Infarkt miokarda koji dovodi do smrtnog ishoda kada vrednosti biomarkera nisu dostupne
Srčana smrt sa simptomima koji upućuju na ishemiju miokarda i pretpostavljene novonastale ishemijske promene ili novonastali BLG, ali da je smrtni ishod nastupio pre nego što su uzeti uzorci krvi, pre nego što su dobijene vrednosti biomarkera ili pre nego što je registrovan porast vrednosti srčanih biomarkera.
Tip 4a: Infarkt miokarda u vezi sa perkutanom koronarnom intervencijom (PCI)
IM u vezi sa PCI se arbitrarno definiše kao porast vrednosti cTn >5 x iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn (≤ 99 . percentila URL) ili porast vrednosti cTn $>20\%$ ako su početne vrednosti povišene, ili su stabilne, ili u padu. Dodatno, potrebno je da budu prisutni ili (I) simptomi koji upućuju na ishemiju miokarda ili (II) nove ishemijske promene u EKG-u ili novi BLG, ili (III) angiografski gubitak otvorenosti glavne koronarne arterije ili bočne grane, ili dugotrajan usporen protok, ili no-reflow fenomen, ili embolizacija, ili (IV) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti .
Tip 4b: Infarkt miokarda u vezi sa trombozom stenta
IM u vezi sa trombozom stenta otkriva se koronarnom angiografijom ili autopsijom uz prisutne znake ishemijske miokarda i porast i/ili pad vrednosti srčanih biomarkera sa najmanje jednom vrednosti iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti (URL).
Tip 5: Infarkt miokarda u vezi sa koronarnim aortnim bypass graftom (CABG)
IM u vezi sa koronarnim arterijskim by pass graftom (CABG) se arbitrarno definiše kao povišenje vrednosti srčanih biomarkera (> 10 puta iznad 99. percentila gornje referentne vrednosti URL) kod pacijenata sa normalnim početnim vrednostima cTn (≤ 99 . percentila URL). Dodatno, potrebno je da budu prisutni (I) novonastali patološki Q zupci ili novonastali blok leve grane (BLG), ili (II) angiografski dokumentovana novonastala okluzija grafta, ili nativne koronarne arterije ili (III) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti zida srčane komore.

kiseonikom i/ili njegovih potreba (Slika 2). Kod terminalno bolesnih pacijenata ili pacijenata koji se podvrgavaju velikim (nekardiološkim) operacijama, mogu se naći povišene vrednosti srčanih biomarkera usled direktnih toksičnih efekata endogenih ili egzogenih visokoh nivoa cirkulišućih kateholamina. Vazospazam takođe i/ili endotelna disfunkcija imaju potencijal da dovedu do IM.²⁶⁻²⁸

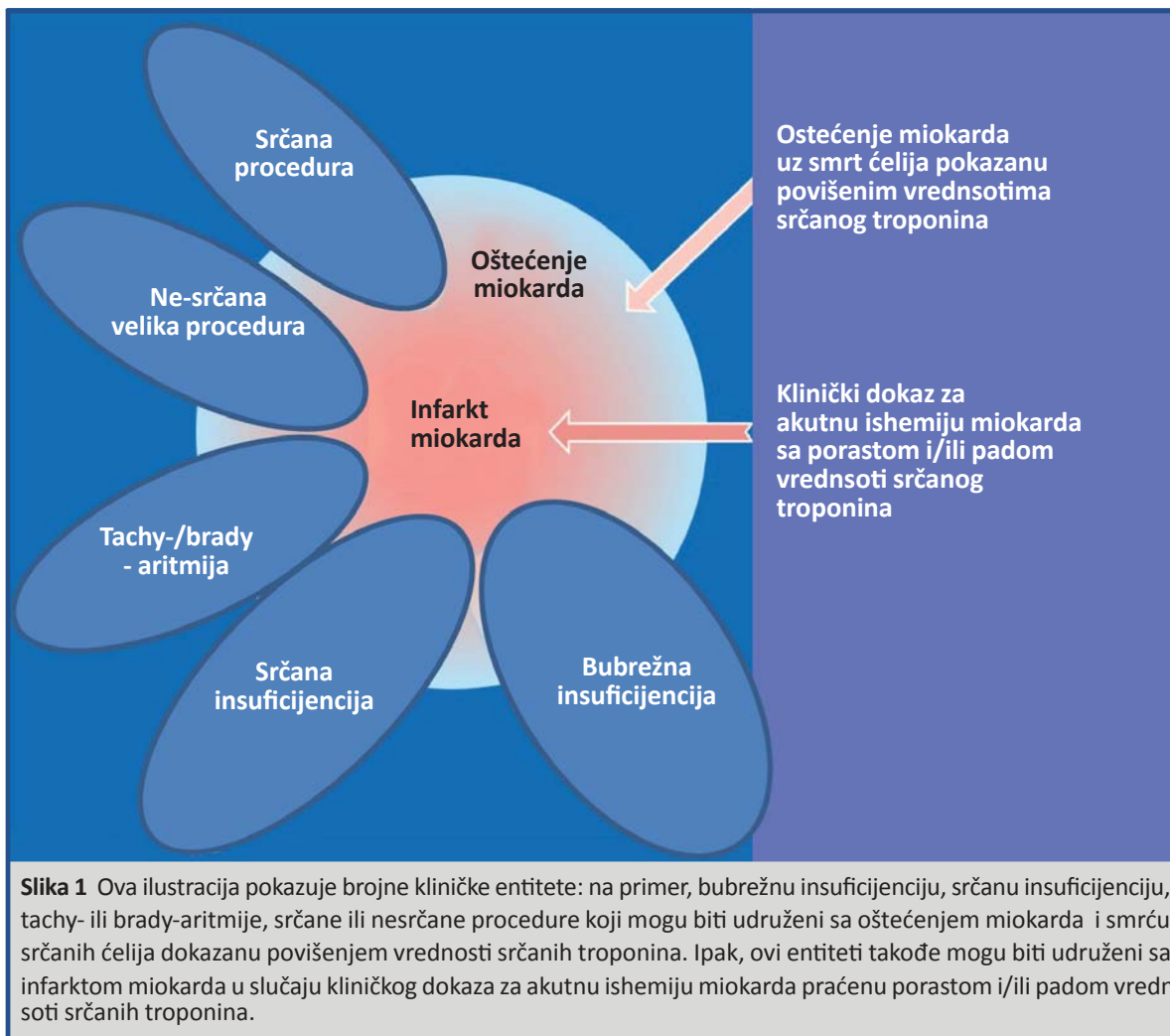
Srčana smrt zbog infarkta miokarda (IM Tip 3)

Pacijenti kod kojih dođe do srčane smrti, uz simptome koji ukazuju na ishemiju miokarda sa novonastalim ishemijskim promenama u EKG-u ili novonastalim BLG-ali bez dostupnih vrednosti biomarkera, predstavljaju izazovnu dijagnostičku grupu. Ove osobe mogu umreti pre nego što se uzmu uzorci krvi za određivanje biomarkera ili pre nego što se detektuju njihove povišene vrednosti. Ukoliko se pacijenti prezentuju sa tipičnom kliničkom slikom za miokardnu ishemiju, ili sa novonastalim ishemijskim promenama u EKG-u, trebalo bi ih svrstati u grupu onih sa fatalnim infarktomiokarda,

čak i u nedostatku srčanih markera koji bi ukazali na infarkt miokarda.

Infarkt miokarda u vezi sa procedurama revaskularizacije (IM tip 4 i 5)

Periproceduralno oštećenje miokarda ili infarkt mogu se desiti u određenim fazama instrumentacije srca koje zahtevaju mehaničke procedure revaskularizacije kao što su perkutane koronarne intervencije (PCI) ili ugradnja aortokoronarnog by passa (CABG). Povećanje vrednosti cTn može se detektovati nakon ovih procedura kao posledica različitih vrsta povreda srčanog mišića koje dovode do nekroze miokarda.²⁹⁻³² Međutim, čak i pored mogućih povreda srčanog mišića, ove procedure revaskularizacije su od velike koristi za pacijente: i najmanja mogućnost loše prognoze, povezane sa asimptomatskim povećanjem vrednosti srčanih biomarkera u odsustvu proceduralnih komplikacija, nije jasno definisana.³³⁻³⁵ Supkategorije infarkta miokarda su povezane sa trombozom stenta i restenozom stenta koje se mogu desiti nakon primarne procedure.



