

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Vasić

**ANALIZA MORTALITETA KOD PACIJENATA SA
AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM U SRBIJI
U PERIODU OD 2005. DO 2019. GODINE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2023

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Ana Vasic

**ANALYSIS OF MORTALITY IN PATIENTS WITH
ACUTE CORONARY SYNDROME IN SERBIA IN THE
PERIOD 2005 - 2019**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2023

Mentor doktorske disertacije:

Prof. dr Ivan Soldatović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor doktorske disertacije:

VNS dr Stefan Mandić-Rajčević, Viši naučni saradnik, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi Komisije za odbranu doktorske disertacija:

1. Prof. dr Dejana Vuković, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Docent dr Željka Stamenković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Docent dr Nemanja Djeniđ, Medicinski fakultet Univerziteta odbrane u Beogradu

Datum odbrane: _____

Zahvaljujem se:

Mojim profesorkama **Prof. dr Dejani Vuković** i **Prof. dr Vesni Bjegović** na prilici da budem student socijalne medicine i na nezaboravnim predavanjima i diskusijama.

Kolegama u Institutu za Javno zdravlje Milan Jovanović-Batut koji su mi poverili vredne podatke o epidemiologiji akutnog koronarnog sindroma (AKS) u našoj zemlji.

Prof. dr Zorani Vasiljević na neograničenoj pomoći u razumevanju svih aspekata prehospitalne i hospitalne zaštite kod AKSa i tumačenju rezultata doktorske teze.

Dr sc. med. Nataši Mickovski, koordinatoru Nacionalnog Registra za akutni koronarni sindrom, na bezrezervnoj pomoći u vezi sa epidemiologijom AKSa, detaljima vezanim za korišćene podatke i pomoći u analizi podataka.

Mentoru **Prof. dr Ivanu Soldatoviću** na efikasnom, multidisciplinarnom mentorstvu koje je počelo od časova biostatistike još pre upisa doktorskih studija.

Komentoru **VNS dr Stefanu Mandiću-Rajčeviću** na sistematičnim i detaljnim sugestijama tokom izrade doktorske teze.

Članovima komisije **Prof. dr Dejani Vuković**, **Docentu dr Željki Stamenković** i **Docentu dr Nemanji Djeniću** na pomoći u realizaciji disertacije.

Lekarima integrativne medicine **Prof. dr Momiru Dunjiću** i **dr Bojanu Rajeviću** na podršci i savetima o holističkom zdravlju.

Kolegi **dr Robertu Bertoliniju** za podršku i inspiraciju koju pruža kroz svoj angažman u javnom zdravlju i javnozdravstvenoj politici, osluškujući i ukazujući na aktuelne izazove i probleme u društvu i životnoj sredini.

Takodje se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli iz istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Konceptualizaciji: Prof. dr Zorana Vasiljević, dr sc. med. Nataši Mickovski, Prof. dr Ivan Soldatović;
2. Prikupljanju podataka: dr sc. med. Nataša Mickovski, Prof. dr Zorana Vasiljević;
3. Validaciji: Prof. dr Ivan Soldatović, VNS dr Stefan Mandić-Rajčević;
4. Formalnoj analizi: Prof. dr Ivan Soldatović
5. Istraživanju: Prof. dr Zorana Vasiljević, dr sc. med. Nataša Mickovski;
6. Metodologiji: Prof. dr Ivan Soldatović;
7. Pisanju - pripremi originalnog nacrta: VNS dr Stefan Mandić-Rajčević;
8. Pisanju - pregledu i uređivanju: dr sc. med. Nataša Mickovski, VNS dr Stefan Mandić-Rajčević, Prof. dr Zorani Vasiljević;
9. Vizualizaciji: VNS dr Stefan Mandić-Rajčević;
10. Superviziji: Prof. dr Ivan Soldatović, VNS dr Stefan Mandić-Rajčević;
11. Administraciji projekta: Prof. dr Ivan Soldatović.

Sadržaj

SAŽETAK

ABSTRACT

1. UVOD	1
1.1 DIJAGNOZA, DEFINICIJE I KLASIFIKACIJA AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA	1
1.2 ORGANIZACIJA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE I DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI POSTUPAK ZA BOLESNIKE SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM	3
1.3 REGISTAR AKUTOG KORONARNOG SINDROMA U SRBIJI	4
1.4 AKS MORTALITET	6
1.4.1 KARAKTERISTIKE BOLESNIKA I MORTALITET	8
1.4.1.1 KOMORBIDITETI, PRETHODNA ISTORIJA KVB I MORTALITET	29 8
1.4.1.2 SOCIJALNO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM	2910
1.4.1.2.1 SOCIJALNO-DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM I MORTALITET	11
1.4.1.2.2 SOCIJALNO-EKONOMSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM I MORTALITET	16
1.4.1.2.3 OSTALE SOCIJALNO-DEMOGRAFSKE I SOCIJALNO-EKONOMSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA AKUTNIM KORONARNIM SINDROMOM	18
1.4.1.3 TRADICIONALNI FAKTORI RIZIKA ZA AKS I MORTALITET	19
1.4.2 TREND AKS MORTALITETA I LEČENJE	22
1.4.2.1 PREHOSPITALNA I HOSPITALNA ZAŠTITA AKS PACIJENATA U REPUBLICI SRBIJI U PERIODU 2005-2019	29
1.4.2.1.1 SLUŽBA HITNE MEDICINSKE POMOĆI U PERIODU 2005-2019	29
1.4.2.1.2 KORONARNE JEDINICE U PERIODU 2005-2019	31
1.4.2.1.3 BROJ IZVEDENIH PPCI PROCEDURA U PERIODU 2005-2019	32
2. CILJEVI	37
3. METOD	38
3.1 TIP STUDIJE	38
3.2 POPULACIJA, JEDINICE POSMATRANJA, IZBOR I VELIČINA UZORKA	38
3.3 IZVORI PODATAKA	38
3.4 ANALIZA PODATAKA	39
3.4.1 ANALIZA GODIŠNJE PROCENTUALNE PROMENE <i>JOINPOINT</i> ANALIZOM	39
3.4.2 <i>AGE-PERIOD-COHORT</i> ANALIZA	41
3.4.3 STATISTIČKI TESTOVI	43
3.5 OBELEŽJA POSMATRANJA	43
3.6 DOSTUPNOST I KVALITET PODATAKA	44
4. REZULTATI	45

4.1 POPULACIJA I TERITORIJALNA PODELA REPUBLIKE SRBIJE	45
4.2 BROJ UMRILIH I STOPE AKS MORTALITETA U PERIODU 2005-2019	46
4.3 JOINPOINT ANALIZA MORTALITETA OD AKS U PERIODU 2005-2019	47
4.3.1 JOINPOINT ANALIZA MORTALITETA OD AKS U PERIODU 2005-2019	47
4.3.2 JOINPOINT ANALIZA MORTALITETA OD AKSA U PERIODU 2005-2019 PREMA UZRASTU	49
4.3.3 JOINPOINT ANALIZA MORTALITETA OD AKSA U PERIODU 2005-2019 PREMA OKRUZIMA	49
4.3.4 AGE-PERIOD-COHORT ANALIZA AKS MORTALITETA U PERIODU 2005-2019	54
4.4 PROCENA VEZE LEČENJA AKS PACIJENATA U PERIODU 2005-2019 I AKS MORTALITETA	56
4.4.1 INDEKS VOZILA SHMP	56
4.4.2 AKTIVACIONO I REAKCIONO VREME SHMP	59
4.4.3 KORONARNE JEDINICE U PERIODU 2005-2019	61
4.4.4 BROJ OBAVLJENIH PPCI PROCEDURA I DRUGI INDIKATORI KVALITETA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE AKS PACIJENATA	62
4.5 ISPITIVANJE NEJEDNAKOSTI U TRENDU AKS MORTALITETA PREMA POLU	63
4.6 ISPITIVANJE NEJEDNAKOSTI U TRENDU AKS MORTALITETA PREMA OKRUZIMA	65
5. DISKUSIJA	71
6. ZAKLJUČCI	91
7. LITERATURA	93

SAŽETAK

UVOD: Akutni koronarni sindrom (AKS) je česta komplikacija ishemijske bolesti srca (IBS), zbog koje je samo 2019. godine u svetu preminulo 9.14 miliona ljudi.

CILJ: Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita trend mortaliteta od AKS u Republici Srbiji u periodu 2005-2019, a zatim prema polu, uzrastu i prema okruzima; da se proceni veza mortaliteta i kvantiteta/kvaliteta dijagnostičko-terapijskih procedura kod pacijenata sa AKS dijagnozom prema dostupnim podacima.

METOD: Ovo istraživanje predstavlja epidemiološku opservacionu studiju sa analitičkim pristupom, baziranu na populacionim podacima iz nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom u Republici Srbiji (RAAKS) za period 2005-2019 godine.

REZULTATI: U posmatranom periodu broj smrtnih slučajeva značajno se smanjio: sa 7947 na 4700 smrtnih slučajeva godišnje, što je smanjenje od 40,8% kod oba pola, za 40,8% kod muškaraca, za 40,9% kod žena. Godišnja procentualna promena (GPP) bila je značajna: -4,4% kod muškaraca, -5,8% kod žena. Tokom celog posmatranog perioda, najveće značajno smanjenje u broju smrtnih slučajeva zabeleženo je kod žena u uzrasnoj grupi 65-69, -8,5%, zatim kod žena u uzrasnim grupama 50-54 i 70-74, -7,6%. Kod muškaraca, najveće smanjenje zabeleženo je u uzrasnoj grupi 50-54, -6,7%, i u uzrasnoj grupi 55-59, -5,7%.

U svim okruzima postoji značajno smanjenje stope mortaliteta, tokom celog posmatranog perioda, kod oba pola, osim u okruzima Zlatiborski, Kolubarski i Pomoravski gde je zabeleženo povećanje. Takodje, u okruzima Bor i Toplica, kada se posmatra ceo petnaestogodišnji period, nije bilo promena u stopi mortaliteta ni kod muškaraca ni kod žena, prosečna GPP je bila nula.

ZAKLJUČCI: Posmatrajući ceo period 2005-2019, stopa AKS mortaliteta se značajno smanjila, kod oba pola, verovatno kao rezultat bolje dijagnostike i terapije putem organizovanih mreža za menadžment AKS pacijenata. Analiza pokazuje da se od 2016. godine na nivou cele Srbije stopa mortaliteta ne menja, u nekim okruzima čak raste, što ukazuje na to da organizovana prevencija i rehabilitacija sada treba da daju svoj doprinos.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom, ishemijska bolest srca, *joinpoint* regresiona analiza, age-period-cohort analiza, mortalitet, dijagnostičko-terapijske procedure, perkutana koronarna intervencija, pPCI

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Javno zdravlje

UDK broj: _____

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute coronary syndrome is a common complication of ischaemic heart disease (IHD), responsible for 9.14 million deaths in 2019 worldwide.

THE OBJECTIVE: The aim of this study was to investigate acute coronary syndrome (ACS) mortality trend in Serbia in the period 2005-2019 in total, then per gender, age and per district; to assess association between mortality and quantity/quality of diagnostic and therapy procedures in ACS patients, according to available data.

METHOD: This research is an epidemiological observational study in the period 2005-2019, with analytical approach and based on the population ACS mortality data from National Acute Coronary Registry in Serbia (RAACS) and National Statistics Office .

RESULTS: In the observed period number of deaths significantly declined: from 7497 to 4700 deaths per year, which is a 40.8% reduction in both genders, 40,8% in men, 40,9% in women. Annual percentage change was significant: -4,4% in men, -5,8% in women. In the full period, highest significant decrease in deaths was seen in women age 65-69, -8,5%, followed by -7,6% for women age 50-54 and 70-74. In men, highest decrease was recorded in age group 50-54, -6,7%, and age group 55-59, -5,7%.

In all districts there is a significant decline in mortality rate in both genders, except in Zlatibor, Kolubara and Morava where increase was recorded. In districts Bor and Toplica almost no change in average annual percentage has been observed in full period in both genders.

CONCLUSIONS: In the period 2005-2019, mortality from ACS in Serbia significantly declined, in both genders, most probably due to better diagnostic and treatment through organized network for management of ACS patients. Analysis shows that since 2016 on the whole territory of Serbia there is no change in ACS mortality rate, with certain districts experiencing increase in ACS mortality, indicating that it is now time to have organized prevention and rehabilitation contributing to ACS mortality reduction.

Key words: acute coronary syndrome, ischaemic heart disease, joinpoint regression analysis, age-period-cohort analysis, mortality, diagnostic and therapeutic procedures, percutaneous coronary intervention, pPCI

Scientific area: Medicine

Narrow area of expertise: Public health

UDK number: _____

1. UVOD

Ishemijska bolest srca (IBS) je već dve decenije glavni uzrok prerane smrti u svetu (1). U 2019. godini od IBS je preminulo 9,14 miliona ljudi, što je 49,2% od svih smrtnih slučajeva usled kardiovaskularnih bolesti (KVB), sa standardizovanom stopom mortaliteta od 118/100.000 stanovnika (2). U poredjenju sa 2010. godinom, broj umrlih se povećao za 19,4%, dok se standardizovana stopa mortaliteta smanjila za 9,7%, slično kod muškog i kod ženskog pola, ukazujući da je globalno povećanje smrtnih slučajeva usled povećanja i starenja populacije (2). Posmatrajući 2005. i 2015. broj IBS smrtnih slučajeva se povećao za 16,6%, na 8.9 miliona umrlih, dok se standardizovana stopa mortaliteta smanjila za 12,8% (3).

Opadanje IBS mortaliteta postignuto je poboljšanjem dijagnostike i terapije, a to su: razvoj koronarnih jedinica koje obezbeđuju kontinuirani EKG monitoring, oživljavanje spoljašnjom masažom srca i eksterna defibrilacija, razvoj koronarne arteriografije i leve ventrikulografije, balon angioplastike sa ugradnjom stenta. Streptokinaze i aspirin, potom noviji inhibitori trombocita smanjili su mortalitet, kao i dugotrajna upotreba ACE inhibitora, blokatora beta adrenergičkih receptora i aldosteron blokatora (4–8). Kao najvažniji faktor uspešnog tretmana pokazala se organizaciona mreža koronarnih jedinica i centara za primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (pPCI) (9).

Smanjenje mortaliteta pripisuje se i identifikaciji faktora rizika, iz razloga što primarna prevencija za pojedince sa rizikom od KVB smanjuje broj incidentnih KVB slučajeva (7,10). Studije u Evropi i SAD koje su se bavile modelovanjem IBS mortaliteta našle su da e 60% smanjenja IBS mortaliteta usled primordijalne i primarne prevencije (11). Smanjenje IBS incidencije pokazalo se mogućim kroz populacione mere jer one pomeraju Gausovu krivu faktora rizika (indeks telesne mase - *body-mass index* (BMI), krvni pritisak, LDL holesterol, i glikolizirani hemoglobin) i smanjuju incidenciju IBS (12). Ipak, u mnogim delovima sveta nema organizovane primarne prevencije (11,12,14). Nedavni podaci pokazuju da se dugogodišnje opadanje mortaliteta od ishemijske bolesti srca zaustavilo i da incidencija raste u nekim zemljama sa visokim prihodima (15,16). Smatra se da je razlog ponovno izbijanja dugotrajnih prepreka prevenciji kao što je nedostatak političke volje, konkurentni finansijski i komercijalni interesi, i neuspešni fokus zdravstvene politike na socijalne determinante zdravlja (12,13). Primenjene mere iz oblasti kako primarne tako i sekundarne prevencije uticale su na smanjenje IBS i KVB mortaliteta (4–8,17).

U Srbiji su u 2019. godini KVB bile na prvom mestu po broju smrtnih slučajeva, što je 51,8% od svih umrlih, 52.663 smrtnih slučajeva, kod kojih je u 17.7% slučajeva uzrok bio IBS. Od svih IBS slučajeva, 50,9% tj. 4.700 ljudi umrlo je od akutnog koronarnog sindroma (AKS). Standardizovana stopa mortaliteta za standardnu populaciju Evrope (ASR-E) bila je 44,7/100.000 (18). U 2005. godini, broj ljudi umrlih od AKS bio je 7947, sa ASR-E 77/100.000 (19).

1.1 Dijagnoza, definicije i klasifikacija akutnog koronarnog sindroma

Akutni koronarni sindrom obuhvata nekoliko akutnih, nestabilnih oblika IBS.

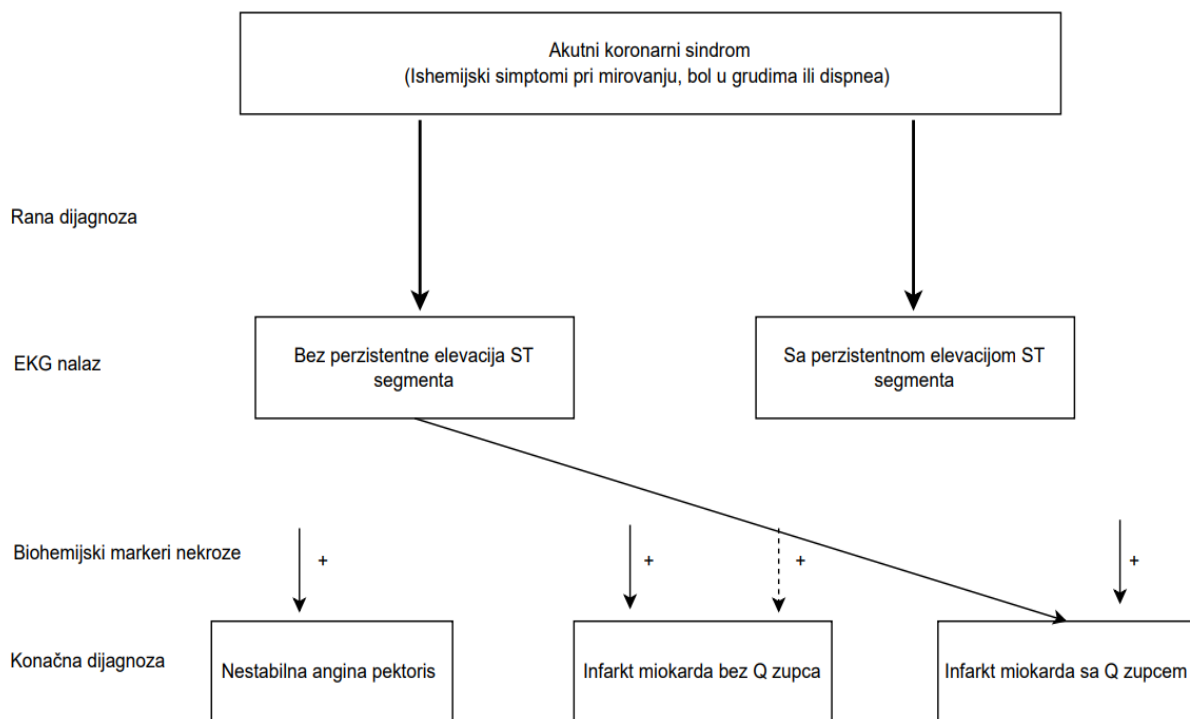
Bolesnici sa ishemijskim bolom ili njegovim ekvivalentima (najčešće dispnejom), kod kojih se na EKG registruje perzistentna elevacija ST segmenta (>20 min) ili novonastali blok leve grane klasifikuju se kao bolesnici sa akutnom infarktu miokarda sa elevacijom ST segmenta - STEMI bolesnici.

Bolesnici sa ishemijskim bolom ili njegovim ekvivalentima bez perzistentne elevacije ST

segmenta i bez novonastalog bloka leve grane jesu druga grupa bolesnika. Ukoliko su prisutni biohemijski markeri nekroze srčanog mišića, reč je o akutnom infarktu miokarda bez elevacije ST segmenta (NSTEMI). Ako nema biohemijskih markera nekroze srčanog mišića, postavlja se dijagnoza nestabilne angine pektoris (NAP). Na Slici 1. i u Tabeli 1. prikazana je AKS klasifikacija. Iznenađna srčana smrt takodje se klasifikuje kao AKS.

Studija u Srbiji pokazala je da u odnosu na klinički oblik AKS, najvišu bolničku smrtnost imaju STEMI bolesnici (11,4%), zatim NSTEMI bolesnici (7,8%), a najnižu NAP bolesnici (2,0%) (20).

Nema studija sa velikim brojem pacijenata koje su poredile mortalitet kod tri oblika AKSa. U Danskoj je u istraživanju na AKS uzorku koji je obuhvatio sve AKS pacijente u jednogodišnjem periodu (2000. godina, 654 pacijenta), sa udelom NSTEMI, STEMI i AIM sa blokom grane od 54%, 39% i 6%, nađeno da je jednogodišnji mortalitet 31%, 21% i 55% (21). Studija u Francuskoj na više od 14,000 STEMI i NSTEMI pacijenata našla je da je 6mesečni mortalitet kod STEMI i NSTEMI u 2010. bio jednak, 6,9%, a u 2015. godini 5,3% kod STEMI i 6,3% kod NSTEMI (22).



Slika 1. Klasifikacija akutnog koronarnog sindroma (23)

Za dijagnozu infarkta miokarda u periodu na koji se istraživanje odnosi bilo potrebno dva od tri sledeća kriterijuma: trajanje infarktne bola duže od 20 minuta, promene na EKGu i povišeni srčani enzimi. 2018. godine objavljena je nova, četvrta univerzalna definicija akutnog infarkta miokarda koja je na prvo mesto stavila povišen nivo troponina - postajanje visokospecifičnih srčanih enzima, markera oštećenja srca - uz neki od dokaza postojanja akutne srčane ishemije - produženi bol, EKG promene, angiografske promene na koronarnim arterijama, dokaz vizuelizacionim tehnikama da postoji oštećenje miokarda, tj. novonastali poremećaji motiliteta srčanog mišića tj. novi ispadi u kontraktilitetu. Kriterijum za miokardno oštećenje je potvrda povišenih vrednosti srčanog troponina - cTn iznad 99. percentila tzv. gornjeg referentnog limita. Oštećenje se smatra

akutnim ukoliko je prisutan porast i/ili pad vrednosti cTn. Ova nova definicija za osnovni pojam nema nekrozu srčanog mišića već oštećenje miokarda koje osim nekroze uzorkovane ishemijom, uključuje i sva druga oštećenja koja su posledica ishemije miokarda (anemija, HF - *heart failure* (srčana insuficijencija), u hipotenziji, kod bubrežnih bolesnika, jako brzih tahikardija gde postoji velika razlika između proizvodnje i potrošnje kiseonika, ...) (24).

Tabela 1. prikazuje klasifikaciju AKS prema vrednosti troponina, uz 30-dnevni i 6-mesečni mortalitet.

Tabela 1. Savremena definicija i prognoza akutnog koronarnog sindroma zavisno od vrednosti troponina; BCS=British Cardiac Society; ESC/ACC=European Society of cardiology/American College of Cardiology; WHO=World Health Organization; AKS=akutni koronarni sindrom

12h-serumski troponin (µg/l)			
	<0,01	≥0,01 i <0,1	≥0,1
BCS definicija	AKS sa nestabilnom anginom	AKS sa miocitnom nekrozom	AKS sa kliničkim infarktom miokarda
ESC-ACC definicija	nestabilna angina	infarkt miokarda	infarkt miokarda
WHO definicija	nestabilna angina	nestabilna angina	infarkt miokarda
30-dnevni mortalitet	4,5%	10,4%	12,9%
6-mesečni mortalitet	8,6%	18,7%	19,2%

Posmatrano u 2006, 2008, pa u 2010. godini, u Srbiji je najveći broj pacijenata sa STEMI, 54,2%, 48,4%, 52,9%, dok je NSTEMI pacijenata u tim godinama bilo 17,7%, 24,4%, 24,5%, a NAP 27%, 21% i 21% (25).

Da bi se ukazalo na neposredan uzrok AIM, važno je navesti klasifikaciju srčanog udara:

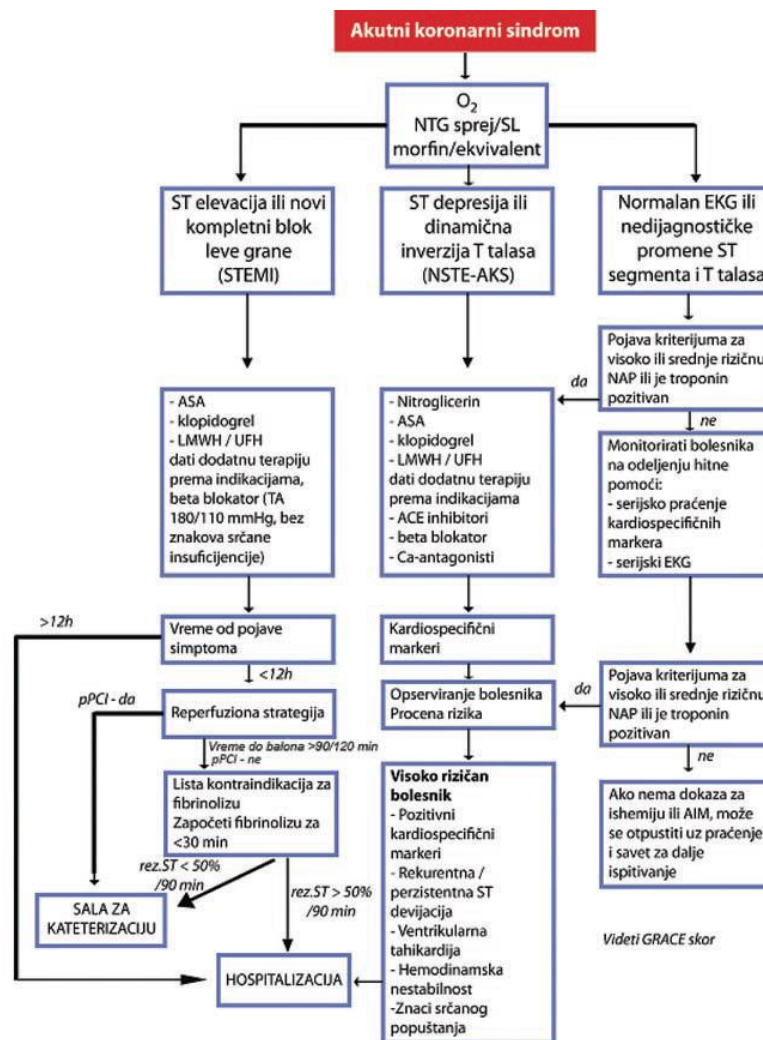
- Tip 1: klasični AIM koji je posledica aterotrombotičnog infarkta miokarda
- Tip 2: nesklad između potrošnje i snabdevanja miokarda kiseonikom
- Tip 3: Iznenadna srčana smrt
- Tip 4: Infarkt koji je povezan sa PCI
 - Tip 4a: 48 sati nakon ugradnje stenta
 - Tip 4b: AIM koji je posledica tromboze stenta
 - Tip 4c: AIM koji je posledica restenoze unutar stenta
- Tip 5: AIM koji je posledica aortokoronarne bajpas operacije (24)

1.2 Organizacija zdravstvene zaštite i dijagnostičko-terapijski postupak za bolesnike sa akutnim koronarnim sindromom

U optimalnom slučaju, nakon pojave bola u grudima, bolesnik zove službu hitne medicinske pomoći (SHMP). Operator SHMP šalje na teren savremeno opremljeno vozilo sa edukovanom terenskom ekipom koja radi i interpretira zapis 12 kanalnog EKG. Kada se na EKG zapisu pojavi elevacija ST segmenta ili novonastali blok leve grane, o tome se obaveštava najbliži PCI centar. Sala za kateterizaciju se priprema već tokom transporta pacijenta, ekipa je spremna i čeka bolesnika, koji zaobilazi urgentni prijem i koronarnu jedinicu. Ako je EKG urađen negde drugde (npr. u bolnici koja ne radi PCI, ili u ordinaciji lekara, itd.), poziva se SHMP i postupak je isti kao što je gore navedeno. Vreme od pojave simptoma do početka lečenja predstavlja glavni moderator terapije, a vrsta terapije utiče na ishod bolesti. Studija DANAMI pokazala je prednost pPCI kod AIM bolesnika u odnosu

na fibrinolitičku terapiju (FT) (20). Kada je pPCI blagovremeno i stručno izvedena, efikasnija je od FT, više smanjuje mortalitet, pojavu reinfarkta, reokluziju infarktne arterije i ponavljanje ishemijske, a manje dovodi do komplikacija (intrakranijalno krvarenje). Prednost FT je u tome što može da se započne već pri prvom medicinskom kontaktu, ali se potpuni protok kroz koronarnu arteriju postiže samo u 50-60% slučajeva, dok je to u slučaju pPCI čak i do 90% (20). Ako pacijent nema elevaciju ST segmenta, već ST depresiju ili dinamičnu inverziju T-talasa, hospitalizuje se, i u roku od 72 sata potrebno je da dobije terapiju.

Na Slici 2. prikazan je dijagnostičko-terapijski algoritam za bolesnike koji se prikazuju kao definitivni ili suspekti AKS.



Slika 2. Dijagnostičko-terapijski algoritam za bolesnike koji se prikazuju kao definitivni ili suspekti AKS (26)

1.3 Registar akutnog koronarnog sindroma u Srbiji

U Republici Srbiji je od 1980. godine zakonski regulisana obaveza vođenja Registra za koronarnu bolest srca prema Planu statističkih istraživanja od interesa za Republiku (Sl. glasnik SRS br. 32/79). Da bi se rešio problem subregistracije incidentnih slučajeva, nastao zbog neadekvatnog obrasca prijave, neprecizne metodologije, nedovoljne edukacije kadra koji vodi registar i nedostatka informatičke podrške, nekoliko zakonskih i podzakonskih

akata doneto je sa ciljem da se unapredi registrovanje koronarne bolesti srca:

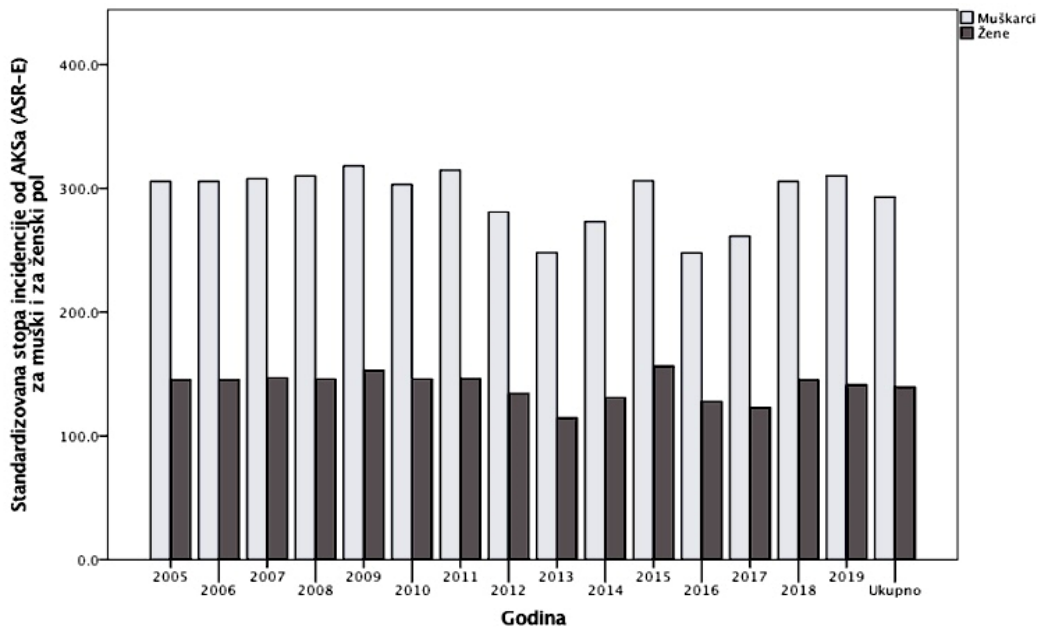
- Savezni zakon o statističkim istraživanjima i Program statističkih istraživanja u oblasti zdravstva (Sl. list SRJ, br. 46/98);
- Savezni zakon o evidencijama u oblasti zdravstva (Sl. list SRJ 12/98);
- Pravilnik o sredstvima za vođenje evidencija u oblasti zdravstva (Sl. list SRJ 6/2000) (27).

Tokom 2006. godine stručnjaci Instituta za javno zdravlje Srbije inicirali su organizovanje Registra za AKS (Registar za AKS u Srbiji – RAKSS) u multicentričnom obliku u kom je danas. Pored postojećeg bolničkog registra svih koronarnih jedinica koje se nalaze u sastavu kliničkih i kliničko-bolničkih centara, instituta, zavoda, zdravstvenih centara, opštih i specijalnih bolnica uključeni su novi izvori podataka. Tu spadaju: izveštaji o hospitalizaciji i otpusne liste sa epikrizom, prateća dokumentacija zavoda za hitnu medicinsku pomoć pri opštim bolnicama i domovima zdravlja, potvrde o smrti koje se šifriraju i obraduju u institutima i zavodima za javno zdravlje gde je IBS navedena kao osnovni i/ili neposredni uzrok smrti, protokoli privatnih ordinacija/klinika, dokumentacija Fonda zdravstvenog osiguranja. Podaci o osobama sa AKS prikupljaju se posebno kreiranim obrascem – prijavom za akutni koronarni sindrom. Regionalni instituti i zavodi za javno zdravlje na teritoriji svojih okruga zaduženi su za vođenje regionalnih registara, a celokupnu bazu podataka ažurira i analizira Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut“ (20).

Populacioni registar za AKS u Srbiji sadrži podatke o zdravstvenoj ustanovi koja je prijavila AKS, socijalno-demografskim karakteristikama obolelih, EKG zapis, datum postavljanja dijagnoze, način lečenja, ishod bolesti i datum prijave. U izveštaju populacionog registra nalazi se apsolutni broj novoobolelih i umrlih osoba od AKS prema uzrastu i polu, sirove i standardizovane stope incidencije i mortaliteta za standardnu populaciju Evrope i standardnu populaciju sveta.

Problem populacionog registra je obuhvat koji bi u idealnim uslovima trebao da iznosi 100%, što nije moguće kada to nije podržano zakonskim regulativama. Kvalitet podataka koji je važan za ovakvo, populaciono, istraživanje je validnost podataka. Ona se odnosi na podudarnost registrovanih podataka sa stvarnim nalazom u periodu registrovanja, što bi bilo slaganje podataka iz RAKSS sa podacima iz Zavoda za statistiku. Kao što je rečeno, RAKSS primenjuje kombinaciju nekoliko različitih izvora podataka.

Incidencija zabeležena u RAKSS u periodu 2005-2019 prikazana je na Grafikonu 1. (Komentari na incidenciju su u Diskusiji ove studije, a podaci u Prilogu 1. “Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva i standardizovane stope incidencije na 100,000 stanovnika (ASR-E), ukupno i prema polu, 2006-2019”.)



Grafikon 1. Incidencija akutnog koronarnog sindroma u Republici Srbiji u periodu 2005-2019 kod muškog i kod ženskog pola. Izvor: Institut za javno zdravlje Srbije „Milan Jovanović Batut“

1.4 AKS mortalitet

AKS mortalitet zavisi od kakarakteristika bolesnika i od karakteristika sistema zdravstvene zaštite (20). U karakteristike bolesnika koje su povezane sa većom smrtnošću spadaju: uzrast, vrednost visokospecifičnog srčanog markera troponina cTn, Kilip klasa SI, vreme od početka pojave bola do prijema, prethodni AIM, dijabetes, bubrežna funkcija, broj obolelih koronarnih arterija, ejakcijona frakcija i način lečenja (20,29–36). Kada su u pitanju karakteristike zdravstvenog sistema, smrtnost zavisi od organizacije sistema zdravstvene zaštite i tehnološke opremljenosti bolničke zdravstvene ustanove gde spadaju: opremljenost koronarne jedinice, procenat NSTEMI pacijenata koji su dobili terapiju u prva 72 sata od pojave simptoma, postojanje sale za kateterizaciju u 90-minutnom dometu, tj. udaljenost najbliže pPCI bolnice, broj kardiologa, broj osoblja specijalizovanog za izvodjenje PCI, kapacitet bolnice, postojanje STEMI mreže bazirane na hitnoj službi, vremena odgovora službe hitne pomoći (*response time*), kašnjenje u lečenju, tj. vreme od stizanja u bolnicu do završetka interventne procedure (*door-to-balloon time*), strategija lečenja (37–41).