Elektrokardiografsko utvrđivanje infarkta miokarda

EKG je integralni deo dijagnostičkog protokola kod pacijenata sa suspektim IM koji bi trebalo uraditi u što kraćem vremenu od početka simptoma i tačno interpretirati (ciljno vreme bi bilo u prvih 10 minuta).² Praćenje dinamičkih promena u EKG-u za vreme akutne ishemije miokarda često zahteva višestruko ponavljanje EKG-a, naročito ukoliko inicijalno urađeni nije dijagnostički vredan. Serijsko snimanje EKG-a u simptomatskih pacijenata sa inicijalno nedijagnostičkim EKG-om trebalo bi izvoditi u intervalu od 15 do 30 minuta, a ukoliko je moguće bilo bi korisno kontinuirano kompjutersko praćenje 12-kanalnog EKG-a. Ponovna pojava simptoma nakon asimptomatskog perioda je indikacija za ponovno snimanje EKG-a i kod pacijenta sa evolutivnim EKG promenama, trebalo bi ponoviti EKG pre otpusta iz bolnice da bi postojao snimak za dalje poređenja. Akutne ili evolutivne promene u ST-T segmentu i Q zupcu, kada se jave, mogu dati informaciju o vremenu nastanka događaja, mogu da identifikuju arteriju odgovornu za koronarni događaj, procene zahvaćenost miokarda, mogući rizik i prognozu, kao i da odrede način lečenja. Duboka depresija ST segmenta i negativni T talasi

koji se javljaju u više odvoda u EKG-u, udruženi su sa težim stepenom miokardne ishemije i lošijom prognozom. Drugi EKG znaci povezani sa akutnom ishemijom miokarda su srčane aritmije, intervenrikularni i/ili atrioventrikularni poremećaji provođenja, kao i smanjena amplituda R zupca. Veličina koronarne arterije, kao i segmentna distribucija iste, postojanje kolaterala, ekstenzivnost i stepen stenozne koronarne arterije i predhodna nekroza miokarda se mogu se proceniti na osnovu ishemijskih promena u EKG-u.³⁶ Zbog toga, kada god je to moguće, aktuelni EKG se uvek mora porediti sa prethodnim. Sam po sebi, EKG je nedovoljan za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda ili infarkta miokarda, zbog toga što devijacija ST segmenta može postojati i u drugim stanjima kao što su akutni perikarditis, hipertrofiji leve komore, blok leve grane, Brugada sindrom, „stress“ kardiomiopatiji, i sindomu rane repolarizacije.³⁷ Prolongirana i novonastala elevacija ST segmenta (> 20 min), naročito kada je udružena sa recipročnom depresijom ST segmenta, obično odražava akutnu okluziju koronarne arterije koja rezultuje miokardnom nekrozom. Kod kardiomiopatije Q zubac se može javiti kao odraz nekroze miokarda i u odsustvu CAD.

EKG abnormalnosti u miokardnoj ishemiji ili infarktu mogu se odraziti promenom PR segmenta, QRS

kompleksa, ST segmenta i T talasa. Najranije manifestacije miokardne ishemije su tipični T talasi i promene ST segmenta. Visoki simetrični hiperakutni T talasi, u najmanje dva susedna odvoda u EKG-u, najraniji su znak miokardne ishemije koji prethodi nastanku elevacije ST segmenta. Pralazni Q zubac može se opaziti za vreme epizode akutne ishemije ili ređe tokom akutnog infarkta miokarda sa uspešnom reperfuzijom. Tabela 3 prikazuje promene ST-T talasa za postavljanje dijagnoze akutne ishemije miokarda koje mogu i nemoraju voditi akutnom infarktu miokarda. J tačkom se određuje magnituda promene ST segmenta. Novonastala promena ili ona za koju se pretpostavlja da je novonastala, elevacija J tačke $>0,1$ mV se javlja u bilo kom odvodu sem u V2 i V3. Kod zdravih muškaraca, mlađih od 40 godina, elevacija J tačke u odvodima V2 i V3 može biti veća od $0,25$ mV, što se smanjuje sa porastom godina života. Polne razlike zahtevaju različite vrednosti za žene, tako da je elevacija J tačke kod zdravih žena manja nego kod muškaraca.³⁸ „Susedni odvodi“ odnose se na grupe odvoda kao što su prednji odvodi (V1-V6), inferiorni odvodi (II, III, aVF) ili lateralni/apikalni odvodi (I, aVL). Dodatni odvodi kao što su V3R i V4R odražavaju slobodan zid desne komore srca, a V7-V9 inferobazalni zid.

Tabela 3. EKG promene u akutnoj miokardnoj ishemiji (u odsustvu HLK i BLG)

ST elevacija
Novonastala ST elevacija sa J tačkom u dva susedna odvoda: $\geq 0,1$ mV u svim odvodima osim V2-V3 gde je potrebno da bude $\geq 0,2$ mV kod muškaraca ≥ 40 godina i $\geq 0,25$ mV u muškaraca < 40 godina, ili $\geq 0,15$ mV kod žena.
ST depresija i promene T talasa
Novonastala horizontalna ili nishodna ST depresija $\geq 0,05$ mV u dva susedna odvoda i/ili inverzan T talas $\geq 0,1$ mV u dva susedna odvoda sa prominentnim R zupcem ili R/S odnosom > 1 .

Kriterijumi prikazani u tabeli 3 pretpostavljaju da se date promene mogu videti u najmanje dva susedna odvoda. Na primer, elevacija ST segmenta $\geq 0,2$ mV u odvodu V2 i $\geq 0,1$ mV u V1 bi zadovoljavala kriterijume postojanja abnormalnih ST promena u dva susedna odvoda kod zdravih muškaraca starijih od 40 godina. Međutim, elevacija ST segmenta $\geq 0,1$ mV i $< 0,2$ mV, viđena samo u odvodima V2 i V3, u muškaraca (ili $> 0,15$ mV u žena) predstavlja normalan EKG nalaz. Trebalo bi imati na umu i to da obično, akutna miokardna ishemija može dati zadovoljavajuće kriterijume promena ST segmenta u jednom odvodu, ali neznatne promene u susednim odvodima. Manji stepen ST promena i inverzije T talasa ne isključuje akutnu miokardnu ishemiju niti evoluciju infarkta miokarda, te je potrebno serijsko praćenje EKG-a kako se ne bi jednokratnim snimanjem propustile dinamičke ishemijske promene. Elevacija ST segmenta ili dijagnostički Q zubac u susednoj grupi odvoda su mnogo specifičniji od depresije ST segmenta u određivanju

lokalizacije miokardne ishemije ili nekroze.^{39,40} Dodatne odvođe, takođe serijski snimane, trebalo bi uvek uzeti u obzir kod pacijenata koji se prezentuju sa ishemijskim bolovima u grudima i sa nedijagnostičkim inicijalnim EKG-om.^{41,42} Elektrokardiografsko beleženje miokardne ishemije u distribuciji a. cirkumflekse često se previdi, te je najbolje beleženje posteriornih odvoda u petom interkostalnom prostoru (V7 na prednjoj aksilarnoj liniji, V8 na medioskapularnoj liniji, i V9 na levoj paraspinalnoj liniji). Snimanje ovih dodatnih odvoda se naročito preporučuje kod pacijenta klinički visoko suspektnih na okluziju cirkumfleksne koronarne arterije (npr. Inicijalni EKG je nedijagnostički ili sa depresijom ST segmenta u V1-V3).⁴¹ ST elevacija u ovim dovodima se smatra značajnom ako je veće od $0,05$ mV; specifičnost raste ako je ST elevacija $> 0,1$ mV i ovu vrednost ST elevacije bi trebalo kristiti kod muškaraca mlađih od 40 godina. Depresija ST segmenta u odvodima V1-V3 mogla bi sugerisati na ishemiju miokarda inferobazalnog zida (posteriorni infarkt), naročito kada je T talas u tim odvodima pozitivan (ekvivalent ST elevacije), što takođe nije specifično. Kod pacijenata sa inferiornim i suspektnim infarktom desne komore trebalo bi snimiti desne prekordijalne odvođe (V3R i V4R). Ukoliko je ST elevacija u tim odvodima $\geq 0,05$ mV ($\geq 0,1$ mV kod muškaraca mlađih od 30 godina), obezbeđuju se dodatni kriterijumi za postavljanje dijagnoze.⁴²

Za vreme epizode akutne nelagodnosti u grudima pseudonormalizacija ranije negativnih T talasa može ukazati na akutnu miokardnu ishemiju. Embolija pluća, intrakranijalni procesi, elektrolitne abnormalnosti, hipotermija, peri-/miokarditis takođe mogu rezultirati ST-T abnormalnostima, te bi ih diferencijalno dijagnostički trebalo razmotriti. Dijagnozu infarkta miokarda je još teže postaviti kada postoji BLG.⁴⁴⁻⁴⁵ Međutim, postojanje konkordantne elevacije ST segmenta ili upoređivanjem sa prethodnim EKG-om može biti od koristi za utvrđivanje postojanja akutnog infarkta miokarda u tim okolnostima. Kod pacijenata sa blokom desne grane ST-T abnormalnosti koje postoje u odvodima V1-V3 predstavljaju poteškoće u proceni ishemijskih promena u tim odvodima. Međutim, kada se ustanovi novonastala ST elevacija ili postojanje Q zupca trebalo bi razmotriti miokardnu ishemiju ili infarkt.

Tabela 4. EKG promene udružene sa prethodnim infarktom miokarda

Svaki Q zubac u odvodima V2-V3 $\geq 0,02$ sek ili QS kompleks u odvodima V2 i V3
Q zubac $\geq 0,03$ sek i $\geq 0,1$ mV dubok ili QS kompleks u odvodu I, II, aVL, aVF ili V4-V6 u barem dva odvoda susedne grupe odvoda (I, aVL; V1-V6; II, III, aVF). ^a
R zubac $\geq 0,04$ sek. u V1-V2 i R/S ≥ 1 sa konkordantno pozitivnim T talasom u odsustvu poremećaja provođenja

^a Isti kriterijumi se koriste i za dodatne odvođe V7-V9

Prethodni infarkt miokarda

Kao što je prikazano u tabeli 4, Q zupci ili QS kompleksi u odsustvu QRS confouders su patognomonični za postojanje ranijeg infarkta miokarda kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca bez obzira na postojanje sip-toma.^{46,47} Specifičnost EKG dijagnoze infarkta miokarda je najveća kada postoji Q zubac u više odvoda ili grupi odvoda. Kada su Q zupci udruženi sa devijacijom ST segmenata ili promenama T talasa u istim odvodima verovatnoća postojanja infarkta miokarda je veća. Na primer, mali Q zupci $\geq 0,02$ sek i $< 0,0,3$ sek koji su \geq od 0,1 mV dubine upućuje na raniji infarkt miokarda, naročito ako su udruženi sa inverznim T talasima u istoj grupi odvoda. Druge validacije infarkata miokarda kodirane algorimi-ma kao što je Minnesota Code i WHO MONICA mogu biti korišćeni u epidemiološkim studijama i kliničkim istraživanjima.³

Nemi infarkt miokarda (asimptomatski infarkt miokarda)

IM kod asimptomatičnih pacijenata, kod kojih dođe do razvoja novog patološkog Q zupca prema kriterijumi-ma za IM zabeleženog tokom rutinskog EKG praćenja ili se snimanjem srca otkriju dokazi za IM koji ne mogu direktno biti pripisani koronarnim revaskularcionim procedurama, označavaju se kao „nemi IM“.⁴⁸⁻⁵¹ Prema studijama, nemi infarktni Q zubac se javlja od 9–37 % slučajeva od svih nefatalnih infarkta miokarda i urduženi su sa značajnim porastom za rizik od smrti.^{48,49} Neodgovarajuće postavljanje odvoda ili QRS promena mogu rezultirati pojavom novonastalih Q zubaca ili QS kompleksa, poređenjem sa ranijim EKG-ima, dijagnoza novog Q zupca trebalo bi biti potvrđena ponovljenim EKG-ima sa korektnim postavljanjem odvoda, ili tehnikama snimanja i otkrivanja potecijanog vremena nastanka ishemijskih simptoma.

Stanja koja otažavaju EKG dijagnozu infarkta miokarda

Postojanje QS kompleksa u odvodu V1 je normalan. Q zubac $< 0,03$ sek i $< 25\%$ od amplitude R zupca u odvodu III je normalan kod frontalne QRS osovine između -30° i 0° stepeni. Q zubac može takođe biti normalan u AVL odvodu ako je frontalna Q res osovina između 60° i 90° stepeni. Septalni Q zubac je mali, nepatološki Q zupci su manji od 0,03sek i manji d 25 % amplitude R zupca u odvodima I, aVL, i V4-V6. Sindrom preeksitacije komora, opstruktivna, dilatativna i „stress“ kardiomiopatija, miokardna amiloidoza, blok leve grane, prednje levi hemiblok (LVH), hipertrofija desne komore, miokarditis, akutno plućno srce i hiperkalemija mogu biti udruženi sa postojanjem patološkog Q zupca ili QS kompleksa u odsustvu infarkta miokarda. EKG abnormalnosti koje mogu imitirati miokardnu ishemiju ili infarkt miokarda su predstavljeni u Tabeli 5.

Tabela 5. Česte EKG zamke u dijagnozi infarkta miokarda

Lažno pozitivni
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrom rane repolarizacije • Blok leve grane • Sindrom preeksitacije • Sindrom elevacije J tačke, npr. Brugada sindrom • Peri-/miokarditis • Embolija pluća • Subarahnoidalna hemoragija • Metabolički dizbalans, kao na primer hiperkalijemija • Kardiomiopatija • Transpozicija odvoda • Holecistitis • Persistent juvenile pattern • Malpozicija prekordijalnih EKG elektroda • Triciklični antidepresivi ili fenotiazidi
Lažno negativni
<ul style="list-style-type: none"> • Raniji infarkt miokarda sa Q zupcem i/ili persistentna ST elevacija • Pejsing desne komore • Blok leve grane

Vizualizacione tehnike

Neinvazivna snimanja imaju značajnu ulogu kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovan infarkt miokarda, ali u ovom delu opisana je samo njihova uloga u dijagnostikovanju i karakterizaciji IM. Osnovno obrazloženje je da regionalna hipoperfuzija i ishemija miokarda dovode do niza događaja, uključujući disfunkciju miokarda, odumiranje ćelija i izlečenje stvaranjem ožiljka. Stoga su važni parametri snimanja perfuzija, vijabilnost miocita, debljina tkiva miokarda, debljanje i pokretljivost i efekti stvaranja fibroznog ožiljka na kinetiku paramagnetne ili radioopacifikujućih kontrastnih agenasa.

Najčešće korišćene vizualizacione tehnike kod akutnog i hroničnog infarkta su ehokardiografija, radionuklidna ventrikulografija, perfuziona scinigrafija miokarda (MPS), jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (SPECT) i nuklearna magnetna rezonanca (NMR). Pozitronska emisiona tomografija (PET) i rendgen se sve manje upotrebljavaju.⁵² Postoji značajno preklapanje u mogućnostima svake od primenjenih tehnika, svaka može, u većoj ili manjoj meri, da proceni vijabilnosti miokarda, perfuziju i funkciju. Samo radionuklidne tehnike pružaju direktnu procenu vijabilnosti miocita, zbog inherentnih svojstava korišćenih agenasa. Druge tehnike daju indirektnu procenu vijabilnosti miokarda kao što su kontraktilni odgovor procenjen ehokardiografski ili stvaranje ožiljka miokarda izazvane magnetnom rezonancom NMR-om.

Ehokardiografija

Snaga ehokardiografije je u proceni srčane strukture i funkcije, posebno debljine srčanog mišića, njegovog debljanja pri kontrakciji i pokretljivosti. Upotreba kontrastnih agenasa u ehokardiografiji može poboljšati vidljivost endokardijalne granice i može da se koristi za procenu perfuzije miokarda i mikrovaskularne opstrukcije.

Tkivni doppler i strain omogućavaju kvantifikaciju globalne i regionalne funkcije.⁵³ Razvijeni su i intravaskularni ehokardiografski kontrastni agensi koji pogađaju specifične molekularne procese, ali ova tehnika još uvek nije primenjena kod infarkta miokarda.⁵⁴

Snimanja uz upotrebu radionuklida

Nekoliko radionuklidnih agenasa dozvoljavaju da ćelije miocita budu direktno snimane, uključujući SPECT agense thalijum-201, tehnecium-99m MIBI i tetrafosmin, PET agensi F-2-fluorodeoxyglucose (FDG) i rubidium-82.^{18,52} Snaga SPECT-a je to što predstavlja jedinu najčešće dostupnu direktnu metodu za procenu vijabilnosti, iako relativno loša rezolucija slike može predstavljati nedostatak pri otkrivanju malih oblasti infarkta miokarda. Obični SPECT radiofarmaci su takođe obeleživači perfuzije miokarda i stoga ove tehnike odlično detektuju područja infarkta miokarda i abnormalnosti koje nastaju kao posledica poremećaja perfuzije. snimanje EKG-om pruža pouzdanu procenu pokretljivosti miokarda, njegovog debljanja i funkcionisanje srčanog mišića u celini. Radionuklidne metode u razvoju koje su relevantne za procenu infarkta miokarda uključuju snimanje simpatičke inervacije koristeći jod 123 sa oznakom meta-jodobenzylguanidine (mIBG)⁵⁵, vizualizovanje aktivnosti matrix metaloproteinaze pri remodelovanju komore^{56,57} i izolovanu procenu metabolizma miokarda.⁵⁸

Nuklearna magnetna rezonanca

Visok tkivni kontrast NMR u proceni kardiovaskularnog sistema pruža preciznu procenu funkcije miokarda i ima slične mogućnosti kao ehokardiografija u slučaju kada se sumnja na akutni infarkt miokarda. Paramagnetički kontrastni agensi mogu da se koriste za procenu perfuzije miokarda i povećanje ekstracelularnog prostora koji je povezan sa ožiljkom od prethodnog infarkta miokarda. Ova tehnika se koristi u dijagnostici akutnog infarkta miokarda^{59,60} i vizualizaciji ožiljka odloženim povećanjem kontrasta čime se mogu detektovati i najmanje oblasti subendokardnog IM. Takođe je dragocena u otkrivanju bolesti miokarda koje mogu imitirati infarkt miokarda kao što je miokarditis.⁶¹

Kompjuterizovana tomografija

Infarkt miokarda je u početku vidljiv kao oblast uvećane leve komore, ali kasnija snimanja pokazuju hiperuveličanje kao u slučaju snimanja sa gadolinijumom sa NMR-om.⁶² Ovaj nalaz je klinički relevantan, jer kontrastom pojačan nalaz na CT-u urađen zbog sumnje na plućnu emboliju i disekciju aorte – klinička stanja koja se mogu preklapati sa akutnim infarktomiokarda – tehnika je koja se ne koristi rutinski. Slično tome, CT procena perfuzije miokarda je tehnički izvodljiva, ali još uvek nije u potpunosti proverena.