Stopa mortaliteta je viša kod visoko rizičnih bolesnika, pa tako postoji razlika između intrahospitalnog i populacionog mortaliteta. Intrahospitalni mortalitet je pokazatelj funkcionisanja bolnice, a populacioni mortalitet je, između ostalog, pokazatelj funkcionisanja zdravstvenog sistema (20).

Indikator kvaliteta zdravstvene zaštite AKS bolesnika koji se najviše povezuje sa AKS mortalitetom je učestalost primene reperfuzione terapije kod STEMI bolesnika u prvih 12 sati od pojave simptoma. Učestalost primene reperfuzije kod STEMI bolesnika definisana je kao indikator kvaliteta još 1994. godine. Korist od reperfuzije raste sa brzinom njene primene, tako da skraćanje vremena od pojave simptoma do primene reperfuzione terapije značajno doprinosi smanjenju smrtnosti (20). Studija FITT-STEMI je pokazala da odlaganje reperfuzije za 10 minuta kod STEMI pacijenata sa kardiogenim šokom povećava mortalitet za 3,3% (42). National Health Service u UK kao indikator kvaliteta PCI navodi procenat

STEMI pacijenata koji dobiju pPCI u prvih 60 minuta od dolaska u bolnicu (DBT \leq 60 min) što su i ESC preporuke (43,44).

Kada je u pitanju mortalitet kod NSTEMI pacijenata, studija u SAD (gde je od oko 780,000 incidentnih AKS slučajeva godišnje 70% NSTEMI) pratila je gotovo 4 godine 1550 NSTEMI pacijenata podeljenih u tri grupe prema *door-to-balloon time* (DBT) – vremenu od trenutka stizanja u bolnicu do završetka interventne procedure - DBT manjim od 90 min, zatim između 90 min i 24 h, i više od 24 h. Bolnički mortalitet bio je jednak u sve tri grupe. Najmanji jednogodišnji mortalitet i MACE (AIM, smrtni ishod, *target vessel revascularization* – TVR) imali su pacijenti u drugoj grupi, ali su i na prijemu imali manje vrednosti troponina i manju prevalenciju kardiogenog šoka. Pacijenti sa DBT<90 min imali su na prijemu veće vrednosti troponina i češće kardiogeni šok, i sličan ishod kao i pacijenti iz treće grupe (45). AHA preporuke navode da je rana invazivna reperfuzija (u okviru 24 h od prijema u bolnicu) indikovana kod visokorizičnih NSTEMI pacijenata, koji po definiciji imaju TIMI skor>4 i GRACE skor>140 (46,47). Najveća studija koja se bavila NSTEMI pacijentima u odnosu na vreme revaskularizacije bila je VERDICT (48). NSTEMI pacijenti sa ranom vaskularizacijom (medijana 4,7 sati) i GRACE skorom većim od 140 imali su manji mortalitet, ređe ponovljeni AIM ili HF (HF, *Heart Failure* - srčana insuficijencija), pa ova podgrupa NSTEMI (GRACE skor>140) ima korist od rane revaskularizacije (45). U ostalim slučajevima ne postoje dokazi za to (49). Jedan od posrednih razloga je i taj što ST elevacija nije definitivni pokazatelj okluzije arterije, npr. u AIM lateralno ili posteriorno (49–51). Indikator kvaliteta kod NSTEMI pacijenata koji *National Health System* – NHS u UK koristi jeste procenat NSTEMI pacijenata koji su dobili terapiju/intervenciju u prvih 72 sata od pojave simptoma, baš kao što stoji i u ESC preporukama (43,46,47,52).

NHS u UK kao indikatore kvaliteta prikuplja i podatke o procentu pacijenata sa vremenom od pozivanja SHMP do balon dilatacije manjim od 150 min, *Call-To-Balloon* vremenom (CTB) <150 min, i procenat PCI centara koji rade više od 400 procedura godišnje ((43). AHA kao indikator kvaliteta zdravstvene zaštite kod AKS pacijenata navodi procenat AKS pacijenata starijih od 18 godina (\geq 18 godina) koji dobiju bilo FT ili pPCI (47). ESC preporuke navode i: jedinstven broj službe hitne pomoći za AKS pacijente, aktivaciju sale za kateterizaciju iz vozila hitne pomoći, nakon u vozilu pročitano EKG-a (na osnovu kog se pacijent transportuje direktno u salu za kateterizaciju), procenat STEMI koji je dobio reperfuziju u 12 h od pojave simptoma, procenat STEMI pacijenata koji je blagovremeno reperfuziran tj. u <60 minuta od dolaska u PCI centar do započinjanja pPCI procedure (46,53).

Osim broja pPCI procedura na milion stanovnika kao indikatora kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata, postoje i drugi važni indikatori vezani za pPCI: broj PCI bolnica, broj PCI bolnica sa pPCI uslugom 24h/7d, broj angio-sala/milion stanovnika, populacija po pPCI centru koji pruža uslugu 24h/7d.

Još jedan indikator kvaliteta PCI jeste vrsta pristupa arteriji: Evropsko društvo kardiologa preporučuje radijalni pristup umesto femoralnog, ukoliko ga izvodi iskusan operator. UK standard je da >75% pacijenata bude tretirano radijalnim pristupom (43,46).

2002. godine prvi put je pokazana efikasnost stentova obloženih lekom (*drug-eluting stents* - DES) (4). Efikasnost DES u poređenju sa metalnim stentovima u smanjenju restenoze stenta i smanjenju ponavljanja intervencije u okviru godinu dana nakon ugradnje stenta potvrdilo se u mnogim studijama. Iako opservacioni podaci, metaanalize i randomizovani trajali koji su poredili metalne stentove sa drugom generacijom DES, nisu otkrili razlike u mortalitetu, ponovljenom infarktu i ST, jesu pokazali da su DES stentovi druge generacije efikasniji i bezbedniji, i time prvi izbor kod STEMI (55) U vezi sa tim, u UK se primenjuje

standard da se za STEMI tretman u >90% slučajeva koristi DES (43,46).

Prema preporukama Britanskog Društva Kardiologa, u UK se beleži procenat angio-sala koje rade >400 PCI procedura godišnje, iako nije pokazano da manji broj PCI procedura u angio-salama predstavlja opasnost po pacijenta (43,52,56–58).

1.4.1 Karakteristike bolesnika i mortalitet

1.4.1.1 Komorbiditeti, prethodna istorija KVB i mortalitet

Za prognozu kratkoročnog i dugoročnog AKS mortaliteta koriste se TIMI i (28,59,60)RACE rizik skorovi. Mortalitet je značajno veći za pacijente sa višim skorovima (61–63). TIMI skor uključuje starost \geq 65 godina, \geq 3 faktora rizika za koronarnu bolest, upotrebu aspirina u poslednjih sedam dana, postojeću koronarnu bolest, >1 epizode angine u mirovanju u prethodna 24 sata, devijaciju ST segmenta na prijemu \geq 0,5 mm i povišene vrednosti srčanih markera. GRACE skor obuhvata 9 nezavisnih faktora: godine starosti, razvoj ili pojavu srčane insuficijencije, vaskularnu bolest perifernih arterija, sistolni pritisak, Killip klasu na prijemu, početnu koncentraciju kreatinina u serumu, početnu elevaciju kardiospecifičnih biomarkera, srčani zastoj na prijemu i elevaciju ST segmenta (28,59,60). Istraživanje u Kini na 232 AKS pacijenta poredilo je ova dva skora u pogledu prediktivne preciznosti. Grupa sa srednjim TIMI skorom i GRACE skorom $>$ 140 imala je značajno veći bolnički mortalitet od grupe sa srednjim TIMI skorom i GRACE skorom $<$ 140: 39,5% prema 9,1%, veći dugoročni mortalitet od bilo kog uzroka: 22,2% prema 0,0% i veći mortalitet od srčanih bolesti: 11,1% prema 0,0%. GRACE skor pokazao se kao bolji prediktor bolničkog mortaliteta, dugoročnog mortaliteta od bilo kog uzroka i srčane smrti (64).

Stratifikacije rizika za AKS uključujući HEART, GRACE i TIMI, kao i Killip klasifikacija potiču pretežno od muške populacije i njihova sposobnost da adekvatno odrede stepen rizika kod žena sa sumnjom na AKS su predmet debate (65).

U vezi sa komorbiditetima, studija radjena u Kanadi na 13686 AKS pacijenata u periodu 1999-2008 pokazala je da manju smrtnost imaju AKS pacijenti sa više komorbiditeta, verovatno zbog upotrebe aspirina, statina i drugih prehospitarnih lekova. Razlog bi mogao biti i postojanje kontakta sa zdravstvenom službom pre postavljanja AKS dijagnoze (68).

Rezultati studija u Srbiji ukazuju da su značajni, nezavisni prediktori intrahospitalnog mortaliteta, bez obzira na primenjenu reperfuzionu terapiju, srčana insuficijencija, sve klase srčane insuficijencije (Killip klase II-IV), prethodna koronarna bolest (prethodni infarkt miokarda, prethodni CABG (CABG-Coronary Artery Bypass Graft, aortokoronarna bajpas operacija), komorbiditeti (dijabetes melitus, prethodna CVI, prethodna bubrežna slabost, prethodna anemija) (25,26,28,59,66–71).

Pomenuto je da je u novoj definiciji AIM glavni kriterijum za postavljanje dijagnoze vrednost visokospecifičnog troponina cTn, koji u procenu kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta od AKS uključuju i TIMI i GRACE skor. Studije koje povezuju vrednost cTN i kratkoročni i dugoročni mortalitet od AKS prikazane su u Tabeli 2.

Tabela 2. Pregled izabranih studija o asocijaciji između srčanog troponina cTn i kratkoročnog i dugoročnog mortaliteta od AKS

Studija	Broj pacijenata	Kratkoročni mortalitet	Dugoročni mortalitet
Kaura et al. (72)	257948 (svih) pacijenata u 5 kardioloških centara		15% veći mortalitet tokom 3 godine u svim uzrasnim grupama kada je cTn povišen; 3.5 puta veći rizik od mortaliteta za pacijente sa pozitivnim troponinom, sa velikim efektom kod mladih pacijenata (18-29 godina), dok se kod starijih pacijenata efekat smanjivao sa godinama života
Antman et al. (72)	1404 UA ili AIM bez Q zupca	Mortalitet nakon 42 dana bio je 3.7% u AKS grupi sa pozitivnim cTn (≥ 4 ng/ml) prema 1% u AKS grupi sa negativnim cTn.	
Nicholas R. Hess et al. (73)	1211 AKS kojima je rađen CABG	1 godišnji mortalitet kod pozitivnog cTn bio je 92,2% vs. 91,7% kod ostalih.	5 godišnji mortalitet kod pozitivnog cTn: 82,4% vs. 80,3% kod ostalih
Morrow et al. (74)*	2220 AKS	Mortalitet je u AKS grupi sa cTn ≥ 0.1 ng/ml bio nakon 30 dana 11,7% prema 5,5% kod ostalih. Sa svakim povećanjem cTn za 1ng/mL, nađeno je statistički značajno povećanje OR (<i>OR-Odds Ratio</i> , Odnos šansi) za smrtni ishod, za 2%.	Mortalitet je u AKS grupi sa cTn ≥ 0.1 ng/ml bio, nakon 6 meseci: 10.5% vs. 4.1% kod ostalih
Lindahli et al. (75)	2457 KABS** sa elevacijom ST segmenta, inverzijom T-talasa ili elevacijom kardio-specifičnih markera		Mortalitet raste sa porastom cTn [μ g/L], nakon 12 meseci - <0,01: 1,6% 0,01-0,17: 3,8% 0,18-0,63: 4,6% >0,63
Hallen et al. (76)	Pregled publikacija	Kod STAIM pacijenata, cTn (jednako I i T) korelira sa veličinom infarkta. Kod NSTAIM takođe postoji korelacija, ali slabija.	
Steen et al. (76)	44 AIM: 23 STAIM, 21 NSTAIM	Koeficijent korelacije između cTn i veličine infarkta: 0.91 kod STAIM 0.58 kod NSTAIM	

*Ova studija pokazala je i da AKS pacijenti sa cTn < 0,1 ng/mL nemaju korist od rane invazivne procedure u odnosu na konzervativnu terapiju (16.0% vs. 12.4%). Benefit od invazivnog pristupa (u odnosu na konzervativnu terapiju) opserviran je tokom 30 dana kod AKS pacijenata sa vrednošću cTn u opsegu 0.1-0.4 ng/mL. Dobiljeni su slični rezultati. **KABS-Koronarna Arterijska Bolest Srca

1.4.1.2 Socijalno-demografske karakteristike bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i mortalitet

1.4.1.2.1 Pol i uzrast bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i mortalitet

Kliničke studije u Srbiji našle su da su AKS pacijenti ženskog pola u proseku stariji za oko 5 godina (28,59,67). AKS pacijenti muškog pola su u Srbiji u proseku starosti $62,4 \pm 11,8$ a žene $67,6 \pm 11,2$ što je slično uzrasnim karakteristikama AKS pacijenata u drugim zemljama u okruženju – u Grčkoj i Francuskoj, dok su u Nemačkoj, Španiji i Portugaliji pacijenti stariji za oko 3 godine, a u Finskoj i SAD za oko 5 godina (77–83). U randomizovanoj kliničkoj studiji TAO u kojoj je učestvovalo 55 zemalja AKS pacijenti ženskog pola u proseku su bili stariji za 4 godine (84).

Kao što je pomenuto, i TIMI i GRACE skor navode godine starosti kao prvi nezavisan faktor rizika za mortalitet od AKS.

U literaturi o AKS mortalitetu u Srbiji za sve vrste akutnog koronarnog sindroma (STEMI, NSTEMI, NAP) u 2006. godini navodi se bolnički mortalitet od 9%, potom 7,8% u 2008. i 7,6% u 2010. godini (25). Kada su u pitanju STEMI pacijenti koji u Srbiji čine više od polovine AKS pacijenata, i imaju veći mortalitet, u istraživanjima u Srbiji pokazano je da su ženski pol i godine starosti ≥ 65 godina značajni, nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta kod STEMI, bez obzira na primenjenu reperfuzionu terapiju. Studija koja je posmatrala sve STEMI pacijente iz RAKSS u periodu 2007-2009 procenila je da je odnos bolničkog mortaliteta AKS bolesnika ženskog pola prema mortalitetu bolesnika muškog pola u Srbiji 15,5% vs 9,9% (28,59). U ovoj studiji je kod žena starijih od ≥ 65 godina mortalitet bio značajno veći (20.6% vs. 16.2%), dok je kod žena mlađih od 65 godina bio približan mortalitetu kod muškog pola (6,6% vs. 5,6%) (28,59). U studiji koja je koristila podatke iz RAKSS u periodu 2009-2014, bolnički mortalitet AKS bolesnika starijih od 64 godine iznosio je 11,9%, dok je kod bolesnika mlađih od 64 godine bio 4,1%. Bolesnici koji su umrli u bolnici bili su značajno stariji, za 11 godina od preživelih (med 73 vs. 62 godine) (28,59).

Žene imaju znatno lošiji bolnički mortalitet i dugoročnu prognozu, i skoro dva puta veći kratkoročni mortalitet i sklonije su komplikacijama, kao što su krvarenje, kardiogeni šok i srčana insuficijencija, što se navodi u temeljnom preglednom članku literature u svetu (85). Pokazano je i da je ženski pol nezavisan prediktor intrahospitalnog mortaliteta nakon AIM, gde su u referencama izdvojeni radovi iz SAD i Republike Srbije; razlozi se tiču patofiziologije, faktora rizika i netipičnih simptoma na prijemu (85–88).

Iako muškarci i žene dele iste tradicionalne kardiovaskularne faktore rizika, poput pušenja, gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije i dijabetes melitusa, uočeno je da određeni faktori rizika imaju mnogo veći efekat na dugoročni kardiovaskularni rizik kod žena. Prisustvo hipertenzije i dijabetesa povećava rizik kod žena u većoj meri nego kod muškaraca (87–89). Rizični faktori specifični za žene su rana menopauza, komplikacije u trudnoći i inflamatorne bolesti. Smanjenje nivoa estrogena korelira sa većim kardiovaskularnim rizikom kod žena. Kardioprotektivni efekat estrogena vezan je za uticaj na lipide, vazodilataciju i mogućnost da se kontroliše krvni pritisak, kao i za anti-inflamatorne efekte. Komplikacije u trudnoći koje nose veći kardiovaskularni rizik odnose se na preeklampsiju, gestacionu hipertenziju, prevremeni porođaj i gestacioni dijabetes (87,88).

Kada se govori o razlikama u patologiji AKS-a prema polu, postoje razlike u koronarnoj bolesti arterija (*coronary artery disease* - CAD) – nađeno je da 62% AIM pacijenata ženskog

pola ima stenozu koja je manja od 50%, pa se na koronarnoj angiografiji klasifikuje kao neopstruktivni *CAD* (87). Žene češće imaju eroziju tromba koji nastaje kada se endotelijalna površina na samom plaku prekine, a potom opstruira krvotok u koronarnim arterijama. To bi mogao biti razlog atipičnih simptoma (87). Za AKS pacijente ženskog pola tipična je i mikrovaskularna koronarna disfunkcija (MKD) koja je najverovatnije posledica endotelijalne disfunkcije i odstupanja u mikrovaskularnoj cirkulaciji usled poremećene regulacije vazodilatacije i vazokonstrikcije (90). Takođe, među AKS pacijentima sa spazmom koronarne arterije i spontanom disekcijom koronarne arterije je više žena (91).

U studiji iz 2012. godine u SAD nadjeno je da je prosečno preživljavanje nakon prvog AIM u uzrastu 55-64 godine 17 godina za muškarce i 13,3 godine za žene, u uzrastu 65-74 je 9,3 godine za muškarce i 8,8 godina za žene, a u uzrastu ≥ 75 godina je 3,2 godine i za muškarce i za žene. U periodu nakon godinu dana posle preležanog AIM u uzrastu ≤ 45 godina umire 19% muškaraca i 26% žena, u uzrastu 45-64 godine 5% muškaraca i 9% žena, u uzrastu ≥ 65 godina umire 25% muškaraca i 30% žena. Praćenje petogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata mlađih od 45 godina pokazuje da umire 36% muškaraca i 47% žena, u uzrastu 45-64 godine 11% muškaraca i 18% žena, u uzrastu ≥ 65 godina 46% muškaraca i 53% žena (25,92).

Tabela 3. Pregled objavljenih studija o razlikama u AKS menadžmentu i AKS mortalitetu prema polu

Studija	Broj pacijenata	Terapija	Mortalitet
Vasiljević-Pokrajčić et al. (93)	2876 mlađih od 65 godina, 2294 starijih od 65 godina; 3421 STAIM, 1719 NSTAIM	Kod STAIM pacijenata, procenat pacijenata koji nisu primili reperfuziju bio je veća kod žena nego kod muškaraca, više kod mlađih (21,7% prema 15,8%) nego kod starijih (35,2% prema 29,6%).	Značajno veći mortalitet kod žena u mlađoj starosnoj grupi STAIM pacijenata (prilagođeno uzrastu, OR 1,52 (OR-Odds Ratio, Odnos šansi)). Bez razlike u starijoj grupi STAIM pacijenata. Bez razlike kod NSTAIM pacijenata bilo koje uzrasne grupe.
Papakonstantinou et al. (85)	Pregledni članak		Žene u donosu na muškarce imaju skoro dva puta veći mortalitet
Krotin et al. (94)	12 094 pacijenata, 7639 muškaraca i 4455 žena	Nađene su značajne razlike u incidenciji fibrinolitičke terapije i mortalitet (2,4% prema 1,7% i 9,0% prema 7,1%, respektivno), bez statističke značajnosti. srčane insuficijencije (p < 0,001) prema polu, u korist žena.	Žene sa NAP i NSTEMI su imale veći bolnički mortalitet (2,4% prema 1,7% i 9,0% prema 7,1%, respektivno), bez statističke značajnosti. Kod STEMI razlika je bila visoko statistički značajna, 16,1% kod žena u odnosu na 10,1% kod muškaraca
Alabas et al. (95)	180 368 AKS pacijenata, 60 712 STAIM 119 656 NSTAIM	Žene su imale manje šanse da prime terapiju reperfuziju, revaskularizaciju i FT, koje se nisu mogle objasniti činjenicom da su žene starije i sa više komorbiditeta.	Veći mortalitet među ženama u poređenju sa muškarcima za STAIM (RR 1,89 (RR-Relative Risk, Relativni rizik)) i NSTAIM (RR 1,20) nakon 1 godine i nakon 5 godina (RR 1,60 kod STAIM i RR 1,26 kod NSTAIM).
Kristić et al. (96)	300 NSTAIM pacijenata, stratifikovani prema polu u dve grupe	Švedska Nije bilo razlike u terapiji između dve grupe.	Žene su u odnosu na muškarce imale veći mortalitet (11,3% prema 3,9%) i MACCE, 33,8% prema 19,5%. Posle korekcije na starost, LVEF, eGFR i BMI nije bilo razlike u mortalitetu i MACCE prema polu.
Ezekowitz et al. (97)	Hrvatska 45 064 AIM pacijenata, 30,8% žena (u proseku 11 godina starije od muškaraca); 54,9% STAIM, 45,1% NSTAIM	Verovatno je u pitanju veća incidencija AIM sa neopstruktivnim koronarnim arterijama kod žena.	Žene su imale veći bolnički mortalitet nego muškarci: STAIM 9,4% prema 4,5%, NSTAIM 4,7% prema 2,9%. Nakon korekcije ova razlika je ostala značajna kod STAIM (OR 1,42, ne i kod NSTAIM (OR 0,97)). Nakon otpusta, kod žena je došlo do srčane insuficijencije nakon STAIM u 22,5% slučajeva, u odnosu na muškarce u 14,9%, a kod NSTAIM 23,2% kod žena naspram 15,7% kod muškaraca.
	Kanada		

Tabela 3. Pregled objavljenih studija o razlikama u AKS menadžmentu i AKS mortalitetu prema polu

Studija	Broj pacijenata	Terapija	Mortalitet
Akhter et al. (98)	199 690 pacijenata, 55 691 žena sa NAP/NSTAIM, 12 335 žena sa STAIM SAD	Na prijemu žene su statistički značajno manje dobijale aspirin i glikoprotein, a više betablokatore, direktne inhibitore trombina i LMWH. Na otpustu, žene su značajno manje dobijale aspirin i statine.	Nakon korekcije, nije bilo razlike u mortalitetu prema polu: OR 0,97. Ipak, žene su imale više neželjenih efekata poput kardiogenog šoka, krvarenja i bilo kojih vaskularnih događaja.
Epps et al. (99)	10 963 pacijenata (3797 žena, 394 <50 godina) sa PCI; praćeni 5 godina SAD	Posle 1 godine, žene su imale više MACE u poređenju sa muškarcima: 27,8% vs. 19,9%, zbog ponovljenih CABG i PCI. U grupi mladih žena ova razlika je opservirana i posle 5 godina.	Nije bilo razlike u mortalitetu prema polu, ni kod mladih od 50 ni kod starijih, ni posle godinu dana ni posle pet godina praćenja.
Freisinger et al. (100)	203 106 pacijenata, STAIMU (25 146 žena vs. 52 965 muškaraca) i NSTAIM Nemačka	STAIMU (koronarna angiografija) je izvedena kod 76,5% muškaraca i 65,9% žena. Šanse za KA su se smanjivale sa starošću pacijenta, naročito kod (starijih) žena. Kod STAIM, PCI je dobilo 91,9% muškaraca sa KA, a 89% žena sa KA. Nakon korekcije na uzrast, nije bilo razlike. Kod NSTAIM PCI je dobilo 68,8% muškaraca, 61,7% žena. CABG kod NSTAIM dobilo je 7,1% muškaraca, 3,5% žena, u STAIM grupi 4,8% muškaraca, 3,2% žena. U STAIM grupi, DES je više korišćen kod muškog pola. BMS je više korišćen kod ženskog pola. Tako je bilo i u NSTAIM grupi.	Žene su imale veći mortalitet: STAIM, 16,9% prema 9,9%; NSTAIM, 11,7% prema 8,7%. Nakon korekcije na uzrast, razlike nije bilo u STAIM grupi, a u NSTAIM je mortalitet bio niži kod žena, nakon korekcije na uzrast.

Tabela 3. Pregled objavljenih studija o razlikama u AKS menadžmentu i AKS mortalitetu prema polu

Studija	Broj pacijenata	Terapija	Mortalitet
Dillinger et al. (101)	13 229 randomiziranih NSTAIM pacijenata, 3980 (30,1%) su bile žene	Žene su imale više velikih TIMI krvarenja od muškaraca, kada se posmatra mlađa populacija. Žene korekcije, nije bilo razlike u mortalitetu između su imale veći rizik od TIMI velikih krvarenja koja nisu vezana za CABG. Radijalni pristup je korišćen u manjoj meri kod žena, 45,8% u poređenju sa 53,1% kod muškaraca	Mortalitet je bio veći kod mladih žena (<50 godina) u poređenju sa muškarcima (OR 2,94). Nakon korekcije, nije bilo razlike u mortalitetu između polova.
Gauthier et al. (102)	2023 AKS pacijenta u 2006. i 1173 u 2016. godini Francuska	Žene su i u 2006. i u 2016. Redje dobijale angioplastiku, ređe i bilo dana, kao ni posle godinu dana. koji vid reperfuzije, manje su dobijale klopidogrel i statine, ređe bile poslate na rehabilitaciju, iako u 2016. nije bilo razlike u prosečnoj starosti pacijenata muškog i ženskog pola.	Nije bilo razlike prema polu u preživljavanju posle 28 dana.
Rossello et al. (103)	23 489 AKS pacijenata EPICOR registar: 20 zemalja, 555 bolnica (Severna, Južna i Istočna Evropa, Latinska Amerika, Azija) i EPICOR registar Azije		Mortalitet je bio veći kod žena, 6,4% prema 4,9% kod muškaraca, što je odgovaralo HR od 1.32 (HR – <i>Hazard Ratio</i> , odnos rizika). Posle korekcije, muškarci su imali veći mortalitet sa HR od 0.76. Ova razlika je bila veća u LIC i u zemljama sa većim indeksom nejednakosti.
Neumann et al. (104)	1 366 045 žena i 2 431 501 muškaraca iz AKS registra od 2005. do 2015. Nemačka	Žene su značajno manje imale KA, CABG, PCI. Muškarci imaju veću AKS incidenciju nakon prvog događaja.	Mortalitet je bio veći kod žena: 7,9% prema 5,4% kod AKS, kod STAIM 16,4% prema 9,9%, kod NSTAIM 8,1% prema 5,8%.

Tabela 3. Pregled objavljenih studija o razlikama u AKS međužmmentu i AKS mortalitetu prema polu

Studija	Broj pacijenata	Terapija	Mortalitet
Berger et al. (105)	136 247 pacijenata, 38 048 (28%) su bile žene SAD, 11 kliničkih studija (Podaci su iz perioda 1993-2006.)		Mortalitet posle 30 dana bio je veći kod žena: 9,6% prema 5,3%, a posle korekcije nije bilo razlike u mortalitetu, OR 1.06. 30dnevni mortalitet kod STAIM bio je veći kod žena, a kod NSTAIM i UA kod muškaraca, a nakon korekcije na glavne karakteristike pacijenata, nije bilo razlike u 30dnevnom mortalitetu bez obzira na tip AKS.
Kytö et al. (106)	6683 AKS tretiranih sa CABG, 24% žena Finska	Žene su imale manje velikih krvarenja od muškaraca.	Žene su imale veći bolnički mortalitet, 4,5% prema 2,6%, ali niži dugoročni mortalitet od bilo kog uzroka, 28,3% prema 34,4%, kao i niži kardiovaskularni mortalitet, 19,5% prema 23,7%.
Haaf et al. (107)	29 265 AKS pacijenata, 8.720 žena i 20 545 muškaraca Holandija	Žene su ređe imale KA radjajalnim pristupom.	Jednogođšnji mortalitet bio je veći kod žena nego kod muškaraca: 7,3% i 5,6%. Mortalitet je bio veći kod žena ≤71 godina, ali niži kod starijih žena u poređenju sa muškarcima.
Haider et al. (108)	Klinički pregled		Žene imaju veći kratkoročni mortalitet. Žene imaju veći dugoročni mortalitet od muškaraca, ako se rezultati ne koriguju na glavne karakteristike pacijenata.

1.4.1.2.2 Socijalno-ekonomske karakteristike bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i mortalitet

Socijalno-ekonomske karakteristike u vezi su sa uzrokom uzroka – socijalnim uslovima tokom života koji utiču i na izlaganje faktorima rizika i na ponašanje ljudi. Nezdrav stil života, pušenje, alkohol, loše navike u ishrani i gojaznost imaju odraz na incidenciju i mortalitet, uz stres. Štaviše, ovi obrasci izlaganja i ponašanja prate socijalni gradijent (109). Asocijaciju sa socioekonomskim statusom (SES), u visokorazvijenim zemljama imaju obrazovanje, prihodi, status zaposlenosti i faktori sredine, koji se svakako menjaju tokom života pojedinca, a kako utiču na KVB zavisi od razvijenosti zemlje, da li je zemlja među LMICs ili HICs (*LMICs – Low and Middle Income Countries, HIC – High Income Countries*) (110). Ipak, studije u LMICs, koje u globalnom opterećenju bolestima imaju udeo od oko 80%, su retke i konfliktne.

Obrazovanje je, naročito kod žena, prepoznato kao osnažujući činilac, put do zaposlenja, nezavisnosti, reproduktivne autonomije, zdravlja dece koju izaberu da imaju i, konačno, put do zdravlja (109). Obrazovanje utiče i na broj komorbiditeta gde je veći broj komorbiditeta kod AKS pacijenata nižeg obrazovanja, i uz to praćen manjim brojem interventnih procedura. Takodje, niže obrazovanje znači i veće prisustvo faktora rizika poput pušenja, gojaznosti, fizičke neaktivnosti, hipertenzije (HT) (12,111–113). Mnoge studije su pokazale veći rizik od AIM kod pojedinaca sa niskim obrazovanjem (110,114–116). A procena je da se oko 50% razloga za veći rizika od incidencije AIM u populaciji sa niskim obrazovanjem može objasniti tradicionalnim faktorima rizika (117).

AKS pacijenti nižeg obrazovanja imaju veći rizik od smrti od bilo kog uzroka, veći rizik od smrti usled KVB i veći rizik od većih kardiovaskularnih događaja, *Major Adverse Cardiac Event – MACE* (118). Socioekonomski status ima značajan uticaj na AKS pacijente u tom smislu da pacijenti višeg SES (zaposleni i sa >5 godina obrazovanja nakon osnovnog) imaju niži intrahospitalni mortalitet (119). U PURE studiji, najveći pojedinačni faktor rizika za smrtni ishod od KVB bilo je obrazovanje (12,5% od PAF – *population attributable fraction*) (120). Mnoge studije našle su da je niže obrazovanje prediktor većeg kratkoročnog (30-dnevnog) i dugoročnog (≥ 1 godine) mortaliteta (121–124). To se objašnjava i činjenicom da postoji korelacija između obrazovanja i zdravstvene pismenosti, zbog koje se KBS/AKS bolesnici ne pridržavaju prepisane terapije, delom i zbog nerazumevanja saveta lekara (110).

Studija u Srbiji koja je koristila podatke iz RAKSS za period 2009-2014 pokazala je da veći mortalitet imaju AKS i STEMI bolesnici sa nezavršenom osnovnom školom, a među STEMI bolesnicima najniži oni sa visokom i višom stručnom spremom, dok je kada se posmatraju svi AKS bolesnici najniži mortalitet kod onih sa višom školom. U pogledu prihoda, pomenuta studija pokazala je najveće učešće umrlih sa najvišim prihodima (10,2%), potom sa srednjim prihodima (8,0%), i najniže učešće umrlih sa najnižim prihodima (6,9%) (28).

Zaposlenost i prihodi, kao i socijalne i finansijske mere na državnom nivou koje se na njih odnose, prepoznate su kao relevantne za IBS (12).

Studija u populaciji Francuske našla je 20% veći rizik od KBS događaja među nezaposlenima bez prethodne bolesti srca (HR 1.2), i to nakon korekcije na uzrast, pol, ishranu i životni stil. Rizik od KBS je u velikom procentu objašnjen lošim navikama u ishrani i životnim stilom, posebno konzumacijom alkohola i pušenjem (125).

Zaposlenost tj. nezaposlenost vezuje se za uticaj kumulativnog stresa na incidenciju AIM i na intrahospitalni mortalitet, jer su lošiji ishodi opservirani kada je postojalo više epizoda

gubitka posla i kada su pojedinci duže vremena proveli nezaposleni (12,110,113,126). Najobimnija studija koja se bavila incidencijom AIM u SAD našla je 35% veći rizik od AIM (HR 1.35) kod nezaposlenih nakon godinu dana od prestanka rada, posle čega nije bilo većeg rizika u odnosu na zaposlene (110,126).

U Danskoj je studija sa 220887 AKS pacijenata podeljenih u kvartile prema prihodima i u tri kategorije prema obrazovanju ispitala povezanost sa MACE. Razlika među pacijentima u MACE nakon AKS naročito je bila izražena za 30-dnevni i jednogodišnji mortalitet, u odnosu na kvartil prihoda i u odnosu na nivo obrazovanja. Štaviše, prihodi i obrazovanje su i nakon godinu dana imali efekat na smrtni ishod od bilo kog rizika. Korigovani HR bio je 1.46 za pacijente iz najnižeg kvartila u odnosu na pacijente iz najvišeg kvartila, a 1.41 za one sa najnižim obrazovanjem u odnosu na one sa najvišim nivoom obrazovanja. Iako se mortalitet tokom 20 godina smanjio, razlike prema prihodima i prema obrazovanju su ostale (127).

Studija sa >15.000 pacijenata primljenih zbog AIM ili IBS u Holandiji pokazala je da AKS pacijenti koji su sa prihodima u donjoj petini imaju značajno veći mortalitet 28 dana i godinu dana nakon AIM. Razlike u mortalitetu kod pacijenata sa niskim primanjima tiču se nejednakosti u standardu zdravstvene zaštite, pa su tako pacijenti sa najnižim prihodima ređe dobijali PCTA proceduru, a razlika je i u korišćenju rehabilitacije i medikamentozne terapije (128).

Razlika u mortalitetu kod pacijenata sa niskim prihodima može biti i posledica razlika u standardu zdravstvene zaštite. Čak su i u Francuskoj koja ima državnu zdravstvenu zaštitu (za sve građane) publikovane razlike u dostupnosti zdravstvene zaštite i dostupnosti koronarne revaskularizacije u oblastima sa nižim prihodima (110,129). Finansijske prepreke pacijenata vezane su i za manje dolazaka na kontrolne preglede, manje uzimanje aspirina, i većim rizikom za KVB u budućnosti (216). U Tajvanu je nađeno da pacijenti sa nižim prihodima dobijaju lošiji kvalitet CABG procedure i imaju veći mortalitet od kohorte sa visokim primanjima (110,130). Pacijenti sa nižim primanjima u umesto stentova obloženih lekom, češće dobijaju metalne stentove (110).

Stres je socijalna determinanta zdravlja koja je relevantna za ishemijsku bolest srca, i dinamično povezana sa svim drugim socijalnim determinantama zdravlja, a koja se spominje i kao posredan i kao neposredan uzrok akutne ishemijske bolesti srca. Psihosocijalni stres – mentalni stres, uz depresiju i anksioznost, smatra se rizičnim faktorom za IBS (12).

Mentalnim stresom izazvana ishemija miokarda (*Mental Stress-Induced Myocardial Infarction* - MSIMI) je česta pojava kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću i povezana je sa dva puta više ponovljenih AIM i dva puta većim mortalitetom, u sličnoj meri kao ishemija izazvana konvencionalnim stres testom. U studiji koja je istraživala mehanizam MSIMI kod mladih AIM pacijenata oba pola (≤ 61 godine), merene su mikrovaskularna disfunkcija i periferna vazokonstrikcija, da bi se doveli u vezu sa mentalnim stresom. Protokom posredovana dilatacija, endotel-zavisna, i mikrovaskularna reaktivnost (indeks reaktivne hiperemije) mereni su u mirovanju i 30 minuta nakon mentalnog stresa. Digitalni vazomotorni odgovor na mentalni stres je procenjen korišćenjem periferne arterijske tonometrije. Pacijenti su primili ^{99m}Tc -sestamibi da bi se dobila perfuziona slika miokarda u mirovanju. Zatim su dobili mentalni (govorni zadatak) i podvrgnuti su konvencionalnom stresu (vežbanjem/farmakološki). Studija je našla da kod žena sa MSIMI postoji mikrovaskularna disfunkcija i periferna vazokonstrikcija kao odgovor na mentalni stres, ali ne i kod muškaraca, što verovatno odražava sklonost žena ka ishemijskoj bolesti srca zbog abnormalnosti u mikrocirkulaciji (131).

Epidemiološke studije su pokazale da AKS bolesnici pod stresom imaju veći mortalitet od bolesnika koji nisu pod stresom (132–135). Studija u Srbiji našla je da je ovaj odnos 9,6% prema 7,4% (28).

Studija koja je poredila nivo kortizola kod AKS pacijenata našla je najveće vrednosti kod pacijenata sa ST elevacijom, nešto niže ali visoke kada postoji ST depresija, a zatim visoke i kod slučajeva sa izoelektričnom ST elevacijom; kortizol je bio visok i kada je vrednost troponina I bila visoka, a pacijenti Kilip klase I i II imali su niže vrednosti kortizola od onih sa Kilip III ili IV. Pacijenti koji su preminuli u bolnici na prijemu su imali veće vrednosti kortizola ($36.39 \pm 17.85 \mu\text{g/dL}$ prema $15.26 \pm 11.59 \mu\text{g/dL}$) (136).

Istraživanje koje je uključilo 4204 AIM pacijenata, ispitalo je vezu stresa i zdravlja tokom godinu dana nakon AIM i dvogodišnji mortalitet. Pacijenti su tokom hospitalizacije popunili upitnik *Perceived Stress Scale-4* (rezultati su bili u opsegu 0-16), a ishodi su ocenjeni upitnikom *Seattle Angina Questionnaire, Short Form-12*, i *EuroQol Visual Analog Scale*. Pacijenti sa umerenim/visokim stresom imali su povećan dvogodišnji mortalitet u poređenju sa onima koji su imali nizak nivo stresa (12,9% prema 8,6%). Ova povezanost je postojala i nakon korekcija na sociodemografske i kliničke faktore (HR 1,42). Štaviše, umereni/visoki stres je bio nezavisno povezan sa lošim zdravstvenim statusom nakon godinu dana, uključujući veću verovatnoću za anginu, lošiji zdravstveni status i lošiju percepciju zdravlja (137).

Oko 15% AKS pacijenata razvije posttraumatski stresni poremećaj (posttraumatic stress disorder – PTSD). Kada su u studiji PTSD simptomi procenjeni upitnikom *Impact of Events Scale-Revised*, IES-R, 15% pacijenata je imalo intenzivnije simptome intruzije, koji su, nakon korekcije na pridružene varijable, asocirani sa MACE i smrtnim ishodom od bilo kog uzroka (kao nezavisni prediktori), što nije bio slučaj kada je upitnik pokazao izbegavanje i simptome (138).

1.4.1.2.3 Ostale socijalno-demografske i socijalno-ekonomske karakteristike bolesnika sa akutnom koronarnim sindromom

Način da se kontrolišu faktori rizika za ishemijske bolesti srca tiču se pre svega primordijalne prevencije. Ona je u vezi sa kompleksnim „uslovima života u kojima se ljudi rađaju, rastu, rade, žive i umiru, i u vezi sa strategijama kojima se uslovi života kontrolišu“ (12).

Uslovi života na selu doprinose većem mortalitetu IBS pacijenata u odnosu na pacijente koji žive u gradu. Zbog nedostatka infrastrukture na selu, u manjoj se meri postiže kontrola faktora rizika u odnosu na kontrolu rizika u urbanoj sredini (12,185). Ipak, razlozi za veći mortalitet od AKSa tiču se pre svega odlaganja lečenja zbog dužeg vremena odgovora ekipe službe hitne pomoći i dužeg transporta AKS pacijenata na selu u odnosu na pacijente u gradu. Studija u SAD u kojoj je bilo uključeno 1332 službe hitne pomoći, i više od 400,000 pacijenata pokazala je da je razlika vremena odgovora SHMP između sela i grada skoro 17 minuta (139). Jedna druga studija u SAD na više od 1,600,000 pacijenata sa bolom u grudima pronašla je da je vreme odziva u većem procentu zadovoljeno u gradskoj sredini, 67,2%, dok je na selo ekipa SHMP u 55,2% slučajeva stigla u okviru planiranog vremena (140). (Ova studija pokazala je i da je predviđeno vreme na terenu ekipe SHMP ređe bilo zadovoljeno kada su pacijenti sa bolom u grudima stariji ili žene (140). Slična studija u SAD na 4667 pacijenata sa suspektnim AKS našla je da je vreme odgovora SHMP na selu bilo zadovoljeno u 38,1% slučajeva, a u gradu u 53,1% (141). Postoje i istraživanja koja nisu potvrdila razlike između urbanih i ruralnih sredina. Studija

u Iranu sa 5557 AKS pacijenata iz grada i sela, nije pronašla razlike u mortalitetu prema mestu stanovanja, najverovatnije iz razloga što su karakteristike pacijenata bile različite: pacijenti na selu imali su niže obrazovanje i veću nezaposlenost, a pacijenti u gradu veći BMI, veći udeo pušača u uzorku, veći procenat je imao hiperlipidemiju i CAD (142). Epidemiološka studija o trendu incidencije i mortaliteta u Nemačkoj za period 2005-2015 nije našla značajne razlike između AKS pacijenata u gradu prema onima na selu – karakteristike pacijenata su bile slične, jednako su dobijali KA, CABG i PCI, osim što je mortalitet na selu bio veći prema mortalitetu u gradu, 6,33% prema 5,87%, odnosno 6,09% u predgrađima (143).

Bračni status pacijenta utiče na ishod lečenja. AKS pacijenti koji su u braku, osim što imaju manju incidenciju KVB, imaju niži mortalitet u poređenju sa onima koji nisu u braku (udovci, razvedeni/razdvojeni i nikada u braku) (187). Studija Gulf RACE-2 koja je uključila 5334 AKS pacijenata među kojima 210 udovaca/udovica, 100 neoženjenih/neudatih, našla je veći bolnički, 30-dnevni i jednogodišnji mortalitet kod pacijenata kojima su bračni partneri preminuli, i pokazala da je bračni status nezavisan faktor rizika za veći mortalitet kod AKS (144).

U UK je u studiji u koju je bilo uključeno 25 287 AKS pacijenata nađeno da udovci/udovice imaju najveći mortalitet, 62,9%, zatim neoženjeni/neudati, 35,3%, što je bilo slično mortalitetu AKS pacijenata koji su u braku, kao i razvedenima, 34,2%, dok su razdvojeni imali mortalitet od 27,5% (gde u ovom slučaju nije bilo statističke značajnosti) (145).

90-ih godina, u studiji u Švedskoj, sa učešćem 3542 pacijenta koji su imali koronarni događaj, nađeno je da su bračni statusi neoženjen, udovac i samac značajno povezani sa smrtnih ishodom kod muškog pola, ali ne i kod ženskog pola (146).

U Španiji je istraživanje sa uključenih 7408 AKS pacijenata našlo najlošije rezultate kod udovaca/udovica – veću prevalenciju komorbiditeta i faktora rizika za AKS, kasnije su stizali u bolnicu, češće sa atipičnim simptomima, i imali su značajno veći kratkoročni i dugoročni mortalitet od AKS pacijenata koji su u braku, što je objašnjeno nedostatkom socijalne podrške i percipiranim stresom (147).

1.4.1.3 Tradicionalni faktori rizika za AKS i mortalitet

Rezultati MONICA studije pokazali su da se, u vreme ove studije (od sredine 80-ih do sredine 90-ih godina 20og veka), stope incidencije i trendovi incidencije poklapaju sa stopama i trendovima stopa mortaliteta (148).

Faktori rizika za incidenciju AIM i AKS prvi put su publikovani nakon sprovođenja Framingham studije 1948. godine. Kannel i kolege definisali su hipertenziju, pušenje i levu ventrikularnu hipertrofiju na EKGu kao glavne faktore rizika (149). U studiji je 100% uzorak bio muškog pola.

Faktorima rizika koji su odgovorni za incidenciju AIM bavila se kasnije globalna anamnestička INTERHEART studija rađena u 52 zemlje sveta. Pokazala je 9 nezavisnih faktora rizika za nastanak AMI: pet i više puta veći nivo apolipoproteina B u odnosu na apolipoprotein A1, pušenje, prisustvo dijabetesa i hipertenzije u ličnoj anamnezi, abdominalni tip gojaznosti, veći broj stresnih događaja, nedovoljno konzumiranje voća i povrća, fizičku neaktivnost i konzumiranje alkohola gde su različiti faktori rizika odgovorni za nastajanje AIM u različitim delovima sveta (10).

Standardni modifikujući faktori rizika za kardiovaskularne bolesti često se u literaturi navode skraćenicom SmuRFs – standard modifiable risk factors, i to su hipertenzija,

dijabetes, hiperholesterolemija i pušenje.

Prvo, kako su slučajevi AKS i AIM vrlo česti i kada SmuRFs ne postoje, studije mortaliteta kod ovih AKS pacijenata su važne, ali su i retke. U Švedskoj je iz registra u periodu 2005-2018 praćeno 62048 pacijenata sa STEMI, od kojih je 9228 bilo bez SmuRFs i CAD. Primarni ishod bio je mortalitet nakon 30 dana posle STEMI, a sekundarni mortalitet od KVB, HF i AIM nakon 30 dana. Nije bilo razlike u frekvenciji PCI procedura između STEMI bez SmuRFs i sa bar jednim modifikujućim faktorom rizika, ali su pacijenti bez SmuRFs ređe dobijali ACEI, ARB ili beta-blokatore na otpustu. Mortalitet od bilo kog uzroka nakon 30 dana bio je veći kod pacijenata bez SmuRFs (HR 1.47). STEMI pacijenti ženskog pola bez SMuRFs imali su najveći mortalitet nakon 30 dana (17,6%), a posle njih žene sa SMuRFs (6,1%). Uz to, pacijenti bez SMuRFs imali su statistički značajno veći bolnički mortalitet od STEMI pacijenata sa bar jednim SMuRFs. AIM i HF nakon 30 dana bili su ređi kod STEMI pacijenata bez SMuRFs. Mortalitet od bilo kog uzroka nakon 30 dana bio je veći kod pacijenata bez SMuRFs, što se kod muškog pola održalo i posle 8 godina praćenja, kod ženskog i posle 10 godina praćenja (150).

Jedno objašnjenje za veliki broj AKS slučajeva, čak STEMI, bez postojanja SMURFs, je da postoje markeri i mehanizmi ove bolesti koji još uvek nisu prepoznati (151).

SMuRFs faktor koji u Srbiji ima više od 60% AKS pacijenata je hipertenzija (28,59,67). Povišen sistolni krvni pritisak je prediktor intrahospitalnog mortaliteta, koji kao faktor rizika uključuje i GRACE skor (152). Iako je hipertenzija prepoznata kao SMuRFs, postoje istraživanja koja se sa tim ne slažu (153-157). U Srbiji je pokazano da je mortalitet kod AKS STEMI pacijenata u četvrtoj, petoj i šestoj deceniji veći kod onih koji nemaju hipertenziju (27,7% vs. 18,7%). Kod AKS STEMI pacijenata u sedmoj i osmoj deceniji mortalitet je veći kod onih koji imaju hipertenziju (18,6% vs. 9,9%) (158). Jedna druga studija u Srbiji nije našla da postoji razlika u intrahospitalnom mortalitetu u odnosu na to da li STEMI pacijent ima hipertenziju, osim što je primećeno da je veća zastupljenost hipertenzije u pPCI grupi bolesnika, što se može objasniti činjenicom da je primena fibrinolitičke terapije (FT) od bolesnika sa hipertenzijom (naročito neregulisanom) ograničena (59).

Više od 40% AKS pacijenata ima DM, i njihov mortalitet je 2-3 puta veći nego kod ostalih AKS pacijenata (159). U Evropi 20-30% NSTEMI pacijenata ima DM. Analiza na 15000 NSTEMI pacijenata pokazala je da je DM nezavisan faktor rizika za 30dnevni i za jednogodišnji mortalitet (180,181). Pacijenti sa DM imaju lošiji odgovor na klopidegrol i aspirin, i lošije rezultate interventnih procedura - PCI i CABG (159-161). STEMI pacijenti sa DM imaju jednaki benefit od PCI i trombolize kao i STEMI pacijenti bez DM. I pored toga, najverovatnije zbog često atipičnih simptoma, hemodinamske nestabilnosti i oštećenja organa, njihovo prehospitalno vreme je duže i kasnije dobijaju ove tretmane od STEMI pacijenata bez DM (159,162).

Studija koja je koristila podatke iz četiri studije: (PLATO [*Platelet Inhibition and Patient Outcomes*], APPRAISE-2 [*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2*], TRILOGY [*Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage*], i TRACER [*Thrombin Receptor Agonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome*]), obuhvatila je 15.387 pacijenata sa dijagnozom DM i AKS, od kojih je 1.751 imalo dodatnu dijagnozu periferne arterijske bolesti srca (PAD). Pokazano je da AKS pacijenti sa AKS i PAD imaju dramatično veći rizik za MACE, smrtni ishod od KVB i smrtni ishod od bilo kog uzroka (163).

U istraživanju sa podacima iz Gulf COAST registra, od 3576 AKS pacijenata 1906 je imalo DM. Uočen je značajno veći bolnički (4,8%), 30-dnevni (6,7%) i jednogodišnji (13,7%) mortalitet kod pacijenata sa DM u poređenju sa onima bez DM (164).

Hiperholesterolemija u istoriji bolesti pacijenta prediktor je nižeg intrahospitalnog mortaliteta, čak i kada se rezultati prilagode na upotrebu lekova za smanjenje holesterola (165). Razlog može biti taj što je prethodno dijagnostikovana hiperlipidemija znak ranijeg kontakta pacijenta sa zdravstvenom službom (166,167). U Srbiji pacijenti sa AKS i hiperlipidemijom takodje imaju niži intrahospitalni mortalitet od onih bez ovog faktora rizika (20). Ipak, postoje brojne studije koje pokazuju suprotno: da je smanjenje LDL-C holesterola u direktnoj zavisnosti sa MACE, smrtnim ishodom od bilo kog uzroka i velikim vaskularnim događajima, čak i kada se smanjenje ili povećanje LDL-C i mortalitet uporedo prate godinu dana (168). U Švedskoj je studija sa 40607 AIM pacijenata pokazala da smanjenje LDL-C u ranoj fazi bolesti smanjuje mortalitet od svih uzroka i rizik za sve kardiovaskularne događaje (168), što je potvrdila i nedavna studija na manjem broju AIM pacijenata u Švedskoj (112,169). Velika studija u UK na 384093 AIM pacijenta, pokazala je da vrednosti HDL-C/LDL-C <0.4 i >0.6 koreliraju sa većim mortalitetom od bilo kog uzroka, a vrednosti 0.4-0.6 koreliraju sa nižim mortalitetom od bilo kog uzroka, nižim rizikom za AIM, hemoragijskim i ishemijskim šokom (112). U Koreji je 18godišnja studija na 52753 AIM zaključila da su niže vrednosti LDL-C povezane sa nižim rizikom od smrti usled bilo kog uzroka, naročito kod starijih pacijenata (170).

U vezi sa pušenjem kao faktorom rizika, 80ih godina 20. veka nastao je termin “pušački paradoks”, koji se odnosi se na istraživanja prema kojima pušači imaju manji mortalitet nakon preležanog AIM. Moguće objašnjenje je to što su ispitivanja mortaliteta i bihejvioralnih karakteristika radjena u vreme kada su AKS pacijenti bili mlađi, sa manje komorbiditeta i nižim profilom rizika, nego što je to slučaj u savremenom dobu (171). Postoji i teorija da je razlog veći procenat fibrinogena i faktora tkiva u krvi pušača, zbog čega imaju bolji odgovor na terapiju. Nekoliko studija nije potvrdilo niži mortalitet kod nepušača, neke samo kod hospitalizovanih (koji u stvari već spadaju u preživjele), a nekoliko studija navodi pridružene faktore (pored godina) kao razlog za ovaj paradoks (171). Podaci 17 studija iz Severne Amerike, Evrope i Australije našli su da zakoni o zabrani pušenja mogu da smanje incidenciju AKS mortaliteta za 10% (172). Studija u Grčkoj u kojoj je 1918 AKS pacijenata praćeno 10 godina pokazala je da se rizik od fatalnih AKS događaja povećava za 8% sa svakih 30 kutija cigareta u godini (95% IP 1,03-1,63). Pacijenti koji su koristili više od 60 kutija cigareta godišnje imali su 57,8% veći AKS mortalitet i 24,6% veći rizik od bilo kog AKS događaja (173). U Portugaliji se u istraživanju pokazalo da AKS pacijenti koji puše imaju češće STEMI nego nepušači, manji bolnički mortalitet, manje bolničkih komplikacija i manje nepoželjnih efekata tokom godinu dana praćenja, ali je ovo objašnjeno karakteristikama pacijenata – bili su mlađi, muškog pola i sa manje komorbiditeta (174). Jedna druga studija u Portugaliji na 1120 pacijenata nije pokazala ni pozitivne ni negativne efekte pušenja na bolnički mortalitet i mortalitet nakon godinu dana (175). Studija AQUIITY sa NSTEMI pacijentima našla je da je kod NSTEMI pacijenata rizik od smrti tokom jedne godine 37% veći za pušače nego za nepušače, kao i da pušači mnogo češće razvijaju CAD nego oni koji ne puše (176,177). U Srbiji pušači imaju duplo nižu bolničku smrtnost za razliku od nepušača među AKS bolesnicima, ali je nadjeno i da su pušači obično mlađi (20).

Osim opisanih SmuRFs faktora, treba pomenuti i gojaznost. U vezi sa gojaznošću kao faktorom rizika za AKS mortalitet postoji paradoks, prema kom gojazni AKS pacijenti imaju niži mortalitet od AKS pacijenata sa normalnom težinom. Moguće objašnjenje je da su

gojazni pacijenti mladji, baš kao što je i u slučaju pušačkog paradoksa (40).

U studiji na Novom Zelandu u periodu 2012-2014 sa uključenih 13 742 AKS pacijenata podjeljenih u 5 grupa prema vrednosti BMI, najveći mortalitet od KVB i ostalih bolesti tokom 4 godine praćenja imali su AKS pacijenti sa BMI>40. U mortalitetu pacijenata sa BMI vrednošću od 35 do 40, koji su po mortalitetu bili na drugom mestu, najveći je bio udeo bolesti koje nisu KVB prirode. Najmanji mortalitet bio je u grupi sa BMI u opsegu 30-35, a posle korekcija jednak za sve pacijente sa BMI<35 (178).

U Gulf COAST prospektivnoj studiji iz 2012. godine koja je uključila 3882 AKS pacijenata, analizirana je povezanost bolničkog kao i jednogodišnjeg mortaliteta sa dva tipa gojaznosti – perifernom, definisanom kao BMI>30 i centralnom, definisanom kao obim struka, waist circumference, WC \geq 94.0 cm (za muškarce) i \geq 80.0 cm (za žene), i odnos struka-prema-visini, waist-to-height ratio, WHtR \geq 0.5. Kada se posmatra svaki parameter pojedinačno, gojazni pacijenti imali su manji bolnički i manji jednogodišnji mortalitet. Gojazni pacijenti imali su i manju prevalenciju STEMI u odnosu na ostale AKS pacijente. U modelima gde su vrednosti tri parametra podeljene na decile, nađen je niži jednogodišnji mortalitet kod srednje gojaznih u odnosu na ekstremno gojazne. Za BMI, najniži jednogodišnji mortalitet je u 7. decilu, a bolnički u 8. decilu. Za WC, najniži jednogodišnji mortalitet je u 6. decilu, a za bolnički u 7. decilu. Za WHtR najniži jednogodišnji kao i bolnički mortalitet imaju pacijenti u 7. decilu. Nije bilo razlika u odnosu na pol pacijenta (179).

U meta-analizi koja je uključila 54 studije i 534 903 AKS pacijenta, najniži mortalitet imali su AKS pacijenti sa BMI od približno 30 kg/m². Pacijenti sa BMI<21.5 kg/m² i >40 kg/m² imali su veći mortalitet od ostalih. Pacijenti koji su imali prekomernu težinu imali su manji 30-dnevni mortalitet i manji dugoročni mortalitet od AKS pacijenata sa normalnom težinom (180).

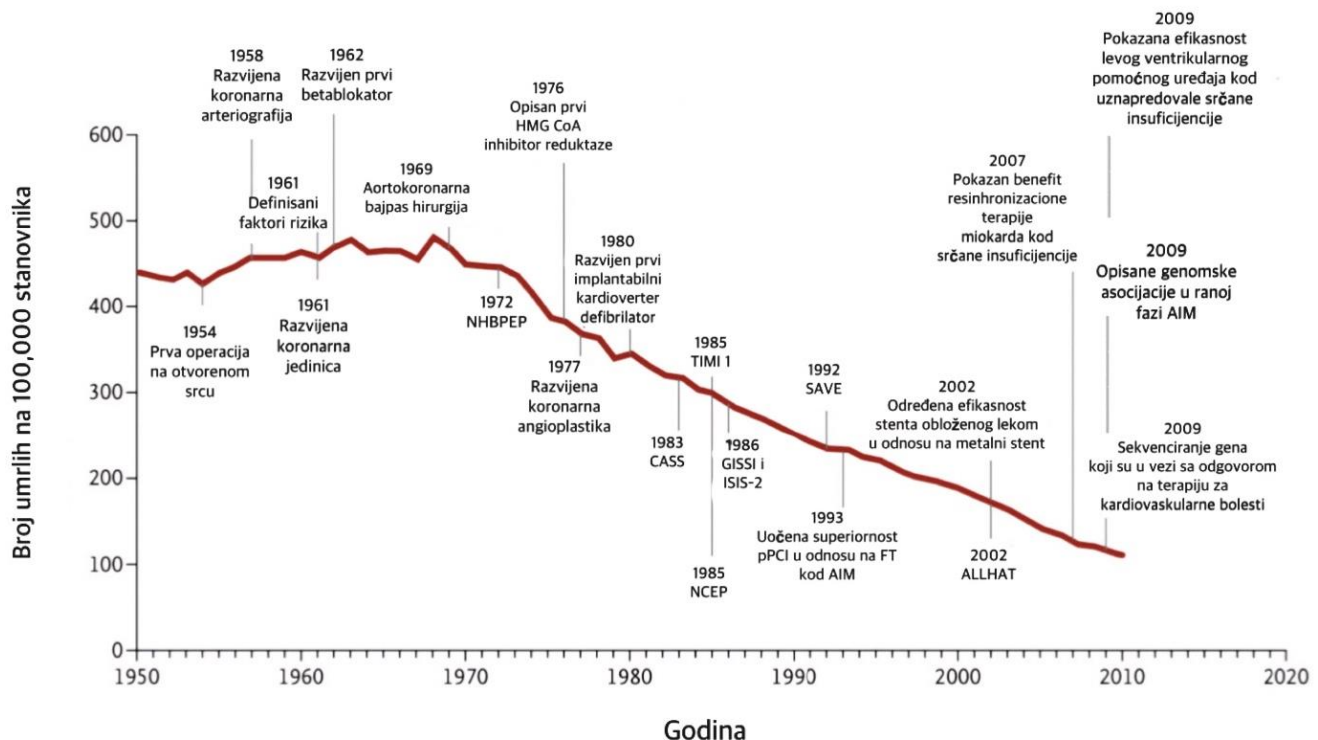
1.4.2 Trend AKS mortaliteta i lečenje

Od kasnih 70ih godina 20. veka pa do oko 2000. godine, stope mortaliteta su se u proseku smanjile za oko 50%, kod oba pola (181). Publikovano je da je doprinos prevencije i lečenja bio jednak u ovom periodu. Istorijski, taj period odgovara uvodjenju streptokinaza (GISSI studija na >10,000 pacijenata pokazala je da intravenozno date streptokinaze smanjuju rani mortalitet kod AMI), uz dodatak aspirina (ISIS-2 trajal pokazao je dalje smanjenje mortaliteta kod AMI kada se uz streptokinaze da i aspirin, 1986. godine), uvodjenju koronarne angioplastike i stentinga (naročito ugradnje stenta obloženog lekom), i trombolitičke terapije (4). Na Slici 3. prikazan je istorijski razvoj AKS terapijskih metoda, a u Tabeli 4. trend mortaliteta u ovom periodu u nekoliko zemalja sveta, prema onome što je u literaturi dostupno.

Detaljnije ispitivanje trenda KBS mortaliteta inicirano je na Bethesda konferenciji o Opadanju Mortaliteta od Koronarne Bolesti Srca (*Bethesda Conference on the Decline of CHD Mortality*) 1978. godine, kada je postavljen zadatak da se odgovori na dva pitanja. Prvo pitanje je bilo da li zaista postoji pad KBS mortaliteta. Ako postoji, postavlja se drugo pitanje – da li je pad KBS mortaliteta zbog manjeg broja incidentnih slučajeva ili zbog manjeg broja smrtnih slučajeva. Tim povodom pokrenuta je MONICA studija (za 38 populacija uzrasta 35-64, iz 21 zemlje, od 1985-7 do 1995-7) u čijem je protokolu, razvijenom u periodu 1979-1982, identifikovano šest asocijacija: između faktora rizika i incidencije; medicinske nege/zaštite i smrtnosti (*Case Fatality*); incidencije i smrtnosti; medicinske nege/zaštite i incidencije; faktora rizika i smrtnosti; i medicinske nege/zaštite i faktora rizika. Dve glavne hipoteze bile su da su promene stope preživljavanja određene

promenama u medicinskoj nezi/zaštiti, a promene u KBS incidenciji vođene promenama u faktorima rizika za koronarnu bolest. Rezultati MONICA studije bili su heterogeni, kada se posmatraju različite populacije. Ipak, studija je izvela jasan zaključak da je najveće smanjenje KBS mortaliteta u populacijama u kojima se i incidencija i smrtnost (*Case Fatality*) kreću u istom, opadajućem, smeru, gde je doprinos smanjenja incidencije veći od doprinosa smanjenja smrtnosti: 2/3 prema 1/3 (182).

Statistički model (*IMPACT Coronary Heart Disease Model*) koji je ispitivao doprinos smanjenju standardizovane stope KBS mortaliteta u SAD od 1980. do 2000. godine našao je da su to: sa 47% medicinski i hirurški tretmani bazirani na dokazima - sekundarna preventivna terapija nakon infarkta miokarda (MI) ili revaskularizacija (11%), inicijalni tretmani za AIM ili nestabilnu anginu (10%), terapija za srčanu insuficijenciju (9%), revaskularizacija za hroničnu anginu (5%), i druge terapije (12%) i sa 44% promene u glavnim faktorima rizika - smanjenje ukupnog holesterola (24%), sistolnog krvnog pritiska (20%), rasprostranjenosti pušenja (12%), i fizičke neaktivnosti (5%), a jedan deo ostao je nerazjašnjen (9%) (183).



Slika 3. Smanjenje stope mortaliteta od KVB u odnosu na napretke u nauci. Vremenski dijagram pokazuje smanjenje broja umrlih od kardiovaskularnih bolesti tokom 20og i 21og veka, zajedno sa glavnim napretcima u kardiovaskularnoj nauci i medicini. ALLHAT se odnosi na *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, CASS *Coronary Artery Surgery Study*, GISSI *Italian Group for the Study of Streptokinase in Myocardial Infarction*, NCEP *National Cholesterol Education Program*, NHBPEP *National High Blood Pressure Education Program*, PCI *percutaneous coronary intervention*, SAVE *Survival and Ventricular Enlargement*, i TIMI 1 *Trombolysis in Myocardial Infarction 1* (54)

MONICA studija uključila je samo populaciju uzrasta 35-64. Sprovedene su kasnije studije koje su koristile istu metodologiju, ali uz uključivanje i populacije starije od 65 godine. One su potvrdile prvo hipotezu da kada se uzrasne grupe stratifikuju sa kraćim intervalima između uzrasta, trend KBS mortaliteta koji postoji u ukupnoj populaciji ne mora da se slaže sa trendom uzrasno-specifičnog KBS mortaliteta, a slične nejednakosti pronađene su i

između okruga kada su studije posmatrale trend mortaliteta i prema teritorijalnoj podeli (184,185). Takođe, potvrdile su hipotezu da se udeo smanjenja incidencije i udeo smanjenja smrtnosti u opadanju KBS mortaliteta razlikuju među uzrasnim grupama. Studija sprovedena u 3096 oblasti u SAD od 2010. do 2015. našla je tako smanjenje KBS mortaliteta u svim uzrasnim grupama osim u uzrastu 55-64. Kada su rezultati stratifikovani po okruzima, otkrivene su nejednakosti, tj. velika povećanja mortaliteta u oblastima koje su inicijalno imale visoku stopu KBS mortaliteta, ali maskirana rezultatom na nivou posmatranja svih 3096 oblasti (184). U ovim okruzima, kojih je bilo više od 50% u odnosu na ukupan broj okruga, zabeležen je trend povećanja mortaliteta u svim uzrasnim grupama. Najmanja povećanja bila su u velikim gradovima, a najmanja u malim mestima, selima i predgrađima za sve uzrasne grupe osim 65-74. Povećanje mortaliteta u više od 50% okruga u uzrastu 35-64 (koje se očekivalo zbog stagnacije mortaliteta u prethodnom periodu), objašnjeno je velikom prevalencijom gojaznosti i dijabetesa. Takođe, deo razlika objašnjen je i nejednakostima između gradskih i ruralnih sredina. Predložene su preventivne mere usmerene na mlađu populaciju, a takođe i na populaciju van velikih gradova. U studiji je navedeno da i primarna prevencija, i predloženi sekundarna prevencija i efikasnije lečenje, treba da teže jednakosti među okruzima

Tabela 4. Stopa AKS mortaliteta u periodu do 2000. godine, u nekoliko zemalja sveta *na 100.000 stanovnika; +broj umrlih od AKSa (188,189)

Region	Period	Pol	Inicijalni IBS mortalitet*	Finalni IBS mortalitet*	% promena	% pada zbog prevencije	% pada zbog lečenja
Engleska i Vels (188)	1981-2000	M	530	250	-53	58	42
		Ž	180	90	-50		
Finska (188)	1982-1997	M	420	150	-64,3	53-72	23
		Ž	70	20	-71		
Irska (188)	1985-2000	M i Ž	8681+	4918+	-47	48,1	43,6
Italija (188)	1980-2000	M	267	141,3	-47,1	55	40
		Ž	161,3	78,8	-51,1		
Novi Zeland (188)	1982-1993	M i Ž	2366	1808	-23,6	54	46
Škotska (188)	1975-1994	M i Ž	21438+	15234+	-28,9	51	40
Švedska (188)	1986-2002	M	544,1	253,4	-53,4		
		Ž	291,5	140	-52		
SAD (188)	1980-2000	M	542,9	266,8	-50,9	44	47
		Ž	263,3	134,4	-49		
Singapur (189)	1986-2002	M i Ž	20,6% bolnički AIM mortalitet	14,7% bolnički AIM mortalitet	-5,9%		

U našem istraživanju nastojalo se sa navođenjem (iz većih studija, studija iz nacionalnih registara koje su se bavile trendom, studija koje imaju veliku citiranost) što većeg broja rezultata promena trenda mortaliteta od koronarne bolesti srca, zatim ishemijske bolesti

srca, akutnog koronarnog sindroma, infarkta miokarda, STEMI/NSTEMI, i kardiovaskularnih bolesti. To je opravdano činjenicom da je u osnovi dugogodišnjeg opadanje mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti opadanje mortaliteta od koronarne bolesti srca (186). Ipak, u studiji objavljenoj u Lancetu 2022. godine sa uključenih skoro 2,000,000 AIM pacijenata, nađeno je da je smanjenje AIM mortaliteta reda 6,1-7,6% godišnje, a da je smanjenje mortaliteta od koronarne bolesti srca manje, tj. oko 4,7-6,3%, što je slično SZO procenama KBS trenda mortaliteta pre 2010. godine (187).

Početakom 90ih godina pokazana je superiornost pPCI u odnosu na fibrinolitičku terapiju kod AMI, a potom efikasnost lekom obloženih stentova, 2002. godine. 1994. godine učestalost primene reperfuzije kod STEMI pacijenata definisana je kao indikator kvaliteta. U većini zemalja Evrope i Mediterana zabeležen je porast potrebe pPCI, sa 37% na 59% (190). U Tabeli 5. prikazana je promena mortaliteta u (tih) poslednjih 20ak godina u nekoliko zemalja za koje je to publikovano. Slično, Slika 5. ilustruje trend mortaliteta u raznim delovima sveta (191).