Primena vizualizacionih tehnika kod akutnog infarkta miokarda

Vizualizacione tehnike mogu biti korisne u dijagnostikovanju akutnog IM zbog njihove sposobnosti da otkriju

abnormalnosti regionalne pokretljivosti zidova ili gubitak vijabilnog miokarda u prisustvu povišenih vrednosti srčanih biomarkera. Ukoliko iz nekog razloga biomarkeri nisu mogli biti urađeni ili su se njihove vrednosti normalizovale, demonstracija novog gubitka vijabilnosti miokarda u odsustvu neishemijskog uzroka zadovoljava kriterijume za IM. Normalna funkcija i vijabilnost imaju veoma visoku negativnu prediktivnu vrednost i praktično isključuju akutni IM.⁶³ Iz tog razloga, vizualizacione tehnike su korisne za ranu trijažu i otpuštanje pacijenata sa sumnjom na akutni infarkt miokarda. Međutim, ako su biomarkeri određivani u odgovarajuće vreme i ako su vrednosti normalne, to isključuje akutni IM i preuzima primat u odnosu na vizualizacione tehnike.

Poremećaj regionalne pokretljivost miokarda i njegovog debljanja mogu biti uzrokovani akutnim infarktomiokarda ili sa više drugih stanja uključujući prethodni infarkt, akutnu ishemiju, ošamućeni ili hibernirani miokard. Neishemijska stanja kao što su kardiomiopatija i zapaljenjski procesi ili infiltrativne bolesti takođe mogu dovesti do regionalnog gubitka vijabilnosti miokarda ili funkcionalnih abnormalnosti. Zbog toga, pozitivna prediktivna vrednost vizualizacionih tehnika u akutnom IM nije visoka osim ukoliko možemo da isključimo ova stanja i ukoliko se otkrije novi poremećaj ili ako se može pretpostaviti da su nastala u drugim kliničkim okolnostima.

Ehokardiografija omogućava procenu mnogih neishemijskih uzroka akutnog bola u grudima kao što su perimiokarditis, valvularne bolesti srca, kardiomiopatija, plućna embolija ili disekcija aorte.⁵³ Predstavlja vizualizacionu tehniku izbora za otkrivanje komplikacija akutnog IM, uključujući rupturu slobodnog zida komore, akutni interventrikularni septalni defekt i mitralnu regurgitaciju koja nastaje usled rupture ili ishemije papilarnog mišića.

Radionuklidno snimanje može da se koristi za procenu količine miokarda koji je sačuvan akutnom revaskularizacijom.⁶⁴ U vreme prezentacije ubrizgava se obeleživač, a snimanje se odloži, pa se uradi posle revaskularizacije što nam daje informaciju o veličini miokarda pod rizikom od oštećenja. Pre otpusta daje se druga injekcija koja pruža konačan podatak o veličini infarkta a razlika između ova dva podatka odgovara količini miokarda vizualizacione tehnike.

Primena vizualizacionih tehnika pri kasnoj prezentaciji infarkta miokarda

U slučaju kasne prezentacije nakon sumnjivog akutnog IM, prisustvo poremećaja regionalne pokretljivosti zidova komore, istanjenost ili ožiljak u odsustvu neishemijskog uzroka, predstavlja dokaz za preživljeni IM. Visoka rezolucija i specifičnost NMR sa gadolinijumom kao pojačivačem za detekciju miokardne fibroze uvrstila ga je u veoma vrednu tehniku. Posebno mogućnost da se napravi razlika između subendokardne i drugih oblika fibroze omogućava odvajanje ishemijske bolesti srca od drugih abnormalnosti. Vizualizacione tehnike su takođe korisne za procenu rizika nakon konačno postavljene dijagnoze IM. Otkrivanje rezidualne ili udaljene ishemije i/ili ventrikularne disfunkcije predstavlja snažan indikator kasnijeg ishoda.

Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa sa PCI (IM tip 4)

Inflacija balona dokom PCI često dovodi do prolazne ishemije, bilo da je praćena bolom u grudima i ST-T promenama ili ne. Oštećenje miokarda sa nekrozom može biti rezultat prepoznatih događaja tokom procedure kao što su koronarna disekcija, okluzija jedne od glavnih koronarnih arterija ili bočne grane, prekid kolateralne cirkulacije, usporen protok ili no-reflow fenomen, distalna embolizacija ili mikrovaskularno zakrčenje. Embolizacija interkoronarnog tromba i ostaci aterosklerotskog debrisa ponekad ne mogu biti sprečeni, uprkos istovremenoj primeni antikoagulantne i antitrombotične terapije, aspiraciji ili korišćenju zaštitnih uređaja. Ovakvi događaji mogu dovesti do inflamacije miokarda koji okružuje ostrvca miokardne nekroze.⁶⁵ Nove oblasti nekroze miokarda mogu se videti snimanjem NMR-om nakon PCI.⁶⁶

Nastanak periproceduralnog oštećenja ćelija miokarda sa nekrozom može se otkriti određivanjem vrednosti srčanih biomarkera pre procedure, 3–6 sati kasnije i, opcionalno, ponovnim merenjem nakon 12 h. Povećane vrednosti mogu se samo tumačiti kao one vezane za pre-proceduralno oštećenje miokarda ako su peri-proceduralne vrednosti cTn normalne (\leq 99. percentila URL) ili ako su njihovi nivoi stabilni ili u padu.^{67,68} Kod pacijenata sa normalnim preproceduralnim vrednostima povećanje vrednosti srčanih biomarkera iznad 99. percentila URL nakon PCI govori u prilog periproceduralnog infarkta. U ranijim studijama povećane vrednosti srčanih biomarkera postproceduralno, posebno CKMB, bile su povezivane sa lošim ishodom.^{69,70} Međutim, kada su koncentracije cTn normalne pre PCI i postanu abnormalne nakon procedure, prag iznad 99. percentila URL, pri čemu je negativna prognoza evidentna, nije najbolje definisan⁷¹ i diskutabilno je da li takav prag uopšte postoji.⁷² Ako je jedna početna vrednost cTn povišena, nemoguće je utvrditi da li je dalji rast vrednosti uzrokovan procedurom ili sam inicijalni proces dovodi do porasta. U ovakvoj situaciji čini se da je ishod u velikoj meri određen nivoom cTn pre procedure.⁷¹ Ova povezanost je verovatno još kompleksnija kada se radi o novim visoko senzitivnih esejima troponina.⁷⁰

Kod pacijenata podvrgnutih PCI sa normalnim (\leq 99. percentila URL) početnim koncentracijama cTn, povećanje vrednosti cTn $> 5x$ iznad 99. percentila URL koje se dešava unutar 48 sati od procedure uz bilo (i) dokaz o produženoj ishemiji (≥ 20 min) praćenoj produženim bolom u grudima, ili (ii) ishemijske ST promene ili novonastali patološki Q zupci, ili (iii) angiografski dokaz o postojanju komplikacije koja kompromituje protok, kao što je gubitak otvorenosti jedne bočne grane, perzistentan usporen protok ili no-reflow fenomen, embolizacija ili (iv) imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novi poremećaj regionalne pokretljivosti, definišu se kao IM u vezi sa PCI (IM tip 4a). Ovaj prag za vrednosti cTn $> 5x$ iznad 99. percentila URL određen je dogovorom, prema kliničkoj proceni i društvenim implikacijama termina peri-proceduralni IM. Kada su vrednosti cTn $\leq 5x$ iznad 99. percentila URL nakon PCI i ako su cTn vrednosti normalne pre PCI – ili kada su vrednosti

cTn $> 5x$ od 99. percentila URL u odsustvu ishemije, angiografskog ili imidžing nalaza, treba koristiti izraz „oštećenje miokarda“.

Ukoliko su početne vrednosti cTn povišene, stabilne ili u padu, tada je porast za $> 20\%$ dovoljan za dijagnostikovanje infarkta miokarda tipa 4a, udruženog sa reinfarktom. Najnoviji podaci ukazuju da, kada se PCI odloži posle IM do trenutka kada su vrednosti biomarkera u padu ili su se normalizovale, dođe do ponovnog povećanja vrednosti srčanih biomarkera, što može imati dugoročni značaj. Međutim, dodatni podaci su potrebni da bi se ovaj nalaz potvrdio.⁷³

Potkategorija infarkt miokarda u vezi sa PCI je tromboza stenta, dokumentovano angiografski i/ili na autoposiji uz porast i/ili pad vrednosti cTn $> 99.$ percentila URL od strane angiografa i/ili na obdukciji i porast i/ili pad cTn vrednosti 99. percentila URL (definisan kao infarkt miokarda tipa 4b). U cilju određivanja vremena javljanja tromboze stenta u odnosu na PCI proceduru, Akademski istraživački konzorcijum predložio je privremene kategorije – „rano“ (0-30 dana), „kasno“ (31 dan–1 godina), „veoma kasno“ ($>$ od jedne godine) za razlikovanje različitih patofizioloških procesa tokom svakog od ovih intervala.⁷⁴ Povremeno IM se prezentuje kliničkom slikom koja ukazuje da se radi o trombozi stenta ali angiografski se nalazi restenoza stenta bez dokaza za postojanje tromba (videti deo o kliničkim studijama).

Dijagnostički kriterijumi za infarkt miokarda u vezi sa operacijom CABG

Tokom operacije CABG, brojni faktori mogu dovesti do periproceduralnog oštećenja miokarda sa nekrozom. Oni uključuju direktno oštećenje miokarda zbog: (I) postavljanja suture ili manipulacije srcem, (II) koronarne disekcije, (III) globalne ili regionalne ishemije povezane sa neadekvatnom intraoperativnom zaštitom srca, (IV) mikrovaskularnih događaja povezanih sa reperfuzijom, (V) oštećenja miokarda izazvanog oslobađanjem kiseoničnih slobodnih radikala, (VI) neuspešne reperfuzije one zone miokarda koja nije u području koronarne arterije na koju se postavlja graft.⁷⁵⁻⁷⁷ MRI studije ukazuju da u ovim okolnostima većina nekroza nije fokalna, već da su difuzne i da se nalaze u subendokardu.⁷⁸

Kod pacijenata sa prethodno normalnim vrednostima srčanih biomarkera, svako povećanje njihovih vrednosti posle CABG ukazuje na miokardnu nekrozu, i u skladu sa tim će biti povezano sa lošijim ishodom. To je pokazano u kliničkim studijama koje su uključivale CKMB, gde je uvećanje URL 5, 10 i 20 puta posle CABG bilo udruženo sa lošijom prognozom. Slično tome, lošiji ishodi su prikazani u slučajevima kada su vrednosti cTn bile povećane do najvišeg kvartila ili kvantila merenja.⁷⁹⁻⁸³

Za razliku od prognoze, postoje samo oskudni podaci u literaturi koji se tiču upotrebe biomarkera u definisanju IM povezanog sa primarnim vaskularnim događajem na graftu ili nativnom krvnom sudu u slučaju CABG operacija. Što se tiče slučajeva kada su povećane i bazalne vrednosti cTn ($> 99.$ percentila URL), povećanje vrednosti biomarkera se registruje i nakon CABG. Zbog svega navedenog biomarkeri ne mogu sami biti dovoljni za

dijagnozu IM u ovim okolnostima. U smislu nepovoljnog uticaja na preživljavanje, uočenog kod pacijenata sa značajnim povećanjem koncentracije biomarkera, ova radna grupa predlaže arbitrarno vrednosti cTn > 10 x 99-og percentila URL za vreme prvih 48h nakon operacije CABG koje se javljaju nakon normalnih bazalnih vrednosti cTn (\leq 99. percentila URL). Dodatno, treba smatrati da je postavljena dijagnoza infarkta miokarda udruženog sa CABG operacijom (tip 5) ako: (I) dođe do pojave novog patološkog Q zupca ili novog LBBB, ili (II) angiografski registrovana okluzija na novom graftu ili nativnoj arteriji, ili (III) ako postoji imidžing dokaz o novom gubitku vijabilnosti miokarda ili o novom segmentnom ispadu kontraktilnosti. Otpuštanje srčanih biomarkera je znatno veće u slučajevima kada se uz operaciju CABG radi i zamena valvule nego kada se izvodi samo bajpas operacija, kao i u slučajevima CABG sa korišćenjem ekstrakorporalnog krvotoka, nego kada se operacija izvodi na kucajućem srcu.⁸⁴ Gore navedeni prag je prilično robustan u slučajevima izolovane CABG operacije sa korišćenjem ekstrakorporalnog krvotoka. Kao i za PCI, postojeći kriterijumi iz univerzalne definicije IM treba da se primene u slučajevima kada je od intervencije prošlo više od 48 sati.

Procena IM kod pacijenata nakon drugih operacija na srcu

Nove ST-T promene su česte kod pacijenata koji su imali neku kardiohiruršku operaciju. Kada se registruje novi patološki Q zubac u drugim zonama u odnosu na one u kojima je registrovan pre operacije, treba razmotriti dijagnozu IM (tip 1 ili 2), naročito ako je udružen sa povećanim vrednostima biomarkera, novim segmentnim ispadima kontraktilnosti ili hemodinamskom nestabilnošću.

Savremene procedure kao što su transkateterska zamena aortne valvule (TAVI) ili mitralni klip mogu izazvati oštećenje miokarda sa nekrozom. Ovo oštećenje može biti izazvano direktnom traumom miokarda ili izazivanjem regionalne ishemije zbog koroanarne opstrukcije ili embolizacije. Verovatno, kao kod CABG, što je veći porast vrednosti biomarkera, to je lošija prognoza, ali dokazi o tome još uvek nisu dostupni.

Predloženi su modifikovani kriterijumi za dijagnozu periproceduralnog IM \leq 72h posle implantacije aortne valvule.⁸⁵ S obzirom na to da u literaturi postoji malo informacija u vezi sa periproceduralnim IM u kardiohirurgiji, osim u slučajevima CABG, deluje racionalno primeniti iste kriterijume kao za IM udružen sa CABG i na IM udružen sa bilo kojom drugom kardio-hirurškom operacijom. Kod pacijenata sa aritmijom ablacija podrazumeva kontrolisanu nekrozu miokarda koja se izaziva zagrevanjem ili smrzavanjem tkiva. Veličina nekroze se može proceniti merenjem cTn, međutim, ne treba svaki porast vrednosti cTn u ovim okolnostima označiti kao IM.

Infarkt miokarda udružen sa nekardiološkim procedurama

Perioperativni IM je najčešća perioperativna vaskularna komplikacija u velikim nekardiohirurškim operacijama i udružen je sa lošijom prognozom.^{86,87} Većina

pacijenata koji dožive periproceduralni IM ne osećaju simptome ishemije miokarda. Uprkos tome, asimptomatski perioperativni IM je, kao i simptomatski IM, snažno povezan sa 30-dnevnim mortalitetom. Preporučuje se rutinsko praćenje kardiospecifičnih biomarkera kod visokorizičnih pacijenata, i pre i 48–72h nakon operacije. Merenje vrednosti high sensitivity cTn u postoperativnim uzorcima pokazuje da 45 % pacijenata ima vrednosti veće od 99. percentila URL i 22 % ima povećanje i trend rasta koji ukazuje na nekrozu miokarda.⁸⁸ Studije na pacijentima koji su imali velike nekardiohirurške operacije govore u prilog tome da je većina dijagnostikovanih infarkta u ovim okolnostima uzrokovana produženim disbalansom između dopremanja i zahteva miokarda za kiseonikom, bez obzira na postojanje prethodne CAD. Zajedno sa povećanjem i/ili padom vrednosti cTn, ovo podrazumeva IM tip 2. Međutim, jedna patohistološka studija na pacijentima koji su imali fatalni perioperativni IM je pokazala rupturu plaka i agregaciju trombocita što je dovelo do formiranja tromba, kod približno polovine ovih pacijenata,⁸⁹ i što se označava kao IM tip 1. S obzirom na razlike koje postoje u terapijskom pristupu ova dva tipa IM, neophodno je pažljivo kliničko praćenje i procena.

Infarkt miokarda u jedinicama intenzivne nege

Povećanje vrednosti cTn se često sreće kod pacijenata u jedinicama intenzivne nege i povezano je sa lošom prognozom, bez obzira na prethodno kliničko stanje.^{92,93} Neki porasti mogu biti posledica IM tip 2 zbog prethodne CAD i povećanih potreba miokarda za kiseonikom. Drugi pacijenti mogu imati povećane vrednosti srčanih markera zbog nekroze miokarda izazvane kateholaminima ili direktnim dejstvom cirkulišućih toksina. Dalje, moguća je pojava IM tipa 1 kod nekih pacijenata.

U slučaju kritično obolelih pacijenata sa teškim oštećenjem jednog ili više organa i povćanim vrednostima cTn, veliki je izazov za lekara da izabere adekvatan terapijski pristup. Ako i kada se pacijent oporavi treba klinički proceniti da li je i u kojoj meri potrebna dalja kardio-loška evaluacija.⁹⁵

Ponavljani infarkt miokarda

„Incidentni IM“ se definiše kao prvi infarkt miokarda kod neke osobe. Kada dođe do razvoja IM u 28 dana od „incidentnog IM“, to se u epidemiološkom smislu ne smatra za nov događaj. Ukoliko se razvije IM nakon 28 dana od „incidentnog IM“, to se smatra za rekurentni (ponavljani) IM.