Tabela 5. Trend AKS mortaliteta u poslednjih 20ak godina, u nekoliko zemalja sveta; KBS- Koronarna Bolest Srca, AKS – Akutni Koronarni Sindrom, IBS – Ishemijska Bolest Srca

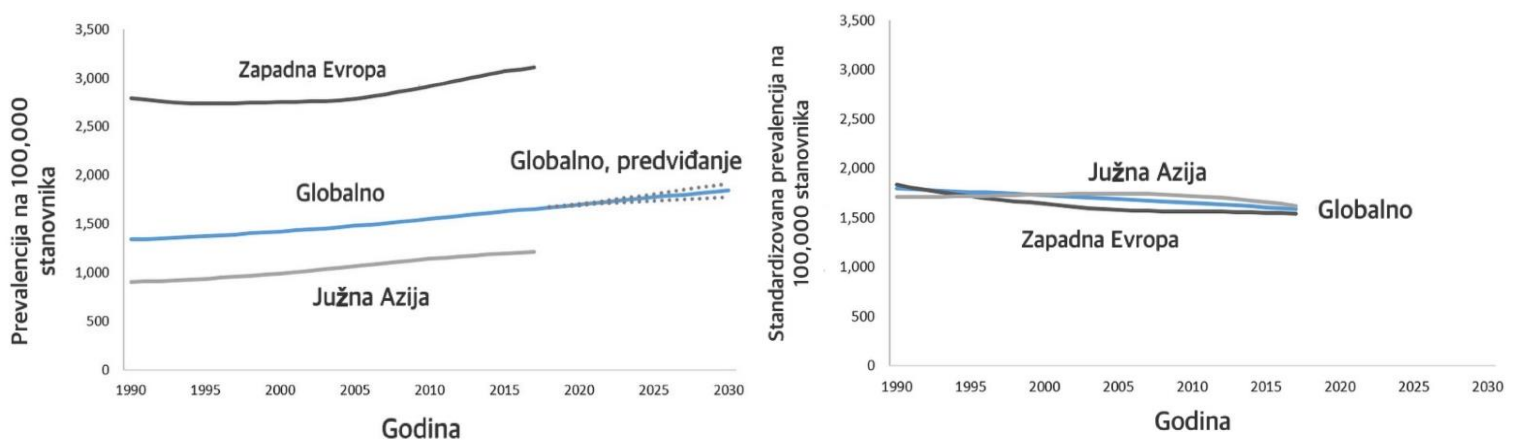
Studija	Zemlja	Period	Bolest	Bolnički mortalitet ili 30dnevni mortalitet* [%]	GPP ili procentualna promena**
(195)	SAD	1987-2008	KBS	-7,2 % (-8,2 do -6,3)	-5,8 (-6,5 do -5,1)
(80)	Nemačka	2005-2015	AKS	-7,9%	
(196)	Danska	1984-2008	AKS		M: -48% Ž: -37%
(197)	Brazil	1992 i 2016	IBS		-48,7%**
(197)	Rusija	1992 i 2016	IBS		-22,3%**
(197)	Kina	1992 i 2016	IBS		+1%**
(197)	Indija	1992 i 2016	IBS		+1,4%**
(197)	Južna Afrika	1992 i 2016	IBS		+7,7%*
(197)	Katar	1991-2010	AKS	M: -7% (11% na 4%) F: -20% (27% to 7%)	
(198)	Švedska	1991 - 2006	AKS van bolnice	-4,9% (30,5% na 25,6%)	
(194)	Francuska	1995-2010	MI	-9,3% (13,7% na 4,4%)*	
(199)	SAD	1996 - 2016	IBS		M: -23,6%** Ž: -29,8%**
(200)	Danska	2003 - 2018	STEMI sa pPCI	-3,1% (10,8% na 7,7%)	
(201)	Rumunija	1994 - 2017	AIM		M: -2,4% Ž: -3,4%

Studija koja je u SAD pratila 46,086 pacijenata od 1999. do 2008. našla je da se značajno smanjio broj incidentnih AKS slučajeva sa ST elevacijom što je u SAD u najvećoj meri

pripisano primarnoj prevenciji, i pored povećanja prevalencije faktora rizika. Ukupna incidencija se smanjila sa 133 na 50 slučajeva na 100,000 stanovnika. Kratkoročni mortalitet pokazao je opadajući trend, najvećim delom zbog smanjenja AKS mortaliteta kod NSTEMI pacijenata, dok se mortalitet kod STEMI nije promenio, zaključilo se u istraživanju (192). Da se STEMI mortalitet i narednih desetak godina, od 2011 do 2018. nije promenio, našla je i studija koja je u SAD uključila sve službe hitne pomoći i >600,000 STEMI pacijenata. Bolnički mortalitet zabeležen u 2011. bio je 7,59% a u 2018. 7,50%. U isto vreme, incidencija STEMI u odeljenjima hitne pomoći smanjila se sa 7,76/100,000 stanovnika 2011. godine, na 4,07/100,000 stanovnika 2018. godine (193).

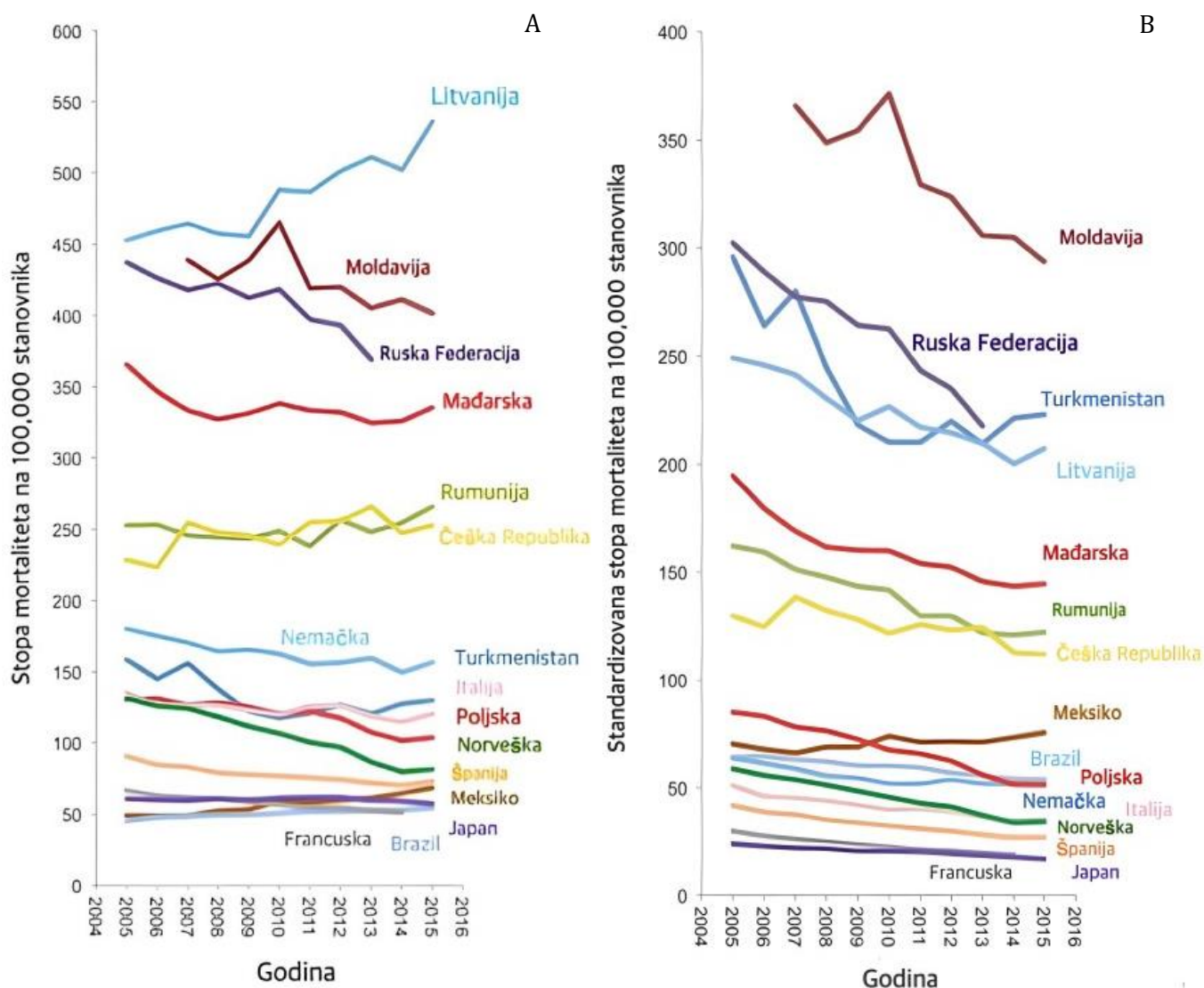
ESC navodi da bi u dobro organizovanoj STEMI mreži, bolnički mortalitet i mortalitet u 30 dana trebao da bude 3-5%, a kod pacijenata sa kardiogenim šokom 8-10% (44). U Francuskoj je FAST-MI trajal koji je pratio trend STEMI mortaliteta u 15godišnjem periodu pokazao da se 30dnevni mortalitet smanjio sa 13,7% na 4,4%, a čak i kod pacijenata koji nisu dobili nikakvu reperfuzionu terapiju, što je objašnjeno preventivnom farmakoterapijom i promenama u stilu života (194).

Tridesetogodišnji trend mortaliteta od IBS širom Evrope identifikovao je značajan pad mortaliteta u razvijenim zemljama zapadne Evrope i mala poboljšanja u zemljama jugoistočne i istočne Evrope. Ovde su stope mortaliteta nekoliko puta veće nego u zapadnoevropskim zemljama, što se objašnjava promenama u društvu (tj. "prelazom od komunizma ka kapitalizmu") (191). Podaci o IBS smrtnosti dostavljeni SZO od 2005. do 2015. zajedno sa podacima o faktorima rizika za KVB otkrili su da stope mortaliteta opadaju u većini zemalja uključenih u studiju. Studija je zaključila da smanjenje mortaliteta od IBS nije povezano sa paralelnim smanjenjem prevalencije kardiovaskularnih faktora rizika (ilustrovano na Slici 4.), već je rezultat boljeg tretmana kardiovaskularnih faktora rizika ili poboljšanja sistema zdravstvene zaštite (191). Međunarodna studija u 4 zemlje sa skoro 2,000,000 AIM slučajeva u periodu 2002-2015 bavila se procenom udela trenda AIM incidencije (apsolutnog broja novih slučajeva) i AIM *case fatality rate* – broja umrlih od AIM među dijagnostikovanimima - na trend AIM mortaliteta. Kod mlađih od 55 godina, doprinos smanjenja broja umrlih bio je veći od doprinosa smanjenja incidencije, dok je kod starijih od 75 godina smanjenje trenda mortaliteta u većoj meri objašnjeno smanjenjem incidencije (202).



Slika 4. Trend faktora rizika u Zapadnoj Evropi, Južnoj Aziji i globalno: prevalencija na 100,000 stanovnika i standardizovana prevalencija na 100,000 stanovnika (Nowbar et al. (191))

U globalnom opterećenju bolestima prati se trend mortaliteta od ishemijske bolesti srca u većini zemalja Evrope i Amerike (191). Na Slici 5. ilustrovan je ovaj trend za period 2005-2015, i pokazuje smanjenje standardizovane stope IBS mortaliteta u svim zemljama koje su na slici prikazane, osim u Meksiku. Kada se posmatra apsolutni broj umrlih od IBS, on je ipak rastao, čak i u Francuskoj, Brazilu i Japanu, a dramatično u Litvaniji, što ima veze sa većim brojem obolelih među starima.



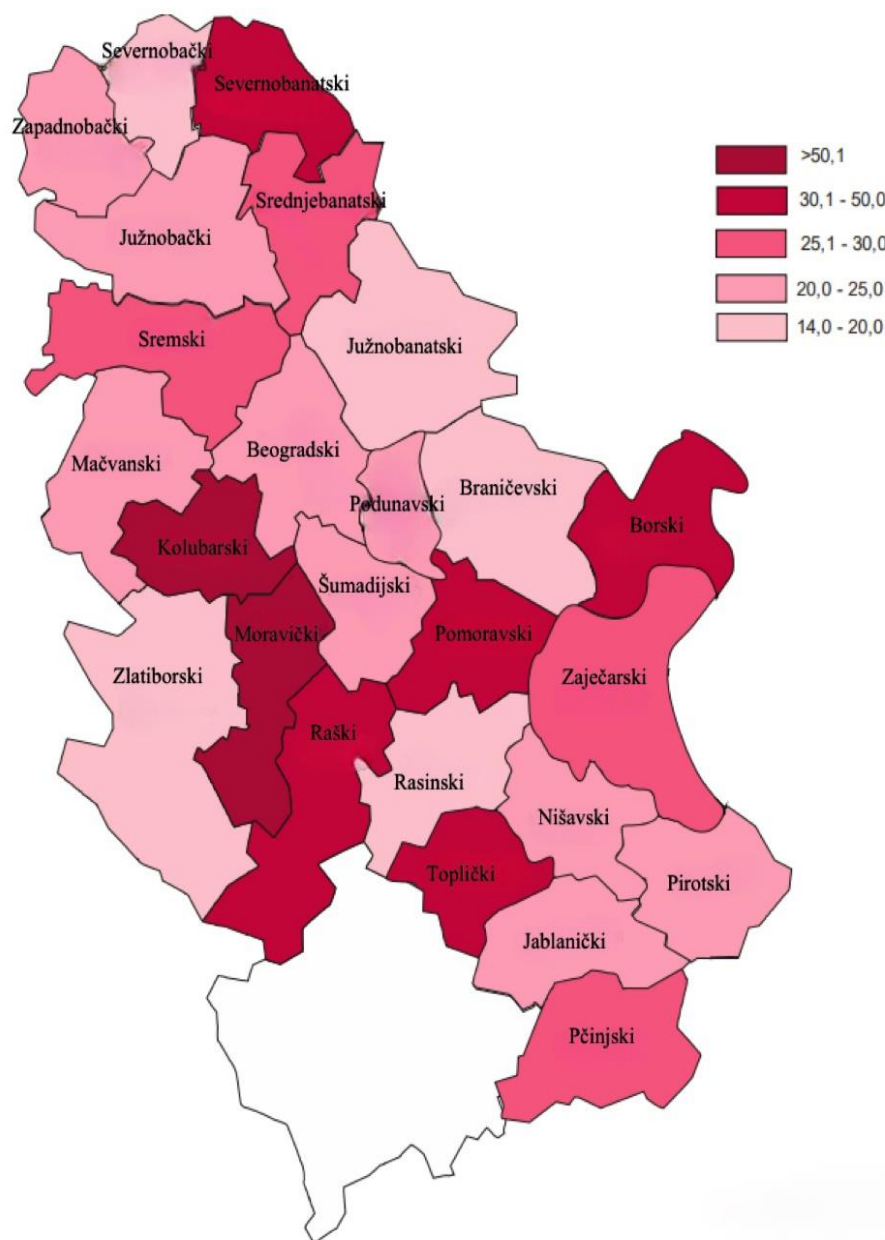
Slika 5. Trend AKS mortaliteta u periodu 2005-2015 u nekoliko zemalja sveta: A – sirova stopa AKS mortaliteta na 100,000 stanovnika, B – standardizovana stopa AKS mortaliteta na 100,000 stanovnika (Nowbar et al. (191))

U svetu se, u odnosu na 2010. godinu, u 2019. apsolutni broj umrlih od IBS povećao za 19,4%, gde je 18,6% više umrlih muškaraca, a 20,3% više umrlih žena. Kada se posmatra stopa mortaliteta 2019. godine, ona se u odnosu na 2010. smanjila za 9,7% ukupno kod oba pola, tj. za 9,8% kod muškog i 9,6% kod ženskog pola (1,2). Razlog za porast apsolutnog broja umrlih a smanjenje stope mortaliteta jesu porast populacije sveta i starenje populacije.

U strukturi umiranja od kardiovaskularnih bolesti (KVB) u Srbiji u 2019. godini, ishemijske bolesti srca (IBS) zauzimaju 17,7% od svih KVB, a smrt od AKS 49,1% svih umrlih od IBS.

Interesantno je da je prema poslednjim dostupnim podacima o ovom odnosu, u 2012. godini broj umrlih od IBS imao veći udeo u KVB nego 2019. godine, 19,2%, a broj umrlih od AKS takodje veći udeo nego 2019. godine, 55,1% od svih umrlih od IBS (18,203). Ovo se može objasniti teorijom da je veće smanjenje mortaliteta kod jasno klasifikovanih KVB bolesti – poput IBS i cerebrovaskularnih – a manje kod rezidualnih KVB jer su one raznih etiologija (187).

Stopa AKS mortaliteta (standardizovana na standardnu populaciju sveta) u 2019. godini u Srbiji bila je 26,1/100.000 stanovnika. Prema podacima RAKSS za 2019. najviše stope AKS mortaliteta (standardizovane na standardnu populaciju sveta) zabeležene su u Južnoj i Istočnoj Srbiji, a najniže u Beogradu (Slika 6.).



Slika 6. Standardizovane stope AKS mortaliteta na 100.000 stanovnika (za standardnu populaciju sveta) po okruzima, Srbija, 2019. godina (27)

1.4.2.1 Prehospitalna i hospitalna zaštita AKS pacijenata u Republici Srbiji u periodu 2005-2019

2004. godine formirana je radna grupa za koronarne bolesti Ministarstva zdravlja (MZ), čiji je cilj bio da napravi analizu i predloži organizacione promene i efikasnije lečenje koje će dovesti do smanjenja morbiditeta i mortaliteta od AKS. Grupa je analizirala stanje u Republici Srbiji i identifikovala sledeće probleme: nedostatak laboratorija za kateterizaciju srca, nedostatak stručnog kadra, dugi vremenski intervali od prvog medicinskog kontakta sa pacijentom do tretmana, nisku zastupljenost aspirina i klopidogrela u prehospitalnom lečenju STEMI bolesnika (204).

1.4.2.1.1 Služba hitne medicinske pomoći u periodu 2005-2019

Studije u svetu pokazuju da oko 50% pacijenata sa sumnjom na AKS koristi službu hitne pomoći (205). Slično je i u Republici Srbiji (16,17). Služba hitne medicinske pomoći (SHMP) je u velikim gradovima (Beograd, Novi Sad, Kragujevac i Niš) organizovana u okviru Gradskog zavoda za hitnu medicinsku pomoć. U ostalim delovima Srbije, SHMP je organizovana pri domovima zdravlja, tj. na nivou primarne zdravstvene zaštite. Služba SHMP potpuno pokriva teritoriju Srbije (206). Republika Srbija nema zakon ni podzakonski akt koji uređuje rad Hitne pomoći. Organizacija pružanja hitne medicinske pomoći utvrđena je planom mreže zdravstvenih ustanova (207).

Broj vozila SHMP jedan je od parametara koji se prate u okviru nacionalne nomenklature opreme od većeg nacionalnog značaja u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Od značaja za menadžment AKS bolesnika jeste distribucija vozila po okruzima, tj. indeks pokrivenosti koji predstavlja odnos populacije odraslog stanovništva u okrugu i broja vozila u okrugu, prema zbirnom odnosu celokupne populacije odraslog stanovništva i ukupnog broja vozila (28).

Kvalitet rada hitne medicinske pomoći, kao posebne oblasti zdravstvene zaštite koja se obavlja na primarnom nivou u zavodima za hitnu medicinsku pomoć i službama hitne pomoći pri domovima zdravlja, u Srbiji se prati od 2007. godine. Prate se pokazatelj koji se odnose na vreme odziva ekipe za intervenciju na poziv pacijenta, vreme koje je proteklo od prijema za prvi red hitnosti u dispečerskom centru do predaje poziva ekipi za intervenciju – *Reakciono vreme* i vreme koje je proteklo od prijema poziva za prvi red hitnosti do dolaska ekipe do pacijenta – *Aktivaciono vreme*. Zbir ova dva vremena se beleži se u SAD kao *Response time* – vreme odgovora SHMP (a uz to se u SAD prati i vreme na licu mesta i vreme transporta) (141). U RAKSS u Republici Srbiji, u Prijavi lica obolelog od AKS, trebalo bi da se beleži vreme od pojave simptoma do kontakta sa zdravstvenom službom i način stizanja do zdravstvene ustanove (ZU) (28).

Projekat službe hitne medicinske pomoći koji je 2004. godine iniciralo MZ, imao je za cilj da se: standardizuju procedure u zbrinjavanju pacijenata sa AKS, standardizuje oprema svih SHMP timova na teritoriji Republike Srbije, uvede sistem telekomunikacije između SHMP i zdravstvenih ustanova u kojima se zbrinjavaju pacijenti sa AKS.

Prema akreditovanim standardima razvijen je jedinstveni sistem obuke medicinskog osoblja za SHMP i izvršena procena broja operatera za komunikaciju.

2008. Klinički centar Srbije (KCS) napravio je specijalno dizajniran obrazac za praćenje vremena i terapiju pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI).

2009. godine, NVO „Fond Srbije za srce“ finansirala je poseban „069-telefon“ za KCS (Klinički Centar Srbije), koji koriste sve službe SHMP na teritoriji Grada Beograda za

pristup KCS kada je potrebno da se pacijent vozi direktno u salu za kateterizaciju. Planirano je da se ovakav model koristi i u drugim gradovima (208).

2009. godine prosečno vreme od trenutka kada pacijent oseti bol u grudima do pozivanja službe SHMP bilo je 30 minuta (15 do 105 minuta). Iste godine MZ je organizovalo kampanju "Srbija za zdravo srce" tokom koje su kardiolozi putem medija edukovali stanovništvo o faktorima rizika za AKS, prepoznavanju bola u grudima i značaju blagovremenog kontakta sa SHMP (224). 2009. godine MZ je za opštu populaciju izdalo brošuru sa informacijama o AKS i faktorima rizika. Podaci su pokazali da je u 2009. godini oko 50% pacijenata koristilo SHMP da stigne u Klinički centar Srbije, a do 2014. taj broj je povećan na 60,3% (59).

Prema preporukama Evropskog društva kardiologa vreme od početka bola do pPCI treba da bude manje od 120 minuta (106). Studija iz 2014. godine pokazala je da je to vreme u KC Srbije 143 minuta (204). Jedna studija koja je posmatrala AKS pacijente iz registra Republike Srbije u periodu 2009-2014 našla je da je prosečno vreme od pojave simptoma do dolaska u medicinsku ustanovu bilo čak 203,4 minute. Kod STEMI bolesnika iznosilo 199,2 minuta, a kod NSTEMI bolesnika 213,4 minuta. Nadjeno je da se od 2008. do 2011. godine prosečno vreme od početka pojave simptoma do prijema produžilo za 23 minuta, uz objašnjenje da su razlog nerešena organizaciona pitanja. Pokazano je i da se ovo vreme (dramatično) značajno razlikuje po okruzima (28).

Pravovremena intervencija je ključna za prevenciju smrti i invaliditeta od infarkta miokarda. Posle početka ishemije počinje odumiranje ćelija miokarda zbog čega će nekroza u roku od nekoliko sati biti evidentna. Uzimajući u obzir varijacije kod pojedinaca, do potpune nekroze ćelija miokarda dolazi za otprilike 2 do 4 sata. Ako se krvotok u zahvaćenoj arteriji obnovi u roku od pola sata to može sprečiti pomenute događaje (209). Zato se kod praćenja kvaliteta prehospitalne zaštite AKS pacijenata najčešće uzima vreme od početka simptoma do stizanja u bolnicu. Kada STEMI pacijenti koriste SHMP, veće su šanse da će dobiti i pPCI (210). Ispitivane su razne intervencije da se vreme od simptoma do stizanja u bolnicu skрати, uglavnom bazirane na medijskim kampanjama koje podučavaju simptomima AKSa i kako se ponašati kada do njih dođe. Od 8 intervencija koje su analizirane u studiji iz 2011. jedna intervencija bila je usmerena na populaciju sa povećanim rizikom, ostale su bile medijske. Samo su 2 intervencije - u Švedskoj i u Švajcarskoj, našle smanjenje vremena prehospitalne zaštite (209,211,212). Intervencija u Švedskoj bila je intenzivna medijska kampanja tokom 3 nedelje koja je informisala o simptomima AIM, i slala snažnu poruku da se ako bol traje duže od 15 minuta pozove hitna pomoć. Nakon 3 nedelje medijska kampanja manjeg intenziteta je sprovedena narednih 9 meseci, a rezultati beleženi tokom naredne 3 godine. Rezultat je bilo skraćanje vremena sa 3 h na 2 h 20 min (209,211).

Osim vremena odgovora hitne pomoći, koristi se i termin kašnjenje službe hitne pomoći (*emergency medical service delay time*) (213). U metaanalizi 100 studija sa STEMI pacijentima, nađeno je da kašnjenje od 10 minuta smanjuje za 10,6% broj pacijenata koji dobiju tretman u 90 minuta, a da je manje kašnjenje povezano sa manjim kratkoročnim mortalitetom (213). U ovoj metaanalizi procenjeno je i da kašnjenja službe hitne pomoći predstavljaju oko polovinu ukupnog kašnjenja u menadžmentu STEMI (213). Kada je ovo vreme praćeno za oko 3000 STEMI pacijenata u Australiji, nađeno je da je veće kašnjenje SHMP (74 min prema 59 minuta,medijana) povezano sa većim 30dnevnim mortalitetom, iako je veće kašnjenje bilo povezano i sa kraćim DBT (*door-to-balloon time*). Kašnjenje je u ovom istraživanju bilo veće kod starijih, kod žena, kada su pacijenti imali kardiogeni šok,

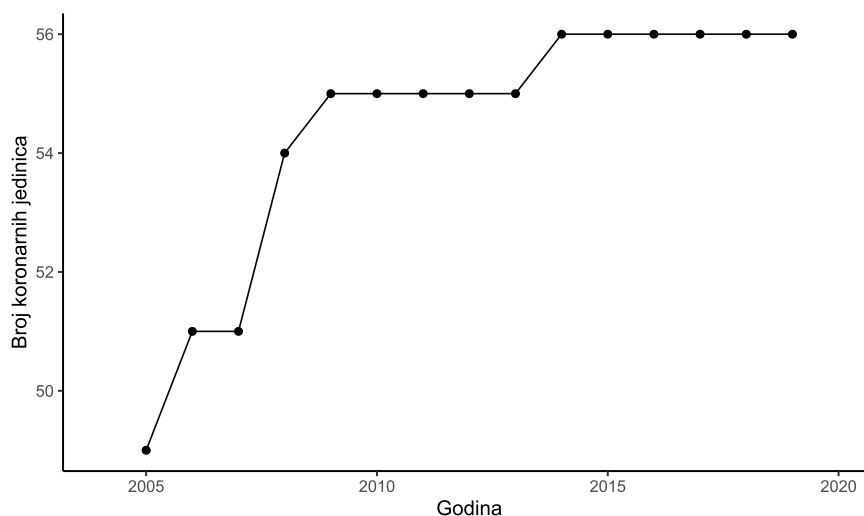
srčani zastoj, i kada se kasnilo sa pozivom bolnici (213). Studija koja je istraživala povezanost kašnjenja SHMP kod NSTEMI pacijenata, gde je to bilo definisano kao vreme od simptoma do stizanja u bolnicu duže od 24 sata, našla je kod ovih slučajeva veći mortalitet od bilo kog uzroka: 17% prema 10,5% (214).

1.4.2.1.2 Koronarne jedinice u periodu 2005-2019

2002. godine u Srbiji je bilo 49 koronarnih jedinica, u kojima su se kvalitet lečenja i ishodi lečenja bolesnika sa koronarnom bolešću značajno razlikovali, a stopa smrtnosti bila je izuzetno visoka, u proseku oko 18 % (215).

2004. MZ je formiralo nove koronarne jedinice (KJ) u četiri opšte bolnice gde one nisu postojale. MZ je takođe finansiralo i podržalo obnovu monitora, ultrazvučnih i EKG aparata u svim koronarnim jedinicama gde je to bilo potrebno. Uporedo sa ovim ulaganjima organizovana je i edukacija lekara i medicinskih sestara zaposlenih u KJ i u HMP u oblasti dijagnostike, terapije i reanimacije (216).

Na Grafikonu 2. prikazan je broj KJ u periodu 2005-2019.



Grafikon 2. Broj koronarnih jedinica u periodu 2005-2019 (26,28,216)

Krajem 70ih godina 20og veka, neophodnost lečenja AIM pacijenata u koronarnim jedinicama bila je pod znakom pitanja od strane mnogih stručnjaka (217,218). Tako je jedno istraživanje našlo da nema statistički značajne razlike u AIM mortalitetu dve godine pre uvođenja koronarnih jedinica, 18%, i tri i po godine kasnije, 15% (218). To je bilo u periodu pre TIMI 1, GISSI, ISIS 2 i SAVE studije. Slično je čak pokazala i jedna kasnija studija koja je poredila AIM mortalitet u periodu 2000-2002, pre uvođenja KJ, i u periodu 2005-2006, nakon uvođenja KJ. Odnos 30dnevnog mortaliteta u ovom istraživanju pre i posle otvaranja koronarnih jedinica nije se statistički značajno promenio: 10,5% prema 8,9% (219). Većina novijih istraživanja pokazala je da AIM pacijenti koji se leče u koronarnoj jedinici imaju manji mortalitet od AIM pacijenata koji se leče na drugim odeljenjima, kao i da je udeo otvaranja koronarnih jedinica u trendu smanjenju AIM mortaliteta oko 40%, i da je to smanjenje u vezi sa novim tehnologijama koje se koristi u koronarnim jedinicama (189,219). Studija u Švedskoj našla je da je taj odnos (za pacijente lečene u KJ prema pacijentima lečenim na drugim odeljenjima) za jednogodišnji mortalitet 26% prema 41% (189). U pogledu indikatora kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata, za koronarnu jedinicu se vezuje i *door-to-needle time*, tj. vreme do fibrinolitičke terapije (FT), kao

procenat AKS pacijenata ≤ 18 godina koji u roku od 30 minuta (≤ 30 min) od stizanja u bolnicu dobiju fibrinolitičku terapiju kao primarnu reperfuzionu terapiju (65,106,227). ISIS-2 studija pokazala je i inverzan odnos između vremena od početka simptoma do FT i koristi od fibrinolitičke terapije, sa statistički značajnim smanjenjem mortaliteta od 3% za pacijente koji je prime u roku od 0 do 6 h, i 2% za one koji je dobiju 7 do 12 h od početka simptoma (47).

1.4.2.1.3 Broj izvedenih pPCI procedura u periodu 2005-2019

2004. MZ je kao primarni cilj postavilo progresivno povećanje pPCI procedura, tako da ih 2015. godine bude 600 na milion stanovnika (216).

Do 2006. godine u Srbiji je bilo 11 laboratorija za kateterizaciju srca, raspoređenih tako da se 8 nalazilo u četiri bolnice u Beogradu, a samo tri van Beograda – dve u Novom Sadu i jedna u Nišu. 2008. broj obavljenih procedura u salama za kateterizaciju u Republici Srbiji kod pacijenata sa STEMI dostigla je oko 200 obavljenih procedura na milion stanovnika. Tokom 2009. oko 30 % pacijenata sa STEMI primilo je trombolitičku terapiju, 22% pacijenata imalo je balon dilataciju sa implantacijom stenta, dok ostali pacijenti nisu dobili nikakvu reperfuzionu terapiju (16).

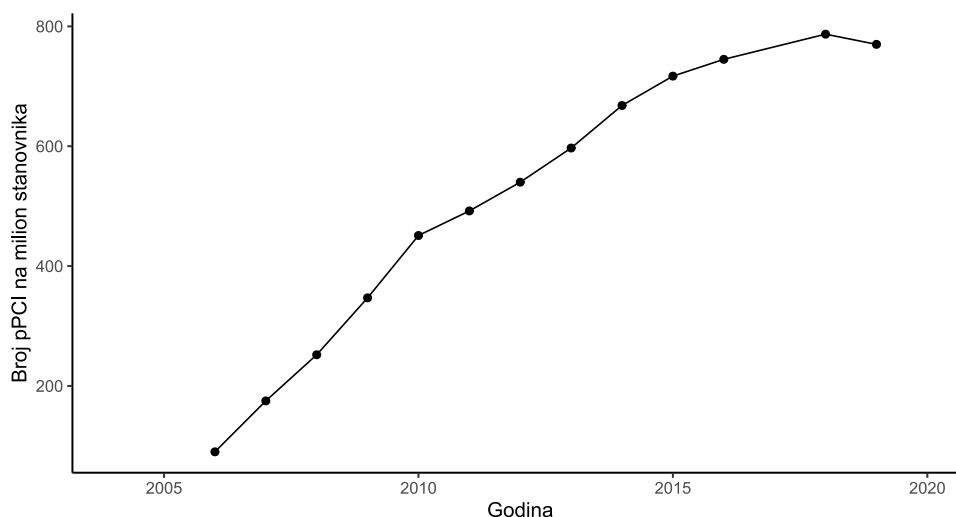
31. avgusta 2009. godine Srbija je potpisala „Stent for life“ inicijativu u Barseloni (220).

U tom trenutku u Srbiji je bilo 8 pPCI bolnica, gde su 3 centra radila 24h/7d: KC Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti Sremska Kamenica i KC Niš. Centar u Kragujevcu radio je kao i sada, u režimu rada od 7h do 13h, radnim danima. U ova 3 centra je do 2010. urađeno je 2468 pPCI procedura. 2010. godine KBC Zemun počeo sa primenom pPCI, pa je ukupan broj pPCI procedura porastao na 3216. Početkom 2011, posle višemesečne obuke interventnih timova, Opšta bolnica Valjevo je započela izvođenje perkutanih koronarnih intervencija u režimu rada od 24/7. Ostali centri u Srbiji radili su samo u jednoj smeni. U decembru 2011, u Opštoj bolnici Užice osnovan je i počeo sa radom novi pPCI centar. Na kraju 2011. godišnji broj pPCI procedura bio je 3498. Na nivou Republike Srbije 2011. godine broj pPCI bio je 491 na milion stanovnika, gde je ova stopa u Beogradu iznosila 711 na milion stanovnika, znatno više nego u unutrašnjoj Srbiji. Mortalitet AKS pacijenata u koronarnim jedinicama je u 2011. godini bio 5%, što je u odnosu na 18% u 2002. godini značajan napredak (28,216).

pPCI centar u Zaječaru opremljen je 2012. godine, a započeo je sa radom 2014. godine u režimu 24h/7d u nedelji. U septembru 2013. godine, nakon nekoliko meseci obuke, pušten je u rad pPCI centar u Leskovcu. 2017. godine počela su sa radom još 2 pPCI centra - u Subotici i u Urgentnom centru u Beogradu, a 2018. i angio-sala u Kliničkom centru Vojvodine.

Prema podacima jednog istraživanja u Republici Srbiji (20), pPCI je tokom 2008. godine izvedena kod 14,8%, godine 2010. kod 26,1% STEMI bolesnika, a 2011. kod čak 35,3% STEMI bolesnika. Sve do 2011. godine FT je bila učestaliji reperfuzioni metod. U studiji koja je koristila podatke iz AKS registra između 2008. i 2014. godine, broj STEMI bolesnika kojima je rađena pPCI povećao se za 30,1% (15,6% u 2008, 34,6% u 2011, 45,7% u 2014), dok je aplikacija FT opala za 18,6% (38,4%, 26,8%, 19,8%) (20). Intenzivan porast učestalosti primene pPCI rezultat je tadašnjeg učešća Srbije u “Stent for Life” inicijativi 2009. godine. Naredne godine, 2010., radu Vidimskog i saradnika (221) publikovani su podaci o reperfuziji iz 30 zemalja Evrope u rasponu od 2005. do 2008. godine, i nadjen bolji odnos troškova i efekta pPCI u odnosu na FT, pa je povrgnut dotadašnji preovladavajući stav da je FT u odnosu na pPCI mnogo prikladnija za široku upotrebu (222).

Kako se u Republici Srbiji menjao broj pPCI procedura u periodu 2005-2019 prikazano je na Grafikonu 3.



Grafikon 3. Broj pPCI procedura u periodu 2005-2019

U časopisu Lancet je 2003. godine analizirano 23 studije koj su poredile pPCI i sve dostupne vrste trombolitičke terapije u odnosu na nekoliko ishoda: kratkoročni mortalitet, mortalitet od bilo kog uzroka, šlog, ponovni infarkt i kombinaciju poslednja dva ishoda. pPCI se pokazao značajno boljim u smanjenom broju svih ovih ishoda, gde je kratkoročni mortalitet sa pPCI bio 7% u odnosu na 9% sa bilo kojom trombolitičkom terapijom (223). U Evropi je istraživanje pokazalo da je u 2010/2011 godini broj pPCI procedura varirao između zemalja - od 23 do 884 na milion stanovnika. Uz to je zabeležen veliki porast pPCI/milion stanovnika u gotovo svim zemljama koje su se priključile *Stent For Life* inicijativi: Bugarska, Egipat, Francuska, Grčka, Italija, Portugalija, Rumunija, Španija i Turska, praćen smanjenjem mortaliteta kod STEMI pacijenata (224). I pored prednosti pPCI u odnosu na druge modalitete lečenja kod STEMI pacijenata, u 2010/2011 u Evropi je samo oko 40-45% STEMI pacijenata dobilo pPCI (260). U Tabeli 6. navode se prepreke za implementaciju pPCI prema aktuelnim preporukama (223,225,226).

Tabela 6. Prepreke za implementaciju pPCI

Specifične prepreke	
Vreme do tretmana	Kašnjenja vezana za pacijenta
	Dugo vreme transporta
	Transfer pacijenata u samoj bolnici
	Ograničena dostupnost službe hitne pomoći
	Ograničen pristup EKGu van bolničke ustanove
Struktura i organizacija	Edukovano osoblje
	Postojanje sale za kateterizaciju
	Motivacija i inercija
Ekonomija	Nedovoljne plate za osoblje
	Nedovoljni povraćaj novca bolnicama koje pružaju pPCI uslugu

Tabela 6. Prepreke za implementaciju pPCI (nastavak)

Ekonomija	Ograničenja u budžetu za zdravstvenu zaštitu
Podaci iz registra	Nedostatak pouzdanih nacionalnih i regionalnih podataka
	Nedostatak sistematskog prikupljanja podataka u različitim zemljama
	Nedostatak podataka o samopacijentu
	Nedostatak podataka o incidenciji STEMI

Glavni faktori rizika kod AKS pacijenata koji se u literaturi vezuju za veći AKS mortalitet jesu stariji uzrast, visoke vrednosti cTn troponina, srčana slabost, dijabetes melitus, bubrežna insuficijencija, postojeća koronarna bolest, elevacija ST segmenta (STEMI), hipertenzija tj. visoke vrednosti sistolnog krvnog pritiska (26,34–36,227). Kada se govori o socijalnim determinantama zdravlja, to su prvo faktori životne sredine poput zagađenja vazduha, život na selu, loša lokalna organizacija transporta, niže obrazovanje, nezaposlenost, mentalni (psihosocijalni) stres, mali prihodi, nezdrav stil života – fizička neaktivnost, nezdrava ishrana (ishrana bogata zasićenim mastima, ishrana siromašna povrćem i voćem), pušenje, prepoznati u Framingam studiji (u uzorku je bio gotovo jednak broj muškaraca i žena) (228) i studiji sedam zemalja (100% uzorka činili su muškarci) (89). Prepoznavanje faktora rizika za AKS navodi se kao jedan od razloga za smanjenje AKS mortaliteta (i pomeranja krive incidencije tako da manje obolevaju mlađi, tj. prosečna uzrast AKS pacijenata raste) iz razloga što je moguće identifikovati pacijente sa većim rizikom (12,109,229).

Kada su u pitanju razlike prema polu, pacijenti ženskog pola su stariji (za oko 5 godina), češće nego muškarci imaju atipične simptome, nejasan EKG nalaz, češće dijabetes melitus. Mnoge studije su se, naročito poslednjih godina, bavile razlikama prema polu koje se tiču menadžmenta AKS-a. Pokazale su da žene kasnije stižu u bolnicu, da je vreme SHMP na licu mesta veće kada je pacijent sa suspektnim AKSom ženskog pola, da mnogo ređe dobijaju pPCI i CABG, i imaju veći intrahospitalni mortalitet od muškaraca (za oko 2 do 3 %) (77,78,86). Odnos broja AKS pacijenata muškog i ženskog pola je u Srbiji oko 1,5:1, što je slično većini drugih zemalja (a postoje mesta gde je taj odnos 2 prema 1) (185,230–232). Studije koje su se bavile glavnim karakteristikama AKS pacijenata prema polu, pokazale su da muškarci mnogo češće vode nezdrav stil života, u većem procentu puše i konzumiraju alkohol, manje su fizički aktivni od žena i gojazniji (83), ali žene imaju više komorbiditeta (83).

Počev od druge polovine 20og veka, u visokorazvijenim zemljama sveta beleži se veliko smanjenje mortaliteta od IBS (Slika 3., Tabela 4.). Glavni razlozi tiču se intenzivne nege (1961.), farmakoterapije (1986.), interventnih procedura (1993.), upotrebe lekom obloženih stentova (2002.) (54). U isto vreme, prepoznati su faktori rizika za AKS prvo u Framingham studiji 1961. godine, a potom modifikujući faktori rizika za AKS u INTERHEART studiji 2004. godine, što je omogućilo da se identifikuju pojedinci sa povećanim rizikom, i smanji incidencija AKSa (60,89,115). Intervencije ka faktorima rizika u isto vreme pomeraju incidenciju prema starijoj populaciji, što za posledicu može da ima povećanje mortaliteta ili stabilan mortalitet, jer su godine najznačajniji glavni faktor rizika za smrtni ishod kod AKSa (12). Smanjenje učestalosti faktora rizika smanjuje i broj AIM sa ST elevacijom, koji od početka 20. veka, kada je FT počela široko da se koristi, u odnosu na NSTEMI imaju veći bolnički mortalitet. U literaturi se navodi da se nakon godinu dana

mortalitet kod STEMI i NSTEMI ipak izjednačava (26).

U periodu koji se u ovoj studiji posmatra, 2005-2019, u Republici Srbiji nisu zabeležene preventivne intervencije u populaciji, niti je ispitivanje zdravlja stanovništva našlo smanjenje faktora rizika. Takođe, u kliničkim AKS studijama u Srbiji glavne karakteristike AKS pacijenata - u pogledu uzrasta i komorbiditeta - nisu se menjale (11,25,28,60,67-70,86,233-235).

Desetogodišnji trend mortaliteta od IBS (2005-2015) praćen u globalnom opterećenju bolestima pokazao je pad mortaliteta od ishemijske bolesti srca u gotovo svim zemljama sveta, kada se posmatra standardizovana stopa mortaliteta, ali porast apsolutnog broja umrlih od IBS (Slika 4.) (191). U isto vreme prevalencija faktora rizika u svetu raste, i u HIC i u LMIC (Slika 5.).

Posle velikog smanjenja AKS mortaliteta, zabeleženo je poslednjih 5-10 godina da to više nije slučaj na mnogim lokacijama, pa i u Srbiji od 2016. godine. Dovodi se u vezu sa faktorima rizika koji se tiču karakteristika bolesnika - pacijenti su stariji jer populacija sveta stari, kao i zbog uticaja prevencije koja smanjuje incidenciju u mlađoj populaciji, i pomera je ka starijoj populaciji, što se u literaturi naziva pomeranjem Gausove krive faktora rizika (12). Takođe, veći procent AKS pacijenata starijih od 75 godina (u Italiji je to npr. 40%), znači i veći broj kontraindikacija za pPCI kod mnogih pacijenata. pPCI je terapija prvog izbora kod STEMI pacijenata koji u Srbiji čine oko polovinu AKS pacijenata (44,46,224). Iako je pPCI preporučena kod STEMI, mnogi STEMI pacijenti dobijaju trombolizu a često niti jednu perfuzionu strategiju (44).

Publikovano je na temu razlika prema polu i glavnih karakteristika pacijenata, prehospitalne zaštite, lečenja i ishoda (Poglavlje 1.4.1.2.1. ovog istraživanja).

Pre svega, i studije faktora rizika za kardiovaskularne bolesti (poput studije 7 zemalja) i veliki broj kliničkih kardiovaskularnih trajala uključili su samo muškarce ili su u njima žene bile uključene u značajno manjoj meri, pa se ne zna koliko su rezultati relevantni i za ženski pol (236,237). Osim da su žene starije i sa više komorbiditeta, publikovano je i da mlađe žene (mlađe od 45 godina) imaju visok mortalitet najverovatnije zbog (percipiranog) psihosocijalnog stresa (mentalnog stresa) i lošijih uslova života. Nađeno je i da žene, najverovatnije zbog atipičnih simptoma i socio-ekonomskih uslova, dobijaju manji broj i lošiji kvalitet interventnih procedura i manje farmakoterapije nakon AIM abbasi (Poglavlje 1.4.1.2.1. ovog istraživanja).

Razlike između urbanih i ruralnih sredina u vezi su sa odlaganjem lečenja zbog dužeg transporta pacijenata sa sela i verovatno težine bolesti, udaljenosti do najbližeg pPCI centra, uz tome dodato veće prisustvo za AKS relevantnih socijalnih determinanti zdravlja poput manje pismenosti na selu i posledično kasnijeg prepoznavanja simptoma, kao i nepridržavanja prepisanoj terapiji, i veće zastupljenosti faktora rizika nego u urbanim sredinama (12,139-143,184).

ESC preporuke, AHA preporuke i NHS indikatori kvaliteta kod AKS-a, slažu se da je blagovremena pPCI terapija prvog izbora kod STEMI (DBT<60 min) i NSTEMI srednjeg i visokog rizika (DBT<72 h), a kada blagovremeni PCI nije moguć, pacijentu da fibrinolitička terapija, u prvih 30 minuta od stizanja u bolnicu, a ako je dostupna - i prehospitalno. FT je terapija izbora kod NSTEMI koji nisu kandidati za pPCI (43,46,47). Razlozi da se pPCI ne izvodi i pored indikacija tiču se kliničkih karakteristika pacijenata, prepreka finansijske prirode i organizacionih prepreka (223,225,238).

Ova studija analizira podatke o populacionom AKS mortalitetu u periodu 2005-2019, pre pandemije korona virusa. Koriste se podaci prema polu, prema okruzima i prema uzrasnim

grupama sa 5-ogodišnjim intervalima. Da se objasni trend, analiziraju se dostupni podaci koji su u vezi sa prehospitnom zaštitom – vreme odziva službe hitne pomoći (ukupno aktivaciono i reakciono vreme), tj. vreme od poziva zbog suspektnog AKSa do stizanja ekipe SHMP, broj vozila SHMP izražen kao indeks koji uključuje broj odraslog stanovništva - na teritoriji Srbije i prema okruzima u periodu 2013-2019. Analiziraju se i dostupni podaci o hospitalnoj zaštiti – broj koronarnih jedinica na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005-2019, zatim broj centara sa angio-salom, broj angio-sala, broj bolnica koje rade primarni PCI, broj pPCI procedura na milion stanovnika, u periodu 2005-2019.

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su sledeći:

- Ispitati da li je u periodu 2005-2019 u Srbiji došlo do smanjenja mortaliteta od AKSa u opštoj, populaciji muškog pola i populaciji ženskog pola
- Ispitati da li postoje nejednakosti u smanjenju mortaliteta u periodu 2005-2019 prema polu, prema uzrastu i prema okruzima
- Proceniti povezanost mortaliteta i kvantiteta/kvaliteta dijagnostičko-terapijskih procedura kod pacijenata sa dijagnozom AKSa.

3. METOD

3.1 Tip studije

Ovo istraživanje predstavlja epidemiološku opservacionu studiju, sprovedenu na području Republike Srbije, baziranu na populaciji i sa analitičkim pristupom. Odnosi se na period od 2005. do 2019. godine. Studija koristi podatke nacionalnog registra za akutni koronarni sindrom Instituta za javno zdravlje Republike Srbije "Milan Jovanović-Batut".

Istraživanje se sastoji iz tri dela. U prvom delu, analizira se trend AKS mortaliteta u periodu 2005-2019, pre pandemije korona virusa, što uključuje analizu trenda ukupnog AKS mortaliteta, potom trenda mortaliteta prema polu, pa prema uzrastu i na kraju prema okruzima. U drugom delu analiziraju se razvoj dijagnostičko-terapijskih procedura i podaci o zbrinjavanju AKS pacijenata u Srbiji u periodu za koji postoje podaci, 2013-2019. To su podaci koji uključuju broj vozila SHMP na teritoriji Srbije i po okruzima, aktivaciono i reakciono vreme SHMP na teritoriji Srbije i po okruzima, broj pPCI procedura na teritoriji Srbije. U trećem delu korišćene su statističke metode za procenu korelacije trenda AKS mortaliteta i dinamike razvoja AKS dijagnostičko-terapijskih procedura i zbrinjavanja AKS pacijenata u Srbiji, prema dostupnim podacima. Uz to, analiziraju se nejednakosti između polova i nejednakosti između okruga, u odnosu na gore pomenuto.

3.2 Populacija, jedinice posmatranja, izbor i veličina uzorka

Osnovni skup istraživanja predstavlja celokupno stanovništvo Republike Srbije.

Jedinice posmatranja su stanovnici registrovani kao preminuli od AKSa prema aktuelnoj klasifikaciji bolesti.

U analizi trenda mortaliteta u muškoj i u ženskoj populaciji na teritoriji Republike Srbije *joinpoint* analizom uzorak je obuhvatio sve uzrasne grupe. U *joinpoint* analizi mortaliteta prema uzrasnim grupama, u muškoj populaciji analizira se trend AKS mortaliteta počev od uzrasne grupe 25-29, a u ženskoj populaciji od uzrasne grupe 35-39, jer je stopa mortaliteta u ovim uzrasnim grupama veća od 0. *Joinpoint* analiza AKS mortaliteta prati i svaki okrug na teritoriji Srbije pojedinačno. Teritorijalna podela Srbije prema okruzima usaglašena je sa podelom u popisu iz 2011. godine, prema kojoj se sastoji iz 25 okruga.

3.3 Izvori podataka

Podaci o pacijentima koji su umrli od AKSa u periodu od 2005. do 2019. godine dobijeni su od Instituta za javno zdravlje Srbije. Ovi podaci uključuju broj umrlih, sirove stope mortaliteta (*Crude Rates* - CR) i standardizovane stope mortaliteta (za evropsku populaciju, *Age Standardized Rates* - ASR-E), za ukupnu populaciju Srbije, pa prema polu, prema uzrastu (sa petogodišnjim intervalima) i prema okruzima, za svaku godinu u periodu 2005-2019.

U Srbiji se pri registrovanju smrti od AKSa koristi Medjunarodna klasifikacija bolesti (ICD-10). Prema 10. reviziji Medjunarodne klasifikacije bolesti (MKB10) šifra akutnog infarkta miokarda je I21, ponovljenog infarkta miokarda I22 i nestabilne angine pektoris I20.0 (18).

Podaci o broju vozila SHMP prema okruzima dobijeni iz Nacionalne baze nomenklature opreme od većeg nacionalnog značaja Instituta za javno zdravlje Srbije. Za sve okruge podaci su dostupni za period 2013-2019.

Podaci o aktivacionom i reakcionom vremenu prema okruzima dobijeni su takodje od Instituta za javno zdravlje Srbije, a deo su godišnje publikacije o izabranim indikatorima

kvaliteta zdravstvene zaštite. Podaci prema svim okruzima dostupni su za period od 2013. do 2019. godine.

U analizi su korišćeni i podaci o broju primarnih perkutanih intervencija na teritoriji Srbije koji se objavljuju na godišnjem skupu interventnih kardiologa "Belgrade Summit of Interventional Cardiologists – BASICS". Indikator kvaliteta PCI koji je posmatran jeste broj pPCI procedura na milion stanovnika. Podaci su dostupni za sve godine u periodu 2005-2019 osim za 2005 i 2017. Ovaj izvor podataka korišćen je i da se izdvoje podaci o broju angio-sala (na milion stanovnika), broju centara sa angio-salom na milion stanovnika, broju centara sa radnim vremenom 24h/7d na milion stanovnika, broju interventnih radiologa/kardiologa obučenih za PCI, % centara koji rade više od 400 PCI procedura.

3.4 Analiza podataka

3.4.1 Analiza godišnje procentualne promene *joinpoint* analizom

Sirove stope mortaliteta izračunate su korišćenjem populacije Srbije iz oficijalnog cenzusa 2011. godine kao imenioca. Za godine između cenzusa korišćena je procena populacije iz baze podataka Republičkog zavoda za statistiku. Broj osoba umrlih od AKSa u datoj godini služi kao brojilac (18). Standardizovane stope izračunavane su metodom direktne standardizacije, korišćenjem populacije Evrope kao standardne (18). Distribucija standardizovanih stopa AKS mortaliteta na teritoriji Srbije prikazana je tabelarno i grafički (linijski dijagram), za muški i za ženski pol. Odnosi se na sve starosne grupe, 0-75+ godina. I u analizi trenda AKS mortaliteta prema okruzima koriste se standardizovane stope AKS mortalitete za mušku i žensku populaciju starosti 0-75+. Za *joinpoint* analizu AKS mortaliteta u uzrasnim grupama, u muškoj i ženskoj populaciji, koriste se sirove stope mortaliteta.

Upotrebom *joinpoint* analize posmatran je trend mortaliteta izražen kao godišnja procentualna promena - GPP (*annual percentage change - APC*). Za izračunavanje GPP koristi se National Cancer Institute (NCI) program/kalkulator dostupan onlajn na <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>(239). Ulazni podaci su standardizovane stope AKS mortaliteta, gde je kao standardna populacija korišćena populacija Evrope (ASR-E), za svaku godinu u periodu 2005-2019. Program zahteva da se unese i standardna greška za ASR-E (to je 0), i maksimalan broj *joinpoint*-a (prelomnih tačaka). Kako se analiziraju mortalitet u poslednjih petnaest godina i petogodišnji periodi (2005-2009, 2010-2014, 2015-2019), maksimalan broj *joinpoint*-a je podešen na 2 da bi se dobilo najbolje *fitovanje* podataka. Rezultat su modeli predstavljeni linijskim dijagramima, sa prelomnim tačkama u kojima se trend mortaliteta menja, značajno ili bez značaja. Za svaki model – bez *joinpoint*-a, 1 *joinpoint*, 2 *joinpoint*-a, izračunava se p vrednost, i ona se koristi da se izabere najadekvatniji model. Na Slici 7. prikazan je interfejs NCI programa (prva strana – tabela ulaznih podataka i definisanje zavisne i nezavisne promenljive, druga strana – definisanje maksimalnog broja *joinpoint* tačaka, i način izbora modela, treća strana – rezultat, jedan od izabranih modela), a u Dodatku 3. detaljno je opisan rad u ovom programu.

Joinpoint Session - C:\Users\Lenovo\Desktop\2 Belgrade APC.xlsx

File Session View Help Sample Sessions

New Open Save Close Save & Close Print Execute Execute Silent Options

Input Data File C:\Users\Lenovo\Desktop\2 Belgrade APC.xlsx

Delimiters: Tab Semi-colon Space NA Comma Space

Missing Characters: Space NA Period

Thousands Separator: Period Comma

Decimal Separator: Period Comma

Displaying 20 Lines

Race	Gender	Year	Number	Crude rates	ASRs	SE
White	Men	2005	898	118.5	96.3	1
White	Men	2006	898	118.5	96.3	1
White	Men	2007	898	117.9	95	1
White	Men	2008	870	113.6	91	1

Dependent Variable: [What type of data do I have?](#)
Run Type: Provided in Data File
Type of Variable: Age-Adjusted Rate
Age-Adjusted Rate: ASRs

Independent Variable: Year
Interval Type: Annual
Other Interval Name:
 Exclude Last Data Point (COVID Outlier) Shift data points by

Heteroscedastic/Correlated Errors Option: [What are the options?](#)
Standard Error (Provided):
Standard Error: SE
Choose an errors model to fit:
 Uncorrelated
 First Order Autocorrelation estimated from the data
 First Order Autocorrelation with correlation =

By Variables: Gender
Add... Remove... Define...

Exclude... All cohorts to be executed.

Log Transformation: No (y = xb) Yes (ln(y) = xb)

Joinpoint Session - C:\Users\Lenovo\Desktop\2 Belgrade APC.xlsx

File Session View Help Sample Sessions

New Open Save Close Save & Close Print Execute Execute Silent Options

Method: Grid Search [Why did some default settings change?](#) Hudson's [Why is Hudson's Method disabled?](#)

Min. number of observations from a joinpoint to either end of the data (excluding first or last joinpoint if it falls on an observation):
Min. number of observations between two joinpoints (excluding any joinpoint if it falls on an observation):
Number of points to place between adjacent observed x values in the grid search:
 Min. percentage points difference (PPD) between consecutive APC segments (MADWD) Min. PPD:

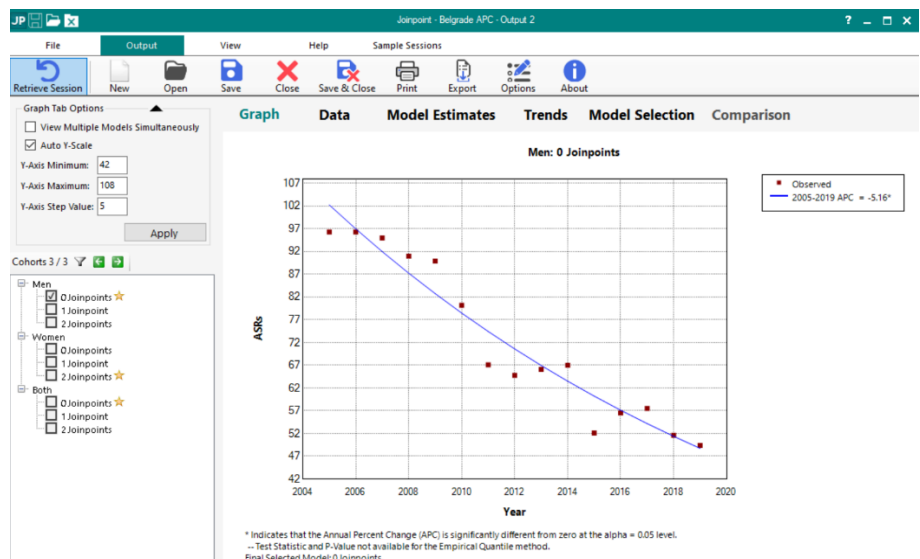
Number of Joinpoints: Minimum: Maximum:
[How are Maximum Joinpoints determined?](#)

AAPC Segment Ranges:
 Entire Range: 2005 2019 Other range:
 The last Other range:
 The last Other range:

Model Selection Method: [Which method should I choose?](#)
Data Driven BIC Methods
 Weighted BIC
 Data Dependent Selection
Traditional BIC Methods
 Bayesian Information Criterion (BIC)
 BIC3
 Modified BIC

Permutation Test
Overall significance level:
Number of permutations:

APC/AAPC/Tau Confidence Intervals:
 Empirical Quantile [Learn More](#)
 Final Selected Model Only (Parametric used for other models)
of Resamples:
 Parametric Method



Slika 7. Interfejs NCI Joinpoint regression programa

Trend mortaliteta analizira se na tri načina. Prvo se izračunava GPP na teritoriji Srbije za mušku i za žensku populaciju pojedinačno. Potom se GPP računa za svaku uzrasnu grupu sa petogodišnjim intervalima - od 25 do 75+ u muškoj populaciji i od 35 do 75+ u ženskoj populaciji. Nakon toga izračunava se i GPP za svaki od 25 okruga, za muški i za ženski pol.

3.4.2 Age-period-cohort analiza

Age-period-cohort model korišćen je za procenu povezanosti uzrasta, perioda, i kohorte sa trendom AKS mortaliteta (197). Ovaj model identifikuje obrasce stope mortaliteta na osnovu broja umrlih u uzrasnoj grupi (brojilac) i populacije te uzrasne grupe (imenilac), u određenim vremenskim periodima, i opisuje ih matematičkim funkcijama. To su: longitudinalna kriva uzrasta, relativni rizik perioda, relativni rizik kohorte i godišnja procentualna promena stope AKS mortaliteta za svaku starosnu grupu u odnosu na ukupnu godišnju procentualnu promenu tokom celog studijskog perioda.

Za *age-period-cohort* analizu koristi se NCI softver <http://analisisistools.nci.nih.gov/apc> koji se može naći na internetu [28]. U ovom veb programu kao ulazna vrednost unosi se broj smrtnih slučajeva u određenoj uzrasnoj grupi tokom određenog kalendarskog perioda, i prosečna populacija ove uzrasne grupe u navedenom periodu u obliku matrice redova sa uparenim kolonama. Redovi odgovaraju određenim starosnim grupama, a kolone kalendarskim vremenskim periodima. Intervali uzrasta i perioda moraju svi biti jednaki, odnosno ako se koriste starosne grupe od 5 godina, moraju se koristiti i petogodišnji kalendarski periodi. Podaci se mogu uneti naredbom *Copy/Paste* iz Programa Excel ili unosom ekvivalentnog fajla koji je u obliku .csv, kako je upravo radjeno u ovoj analizi. Primer .csv fajla je u Dodatku *Age-period-cohort* analiza.

Pri unosu podataka (.xlsx ili .csv tipa), unose se i sledeći podaci: Naslov – opis podataka sa kojima se radi („Stopa AKS mortaliteta“), godina početka praćenja – navodi se prva godina prvog perioda praćenja (2005 od 2005-2009), početni uzrast – najmladji uzrast prve uzrasne grupe iz podataka (20 od 20-24), interval (godine) – širina uzrasnih i periodnih intervala (5 godina).

APC model je definisan za uzrasne grupe i kalendarske periode sa jednakim intervalima. Centralna starosna grupa, kalendarski period i kohorta rođenja definišu standardne referentne vrednosti za uzrast, period i kohortu, respektivno (Tabela 7.). Kada postoji paran broj kategorija starosti, perioda ili kohorte, referentna vrednost je niža od dve centralne vrednosti. Sve vrednosti se prikazuju sa intervalom poverenja od 95%.

Referentni uzrast, referentni period i referentna kohorta izračunavaju se na sledeći način.

Analizirani period: 2005-2019

Analizirane uzrasne grupe: 20-90

Interval: Petogodišnji

Tabela 7. Izračunavanje referentnih vrednosti u *age-period-cohort* analizi

			Objašnjenje
Referentni uzrast	$(\text{Broj uzrasnih grupa} + 1)/2$	$(14+1)/2 = 7,5$	Referentni opseg uzrasta je sedmi
Referentni period	$(\text{Broj perioda} + 1)/2$	$(3+1)/2 = 2$	Referentni opseg perioda je drugi
Referentna kohorta	Referentni period – Referentni uzrast + Broj uzrasnih grupa	$2-7+14 = 19$	Referentni opseg za kohortu je 19i

Tabela 7. Izračunavanje referentnih vrednosti u *age-period-cohort* analizi (nastavak)

			Referentna vrednost
Tačka perioda	$(\text{Donja vrednost} + \text{Gornja vrednost} + 1)/2$	$(2010+2014)/2 = 2012,5$	2012
Tačka uzrasta	$(\text{Donja vrednost} + \text{Gornja vrednost} + 1)/2$	$(50+54)/2 = 52$	52
Tačka kohorte	Referentni period - Tačka referentnog uzrasta	$2012,5 - 52 = 1960,5$	1960

U ovoj studiji, *age-period-cohort* analiza rađena je za 14 uzastopnih petogodišnjih starosnih grupa (20 do 24, 25 do 29,85+), i iste petogodišnje intervale za kalendarske periode (2005-2009, 2010-2014, 2015-2019) i kohorte rođenih (1916-1920, 1921-1925, ..., 1990-1994 i 1995-1999). Minimalan broj zabeleženih događaja u uzrasnoj grupi i petogodišnjem periodu treba da je pozitivan, tj. ukoliko nema zabeleženih događaja u uzrasnoj grupi, softver se može koristiti, u "Count" će automatski upisati broj veći od 0.

Da bi se primenila jointpoint analiza na petnaestogodišnji period i analizirali petogodišnji intervale sa kompletnim podacima za starosne grupe i okruge, aproksimirali smo podatke iz 2005. godine podacima iz 2006. godine. Razlog za izbor podataka o mortalitetu iz 2005. godine za aproksimaciju mortaliteta u 2006. je to što je mortalitet u ovom periodu bio stabilan, dok je AKS mortalitet u 2020. bio pod uticajem KOVID-19 (procena uticaja pandemije nije bila cilj ovog rada).

NCI veb alat primenjuje APC model na podatke kako bi procenio parametre - trendove i odstupanja. Parametri se kombinuju da izračunaju funkcije koje opisuju odnose između posmatrane stope mortaliteta i uzrasta, kalendarskog perioda i kohorte rođenja.

Rezultat analize je nekoliko funkcija koje program grafički opisuje linijskim krivama a odgovarajuće parametre tabelarno (Tabela 8.).

Tabela 8. Tabela ključnih funkcija u *age-period-cohort* analizi

Originalni naziv funkcije	Značenje
<i>Fitted Temporal Trend</i>	Očekivane stope tokom vremena u referentnoj uzrasnoj grupi adjustirane na efekte kohorte
<i>Net Drift</i>	Godišnja procentualna promena očekivanih stopa mortaliteta adjustiranih na uzrast
<i>Local Drifts</i>	Godišnja procentualna promena očekivanih uzrasno-specifičnih stopa mortaliteta
<i>Cross-Sectional Age Curve (Cross Age)</i>	Očekivane uzrasno-specifične stope mortaliteta u referentnom periodu adjustirane na efekte kohorte
<i>Longitudinal Age Curve (Long Age)</i>	Očekivane uzrasno-specifične stope mortaliteta u referentnoj kohorti adjustirane na efekte perioda
<i>Period Rate Ratios (Period RR)</i>	Odnos uzrasno specifičnih stopa mortaliteta u svakom periodu u odnosu na referentni period
<i>Cohort Rate Ratios (Cohort RR)</i>	Odnos uzrasno specifičnih stopa mortaliteta u svakoj kohorti u odnosu na referentnu kohortu

Dobijena longitudinalna kriva za uzrast treba da ukaže na očekivanu uzrasno-specifičnu stopu u referentnoj kohorti prilagođenu za efekte perioda.

Efekte perioda izračunavaju se kako bi se otkrile promene tokom vremenskih perioda koje su uticale na sve starosne grupe istovremeno, kao rezultat promena u društvenom, kulturnom, ekonomskom, ili fizičkom okruženju. Relativni rizici perioda su odnos uzrasno-specifičnih stopa u svakom periodu u odnosu na referentni period.

Efekte kohorte povezani su sa promenama u grupama pojedinaca sa istom godinom rođenja. Relativni rizici kohorte su odnos uzrasno-specifične stope mortaliteta u svakoj kohorti u odnosu na referentnu kohortu.

Net drift predstavlja ukupni *log-linear* trend po periodu i kohorti rođenja i ukazuje na ukupnu godišnju procentualnu promenu u očekivanim stopama mortaliteta koje su prilagođene za godine tokom vremena. Lokalni *drift* predstavlja *log-linear* trend po periodu i kohorti rođenja za svaku uzrasnu grupu i ukazuje na godišnju procentualnu promenu očekivanih starosno specifičnih stopa tokom vremena (197).

Veb alat takođe Wald testom testira značajnost dobijenih parametara i funkcija, tj. da li se stopa mortaliteta statistički značajno menja prema uzrastu, periodu i kohorti. Svi statistički testovi su dvostrani.

3.4.3 Statistički testovi

U opisivanju podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, tj. apsolutni i relativni brojevi (odnosi, procenti), mere centralne tendencije (aritmetička sredina) i mere varijabiliteta (interval poverenja).

U statističkoj analizi podataka korišćene su parametarske i neparametarske statističke analitičke metode. Za sve primenjene analitičke metode, statistička značajnost definisana je na nivou verovatnoće nulte hipoteze $p < 0,05$.

Za utvrđivanje korelacija korišćeno je grafičko predstavljanje pa analiza povezanosti, i Pirsonov koeficijent linearne povezanosti.

Za statističke testove korišćen je program SPSS, verzija 29 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Grafici su crtani u programu RStudio, verzija 4.3.0 (RStudio version 4.3.0). Korišćeni su paketi: *tydeverse*, *readxl*, *ggplot2*.

3.5 Obeležja posmatranja

Analizirane su sledeće grupe obeležja:

I Grupa obeležja koja se odnosi na umiranje od AIM na populacionom nivou:

1. Podaci o umiranju od AIM za period 2005 - 2019 godina po okruzima

II Grupa obeležja koja se odnosi na populaciju i geografske oblasti Srbije obuhvata sledeće:

1. Teritorijalna podela Srbije prema okruzima i regionima, prema kojoj se Srbija sastoji iz 25 okruga;

2. Broj stanovnika po okruzima Srbije prema popisu iz 2011. godine;

III Grupa obeležja koja se odnosi na kvalitet zdravstvene zaštite:

1. Broj vozila hitne pomoći po okruzima, izražen u kao indeks koji označava odnos populacije i broja vozila SHMP prema zbirnom odnosu celokupne populacije i ukunog broja vozila, za period za koji su ovi podaci dostupni - 2013-2019

2. Aktivaciono i reakciono vreme službe hitne pomoći (Vreme odgovora SHMP) u okruzima za period za koji su ovi podaci dostupni - 2013-2019

3. Broj pPCI procedura u posmatranom periodu (i drugi dostupni indikatori kvaliteta PCI), dobijen iz literature

4. Broj koronarnih jedinica u Srbiji u periodu 2005-2019

3.6 Dostupnost i kvalitet podataka

Podaci o umrlim osobama od akutnog koronarnog sindroma preuzeti su iz Instituta za javno zdravlje Srbije, gde su obradjeni u Odseku za prevenciju i kontrolu nezaraznih bolesti, tako da su osim broja umrlih prema polu, uzrastu i okrugu, obuhvatili i standardizovane stope na evropsku populaciju (ASR-E), i standardizovane stope na populaciju sveta (ASR-W).

U Srbiji se svi smrtni slučajevi registruju statističkim izveštajem o smrti (DEM-2-obrazac), koji sadrži potvrdu o smrti, obrazac za prijavu osnovnog uzroka smrti. Potvrde o smrti se odobravaju od strane opunomoćenog lekara u zdravstvenoj organizaciji, islednika ili lekara sudske medicine. Zdravstvena organizacija je obavezna da vodi propisanu evidenciju na osnovu zakonskih akata, i da dostavlja propisane izveštaje zavodu odnosno Institutu za javno zdravlje nadležnom na teritoriji na kojoj se zdravstvena ustanova nalazi. Prijava o smrti prolazi kroz nekoliko nivoa kontrole i verifikacije (od lokalnog registrara do nadležnog Instituta za javno zdravlje). Procedura se sprovodi na ovaj način na teritoriji cele Srbije. Nadležni lekar proverava tačnost podataka na prijavi smrti, uzrok smrti i kod uzroka smrti. Ako je potrebno, prijava smrti se ispravlja od strane drugog obučnog kvalifikovanog zdravstvenog radnika (medicinski doktor ili specijalista).

Kompletnost prijava smrti sa informacijom o uzroku smrti 2011. godine bila je 90% (240).

Podaci koji su u daljoj analizi korišćeni da se objasne razlike u mortalitetu, kada i gde postoje, jesu podaci o broju vozila SHMP po okruzima. U periodu koji posmatramo, ovi podaci beleženi su od 2013. godine. Podaci o broju vozila SHMP prikupljaju se u Institutu za Javno zdravlje Srbije; reč je o opremi od većeg nacionalnog značaja. Dobijeni su na zahtev za potrebe izrade doktorske teze.

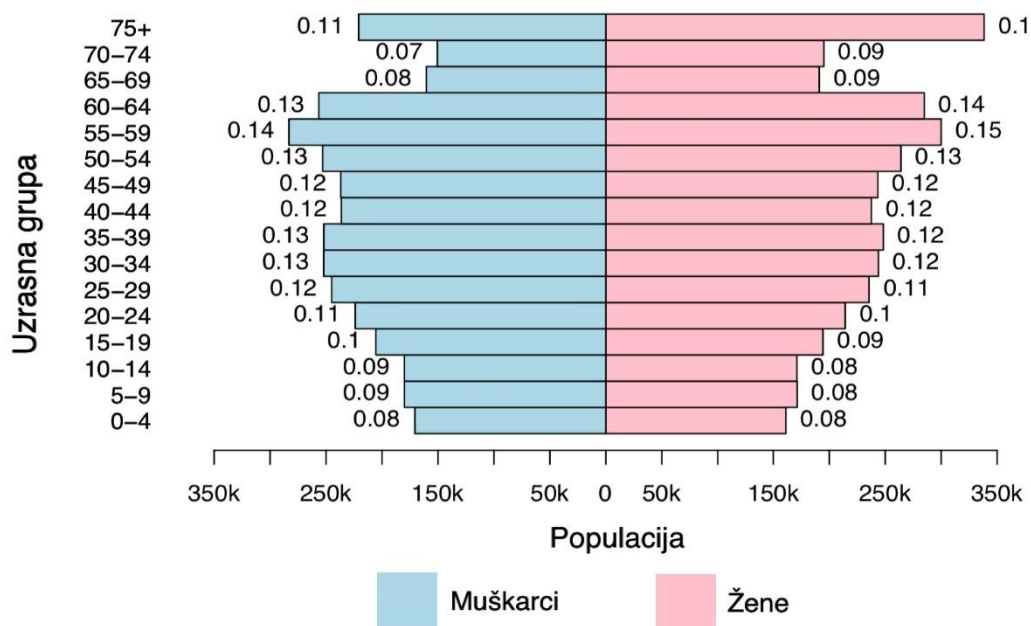
Za analizu stope mortaliteta u posmatranom periodu i analizu razlika u mortalitetu medju okruzima u tom periodu korišćeni su i podaci o aktivacionom i reakcionom vremenu SHMP po okruzima. Ove podatke sakuplja Institut za Javno zdravlje Srbije, deo su godišnjeg izveštaja o izabranim indikatorima kvaliteta zdravstvene zaštite.