Reinfarkt

Termin „reinfarkt“ se koristi za akutni IM koji se javlja u 28 dana od incidentnog ili rekurentnog IM.³ EKG dijagnoza kod sumnje na reinfarkt može biti otežana zbog evolucije EKG promena u sklopu inicijalnog infarkta. Dijagnoza reinfarkta se postavlja kada u najmanje dva susjedna odvoda postoji ST elevacija \geq 0.1 mV ili kada se

pojavi novi patognomoničan Q zubac, naročito kada su ovi znaci udruženi sa ishemijskim simptomima koji traju 20 minuta ili duže. Reelevacija ST segmenta se takođe može videti kod preteče rupture miokarda, te je neophodno sprovesti dalju dijagnostiku. ST depresija ili sam LBBB nisu specifičan nalaz i ne mogu se koristiti za dijagnozu reinfarkta.

Kod pacijenata kod kojih se zbog postojanja kliničkih simptoma i znakova sumnja na reinfarkt, preporučuje se određivanje vrednosti cTn u najkraćem roku. Potrebno je ponoviti ovu analizu nakon 3-6 h. Ukoliko su u prvom uzorku koncentracije cTn bile povišene, ali stabilne, ili u padu, za dijagnozu reinfarkta je potrebno da u drugom uzorku dođe do porasta vrednosti cTn za 20% ili više. Ukoliko je inicijalna vrednost cTn bila u granicama referentnih vrednosti, onda se primenjuju kriterijumi za novi akutni IM.

Oštećenje miokarda ili infarkt udruženi sa srčanom insuficijencijom

U zavisnosti od toga koja se metoda koristi, kod pacijenata sa SI se mogu registrovati vrednosti cTn koje su na pragu referentne vrednosti, ili koje su značajno povećane.⁹⁶ Kod svih pacijenata sa SI je moguće izmeriti vrednosti cTn korišćenjem high-sensitivity cTn testova. Pri korišćenju ove metode, u velikom procentu slučajeva vrednosti su veće od 99. percentila URL, naročito kod onih koji imaju SI težeg stepena, kao što su pacijenti sa akutnom dekompenzacijom SI.⁹⁷

Kod svake akutne prezentacije srčane insuficijencije treba razmotriti dijagnozu IM tip 1, zbog toga što je on značajan razlog akutne dekompenzacije SI. Međutim, same povišene vrednosti cTn kod pacijenata sa SI nisu dovoljne za dijagnozu IM tip 1, jer se one sreću i kod pacijenata sa neishemijskom SI.

Pored IM tip 1 i drugim mehanizmima se kod pacijenata sa SI mogu objasniti granične do patološki povišene vrednosti cTn.^{96,97} Na primer, IM tip 2 se može javiti zbog povišenog transmuralnog pritiska, opstrukcije malih koronarnih krvnih sudova, endotelne disfunkcije, anemije ili hipotenzije. Pored IM tip 1 i 2, eksperimentalno su pokazane i apoptoza i autofagija kardiomiocita zbog istezanja miokarda. Direktno toksično oštećenje ćelija, povezano sa inflamacijom, cirkulišućim neurohormonima, infiltrativnim procesima, kao i miokarditisom i stres kardiomiopatijom mogu se prezentovati kao SI sa povećanim vrednostima cTn.⁹⁷

Iako prisustvo, veličina i održavanje povišenih vrednosti cTn kod pacijenata sa SI komplikuju dijagnostikovanje IM, prihvaćeno je da su povišene vrednosti nezavisni prediktor lošeg ishoda i u akutnoj i hroničnoj SI, i stoga ne treba da budu protumačene kao lažno pozitivan rezultat.^{97,98}

U slučajevima akutne dekompenzacije SI treba što pre odrediti vrednosti cTn I ili cTn T, i snimiti EKG, u cilju postavljanja ili isključivanja dijagnoze IM kao uzroka dekompenzacije. U ovim okolnostima povišene vrednosti cTn treba interpretirati u smislu visoke sumnje za postojanje IM tip 1 ukoliko je registrovan značajan porast i/ili pad markera, ili ako je to praćeno ishemijskim

simptomima, novim ishemijskim promenama u EKG ili gubitkom miokardne funkcije registrovane neinvazivnim testovima. Anatomija koronarnih arterija je najčešće dobro poznata i može se koristiti za interpretaciju abnormalnih vrednosti cTn. Ako su prisutni normalni koronarni krvni sudovi, verovatno se radi o tipu 2 IM ili nekoronarnom mehanizmu oslobađanja troponina.⁹⁷

S druge strane, kada je koronarna anatomija nepoznata, same vrednosti cTn koje prevazilaze 99. percentil URL nisu dovoljan dokaz da je CAD uzrok IM, niti se u tim slučajevima može identifikovati mehanizam nastanka abnormalnih vrednosti cTn. U ovim okolnostima, u cilju otkrivanja uzroka povišenih vrednosti cTn, potrebno je ispitivanje miokardne perfuzije, koronarnom angiografijom, ili MRI. Međutim, i pored svih ispitivanja može biti teško da se otkrije razlog povišenih vrednosti cTn.^{96,97}

Korišćenje IM u kliničkim studijama i programima za potvrdu kvaliteta

U kliničkim studijama IM može biti kriterijum za uključivanje u studiju ili end-point. Univerzalna definicija IM je od velike koristi za kliničke studije jer omogućava standardizovani pristup u smislu interpretacije i poređenja između različitih studija. Definicija IM kao kriterijuma za uključivanje, npr. IM tip 1, a ne tip 2, određuje karakteristike pacijenata u studiji. Na primer, u nekim slučajevima IM, angiografski se kao jedini uzrok identifikuje restenoza.^{99,100} Ovaj IM povezan sa PCI se može označiti kao IM tip 4c, koji se definiše kao $\geq 50\%$ stenoza na koronarnoj angiografiji ili kao kompleksna lezija sa porastom i/ili padom vrednosti cTn koje prevazilaze 99. percentil URL bez druge značajne CAD opstrukcije većeg stepena praćene: (I) inicijalnim uspešnim postavljanjem stenta, (II) dilatacijom stenozne koronarne arterije balon angioplastikom (<50%).

U skorašnjim studijama kao finalni ishodi se koriste različite definicije IM i zbog toga onemogućavaju poređenje i generalizaciju zaključaka različitih studija. Zbog toga je od presudnog značaja da istraživači i regulatorna tela prihvate usaglašenu definiciju IM koja će se koristiti kao end-point u kliničkim istraživanjima. U nekim slučajevima kliničkih studija se može smatrati opravdanim prilagođavanje definicije IM, ako postoji adekvatno obrazloženje. Bez obzira na to, istraživači bi trebalo da omoguće da studija obezbedi sveobuhvatne podatke za različite tipove IM i da uključi 99. percentil URL nivoa značajnosti za vrednosti cTn, ili drugih korišćenih biomarkera. Umnošci 99. percentila se mogu predstaviti kao u tabeli 6. Na ovaj način je olakšano poređenje između studija i meta analiza.

S obzirom na to da je moguće koristiti različite testove, uključujući i novije, još više senzitivne analize za detekciju cTn, u velikim multicentričnim kliničkim studijama preporučuje se doslednost u primeni 99. percentila URL. Ovo neće u potpunosti izjednačiti vrednosti troponina dobijene korišćenjem različitih metoda, ali će povećati konzistentnost rezultata. Kod pacijenata kojima se radi srčana intervencija incidenca IM se može koristiti kao mera kvaliteta iste, ukoliko je obezbeđeno da svi centri koji učestvuju u programu potvrde kvaliteta

Tabela 6. Tipovi IM prema umnošku 99-tog percentila URL korišćenog srčanog biomarkera u kliničkim studijama

Umnožak x99%	IM tip 1 Spontani	IM tip 2 Sekundarni	IM tip 3 ^a Smrt	IM tip 4a PCI	IM tip 4b Tromboza stenta	IM tip 4c ^b Restenoza	IM tip 5 CABG
1-3							
3-5							
5-10							
> 10							
Ukupno							

IM – infarkt miokarda; PCI – perkutana koronarna intervencija; CABG – koronarni arterijski bajpas graft

^a Vrednosti biomarkera su nedostupne zbog smrtnog ishoda pre uzimanja uzorka krvi (plava zona)

Crvena zona predstavlja arbitrarno definisane vrednosti cTn koje su niže od onih definisanih za IM u slučaju PCI ili CABG.

^b Restenoza je definisana kao $\geq 50\%$ senoze na koronarnoj angiografiji ili kada je kompleksna lezija udružena sa porastom i/ili padom vrednosti cTn >99. percentila URL, a bez druge značajne CAD opstrukcije većeg stepena praćenja: (i) inicijalnim uspešnim postavljanjem stenta, (ii) dilatacijom stenozne koronarne arterije balon angioplastikom (<50%).

primenjuju konzistentnu definiciju. U cilju efektivnosti i da bi se izbegla pristrasnost, neophodno je razvijanje obrasca po kom bi se usaglasile vrednosti cTn dobijene različitim testovima.

Posledice prilagođavanja definicije IM na javnu politiku

Revizija definicije IM ima brojne posledice, kako na pojedince, tako i na društvo u celini. Uputna ili definitivna dijagnoza IM predstavlja osnovu za planiranje dalje dijagnostike, preporuka za promenu načina života, lečenja i prognozu bolesti. Grupa pacijenata sa određenom dijagnozom predstavlja osnovu planiranja u zdravstvenoj zaštiti, donošenju preporuka u vezi sa zdravljem, kao i preraspodelu resursa.