Podaci o broju primarnih perkutanih koronarnih intervencija u periodu 2005-2019 objavljuju se na godišnjem skupu interventnih kardiologa "*Belgrade Summit of Interventional Cardiologists – BASICS*". Dostupni su za sve godine u periodu 2005-2019 osim za 2005 i 2017. U programu ovog skupa navode se i drugi indikatori kvaliteta vezani za rad angio-sala (ne uvek isti indikatori).

4. REZULTATI

4.1 Populacija i teritorijalna podela Republike Srbije

Ovo istraživanje odnosi se na stanovništvo Srbije u periodu od 2005. do 2019. godine. Prema popisu stanovništva iz 2011. godine, u Srbiji živi oko 6 miliona odraslog stanovništva (18+), što je oko 80% ukupne populacije (Grafikon 4.).



Grafikon 4. Broj stanovnika Republike Srbije prema uzrastu i polu na sredini posmatranog perioda 2005-2019; Na grafikonu je prikazan udeo uzrasne grupe u ukupnoj populaciji (npr. 0.1 je 10%)

Skoro četvrtina odraslog stanovništva živi u Beogradskom okrugu, koji zauzima oko 4% teritorije Srbije, pa je tu gustina naseljenosti čak 425,7 stanovnika/km². Gustinu naseljenosti preko 100 stanovnika/km² imaju i Južnobački, Šumadijski, Nišavski i Podunavski okrug. Najveću površinu ima Zlatiborski okrug, zauzima 8% od ukupne površine Srbije, uz znatno manju gustinu naseljenosti - 38,3 stanovnika/km² (Tabela 9.).

Tabela 9. Distribucija odraslog stanovništva i gustina naseljenosti prema okruzima i popisu iz 2011. godine

Okrug	Broj odraslog stanovništva	% od ukupne populacije	Površina [km ²]	% od ukupne površine	Gustina naseljenosti
Srbija	5923734	100,0	77589	100,0	76,3
Beogradski	1376783	23,2	3234	4,2	425,7
Zapadnobački	157066	2,7	2488	3,2	63,1
Južnobanatski	241351	4,1	4246	5,5	56,8
Južnobački	501860	8,5	4026	5,2	124,7
Severnobanatski	122118	2,1	2328	3,0	52,5
Severnobački	154017	2,6	1784	2,3	86,3
Srednjebanatski	154814	2,6	3257	4,2	47,5
Sremski	258135	4,4	3485	4,5	74,1
Zlatiborski	235209	4,0	6140	7,9	38,3
Kolubarski	145319	2,5	2474	3,2	58,7
Mačvanski	245479	4,1	3270	4,2	75,1
Moravički	176926	3,0	3016	3,9	58,7
Pomoravski	178310	3,0	2614	3,4	68,2
Rasinski	201109	3,4	2668	3,4	75,4
Raški	238175	4,0	3923	5,1	60,7
Šumadijski	243163	4,1	2388	3,1	101,8
Borski	105213	1,8	3507	4,5	30,0
Braničevski	152181	2,8	3857	5,0	39,5
Zaječarski	102723	1,7	3624	4,7	28,3
Jablanički	176888	3,0	2770	3,6	63,9
Nišavski	312941	5,3	2728	3,5	114,7
Pirotski	78433	1,3	2761	3,6	28,4
Podunavski	162595	2,7	1250	1,6	130,1
Pčinjski	127842	2,2	3520	4,5	36,3
Toplički	74984	1,3	2231	2,9	33,6

4.2 Broj umrlih i stope AKS mortaliteta u periodu 2005-2019

U periodu 2005-2019 u Srbiji je od AKSa umrlo 90,572 ljudi, 54,202 muškog pola (59,8%),

36,370 ženskog pola (40,2%).

Broj umrlih se u poslednjih 15 godina značajno smanjio: 40,8% kod muškaraca, 40,9% kod žena (Tabela 10.)

Kada se posmatra godišnja standardizovana stope AKS mortaliteta, ona se kod muškog pola smanjila za 46,7%, a kod ženskog za 49,5%. Prosečne godišnje standardizovane stope mortaliteta ASR-E u periodu 2005-2019 bile su 77.9/100.000 za muškarce i 36.5/100.000 za žene.

Od 2016. godine standardizovane stope mortaliteta rastu i kod muškaraca (oko +1,5%) i kod žena (oko +2%), a u još većem procentu apsolutni broj umrlih, kod oba pola (oko 3% kod muškog pola, oko 4% kod ženskog pola).

Tabela 10. Broj umrlih i standardizovane stope mortaliteta (ASR-E), 2005-2019

Godina	Ukupno		Muškarci		Žene	
	Broj umrlih	ASR-E	Broj umrlih	ASR-E	Broj umrlih	ASR-E
2005	7947	77	4757	107,1	3190	51,5
2006	7947	77	4757	107,1	3190	51,5
2007	7947	77	4757	106,3	3190	51,1
2008	7158	68	4305	95,6	2853	44,6
2009	7158	68	4305	95,6	2853	44,6
2010	6600	61,3	3907	86	2663	40,2
2011	5787	53,8	3517	76,9	2270	34,1
2012	5817	52,1	3430	72,2	2387	34,9
2013	5496	49	3329	69,8	2167	31,3
2014	5383	47,8	3189	66,7	2194	31,6
2015	4852	42,7	2890	59,9	1962	27,9
2016	4534	39,7	2720	56,2	1814	25,5
2017	4624	40,4	2757	56,6	1867	26,6
2018	4652	40,4	2768	56,7	1884	26,4
2019	4700	40,4	2814	57,1	1886	26
Ukupno	90572	55,6	54202	77,9	36370	36,5

Izvor: Institut za Javno zdravlje Srbije; Beograd

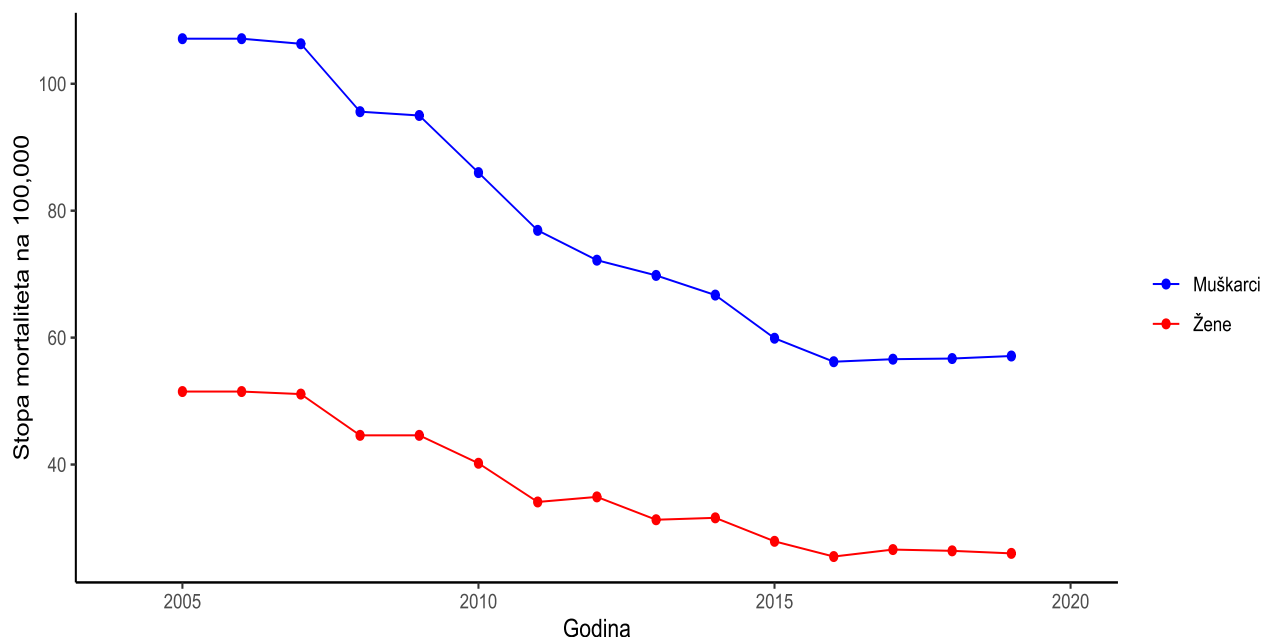
4.3 *Joinpoint* analiza mortaliteta od AKSa u periodu 2005-2019

4.3.1 *Joinpoint* analiza mortaliteta od AKSa u periodu 2005-2019 prema polu

Zapažen je statistički značajan trend smanjenja AKS mortaliteta kod oba pola. GPP u periodu od 2005. do 2019. bila je -4,4% kod muškaraca, sa 2 *joinpoint* tačke, i -5,8% kod žena, bez detektovanih *joinpoint* tačaka (Grafikon 5. i Tabela 6. za sve uzraste).

Medju muškarcima, pad AKS mortaliteta od 2005. do 2007. (-0,9%/godini) koji nije statistički značajan, praćen je statistički značajnim padom AKS mortaliteta od 2007. do 2016. (-6,8%/godini).

U periodu od 2016. do 2019. u muškoj populaciji beleži se povećanje od +0,6%/godini. Od 2016. godine raste apsolutni broj umrlih od AKSa i u ženskoj populaciji.



Grafikon 5. *Joinpoint* analiza: Statistički značajan trend smanjenja stopa mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma (na 100.000 stanovnika) u Srbiji, muškarci i žene, 2005-2019

4.3.2 *Joinpoint* analiza AKS mortaliteta u periodu 2005-2019 prema uzrastu

Tokom posmatranog petnaestogodišnjeg perioda, najveće smanjenje AKS mortaliteta zapaženo je kod žena u uzrasnoj grupi 65-69 (GPP=-8,5%), potom u uzrasnim grupama 50-54 i 70-74 (GPP=-7,6%).

Kod muškaraca, najveće smanjenje vidjeno je u uzrasnim grupama 50-54 (GPP=-6,7%) i 55-59 (GPP=-5,7%) (Tabela 6.).

Joinpoint analiza prema uzrastu otkriva u kojoj uzrasnoj grupi i u kom periodu postoji povećanje stope mortaliteta – to su muškarci u uzrasnoj grupi 75+, u periodu 2017-2019. Nisu zabeležena druga povećanja mortaliteta (kada se posmatra trend prema uzrasnim grupama), osim u muškoj populaciji uzrasta 45-49, u periodu 2005-2008.

Posmatrajući vrednosti GPP prema uzrasnim grupama po polovima, uočava se ujednačeno smanjenje u svim uzrastima muške i ženske populacije, a čak se i *joipoint* tačke tokom posmatranog perioda u oba pola poklapaju. Jedini izuzetak je uzrast 35-39, gde se kod muškog pola tokom celog perioda beleži oko 2 puta manje značajno smanjenje nego kod ženskog pola (-3,6% vs. -7,5%). Slično je i u uzrasnim grupama 65-69 (-5% vs. -8,5%) i 70-74 (-5,4% vs. -7,6%).

Tabela 11. *Joinpoint* analiza trenda stopa mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma (na 100.000 stanovnika) prema uzrastu, muškarci i žene, 2005-2019

Muškarci			Žene	
Uzrast	Period	GPP (95% IP)	Period	GPP (95% IP)
Svi uzrasti	2005-2007	-0,9 (-7,6 do 6,3)		
	2007-2016	-6,8* (-7,8 do -5,8)		
	2016-2019	0,6 (-5,8 do 7,4)		
	Ceo period‡	-4,4* (-5,9 do -2,9)	Ceo period‡	-5,8* (-6,5 do -5,1)
25-29	Ceo period	- 2,1 (-5,4 do 1,4)		N/A
30-34	Ceo period	- 6,5* (-8,9 do -4,1)		N/A
35-39	Ceo period	-3,6* (-5,9 do -1,4)	Ceo period	-7,5* (-10,1 do -4,9)
40-44	Ceo period	-5,9 (-7,6 do -4,2)	Ceo period	-5,7 (-10,6 do -0,7)
45-49	2005-2008	1,5 (-7,9 do 11,8)		
	2008-2019	- 6,4* (-8,1 do -4,7)		
	Ceo period	-4,8* (-6,9 do -2,6)	Ceo period	-5,3* (-6,9 do -3,6)
50-54	Ceo period	- 6,7* (-7,8 do -5,6)	Ceo period	- 7,6* (-9,2 do -5,9)
55-59	Ceo period	- 5,7* (-6,6 do -4,8)	Ceo period	- 6,7* (-7,8 do -5,5)
60-64	2005-2007	-1,1 (-9,8 do 8,4)	2005-2007	-0,4 (-14,6 do 16,1)
	2007-2012	- 10,4* (-13,8 do -6,9)	2007-2011	- 13,5* (-22,1 do -4)
	2012-2019	-2,3* (-4,6 do 0)	2011-2019	- 3,5* (-7 do 0)
	Ceo period	-5,1* (-6,9 do -3,4)	Ceo period	- 6,1* (-9,3 do -2,7)
65-69	2005-2009	-2,1 (-6,3 do 2,4)		
	2009-2015	-9,6* (-13,4 do -5,7)		
	2015-2019	-0,7 (-8,6 do 8)		
	Ceo period	-5* (-7,5 do -2,4)	Ceo period	-8,5* (-9,8 do -7,2)
70-74	2005-2009	-3 (-6,6 do 0,8)		
	2009-2012	-11,5 (-24,3 do 3,4)		
	2012-2019	-4* (-6,6 do -1,2)		
	Ceo period	-5,4* (-8,3 do -2,3)	Ceo period	-7,6* (-8,8 do -6,4)
75+	2005-2017	-4,4* (-5 do -3,8)		
	2017-2019	2,5 (-10,3 do 17,2)		
	Ceo period	-3,4* (-5,1 do -1,8)	Ceo period	-3,5* (-4,1 do -2,9)

*Statistički značaj trend na nivou $\alpha=0,05$

†Izvor: Institut za Javno zdravlje Srbije; Beograd

‡Za ceo period predstavljena je prosečna godišnja procentualna promena

4.3.3 *Joinpoint* analiza mortaliteta od AKSa u periodu 2005-2019 prema okruzima

Tabela 12. prikazuje GPP za ceo period 2005-2019 u 25 okruga u Srbiji, za muškarce i za žene. U svim okruzima postoji značajno smanjenje mortaliteta kod oba pola, osim u

okruzima Zlatiborski, Kolubarski i Pomoravski, gde je zabeleženo povećanje mortaliteta. U okruzima Borski i Toplički stope mortaliteta su kod oba pola ostale gotovo iste, kada se posmatra ceo period. U Zlatiborskom okrugu u periodu 2015-2019 u muškoj populaciji beleži se statistički značajno povećanje, a u ženskoj povećanje u periodu 2016-2019. U Kolubarskom okrugu postoji statistički značajno povećanje AKS mortaliteta, u muškoj populaciji u periodu 2015-2019, a u ženskoj u periodu 2011-2019. Kako je u ženskoj populaciji Kolubarskog okruga pre 2011. bilo statistički značajnog smanjenja, to je, kada se posmatra ceo period, AKS mortalitet u ovoj populaciji ostao približno isti. Mortalitet je tokom celog perioda ostao skoro isti i u Topličkom okrugu gde je kod oba pola bilo i perioda smanjenja i perioda rasta mortaliteta kod oba pola. U Pomoravskom okrugu je u periodu 2016-2019 došlo do statistički značajnog povećanja u muškoj populaciji, a još više u ženskoj. U muškoj populaciji povećanje se beleži i u Šumadijskom okrugu tokom 2016-2019. U Braničevskom okrugu na početku posmatranog perioda bilo je povećanja AKS mortaliteta u muškoj populaciji, tokom 2005-2009, a u ženskoj tokom 2005-2008. U muškoj populaciji je još u Nišavskom bilo statistički značajnog povećanja tokom 2005-2010, a u istom periodu i u Severnobačkom okrugu.

Najveći napredak u smanjenju AKS mortaliteta zabeležen je tokom 2012-2016 u Pomoravskom okrugu kod oba pola. Takođe, u Šumadijskom okrugu u muškoj populaciji tokom 2011-2016 i u ženskoj populaciji u periodu 2009-2013. Potom, beleži se statistički značajno smanjenje u Južnobačkom okrugu kod muškog pola u periodu 2012-2017. U Južnobačkom okrugu je i tokom celog perioda došlo do statistički značajnog smanjenja mortaliteta kod oba pola. Statistički značajno smanjenje AKS mortaliteta tokom celog perioda, kod oba pola, a bez *joinpoint* tačaka, beleži se u Srednjobanatskom okrugu, u Sremskom, Južnobačkom, Zapadnobačkom i Mačvanskom okrugu. U celom posmatranom periodu veliko statistički značajno smanjenje bilo je i u Podunavskom okrugu, u Moravičkom i u Pčinjskom kod oba pola.

U Beogradskom okrugu tokom celog perioda smanjenje AKS mortaliteta bilo je statistički značajno i približno jednako kod oba pola, sa 3 *joinpoint* tačke kod žena, gde je kod žena posebno veliko smanjenje zabeleženo u periodu 2009-2012.

Tabela 12. Godišnja procentualna promena (GPP) za ceo period 2005-2019 u 25 okruga u Srbiji

Okrug	Muškarci		Žene	
	Period	GPP (95% IP)	Period	GPP (95% IP)
Srbija	2005-2007	-0,9 (-7,6 do 6,3)		
	2007-2016	-6,8* (-7,8 do -5,8)		
	2016-2019	0,6 (-5,8 do 7,4)		
	Ceo period	-4,4* (-5,9 do -2,9)	Ceo period	-5,8* (-6,5 do -5,1)
Beograd			2005-2009	0,7 (-3 do 4,6)
			2009-2012	-13,4 (-26,2 do 1,5)
			2012-2019	-2,5 (-5,2 do 0,2)
			Ceo period	-4,1* (-7,1 do -1)
Zapadnobački	Ceo period	-6,1* (-7,5 do -4,8)	Ceo period	-7,2* (-9,0 do -5,4)
Južnobanatski	Ceo period	-8,9* (-10,8 do -7,1)	Ceo period	-6,7* (-8,4 do -5,0)
Južnobački	2005-2009	-2,9 (-5,7 do 0)		
	2012-2017	-10,4* (-12,2 do -8,5)		
	2017-2019	-0,6 (-21,7 do 26,2)		
			Ceo period	-8,8* (-10,3 do -7,2)
Severnobanatski	2005-2007	0,3 (-15,5 do 19,1)	2005-2017	-6,0* (-7,7 do -4,2)
	2007-2012	-13,5* (-20 do -6,5)	2017-2019	-19,2 (-21,7 do 81,4)
	2012-2019	-2,0 (-7,2 do 3,5)		
			Ceo period	-2,7 (-7,9 do 2,7)
Severnobački	2005-2010	3,1 (-4,6 do 11,4)		
	2010-2019	-10,5* (-15,4 do -15,4)		
			Ceo period	-5,8* (-7,4 do -4,2)
Srednjobanatski	Ceo period	-9,2* (-11,3 do -7,2)	Ceo period	-10,0* (-11,8 do -8,1)
Sremski	Ceo period	-9,3* (-11,4 do -7,2)	Ceo period	-8,3* (-10,2 do -6,4)
Zlatiborski	2005-2015	-2,3* (-4,2 do -0,2)	2005-2016	-1,1 (-2,7 do 0,6)
	2015-2019	14,2* (6,4 do 22,5)	2016-2019	8,8 (-3,2 do 22,3)
			Ceo period	0,9 (-1,5 do 3,5)
Kolubarski	2009-2015	-3,6* (-6,7 do -0,3)	2005-2011	-11,9* (-17,3 do -6,2)
	2015-2019	14,0* (1,6 do 27,9)	2011-2019	11,6* (7,6 do 15,7)
			Ceo period	0,8 (-2,1 do 3,9)
Mačvanski	Ceo period	-6,5* (-8,3 do -4,6)	Ceo period	-7,7* (-9,9 do -5,5)
Moravički	Ceo period	-5,9* (-7,8 do -4,1)	Ceo period	-6,7* (-9,2 do -4,2)

Tabela 12. Godišnja procentualna promena (GPP) u periodu 2005-2019 u 25 okruga, u Srbiji (nastavak)

Okrug	Muškarci		Žene	
	Period	GPP (95% IP)	Period	Period
Pomoravski	2005-2012	-5,2* (-7,3 do -3,0)	2005-2012	-0,9 (-10,6 do 9,9)
	2012-2016	-23,0* (-35,2 do -8,5)	2012-2016	-11,6* (-18,6 do -4,0)
	2016-2019	63,3 * (43,7 do 85,7)	2016-2019	105,7* (47,1 do 187,7)
	Ceo period	0,4 (-4,3 do 5,3)	Ceo period	3,0 (-3,1 do 9,5)
Rasinski	Ceo period	-5,3*(-6,6 do -4,0)	Ceo period	-7,0* (-9,1 do -4,9)
Raški			2005-2014	-1,7 (-3,6 do 0,2)
			2014-2019	-10,5* (-17,2 do -3,3)
	Ceo period	-3,7* (-4,6 do -2,7)	Ceo period	-5,0* (-7,5 do -2,4)
Šumadijski	2005-2011	-6,5* (-9,5 do -3,3)	2005-2009	0,2 (-5,9 do 6,7)
	2011-2016	-13,3* (-22,2 do -3,4)	2009-2013	-15,7* (-26,2 do -3,7)
	2016-2019	10,9 (-8,2 do 34,1)	2013-2019	-4,3 (-10,9 do 2,9)
	Ceo period	-5,6* (-10,0 do -0,9)	Ceo period	-6,5* (*-10,4 do -2,3)
Borski	Ceo period	-0,8 (-3,4 do 1,8)	Ceo period	-0,8 (-3,3 do 1,7)
Braničevski	2005-2009	4,6 (-2,5 do 12,2)	2005-2008	3,2 (-9,6 do 17,9)
	2009-2019	-10,4* (-13,0 do -7,7)	2008-2019	-9,5* (-12,2 do -6,7)
	Ceo period	-6,3* (-8,7 do -3,9)	Ceo period	-6,9* (-9,9 do -3,8)
Zaječarski	Ceo period	-3,1* (-4,2 do -2,0)	Ceo period	-6,2* (-7,7 do -4,6)
Jablanički	Ceo period	-1,9* (-3,5 do -0,2)	Ceo period	-3,4* (-5,3 do -1,4)
Nišavski	2005-2010	3,5* (0,0 do 7,1)		
	2010-2019	-6,1 (-7,7 do -4,4)		
	Ceo period	-2,7* (-4,1 do -1,3)	Ceo period	-2,3* (-4,0 do -0,6)
Pirotski	Ceo period	-4,1* (-5,6 do -2,6)	Ceo period	-8,5* (-10,8 do -6,2)
Podunavski	Ceo period	-7,6* (-10,1 do -5,1)	Ceo period	-8,2* (-10,2 do -6,1)
Pčinjski			2005-2009	-0,9 (-4,2 do 2,5)
			2009-2013	-15,1 (-30,6 do 3,9)
			2013-2019	- 5,9* (-10,7 do -0,9)
	Ceo period	-6,5* (-8,2 do -4,8)	Ceo period	-6,2* (-10,1 do -2,3)
Toplički	2005-2009	6,5 (-0,3 do 13,8)	2005-2013	-0,3 (-4,2 do 3,7)
	2009-2017	-10,8* (-14,3 do -7,1)	2013-2017	-17,5 (-26,2 do 6,8)
	2017-2019	20,0 (-19,1 do 78,0)	2017-2019	33,3 (-18,3 do 117,7)
	Ceo period	-2,1 (-7,1 do 3,2)	Ceo period	-0,9 (-4,2 do 2,5)

U Tabeli 13. prikazan je za period 2005-2019 broj umrlih od AKSa, prosečna sirova stopa AKS mortaliteta, prosečna standardizovana stopa AKS mortaliteta ASR-E po okruzima, za muški i za ženski pol.

Tabela 13. AKS mortalitet u Srbiji, po okruzima, u periodu 2005-2019, prema polu; ukupan broj umrlih i prosečna sirova stopa mortaliteta, prosečna standardizovana stopa mortaliteta ASR-E

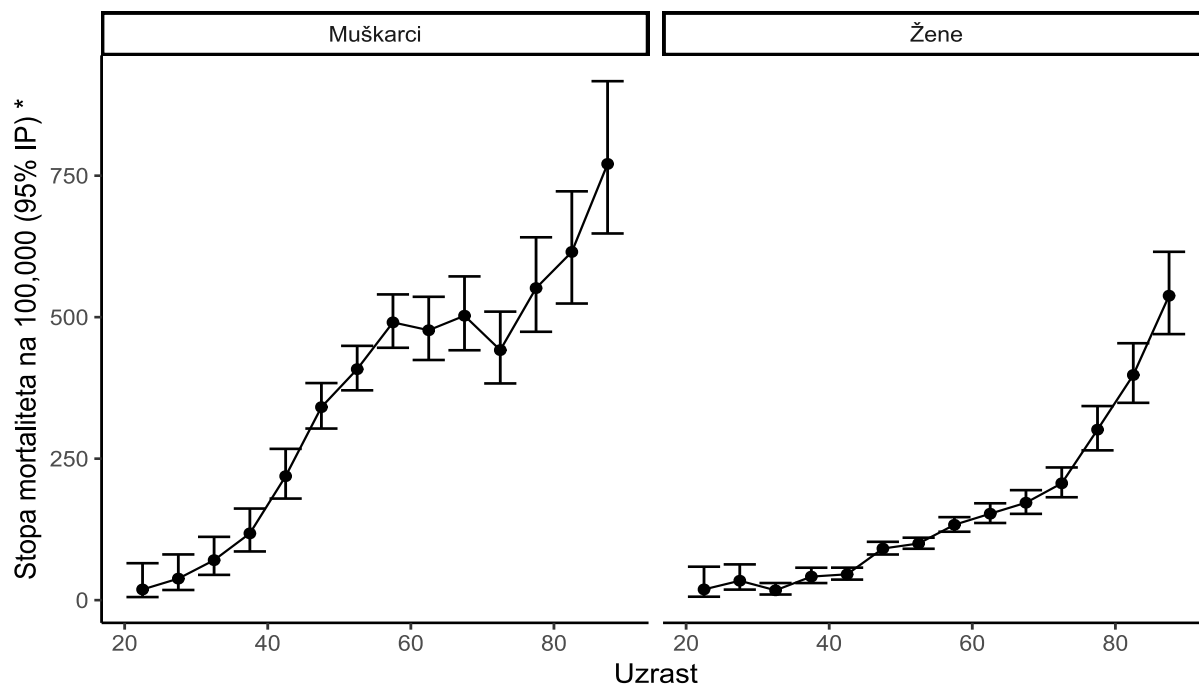
Okrug	Muškarci			Žene		
	Broj umrlih	Sirova stopa	ASR-E	Broj umrlih	Sirova stopa	ASR-E
Srbija	54202	102,7	77,9	36370	65,3	36,5
Beograd	10843	92,9	103,0	7540	57,8	51,4
Zapadnobački	1398	93,2	69,8	1096	69,3	35,7
Južnobanatski	1800	85,6	69,3	1295	60,0	35,0
Južnobački	4185	95,1	82,9	2694	56,9	35,7
Severnobanatski	1634	139,3	110,4	796	65,9	36,9
Severnobački	1029	75,4	61,9	630	43,0	24,6
Srednjebanatski	1828	131,2	104,8	1228	84,1	48,0
Sremski	2385	106,5	87,1	1605	69,5	39,7
Zlatiborski	2618	107,6	85,0	1649	72,4	40,4
Kolubarski	1563	118,1	77,9	1166	87,4	41,7
Mačvanski	2413	114,4	86,5	1554	71,9	41,3
Moravički	852	53,1	37,7	556	33,3	18,0
Pomoravski	1126	73,0	48,9	830	51,0	25,3
Rasinski	1461	83,5	57,3	1060	58,1	29,3
Raški	3593	162,7	138,3	2158	95,3	65,0
Šumadijski	1936	90,8	68,8	1242	55,8	32,7
Borski	1441	148,3	98,9	958	90,3	45,5
Braničevski	1713	132,5	89,8	1320	96,4	44,1
Zaječarski	1161	129,4	75,1	763	80,4	34,5
Jablanički	1784	117,4	81,5	1288	83,8	43,4
Nišavski	2545	97,3	66,7	1790	65,7	34,0
Pirotski	979	131,4	79,8	551	74,0	32,9
Podunavski	1314	98,5	74,5	973	70,6	39,9
Pčinjski	1771	109,6	103,0	1050	65,3	47,8
Toplički	860	116,9	82,8	578	80,5	40,1

ASR-E: standardizovana stopa mortaliteta, gde je kao standardna korišćena populacija Evrope

Raški okrug ima najveće prosečne sirove i ASR-E stope mortaliteta i za mušku i žensku populaciju pojedinačno, a loše rezultate imaju i Borski i Severnobanatski okrug, Iz Tabele 8. vidi da kada se vrednosti u Raškoj uporede sa celom teritorijom Srbije, skoro dva puta su više i kod muškog i kod ženskog pola. Najviše vrednosti kod oba pola beleže se i u Srednjobanatskom i Beogradskom okrugu, oko 50% više nego na nivou cele zemlje. Najmanju prosečnu vrednost AKS mortaliteta ima Moravički okrug, oko 2 puta nižu od prosečne vrednosti na nivou cele Srbije. Vrednosti su mnogo niže od proseka u Srbiji i u Pomoravskom i Rasinskom okrugu kod oba pola.

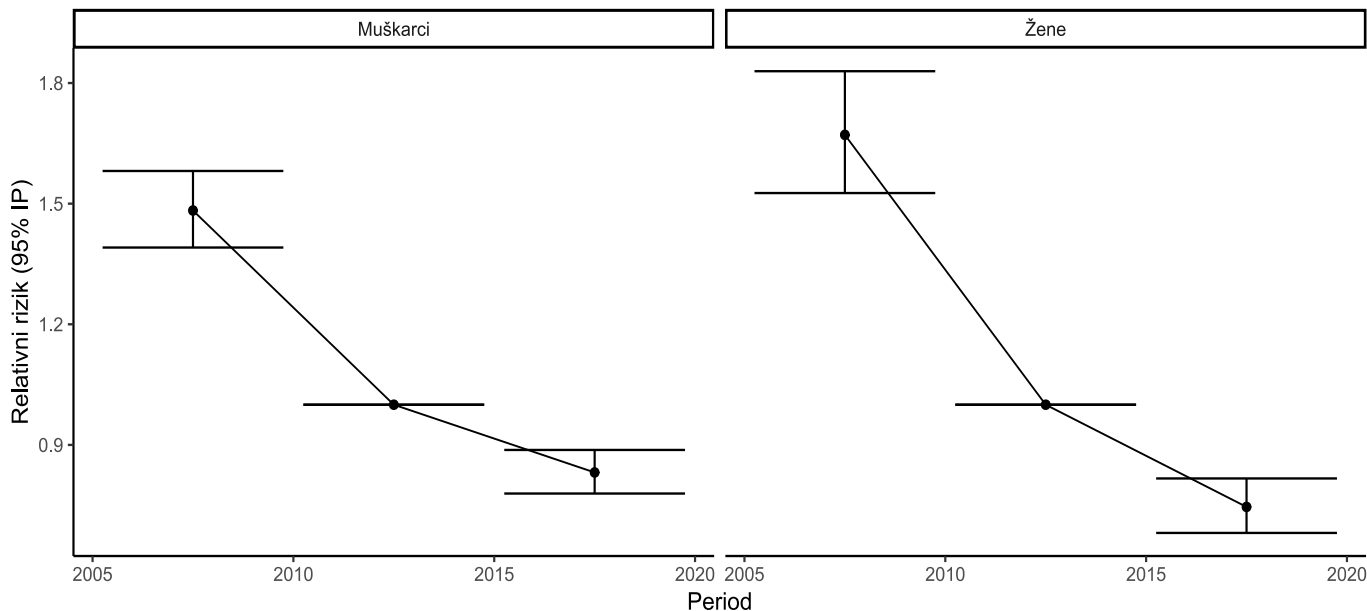
4.3.4 Age-period-cohort analiza AKS mortaliteta u periodu 2005-2019

Grafikon 4. prikazuje procenu uticaja uzrasta na AKS mortalitet, kod muškaraca i kod žena. AKS mortalitet značajno raste sa godinama kod oba pola. Kod muškaraca, kriva koja prikazuje ovaj efekat ima oštar nagib za uzrast od oko 40 godina pa sve do 55. godine starosti, ravna je do 65. godine starosti, i opada do uzrasta od 75 godina, a zatim naglo raste posle 75. godine. Kod žena se stopa mortaliteta povećava nakon 40. godine. Stopa dalje raste na sličan način od 40. do 70. godine starosti, a u najvišem je porastu posle ranih 70-ih godina (Grafikon 6.).



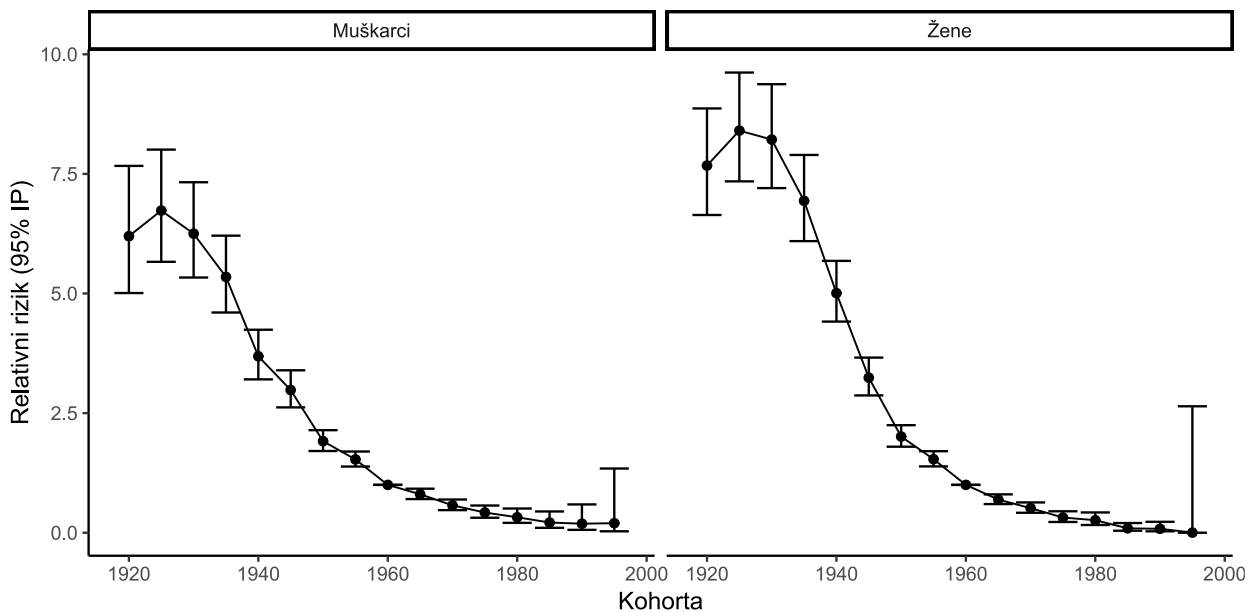
Grafikon 6. Efekat uzrasta, kod muškog pola (levo) i ženskog pola (desno). Longitudinalna kriva za uzrast se određuje *age-period-cohort* modelom i ukazuje na očekivanu uzrasno-specifičnu stopu AKS smrtnosti na 100.000 stanovnika, u referentnoj kohorti, a prilagodjenu za efekte perioda (Prilagođena stopa AKS mortaliteta označena je sa *.)

Efekte perioda pokazuju pad AKS mortaliteta i za muškarce i za žene, više kod žena. Mortalitet se više smanjio u prva dva analizirana perioda nego u poslednjem analiziranom (2015–2019) (Grafikon 7.)



Grafikon 8. Efekti perioda, kod muškog pola (levo) i ženskog pola (desno). Relativni rizik svakog perioda u poređenju sa referentnim periodom —odnos uzrasno-specifičnih stopa u svakom periodu u odnosu na referentni period

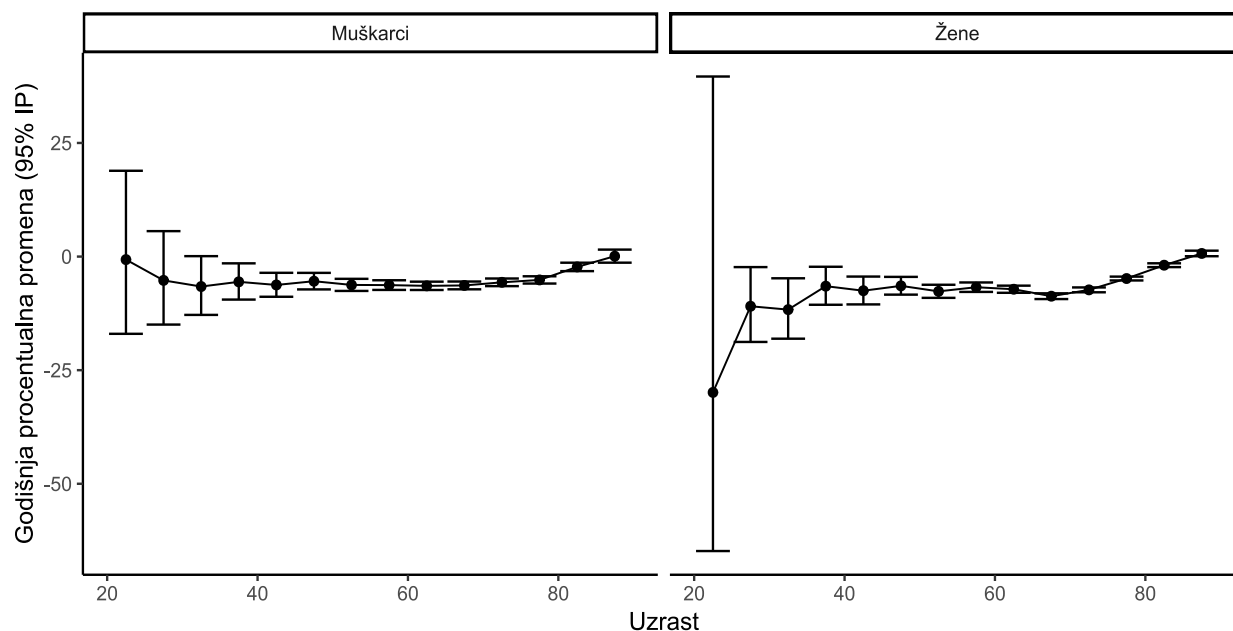
Efekti kohorte otkrivaju progresivna poboljšanja kod onih rođenih od 1925. pa nadalje. Poboljšanja imaju sličan trend kod muškog i ženskog pola, sa višim relativnim rizikom kod žena (do 8,4) nego kod muškaraca (do 6,7). U najmlađoj kohorti zabeležen je mali broj slučajeva, što ima za rezultat širok opseg intervala poverenja (Grafikon 8.).



Grafikon 8. Efekti kohorte, kod muškog pola (levo) i ženskog pola (desno). Relativni rizik kohorte je odnos uzrasno-specifičnih stopa u svakoj kohorti u odnosu na referentnu kohortu.

Net drift pokazuje značajno smanjenje mortaliteta kod oba pola, sa ukupnom godišnjom promenom većom kod žena, -7,7% [IP95%: -9,4%, -6,1%] u poređenju sa -5,6% [IP95%: -6,6%, -4,6%] kod muškaraca. Lokalni *driftovi* su slični kod muškaraca i žena. Najveći pad zabeležen je kod muškaraca starosti 30–34 i 60–64 godine. Kod žena, najviša GPP je u

starosnim grupama 30–34 i 65–69 godina. U najmlađoj starosnoj grupi zabeležen je širok interval poverenja zbog malog broja slučajeva (Grafikon 9.).



Grafikon 9. Lokalni *driftovi* sa *net drift*-om, kod muškog pola (levo) i ženskog pola (desno). *Net drift* ukazuje na ukupnu godišnju procentualnu promenu tokom celog perioda studije. Lokalni *drift* ukazuje na godišnju procentualnu promenu stope mortaliteta za svaku uzrasnu grupu u odnosu na *net drift*.

4.4 Procena veze lečenja AKS pacijenata u periodu 2005-2019 i AKS mortaliteta

4.4.1 Indeks vozila SHMP

U Tabeli 14. prikazana je distribucija vozila SHMP po distriktima, tj. indeks koji označava odnos populacije odraslog stanovništva i broja vozila SHMP prema zbirnom odnosu celokupne populacije odraslog stanovništva i ukupnog broja vozila. (Pogledati Dodatak 1. za podatke o broju vozila SHMP po okruzima.)

Indeks broja vozila SHMP je najviši, tj. najlošiji u Pčinjskom okrugu, a potom u Beogradskom gde živi oko četvrtina odraslog stanovništva Republike Srbije, pa Severnobačkom i Borskom okrugu. U Borskom okrugu je ujedno i druga najlošija prosečna stopa AKS mortaliteta ASR-E u periodu za koji se beležio indeks SHMP.

Pokrivenost vozilima SHMP najbolja je u Severnobanatskom, Pirotskom i Topličkom okrugu.

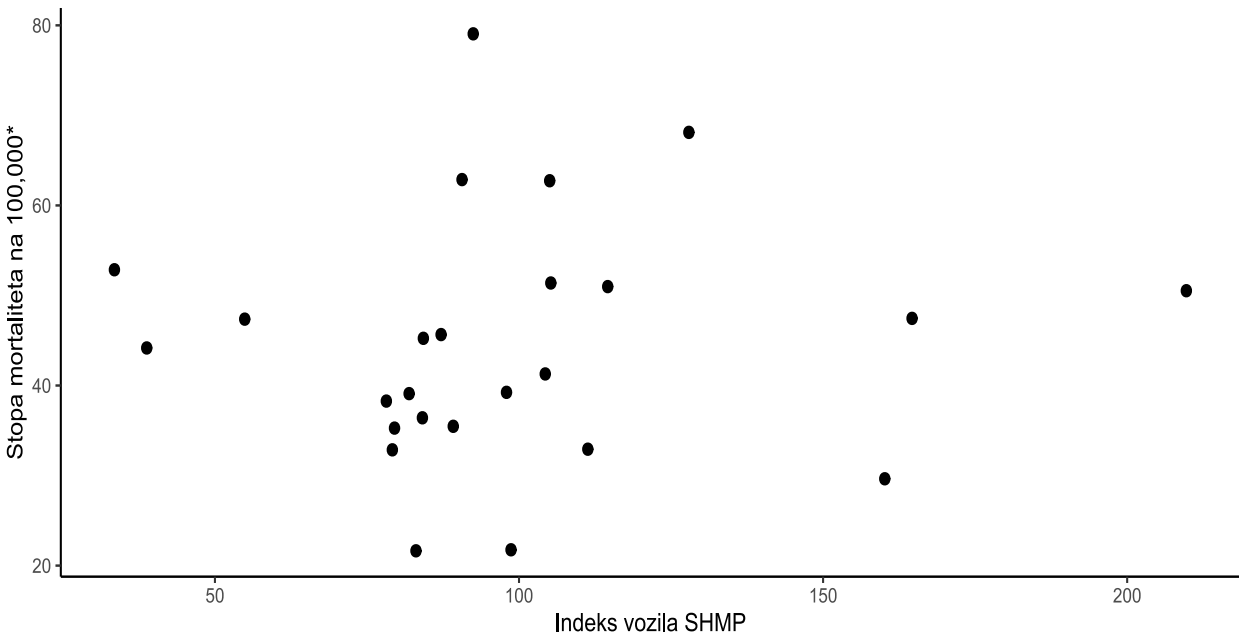
Kada se posmatra pokrivenost vozilima SHMP na nivou cele Srbije, uočava se konstantno poboljšanje od 2013. ka 2019. godini. To nije slučaj u Beogradskom, Raškom, Severnobačkom i Jablaničkom okrugu. U Pčinjskom okrugu je, vidi se, bilo poboljšanja u posmatranom periodu ali je ta vrednost 2019. godine i dalje bila >180.

Da se grafički ispita zavisnost vrednosti indeksa SHMP i stope AKS mortaliteta, na Grafikonu 10. prikazane su prosečne vrednosti indeksa SHMP po okruzima u periodu 2013-2019 uz odgovarajuću vrednost prosečne ASR-E u tom periodu u okrugu. Jasno je da ne postoji direktna zavisnost.

Tabela 14. Broj vozila SHMP i index po okruzima za period 2013-2019

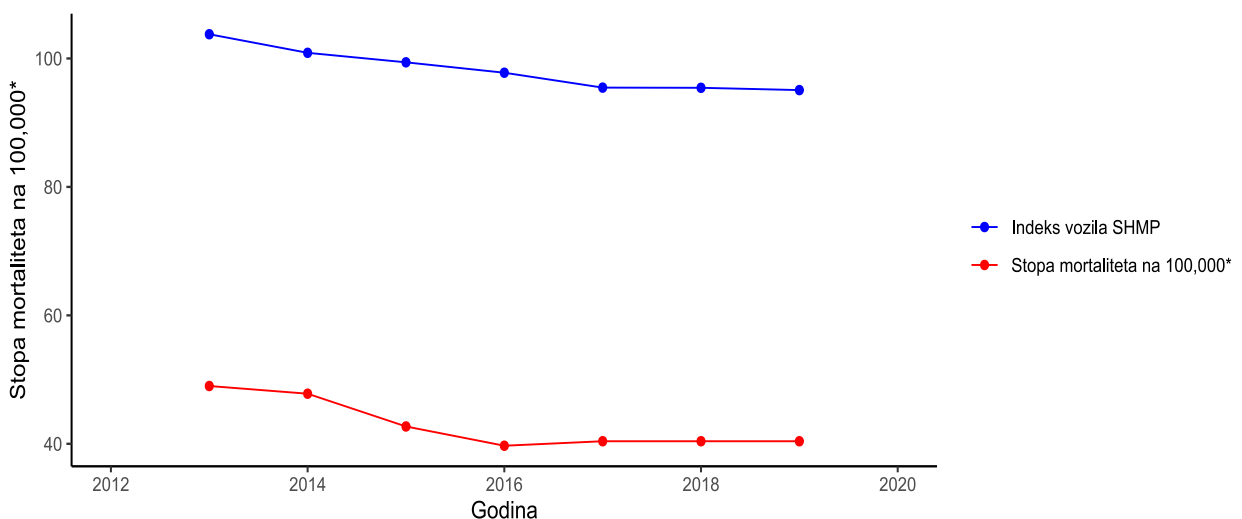
	Indeks	Indeks	Indeks	Indeks	Indeks	Indeks	Indeks	Prosek indeksa	ASR-E 2013-2019
Okrug	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
Beogradski	161,4	162,5	152	162,8	166,8	178,2	168,7	164,6	47,5
Zapadno Bački	97,4	100,5	101,8	96	100	94,4	95,5	97,9	39,2
Južno Banatski	75,3	79,4	83,7	86,1	80	75,9	73,8	79,2	32,9
Južno Bački	83,7	88,1	89,3	87,9	89,6	91	94,7	89,2	35,5
Severno Banatski	34,4	35	32,7	32,5	32,1	32,7	34,9	33,5	52,9
Severno Bački	174,7	181,4	161,1	141	147,7	156,2	158,9	160,1	29,6
Srednje Banatski	99,8	82,6	86,7	85	86,3	84,4	85,5	87,2	45,7
Sremski	80,7	81	78,8	75,1	75,3	79,2	77,2	78,2	38,3
Zlatiborski	86,6	87,9	81,1	93,3	93,8	94,3	97,4	90,6	62,9
Kolubarski	114,2	100,6	98,5	93	107,5	112	109,5	105,0	62,7
Mačvanski	126,6	120,6	117,4	110,5	110,4	108,7	107,9	114,6	51,0
Moravički	96,9	97,3	102,2	94,8	96,3	105,1	98,2	98,7	21,8
Pomoravski	89,4	77,4	81,3	82,1	85,6	80,4	85,2	83,1	21,6
Rasinski	90,6	89,3	78,7	82,6	73,8	71,6	70,1	79,5	35,3
Raški	79,3	85,9	87,6	83,2	103,3	106,9	101,1	92,5	79,1
Šumadijski	77,6	79,2	83,6	84,7	87,2	83,8	92,7	84,1	36,4
Borski	171,3	149,2	144,8	145,4	96,1	96,1	92,6	127,9	68,1
Braničevski	114	108,6	102	102,7	100,1	107,4	95,4	104,3	41,3
Zaječarski	76,3	78,5	81,9	85,7	89	88,9	89,6	84,3	45,2
Jablanički	102,9	103,1	108,3	116,7	110,8	94,2	100,6	105,2	51,4
Nišavski	72	72	89	83	85,9	85,6	86	81,9	39,1
Pirotski	40,2	40,4	41,1	40,3	38,9	35,5	35,1	38,8	44,2
Podunavski	122,8	127,3	123,7	112	99,8	97,5	96,1	111,3	32,9
Pčinjski	265	233,7	214,3	204,2	180,8	183,1	187	209,7	50,5
Toplički	61,2	60,5	63,4	63,9	49,4	42,7	43,2	54,9	47,4
Prosek indeksa	103,8	100,9	99,4	97,8	95,5	95,4	95,1		
ASR-E	49,0	47,8	42,7	39,7	40,4	40,4	40,4		

ASR-E: standardizovana stopa AKS mortaliteta, gde je kao standardna korišćena je populacija Evrope



Grafikon 10. Zavisnost prosečne vrednosti indeksa vozila SHMP u periodu 2013-2019 za svaki okrug; Indeks vozila SHMP i prosečne vrednosti standardizovane stope mortaliteta ASR-E u periodu 2013-2019, za svaki okrug

Grafički se ispituje i da li se trend pokrivenosti vozilima SHMP u periodu 2013-2019 poklapa sa trendom AKS mortaliteta (ASR-E) na nivou Srbije u tom periodu. Odgovarajuće prosečne vrednosti predstavljene su na Grafikonu 11.



Grafikon 11. Vrednosti prosečne vrednosti indeksa vozila SHMP u datoj godini na teritoriji Srbije, i prosečne vrednosti standardizovane stope mortaliteta ASR-E u datoj godini na teritoriji Srbije, u periodu 2013-2019

U ovom slučaju uočava se da trend AKS mortaliteta prati trend indeksa vozila SHMP. Može se reći da kada se posmatra teritorija cele Srbije, postoji paralelan pad i stope AKS mortaliteta i indeksa vozila SHMP.

4.4.2 Aktivaciono i reakciono vreme SHMP

Podaci o aktivacionom i reakcionom vremenu SHMP raspoloživi su za period 2013-2019.

Tabela 15. Aktivaciono (Av) i reakciono vreme (Rv) SHMP prema okruzima za period 2013-2019

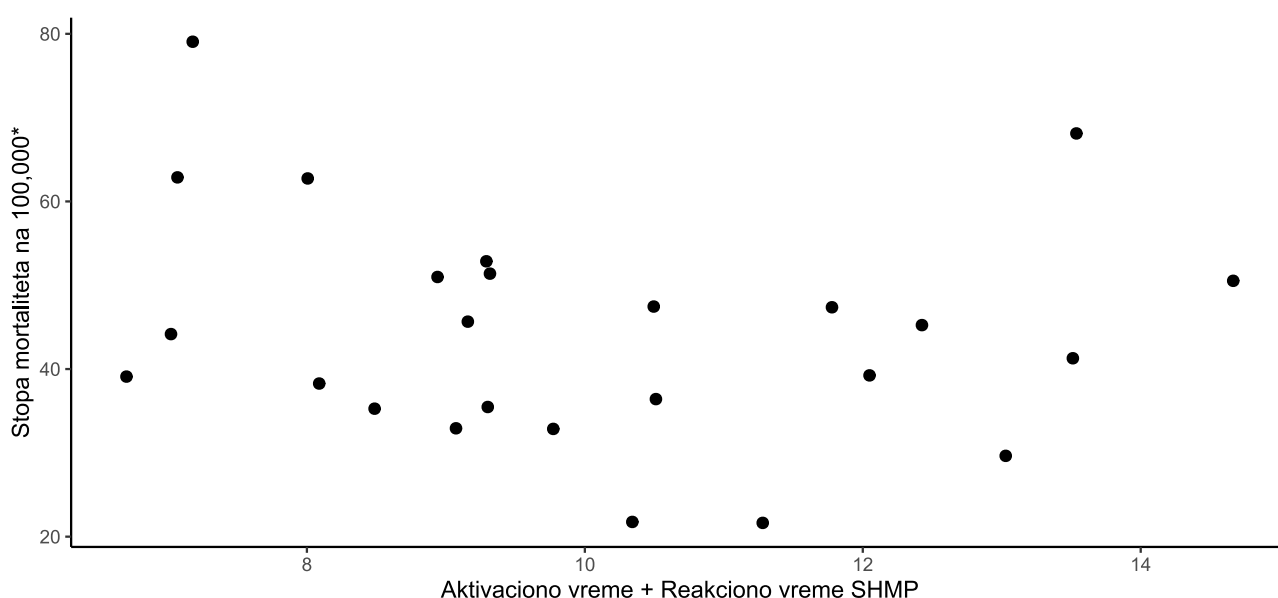
	Av+Rv	Av+Rv	Av+Rv	Av+Rv	Av+Rv	Av+Rv	Av+Rv	Prosek Av+Rv	ASR-E
Okrug	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019		
Beogradski	9,41	10,95	10,63	9,79	11,66	9,54	11,49	9,63	47,5
Zapadno Bački	9,98	13,18	10,65	10,95	12,86	13,47	13,25	12,05	39,2
Južno Banatski	9,32	10,64	9,83	10,62	10,43	8,55	9,02	8,99	32,9
Južno Bački	9,00	8,98	9,15	8,95	9,28	9,70	10,05	6,70	35,5
Severno Banatski	9,47	7,18	9,53	10,35	10,16	9,34	9,01	18,06	52,9
Severno Bački	12,32	12,62	13,89	13,45	13,41	12,44	13,07	13,03	29,6
Srednje Banatski	10,08	nd	7,59	7,33	10,32	10,47	nd	5,67	45,7
Sremski	8,16	8,15	8,21	8,13	8,12	8,06	7,79	8,03	38,3
Zlatiborski	6,58	7,00	7,00	6,83	7,33	7,33	7,41	6,20	62,9
Kolubarski	7,62	7,22	7,25	7,31	7,87	9,18	9,59	8,01	62,7
Mačvanski	9,70	8,14	8,68	8,94	9,23	8,98	8,91	8,94	51,0
Moravički	8,22	10,28	Nd	9,34	10,5	11,24	12,47	11,87	21,8
Pomoravski	10,77	10,71	10,12	12,35	12,23	11,84	10,94	10,39	21,6
Rasinski	8,58	9,08	8,88	8,67	8,80	8,76	6,64	8,15	35,3
Raški	6,1	6,14	Nd	6,64	8,69	7,85	7,65	nd	79,1
Šumadijski	9,79	10	11,45	10,65	11,09	10,59	10,01	10,68	36,4
Borski	12,78	12,24	12,92	13,57	13,62	15,79	13,84	11,60	68,1
Braničevski	13,64	15,96	Nd	12,98	12,99	12,81	12,69	13,90	41,3
Zaječarski	15,71	13,32	10,53	12,25	10,59	12,07	12,51	11,50	45,2
Jablanički	8,98	8,88	9,52	9,01	8,61	8,17	12,05	11,05	51,4
Nišavski	9,26	6,12	6,03	Nd	6,08	6,41	6,31	nd	39,1
Pirotski	7,13	nd	7,04	6,3	6,57	Nd	8,07	6,48	44,2
Podunavski	8,49	8,80	8,74	8,94	9,64	9,27	9,63	9,08	32,9
Pčinjski	13,12	14,56	14,06	15,42	15,86	15,45	14,19	12,45	50,5
Toplički	9,96	12,72	12,04	11,53	Nd	11,99	12,43	11,74	47,4
Prosek Av+Rv Srbija	9,77	9,31	8,55	9,61	9,84	9,97	9,96	9,81	
ASR-E Srbija	49	47,8	42,7	39,7	40,4	40,4	40,4		

nd – podatak nije dostupan

U ovom istraživanju posmatra se i u Tabeli 15. predstavlja zbirno vreme: zbir Aktivacionog vremena i Reakcionog vremena SHMP, u svakom okrugu, i na nivou cele Srbije, uz

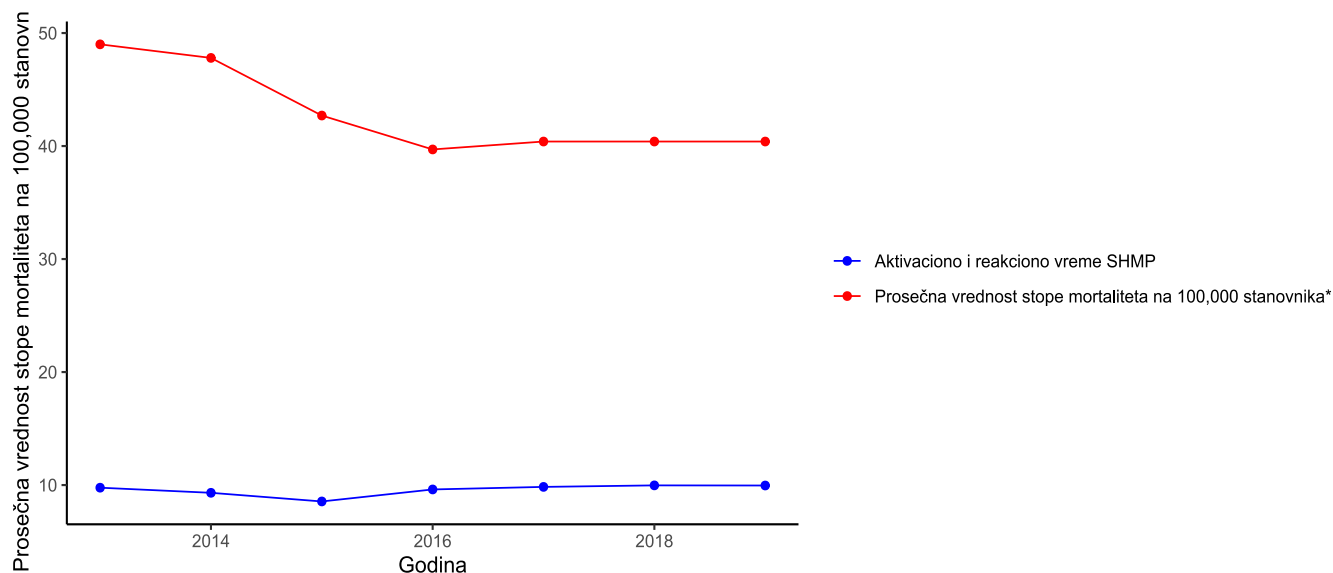
odgovarajuće prosečne standardizovane stope AKS mortaliteta ASR-E. U periodu pre posmatranog, publikacije Instituta za javno zdravlje Srbije navode da su se od 2007. do 2009. godine uočila pozitivna kretanja i u zavodima za hitnu medicinsku pomoć i u službama hitne pomoći pri domovima zdravlja. Reakciono vreme je u zavodima za hitnu medicinsku pomoć u periodu 2007–2009 godina smanjeno za 0,7 minuta, a u službama za hitnu medicinsku pomoć pri domovima zdravlja za 0,4 minuta. Kod Aktivacionog vremena zabeleženo je smanjenje od 2,0 minuta u zavodima za hitnu medicinsku pomoć, a 1,3 minuta u službama za hitnu medicinsku pomoć pri domovima zdravlja, navodi se u pomenutim publikacijama.

Prosečna vrednost odziva SHMP (aktivaciono+reakciono vreme) u periodu 2013-2019, u okruzima Republike Srbije i odgovarajuća prosečna standardizovana stopa AKS mortaliteta u tom periodu grafički su prikazani na Grafikonu 12. da se utvrdi moguća korelacija. Jasno je da ona ne postoji.



Grafikon 12. Prosečna vrednost standardizovane stope AKS mortaliteta ASR-E i prosečno vreme odziva SHMP, Aktivaciono+Reakciono vreme, u okruzima Republike Srbije, u periodu 2013-2019

Na Grafikonu 13. prati se trend prosečne vrednosti odziva SHMP (Aktivaciono+reakciono vreme) na teritoriji Republike Srbije u periodu 2013-2019, i trend standardizovane stope mortaliteta ASR-E na teritoriji Republike Srbije u periodu 2013-2019. Uočava se da postoji korelacija ova dva trenda.



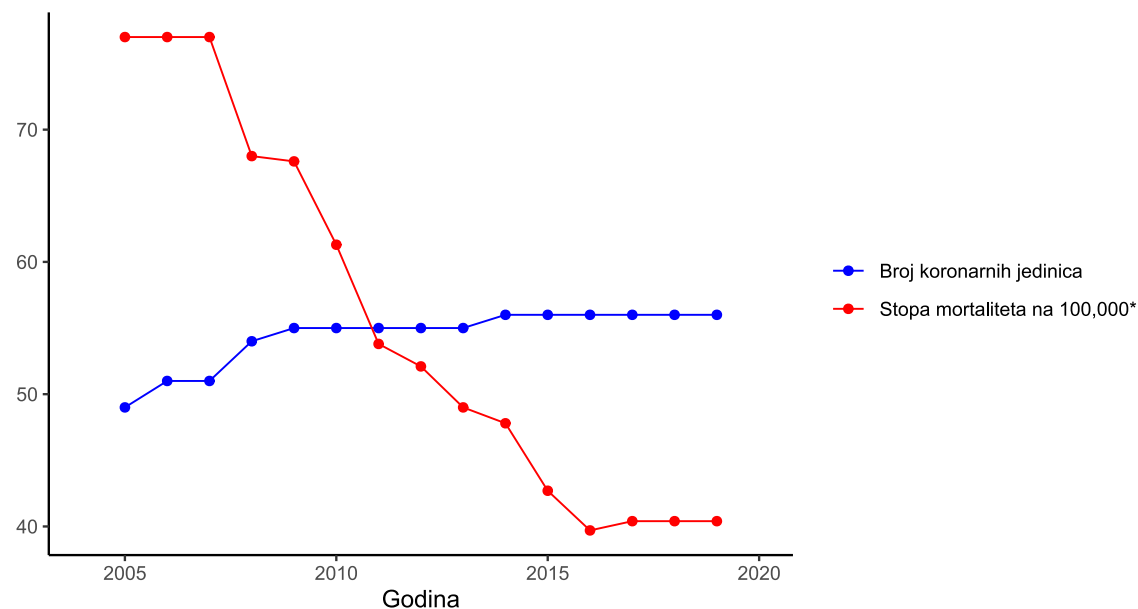
Grafikon 13. Prosečna ukupna vrednost aktivacionog i reakcionog vremena i vrednost ASR-E na teritoriji Republike Srbije u periodu 2013-2019

4.4.3 Koronarne jedinice u periodu 2005-2019

U Srbiji se od 2005. kada je broj koronarnih jedinica bio 49, broj povećao na 56 u 2019. godini. Koronarne jedinice se otvaraju, ali neke i zatvaraju, već prema potrebama.

Treba pomenuti da koronarna jedinica u pogledu kadra zahteva sledeće osoblje: šef koronarne jedinice i poluintenzivne nege, 1 lekar na 3 bolesnika u intenzivnoj i 1 na 5 bolesnika u poluintenzivnoj nezi; od srednjeg kadra - 1 glavna sestra koronarne jedinice, 1 sestra na 2-3 bolesnika u smeni, 1 sestra na 4-5 bolesnika u poluintenzivnoj nezi u smeni, gde je 25% kadra sa višom medicinskom školom (241).

Na Grafikonu 12. prikazan je broj koronarnih jedinica i AKS mortalitet (ASR-E) u periodu 2005-2019. Broj koronarnih jedinica je konstantno rastao sve do 2014. godine.

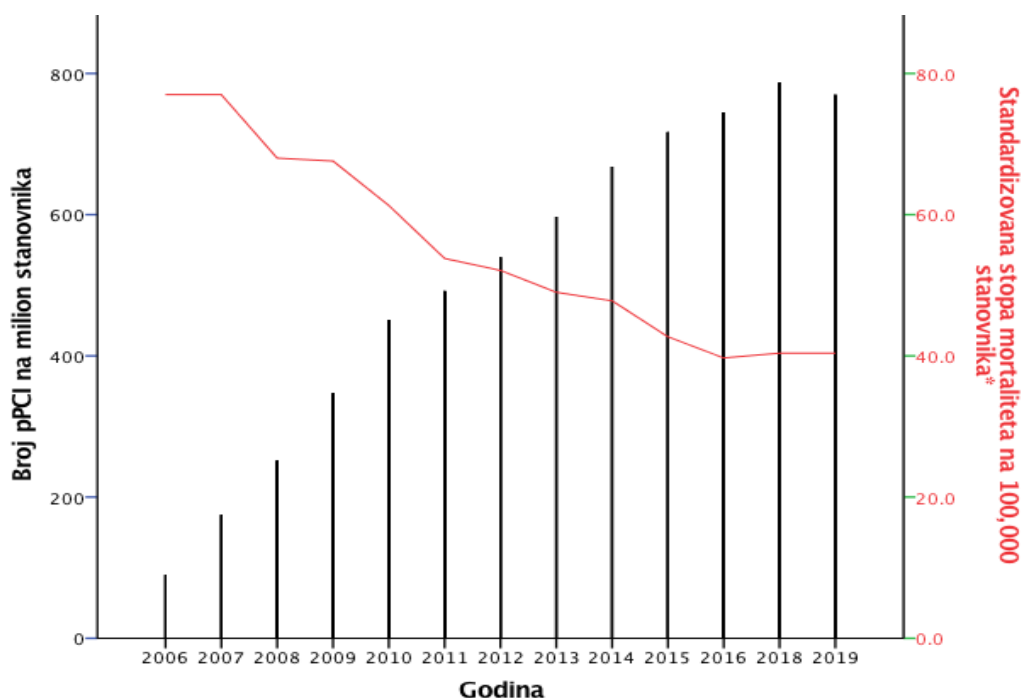


Grafikon 14. Broj koronarnih jedinica i stopa mortaliteta (ASR-E) u periodu 2005-2019

4.4.4 Broj obavljenih pPCI procedura i drugi indikatori kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata

Jedna od hipoteza ovog istraživanja je da se sa povećanjem broja izvedenih primarnih perkutanih koronarnih intervencija (pPCI), i stopa AKS mortaliteta smanjila, i da postoji korelacija između ovih promenljivih. Umesto broja pPCI procedura, korišćen je broj obavljenih pPCI procedura na milion stanovnika u godinama perioda 2005-2019.

Broj pPCI na milion stanovnika u periodu 2005-2019 je, uz odgovarajuću stopu AKS mortaliteta ASR-E, za oba pola (ukupno), predstavljen na Grafikonu 13., i pokazuje linearnu zavisnost broja izvedenih pPCI procedura i AKS mortaliteta.



Grafikon 15. Broj pPCI procedura u periodu 2005-2019 i standardizovana stopa AKS mortaliteta (ASR-E), za oba pola

Izračunat je koeficijent korelacije između broja pPCI procedura na milion stanovnika i standardizovane stope mortaliteta na 100,000 stanovnika (ASR-E) (Tabela 16.):

Tabela 16. Pirsonov koeficijent korelacija broja pPCI procedura na milion stanovnika i standardizovane stope AKS mortaliteta, ASR-E (SPSS)

Correlations			
		pPCI/m	ASR-E
pPCI/m	Pearson Correlation	1	-.989**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	13	13
ASR-E	Pearson Correlation	-.989**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	13	13

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije je 0.989, i značajan je na 0,01 nivou (u pitanju je dvosmerni test korelacije).

Osim broja pPCI na milion stanovnika, u Tabeli 17. i Tabeli 18. prikazani su drugi specifični indikatori kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata, u nekoliko vremenskih instanci u periodu posmatranja, 2005-2019: broj bolnica sa angio-salom, broj angio-sala, broj pPCI centara sa radnim vremenom 24h/7d – na milion stanovnika, zatim broj intereventnih radiologa/kardiologa, % angio-sala koje rade >400 procedura u godini, procenat pacijenata kojima je pPCI rađen radijalnim pristupom, podatak o korišćenju DES stentova (ovde u odnosu na metalne stentove, u literaturi kao procenat upotrebljenih DES od ukupnog broja ugrađenih stentova).

Tabela 17. Specifična metrika kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata

Specifična metrika kvaliteta	Godina				
	2008	2009	2011	2014	2019
Broj bolnica sa angio salom/milion stanovnika	1,09	1,09	1,10	1,68	2,45
Broj angio sala/million stanovnika	1,50	1,64	2,33	2,73	4,03
Broj pPCI/milion stanovnika	252	347	492	668	770
Broj pPCI centara sa radnim vremenom 24h/7d na milion stanovnika	0,41	0,41	0,69	1,12	1,58

Uočava se poboljšanje u svim izračunatim parametrima, sa izuzetkom broja centara koji rade >400 procedura godišnje, koji je i rastao i opadao. Najveći napredak vidi se u broju pPCI procedura, i u broju centara koji rade 24h/7d, jer ih je do 2009. bilo samo tri.

Tabela 18. Ostala specifična metrika kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata

Ostala specifična metrika kvaliteta	Godina					
	2010	2013	2014	2016	2018	2019
Broj interventnih radiologa/kardiologa	81	73	85	92	nd	96
DES/BMS	0,45	nd	0,64	1,00	4,38	21,92
% angio-sala koje rade >400 procedura/godini	82,4	86,7	86,8	84,2	59,3	70,7
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
% pacijenata kojima je PCI rađen radijalnim pristupom	28	26	29	34	38	42

nd – podatak nije dostupan

4.5 Ispitivanje nejednakosti u trendu AKS mortaliteta prema polu

U Srbiji su klinčke studije pokazale da je prosečan uzrast AKS pacijenata muškog pola 62±11,7, a ženskog 66,9±11,3 (kada se uzmu prosečne vrednosti iz četiri studije objavljene u periodu 2005-2019), pa je razlika u uzrastu AKS pacijenata prema polu u Srbiji oko 5 godina.

U cilju ispitivanja da li postoje nejednakosti u AKS mortalitetu prema polu, u Tabeli 19. prikazan je broj registrovanih AKS slučajeva i broj umrlih, u periodu 2005-2019, za muškarce i za žene. Vidi se da je odnos broja umrlih prema broju incidentnih slučajeva u muškoj populaciji $24,5 \pm 6,8$, a u ženskoj $26,0 \pm 7,5$. Kada se posmatra razlika proseka u periodu 2005-2019, odnos broja umrlih i incidentnih slučajeva u ženskoj populaciji veći je za 1,5%. Ova se razlika u posmatranom periodu smanjila, u korist žena.