Jedan od ciljeva dobre kliničke prakse je postizanje definitivne i specifične dijagnoze koja je zasnovana na naučnim dokazima. Pristup definiciji IM koji je prisutan u ovom dokumentu zadovoljava ove kriterijume. Uopšteno, značenje termina „infarkt miokarda“ nije promenjeno, iako su nove, senzitivnije dijagnostičke metode razvijene u cilju dijagnostikovanja ovog entiteta. Zbog toga, dijagnoza akutnog IM je klinička dijagnoza zasnovana na prisustvu simptoma kod pacijenta, promena u EKG i visoko senzitivnih biohemijskih markera, kao i na informacijama koje su dostupne putem različitih vizualizacionih tehnika. Značajno je okarakterisati i tip IM, kao i veličinu infarkta, rezidualnu funkciju LK, i stepen KAD i drugih faktora rizika, a ne samo postaviti dijagnozu IM. Informacije koje se tiču prognoze i kasnije radne sposobnosti pacijenta zahtevaju značajno više od jednostavne konstatacije da je pacijent pretrpeo IM. Druge dodatne faktore koji su upravo spomenuti treba uračunati kako bi bilo moguće doneti ispravne socijalne, porodične i odluke u vezi sa radnom sposobnošću pacijenta. Posotje različite skale za merenje rizika koje predviđaju prognozu nakon IM. Klasifikacija drugih prognostičkih entiteta koji su povezani sa IM bi trebalo da dovede do ponovnog razmatranja kliničkog dijagnostikovanja koje se

trenutno primenjuje za pacijente sa različitim stanjima koja mogu dovesti do nekroze miokarda, sa posledičnim porastom vrednosti biomarkera.

Treba uzeti u obzir to da ova modifikacija definicije IM može biti povezana sa posledicama za pacijente i njihove porodice, u psihološkom smislu, u smislu životnog osiguranja, profesionalne karijere, kao i dozvole za upravljanje automobilom ili avionom. Dijagnoza je povezana i sa socijalnim implikacijama, kao i sa šifrovanjem dijagnoza, troškovima lečenja, statistikama javnog zdravlja, bolovanjima i potvrdama invaliditeta. Zbog svih navedenih izazova lekari moraju biti adekvatno informisani o izmenama dijagnostičkih kriterijuma. Potrebno je napraviti materijale za edukaciju i adekvatno prilagoditi vodiče za lečenje. Profesionalna udruženja i oni koji planiranju zdravstvenu zaštitu treba da preuzmu korake da olakšaju brzo obaveštavanje lekara, drugih profesionalaca u sistemu zdravstvene zaštite, administracije i opšte javnosti o izmenama definicija IM.

Globalne perspektive definicije infarkta miokarda

Kardiovaskularne bolesti su globalni zdravstveni problem. Razumevanje tereta i posledica CAD u društvu je od presudnog značaja. Promena kliničkih definicija, kriterijuma i biomarkera predstavlja izazov za naše razumevanje i sposobnost da unapredimo javno zdravlje. Definicija IM za kliničare ima značajne i trenutne terapijske implikacije. Za epidemiologe, podaci su najčešće retrospektivni, tako da je postojanje jasnih definicija značajno za poređenje i analizu trendova. Standardi koji su opisani u ovom izveštaju su pogodni za epidemiološke studije. Međutim, u cilju analize trenda tokom vremena, važno je da postoje konzistentne definicije i da se kvantifikuju prilagođavanja kada se biomarkeri ili drugi dijagnostički kriterijumi menjaju.¹⁰¹ Na primer, pojava cTn je dramatično povećala broj dijagnostikovanih IM u epidemiologiji.^{3,102}

U zemljama sa ograničenim ekonomskim resursima srčani biomarkeri i vizualizacione tehnike možda nisu

dostupne u svim centrima, a moguće je da čak i ne postoji mogućnost snimanja EKG. U ovim okolnostima, SZO preporučuje da su testovi biomarkera ili dugi skupi dijagnostički testovi neodgovarajući kao obavezni dijagnostički kriterijum.³ SZO preporučuje upotrebu ESC/ACCF/AHA/WHF Univerzalne definicije IM u okolnostima u kojima ne postoji ograničenje u pogledu resursa, dok su u slučaju ograničenih resursa preporuke fleksibilnije.³

Kulturni, finansijski, strukturalni i organizacioni problemi u različitim zemljama sveta u smislu dijagnostikovanja i terapije IM zahtevaju stalna istraživanja. Od suštinskog je značaja da se obrati pažnja na jaz između terapijskih i dijagnostičkih dostignuća u periodu ekspanzije kardiovaskularnih bolesti.

Sukob interesa

Članovi Radne grupe ESC/ACCF/AHA/WHF su nezavisno učestvovali u pripremanju ovog dokumenta oslanjajući se na sopstveno akademsko i kliničko iskustvo i objektivno i klinički procenjujući svu dostupnu literaturu. Najveći broj njih je učestvovao, ili učestvuje, u radu sa predstavnicima industrije i državnim ili privatnim zdravstvenim institucijama (istraživačke studije, edukativni skupovi, konsultantske usluge), ali svi veruju da ove aktivnosti nisu uticale na njihove odluke. Najbolji dokaz njihove nezavisnosti je kvalitet njihovog prethodnog i sadašnjeg naučnog rada. Međutim, kako bi se obezbedila transparentnost, podaci o njihovoj povezanosti sa industrijom, privatnim i državnim zdravstvenim institucijama su dostupni na ESC web stranici (www.escardio.org/guidelines). Troškovi Radne grupe i pripreme ovog dokumenta su u potpunosti obezbeđeni iz fondova gore pomenutih udruženja.

Zahvalnost

Veoma smo zahvalni posvećenim članovima Odeljenja za izradu praktičnih vodiča ESC.

Tekst KME „Treća univerzalna definicija infarkta miokarda“ je akreditovano Evropski odbor za akreditaciju u kardiologiji (EBAC). EBAC radi u skladu sa standardima kvaliteta Evropskog akreditacionog saveta za kontinuiranu edukaciju (EACCME), što je institucija Evropskog udruženja medicinskih specijalista (UEMS). U skladu sa EBAC/EACCME vodičima, svi autori koji su učestvovali u ovom programu su obelodanili potencijalni sukob interesa koji bi mogao da dovede do pristrasnosti u ovom dokumentu. Organizacioni komitet treba da obezbedi da svi potencijalni sukobi interesa koji su od značaja za program budu saopšteni učesnicima pre KME.

KME pitanja vezana za ovaj tekst su dostupna na: *European Heart Journal* <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> i *European Society of Cardiology* <http://www.escardio.org/guidelines>.

References

1. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 1502-1513; *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-969.
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538; *Circulation* 2007;116:2634-2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
3. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Ngu Blackett K, Lisheng L and Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision. *Int J Epidemiol* 2011;40:139-146.
4. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974;35 Suppl 3:156-172.
5. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1-11.
6. White HD. Pathobiology of troponin elevations. *J Am Coll Cardiol* 2011 ;57: 2406-2408.
7. Jaffe AS. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1763-1764.
8. Apple FS, Jesse RL, Newby LK, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e352-e355.
9. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115: e356-e375.
10. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-2204.
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
12. Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.
13. Jaffe AS, Apple FS, Morrow DA, Lindahl B, Katus HA. Being rational about (im)-precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association/World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction. *Clin Chem* 2010;56:941-943.
14. MacRae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna M-J, Jaffe AS. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies. *Clin Chem* 2006;52: 812-818.
15. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-2512.
16. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. Prevention of Events with Angiotensin Con-

- verting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
17. Mills NL, Churchhouse AM, Lee KK, Anand A, Gamble D, Shah ASV, Paterson E, MacLeod M, Graham C, Walker S, Denvir MA, Fox KAA, Newby DE. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2011;305:1210-1216.
 18. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011;123:1367-1376.
 19. Kavsak PA, Xu L, Yusuf S, McQueen MJ. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population. *Clin Chem* 2011;57:1146-1153.
 20. Apple FS, Simpson PA, Murakami MM. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay. *Clin Biochem* 2010;43:1034-1036.
 21. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin Chem* 2010;56:254-261.
 22. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003;49:1331-1336.
 23. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial Investigators. *Circulation*. 2000;102:1101-1106.
 24. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006;166:1391-1395.
 25. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena-Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011;124:1414-1425.
 26. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982;65:1299-1306.
 27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-954.
 28. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
 29. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000;37:764-769.
 30. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JJB, Kathiresan S, Servoss SJ, Lee-Lewandrowski E. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1518-1523.
 31. Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002;121:103-111.
 32. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004;125:275-280.
 33. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:602-610.
 34. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, Arraiz G, Violini R, Olivari Z, Rubartelli P, De Servi S, Plebani M, Steffenino G, Sbarzaglia P, Ardissino D; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology-GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:431-435.
 35. Prasad AJR, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2008;1:10-19.
 36. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933-940.
 37. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:2128-2135.
 38. McFarlane PW. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease. *J Electrocardiol* 2001;34:S35-S41.
 39. Zimetbaum PJ, Krishnan S, Gold A, Carrozza JP II, Josephson ME. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81:918-919.
 40. Engelen DJ, Gorgels AP, Cheriex EC, De Muinck ED, Ophuis AJO, Dassen WR, Vainer J, van Ommen VG, Wellens HJ. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:389-395.
 41. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, Novikov I, Rath S, Rabinowitz B, Kaplinsky E, Hod H. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-V9. Hidden ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:748-753.
 42. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, Seoane J, Gamallo C. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1273-1279.
 43. Bayes de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, Nikus K, Fiol M, Gorgels A, Cinca J, Clemmensen PM, Pahlm O, Sclarowsky S, Stern S, Wellens H. A new terminology for the left ventricular walls and for the location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. A statement for healthcare professionals from a Committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. *Circulation* 2006;114:1755-1760.
 44. Sgarbossa EB, Pinsky SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, Califf RM, Wagner GS. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *N Engl J Med* 1996;334:481-487.
 45. Jain S, Ting HT, Bell M, Bjerke CM, Lennon RJ, Gersh BJ, Rihal CS, Prasad A. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011;107:1111-1116.
 46. Savage RM, Wagner GS, Ideker RE, Podolsky SA, Hackel DB. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts. *Circulation* 1977;55:279-285.
 47. Horan LG, Flowers NC, Johnson JC. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation* 1971;43:428-436.
 48. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529-2540.
 49. Burgess DC, Hunt D, Zannino D, Williamson E, Davis TME, Laakso M, Kesaniemi YA, Zhang J, Sy RW, Lehto S, Mann S, Keech AC. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type

- 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Eur Heart J* 2010;31:92-99.
50. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2001;135:801-811.
 51. Toma M, Fu Y, Ezekowitz JA, McAlister FA, Westerhout CM, Granger C, Armstrong PW. Does silent myocardial infarction add prognostic value in ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial. *Am Heart J* 2010;160:671-677.
 52. Stillman AE, Oudkerk M, Bluemke D, Bremerich J, Esteves FP, Garcia EV, Gutberlet M, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Kuipers D, Kwong RK, Nagel E, Lerakis S, Oshinski J, Paul JF, Underwood R, Wintersperger BJ, Rees MR; North American Society of Cardiovascular Imaging; European Society of Cardiac Radiology. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:7-24.
 53. Flachskampf FA, Schmid M, Rost C, Achenbach S, deMaria AN, Daniel WG. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:272-283.
 54. Kaul S, Miller JG, Grayburn PA, Hashimoto S, Hibberd M, Holland MR, Houle HC, Klein AL, Knoll P, Lang RM, Lindner JR, McCulloch ML, Metz S, Mor-Avi V, Pearlman AS, Pellikka PA, DeMars Plambeck N, Prater D, Porter TR, Sahn DJ, Thomas JD, Thomenius KE, Weissman NJ. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:455-464.
 55. Carro I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2010;3:92-100.
 56. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, Lindner JR, Wu JC, Kraitchman DL, Fayad ZA, Sinusas AJ. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:56-70.
 57. Kramer CM, Sinusas AJ, Sosnovik DE, French BA, Bengel FM. Multimodality imaging of myocardial injury and remodeling. *J Nucl Med* 2010;51:p1075-1215.
 58. Taegtmeyer H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time. *J Nucl Med* 2010;51:80S-87S.
 59. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1-16.
 60. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart* 2010;96:237-243.
 61. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, Gulati A, Bunce NH, Davies SW, Pennell DJ, Prasad SK. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242-1249.
 62. Schuleri KH, George RT, Lardo AC. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Nucl Cardiol* 2010; 17:582-590.
 63. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *Circulation* 2010;122:1756-1776.
 64. Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1533-1542.
 65. Herrman J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J* 2005;26: 2493 -2519.
 66. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, Banning AP. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005;111:1027-1032.
 67. Gustavsson CG, Hansen O, Frennby B. Troponin must be measured before and after PCI to diagnose procedure-related myocardial injury. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:75-79.
 68. Miller WL, Garratt KN, Burrit MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006;27:1061-1069.
 69. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, Kleiman NS, Mahaffey KW, Topol EJ, Pepine CJ, Lipicky RJ, Granger CB, Harrington RA, Tardiff BE, Crenshaw BS, Bauman RP, Zuckerman BD, Chaitman BR, Bittl JA, Ohman EM. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:241-251.
 70. White HD. The prequel. Defining prognostically important criteria in the peri-procedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:142-145.
 71. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J* 2012;33:1046-1048.
 72. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, Pocock SJ, Lagerqvist B, Tijssen JG, de Winter RJ. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 Trials (FIR). *Circulation* 2012;125:568-576.
 73. Bonaca MP, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Ruff CT, Antman EM, Morrow DA. American College of Cardiology/American Heart Association/ European Society of Cardiology/World Heart Federation Universal Definition of Myocardial Infarction Classification System and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 Trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38). *Circulation* 2012;125:577-583.
 74. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es GA, Steg PG, Morel MA, Mauri L, Vranckx P, McFadden E, Lansky A, Hamon M, Krucoff MW, Serruys PW; Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:2344-2351.
 75. Benoit MO, Paris M, Sillerman J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med* 2001;29:1880-1886.
 76. Kovacevic R, Majkic-Singh N, Ignjatovic S, Otasevic P, Obrenovic R, Paris M, Vilotijevic B, Guernonprez JL. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Clin Lab* 2004;50: 437-445.
 77. Nooral, Ricci C, Hastings D, Hills S, Cybulsky I. Determination of Troponin I release after CABG surgery. *J Card Surg* 2005;20:129-135.
 78. Selvanayagam JB, Pigott D, Balacumaraswami L, Petersen SE, Neubauer S, Taggart DP. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:629-631.
 79. Costa MA, Carere RG, Lichtenstein SV, Foley DP, de Valk V, Lindboom W, Roose PCH, van Geldorp TR, Macaya C, Castanon JL, Fernandez-Aviles F, Gonzalez JH, Heyer G, Unger F, Serruys PW. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 2001; 104: 2689-2693.
 80. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, Bartels C, Keller B, Jessel A. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1070-1077.
 81. Brenner SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1961-1967.
 82. Domanski M, Mahaffey K, Hasselblad V, Brenner SJ, Smith PK, Hillis G, Engoren M, Alexander JH, Levy JH, Chaitman BR, Broderick S, Mack MJ, Pieper KS, Farkouh ME. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2011;305:585-589.
 83. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Buchan KG, West D, Cuthbertson BH. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468-1475.
 84. Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation* 2004; 109: 345-350.

85. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kapteine AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32:205-217; *J Am Coll Cardiol* 2011;57:253-269.
86. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative IS-chemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154:523-528.
87. The Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012;307:2295-2304.
88. Kavsak PA, Walsh M, Srinathan S, Thorlacius L, Buse GL, Botto F, Pettit S, McQueen MJ, Hill SA, Thomas S, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Berwanger O, Biccari BM, Cembrowski G, Chan MT, Chow CK, de Miguel A, Garcia M, Graham MM, Jacka MJ, Kueh JH, Li SC, Lit LC, Martinez-Bm C, Naidoo P, Nagele P, Pearse RM, Rodseth RN, Sessler DI, Sigamani A, Szczeklik W, Tiboni M, Villar JC, Wang CY, Xavier D, Devereaux PJ. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem* 2011;44:1021-1024.
89. Fleisher LA, Nelson AH, Rosenbaum SH. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? *J Clin Anesth* 1995;7:97-102.
90. Landesberg G, Mosseri M, Shatz V, Akopnik I, Bocher M, Mayer M, Anner H, Berlatzky Y, Weissman C. Cardiac troponin after major vascular surgery: The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:569-575.
91. Cohen MC, Aretz TH. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction. *Cardiovasc Pathol* 1999;8:133-139.
92. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication. *JAMA* 1995;273:1945-1949.
93. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2008;36:759-765.
94. Landesberg G, Vesselov Y, Einav S, Goodman S, Sprung CL, Weissman C. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2005;33:1281-1287.
95. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:543-548.
96. Kociol RD, Pang PS, Gheorghide M, Fonarow GC, O'Connor CM, Felker GM. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071-1078.
97. Januzzi JL Jr, Filippatos G, Nieminen M, Gheorghide M, on behalf of the Third Universal Task Force for the Definition of Myocardial Infarction: Heart Failure Section. Troponin elevation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2012, Jun 28. [Epub ahead of print]
98. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715-1721.
99. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting era. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1897-1907.
100. White HD, Reynolds HR, Carvalho AC, Pearte CA, Liu L, Martin CE, Knatterud GL, Dzavik V, Kruk M, Steg PG, Cantor WJ, Menon V, Lamas GA, Hochman JS. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: Results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort. *Am Heart J* 2012;163:563-571.
101. Rosamond W, Chambless L, Heiss G, Mosley T, Coresh J, Whitsel E, Wagenknecht L, Ni H, Folsom A. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008. *Circulation* 2012;125:1848-1857.
102. Luepker R, Duval S, Jacobs D, Smith L, Berger A. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates. *Ann Epidemiology* 2011;21: 824-829.