Tabela 19. Ispitivanje nejednakosti prema polu

Godina	Incidencija		Mortalitet		Muškarci	Žene	Razlika Žene – Muškarci
	Muškarci	Žene	Muškarci	Žene			
	Broj incidentnih slučajeva	Broj Incidentnih slučajeva	Broj umrlih	Broj umrlih	Broj umrlih/Broj incidentnih [%]	Broj umrlih/Broj incidentnih [%]	
2005	13206	8216	4757	3190	36,0	38,8	2,8
2006	13206	8216	4757	3190	36,0	38,8	2,8
2007	13350	8471	4757	3190	35,6	37,7	2,0
2008	13546	8512	4305	2853	31,8	33,5	1,7
2009	14017	9019	4305	2853	30,7	31,6	0,9
2010	11063	6794	3907	2663	35,3	39,2	3,9
2011	13856	8553	3517	2270	25,4	26,5	1,2
2012	12796	8185	3430	2387	26,8	29,2	2,4
2013	11271	6981	3329	2167	29,5	31,0	1,5
2014	12544	8230	3189	2194	25,4	26,7	1,2
2015	14158	9724	2890	1962	20,4	20,2	-0,2
2016	11476	7911	2720	1814	23,7	22,9	-0,8
2017	12077	7587	2757	1867	22,8	24,6	1,8
2018	13206	8216	2768	1884	21,0	22,9	2,0
2019	14447	8769	2814	1886	19,5	21,5	2,0
Ukupno	220920	139880	54202	36370	24,5	26,0	1,5

Joinpoint analiza trenda AKS mortaliteta u Srbiji prema polu, ilustrovana podacima u Tabeli 10., pokazala je trend smanjenja AKS mortaliteta u periodu 2005-2019 kod oba pola, više kod ženskog (Tabela 20.)

Tabela 20. Godišnja procentualna promena (GPP) u periodu 2005-2019, Srbija

Teritorija	Muškarci		Žene	
	Period	GPP (95% IP)	Period	GPP (95% IP)
Srbija	2005-2007	-0,9 (-7,6 do 6,3)		
	2007-2016	-6,8* (-7,8 do -5,8)		
	2016-2019	0,6 (-5,8 do 7,4)		
	Ceo period	-4,4* (-5,9 do -2,9)	Ceo period	-5,8* (-6,5 do -5,1)

Kada se iz Tabele 11. koja predstavlja *joinpoint* analizu AKS mortaliteta izdvoje periodi u kojima postoji razlika između polova veća od 20%, vidi se da je to za slučaj za tri uzrasne grupe, u korist žena. U ovim uzrasnim grupama se kod ženskog pola mortalitet smanjio značajno više nego kod muškog pola (Izdvojeno u Tabelu 21.).

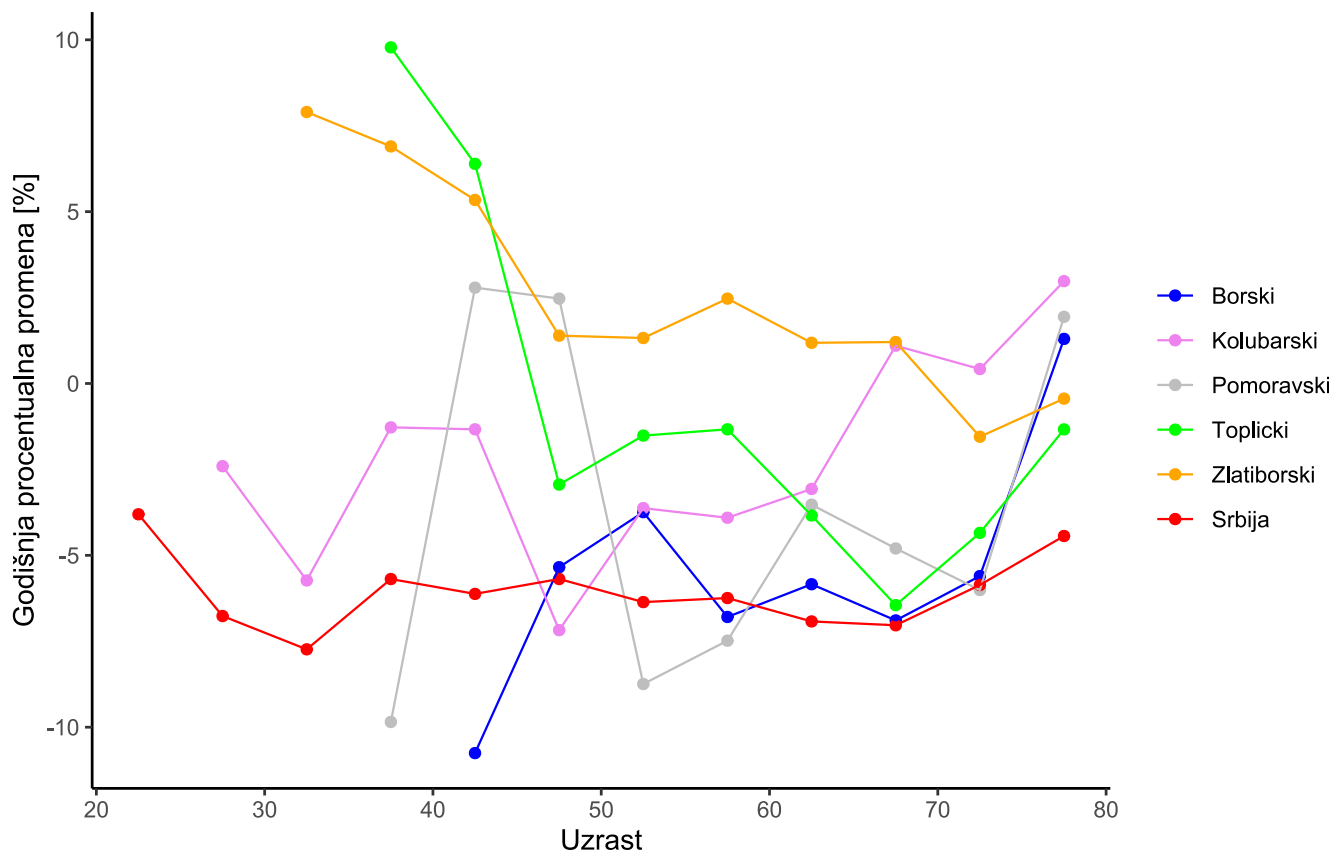
Tabela 21. Iz *joinpoint* analize trenda stopa mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma (na 100.000 stanovnika) prema uzrastu, muškarci i žene, 2005-2019

Uzrast	Muškarci		Žene	
	Period	GPP (95% IP)	Period	GPP (95% IP)
35-39	Ceo period	-3,6* (-5,9 to -1,4)	Ceo period	-7,5* (-10,1 do -4,9)
65-69	Ceo period	-5* (-7,5 to -2,4)	Ceo period	-8,5* (-9,8 do -7,2)
70-74	Ceo period	-5,4* (-8,3 to -2,3)	Ceo period	-7,6* (-8,8 do -6,4)

4.6 Ispitivanje nejednakosti u trendu AKS mortaliteta prema okruzima

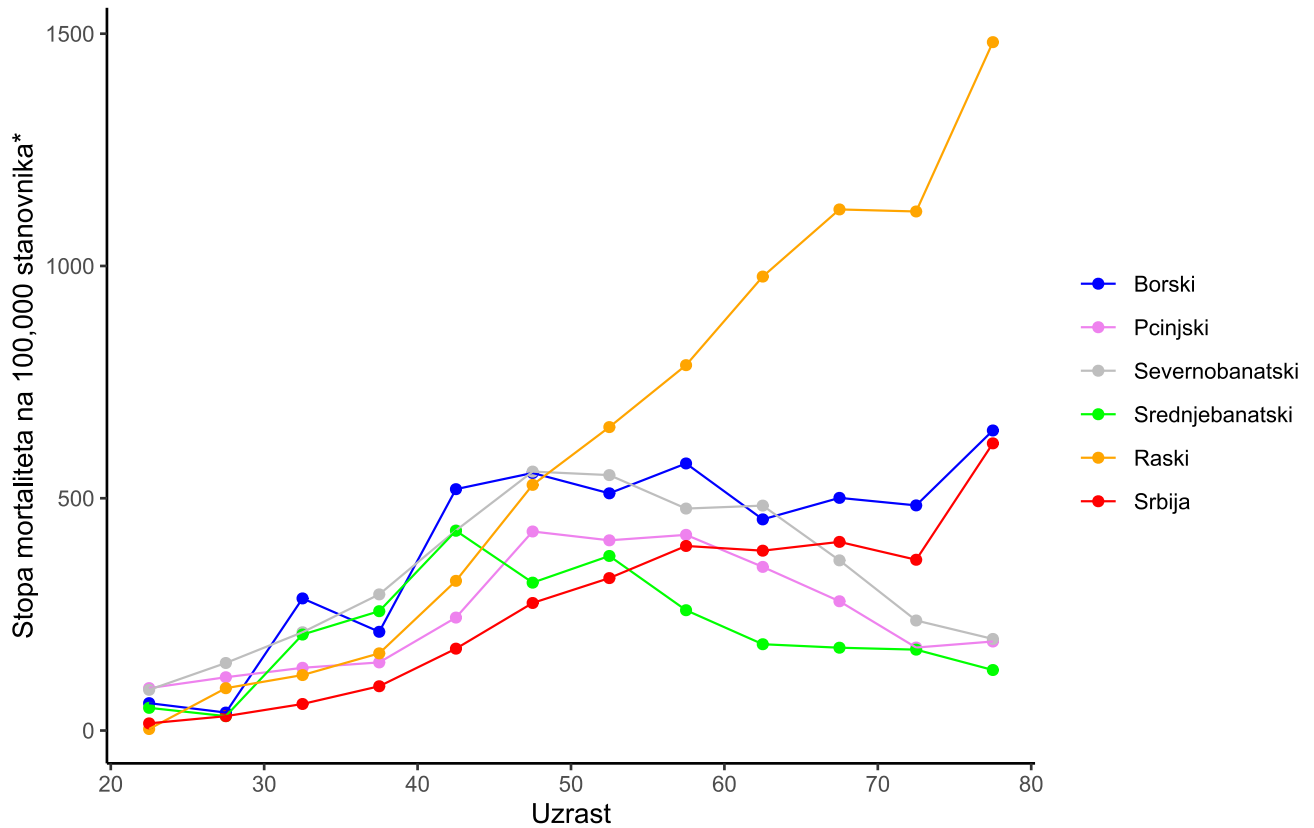
Na Grafikonu 16. prikazan je Lokalni *drift* sa *net driftom* za 5 okruga sa najlošijim rezultatom u pogledu godišnje procentualne promene u periodu 2005-2019: Zlatiborski, Kolubarski, Pomoravski, Borski, Toplički okrug, i za teritoriju Srbije, zbog poredjenja.

Povećanje mortaliteta beleži se u Zlatiborskom okrugu u gotovo svim uzrasnim grupama. Prati ga Toplički okrug gde povećanje postoji u mladim uzrastima (35-39, 40-44), a u drugim uzrasnim grupama zabeleženo je manje smanjenje GPP nego na nivou Srbije. U Kolubarskom okrugu beleži se porast u najstarijoj populaciji, kod starijih od 65 godina, dok je u ostalim uzrasnim grupama AKS mortalitet smanjen. U Pomoravskom okrugu nađen je porast mortaliteta u grupama 40-44 i 45-49, i kod starijih od 75 godina. U Borskom okrugu postoji povećanje u najstarijoj populaciji, 75+, dok je u drugim uzrastima zabeležen pad AKS mortaliteta, sličan GPP na nivou Srbije. Za grafičko poredjenje, crvenom linijom predstavljen je Lokalni *drift* sa *net driftom* na nivou cele Srbije. Vidi se da postoji velika razlika u odnosu na Zlatiborski, Toplički i Kolubarski okrug.

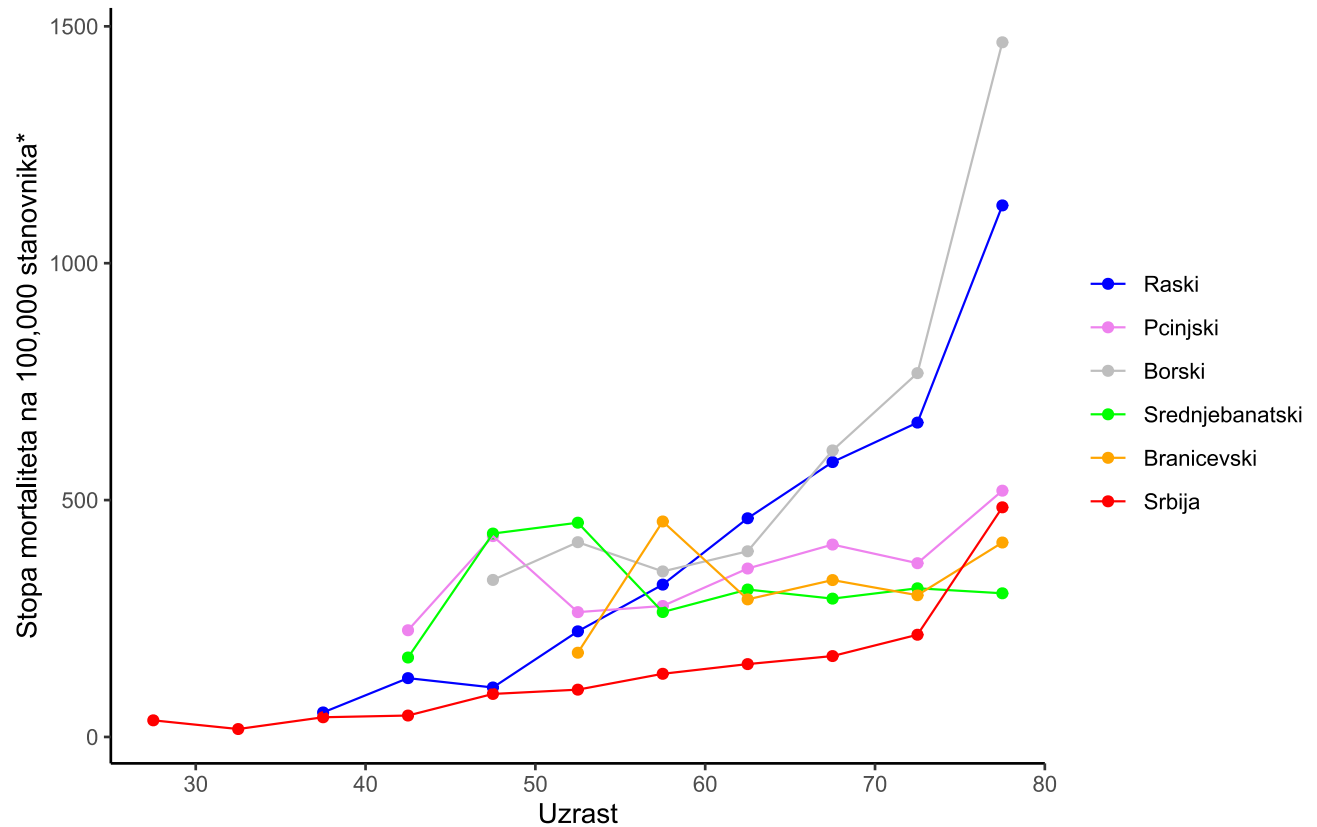


Grafikon 16. Lokalni *drift* sa *net driftom* za 5 okruga sa najlošijom promenom AKS mortaliteta u periodu 2005-2019

Kriva efekta uzrasta za mušku populaciju u Srbiji i pet izabranih okruga sa najvećim AKS mortalitetom prikazana je na Grafikonu 18. Ova kriva na nivou Srbije ima tipičan oblik eksponencijalne funkcije - što su pacijenti stariji to je veća verovatnoća za smrtni ishod po eksponencijalnom zakonu. Odstupanje od oblika eksponencijalne funkcije postoji u Pčinjskom, Braničevskom i Srednjobanatskom okrugu gde postoje mlađe uzrasne grupe sa većim mortalitetom od starijih. Najveću razliku u odnosu na proseku u Srbiji ima Raški okrug, sa dramatično većim rastućim gradijentom mortaliteta počev od starijih od 50 godina. I Borski okrug ima veće stope od proseka u Srbiji kod starijih od 75 godina, a Severnobanatski u uzrasnim grupama od 40. do 60. godine.



Grafikon 17. Efekat uzrasta, *age effect*, za pet okruga sa najvišom stopom AKS mortaliteta i Srbiju; muški pol

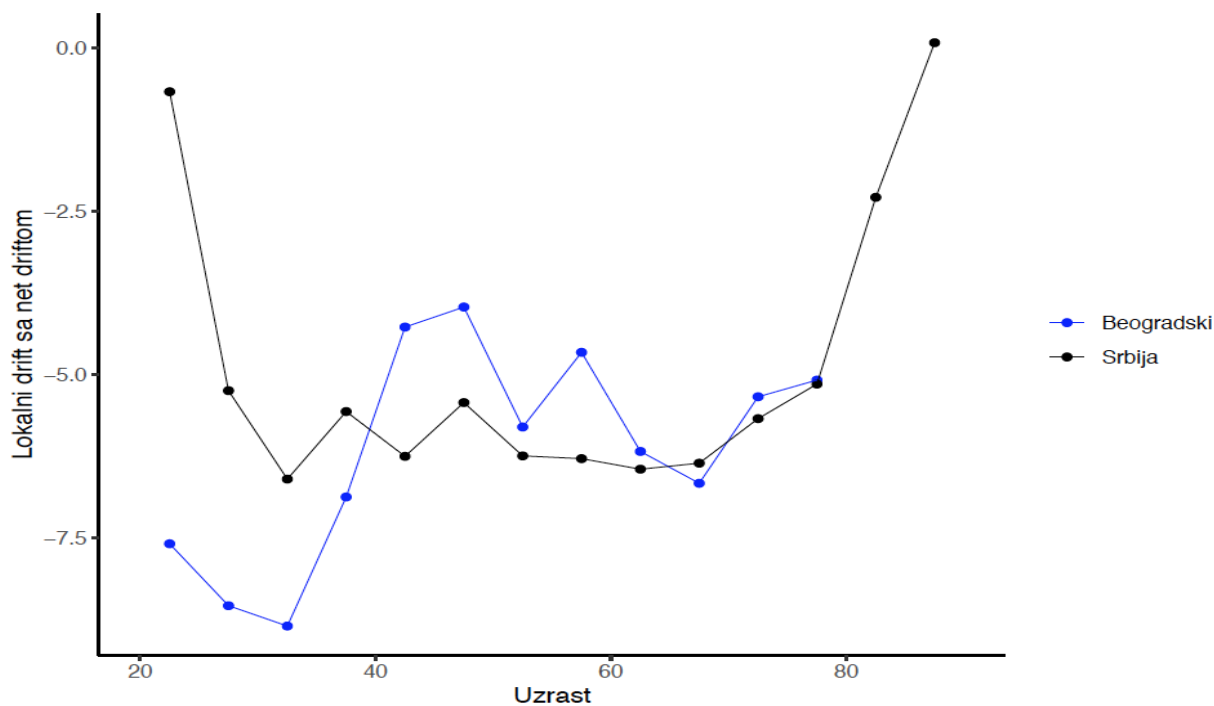


Grafikon 18. Efekat uzrasta, *age effect*, za pet okruga sa najvišom stopom AKS mortaliteta i Srbiju; ženski pol

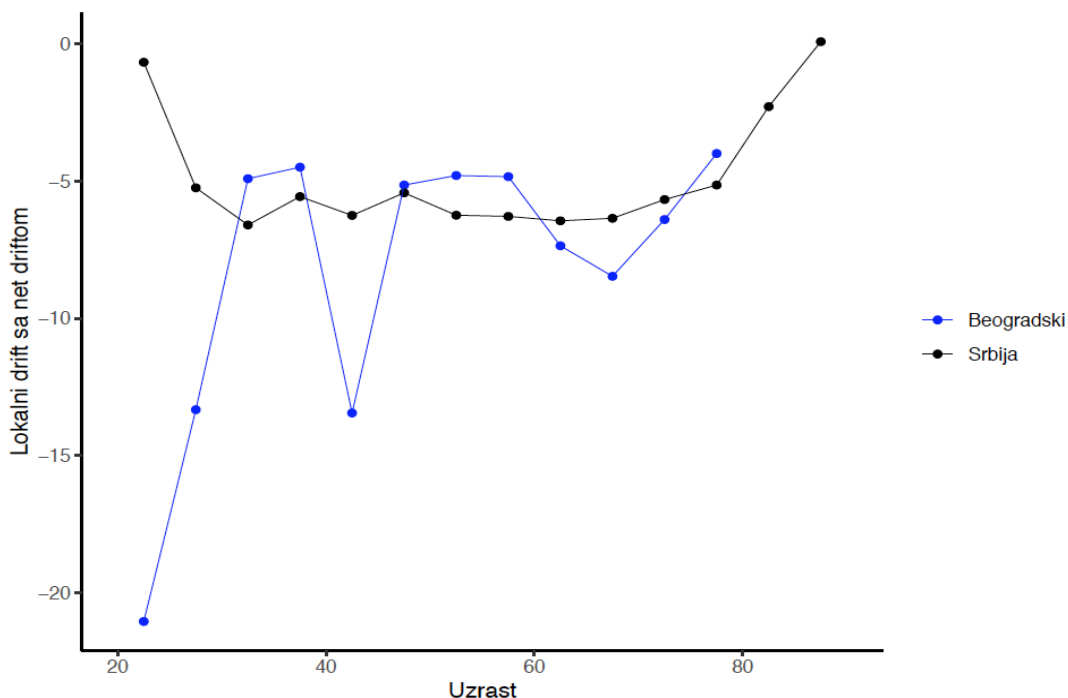
Kada se posmatra efekat uzrasta u ženskoj populaciji u pet okruga sa najvećom stopom AKS mortaliteta i za celu teritoriju Srbije, predstavljeno na Grafikonu 18., vidi se da ova kriva ima približno oblik eksponencijalne funkcije u svim pomenutim osim u Srednjobanatskom okrugu, gde se uočava veća stopa AKS mortaliteta u uzrasnim grupama u opsegu 45-54 godine nego za stariju populaciju. Slično je i u Pčinjskom okrugu za uzrasne grupe u opsegu 45-55 godina, i Braničevskom okrugu za uzrasne grupe u opsegu 55-65 godina. U svih pet okruga sa najlošijim rezultatima stope mortaliteta su za skoro sve uzrasne grupe veće nego na nivou cele Srbije, naročito u Borskom i Raškom okrugu. Grafikon 18. jasno pokazuje i da je nagib krive u ženskoj populaciji neuporedivo strmiji u Raškoj i Boru nego što je slučaj na ukupnoj teritoriji Srbije.

Grafikoni 19. i 20. odnose se na Beogradski okrug. Za muški i ženski pol poredi se lokalni *drift* sa net *driftom* sa rezultatom na teritoriji Srbije.

Kod ženskog pola krive lokalnog *drifta* na teritoriji Srbije i u Beogradskom okrugu se gotovo poklapaju osim za dve najmladje uzrasne grupe i uzrasnu grupu 40-44, gde je rezultat nešto bolji u Beogradskom okrugu. Kod muške populacije, AKS mortalitet se više smanjivao u Beogradskom okrugu nego na teritoriji Srbije za 4 najmladje posmatrane uzrasne grupe, dok je u grupama koje su više pogodjene AKS mortalitetom (od 40. godine do 60.) smanjenje AKS mortaliteta bilo veće na teritoriji Srbije.

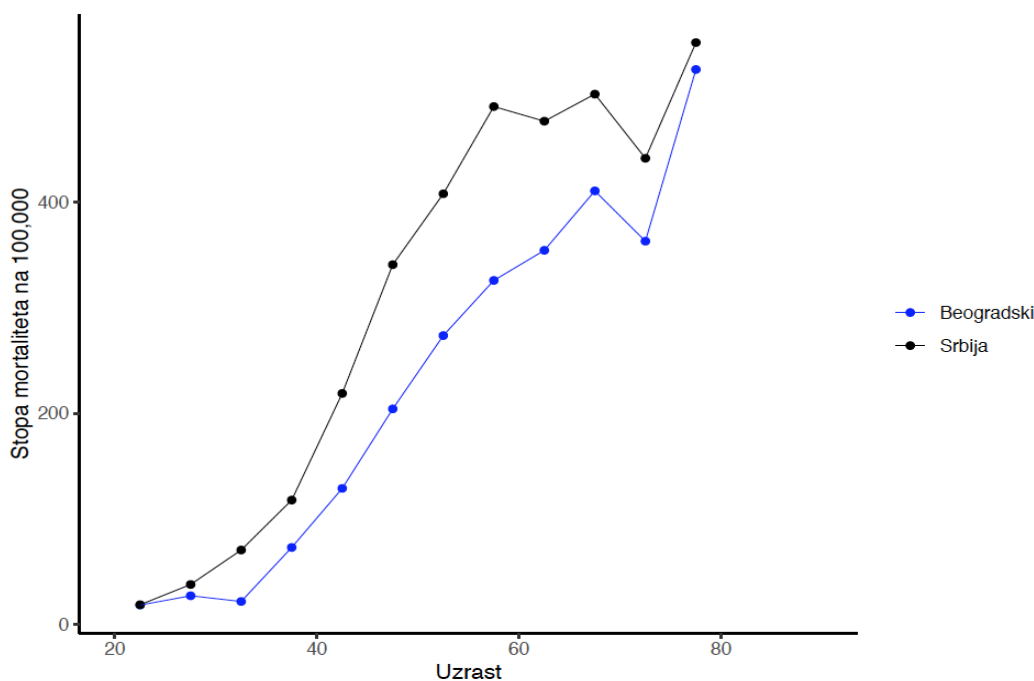


Grafikon 19. Lokalni *drift* sa net *driftom*, za muški pol, Beogradski okrug i Srbija

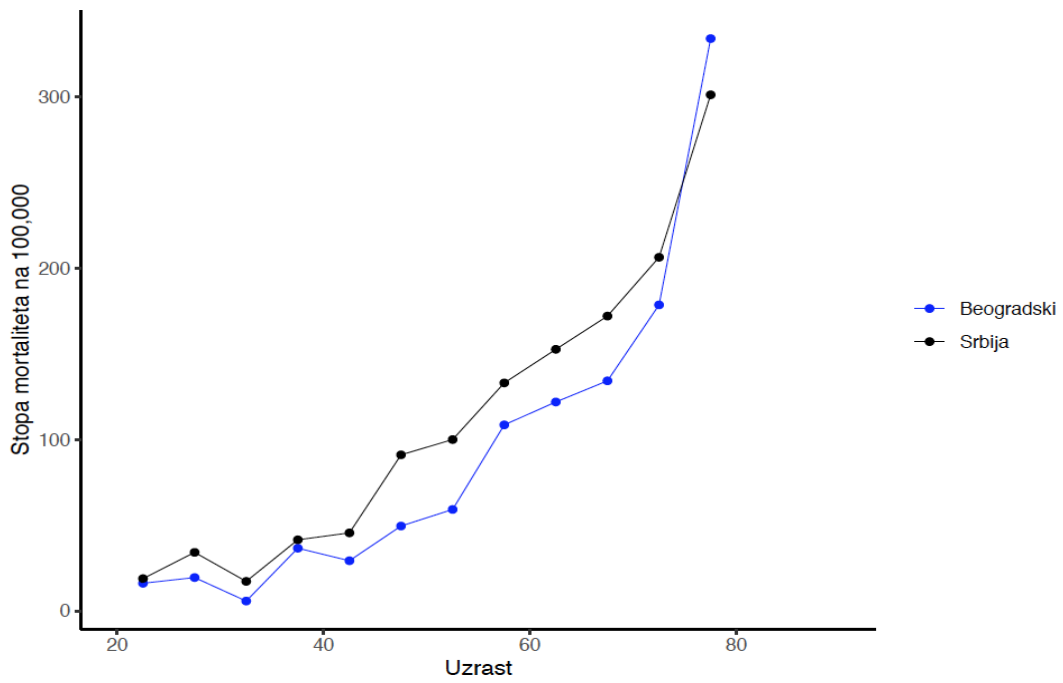


Grafikon 20. Lokalni drift sa net driftom, za ženski pol, Beogradski okrug i Srbija

Grafikoni 21. i 22. porede *Age effect*, efekat uzrasta, za muški i ženski pol, u Beogradskom okrugu sa efektom uzrasta na teritoriji Srbije. I kod muškog i kod ženskog pola, uzrasne krive su gotovo identičnog oblika, uz to da je stopa AKS mortaliteta kod oba pola niža na teritoriji Beogradskog okruga u poredjenju sa rezultatom na nivou Srbije. Može se čak reći da je uzrasna struktura umrlih od AKSa na teritoriji Srbije jednaka uzrasnoj strukturi u Beogradskom okrugu, s tim što je stopa mortaliteta na nivou Beogradskog okruga niža.



Grafikon 21. Efekat uzrasta, *age effect*, za muški pol, Beogradski okrug i Srbija



Grafikon 22. Efekat uzrasta, *age effect*, za ženski pol, Beogradski okrug i Srbija

5. DISKUSIJA

Analiza trenda stopa incidencije i mortaliteta AKS je važna jer pruža uvid u celokupnu situaciju oboljenja što je od značaja za njegovu prevenciju i lečenje (242,243). Opadajući trend mortaliteta sa stabilnom incidencijom ukazuje na efikasnost mera sekundarne prevencije i lečenja, dok opadajući trend stope incidencije ukazuje na efikasnost mera primarne prevencije (60). U poslednjih 30 godina beleži se veliko smanjenje standardizovane stope AKS mortaliteta u gotovo svim zemljama sveta, uz - u mnogim zemljama - povećanje apsolutnog broja umrlih od AKSa, što se objašnjava rastom populacije sveta, starenjem populacije sveta, i pomeranjem incidencije ka starijoj populaciji – zbog efikasnosti primarne prevencije (183,187,202,244). Najveća dostignuća u oblasti lečenja AKSa, koja su dovela do smanjenja mortaliteta, tiču se zbrinjavanja pacijenata u (opremljenim) koronarnim jedinicama, blagovremene fibrinolitičke terapije i blagovremene stručno izvedene primarne perkutane intervencije, organizacije prehospitalne zaštite i organizacije STEMI mreže (54). ESC preporuke, AHA preporuke i NHS indikatori kvaliteta slažu se da je blagovremeni pPCI terapija prvog izbora kod STEMI (DBT<60 min) i NSTEMI srednjeg i visokog rizika (DBT<72 h), a kada blagovremeni pPCI nije moguć i kod NSTEMI koji nisu kandidati za pPCI, pacijentu da fibrinolitička terapija u prvih 30 minuta od stizanja u bolnicu, a ako je dostupna – i prehospitalno (43,46,47).

Ovo istraživanje je analiziralo broj umrlih od AKSa i standardizovane stope AKS mortaliteta u periodu 2005-2019, za muški i za ženski pol. *Joinpoint* analizom su pronađene tačke u kojima se mortalitet statistički značajno menjao. Zatim je *joinpoint* analizom ispitan trend po uzrasnim grupama sa 5godišnjim intervalom, za muški i za ženski pol, da se proceni kod kojih uzrasnih grupa muškog i ženskog pola je došlo do statistički značajnih promena.

U poslednjih 15 godina u Srbiji je zabeležen značajan pad mortaliteta od AKS-a: od 2005. do 2019. godine apsolutni broj umrlih smanjen je za 40,8% kod muškaraca i 40,9% kod žena, što za ovaj period daje prosečnu godišnju procentualnu promenu (GPP) od 4,4% kod muškaraca i 5,8% kod žena (Tabela 10., Grafikon 5.). Istovremeno, standardizovana stopa AKS mortaliteta, ASR-E, smanjena je kod oba pola: 46,7% u muškoj, 49,5% u ženskoj populaciji, iako je populacija starijih osoba u Srbiji porasla, što ukazuje na značajna poboljšanja u lečenju pacijenata (Tabela 10.). Ovu trdnju podržava i podatak da se tokom ovog perioda broj incidentnih AKS slučajeva povećao kod oba pola (bez izdvajanja određenih uzrasnih grupa) više kod muškog, a standardizovana stopa incidencije ASR-E ostala približno ista kod ženskog pola, dok se kod muškog pola povećala (Prilog 1. "Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva i standardizovane stope incidencije na 100,000 stanovnika (ASR-E), ukupno i prema polu, 2006-2019").

U periodu od 2016. do 2019. u muškoj populaciji beleži se povećanje i apsolutnog broja umrlih i povećanje standardizovane stope AKS mortaliteta, od +0,6%/godini. Od 2016. godine raste apsolutni broj umrlih od AKSa i u ženskoj populaciji. *Joinpoint* analiza prema uzrastu otkriva u kojoj uzrasnoj grupi i u kom periodu postoji značajno povećanje stope mortaliteta – to su muškarci u uzrasnoj grupi 75+, u periodu 2017-2019 (Tabela 11.).

Potom je *joinpoint* analiza primenjena i na podatke o AKS mortalitetu u 25 okruga Republike Srbije u periodu 2005-2019, da se odrede mesta gde je mortalitet značajno rastao ili opadao (Tabela 12.). U svim okruzima nađeno je značajno smanjenje mortaliteta kod oba pola, osim u okruzima Zlatibor, Kolubara i Morava, gde je zabeleženo povećanje mortaliteta. Takodje, u okruzima Bor i Toplica nije bilo smanjenja mortaliteta kod oba pola, kada se posmatra ceo period. U Beogradskom okrugu tokom celog perioda smanjenje AKS

mortaliteta je značajno i približno jednako kod oba pola, gde je kod žena posebno veliko smanjenje zabeleženo u periodu 2009-2012. Najveći napredak u smanjenju AKS mortaliteta zabeležen je tokom 2012-2016 u Pomoravskom okrugu kod oba pola, zatim, u Šumadijskom okrugu u muškoj populaciji tokom 2011-2016 i u ženskoj populaciji u periodu 2009-2013, a u Južnobačkom okrugu smanjenje kod muškog pola u periodu 2012-2017 (Tabela 12.). AKS mortalitet u okruzima u Srbiji, prema polu u periodu 2005-2019, objedinjen je u Tabeli 13. kao ukupan broj umrlih, prosečna sirova stopa mortaliteta i prosečna standardizovana stopa mortaliteta ASR-E. Uočeno je da najlošije rezultate imaju Raška, Severni Banat, Srednji Banat, Pčinj i Bor u muškoj populaciji, a u u ženskoj populaciji Raška, Srednji Banat, Pčinj, Bor i Braničevo.

Dalje je ispitana povezanost pomenutih trendova AKS mortaliteta sa prehospitalnom zaštitom - brojem vozila SHMP izraženim kao indeks koji uključuje broj odraslog stanovništva - na teritoriji Srbije i prema okruzima u periodu 2013-2019 (Tabela 14.), i vremenom odziva službe hitne pomoći (ukupno aktivaciono i reakciono vreme), tj. vremenom od poziva zbog suspektnog AKSa do stizanja ekipe SHMP (Table 15.). Nije nađena direktna zavisnost prosečne vrednosti indeksa vozila službe hitne medicinske pomoći i prosečne standardizovane stope mortaliteta ASR-E u periodu 2013-2019 (Grafikon 10.). Ipak, uočeno je da trend AKS mortaliteta prati trend indeksa vozila SHMP, i da, kada se posmatra teritorija cele Srbije, postoji paralelan pad i stope AKS mortaliteta i indeksa vozila SHMP (Grafikon 11.). Nije pronađena ni korelacija prosečne vrednosti Vremena odgovora službe hitne pomoći (Aktivaciono vreme+Reakciono vreme) u periodu 2013-2019 u okruzima Republike Srbije, sa odgovarajućom prosečnom standardizovanim stopom AKS mortaliteta u tom period (Tabela 15., Grafikon 12.). Trend prosečne vrednosti odziva SHMP (Aktivaciono+reakciono vreme), kada se posmatra cela teritorija Republike Srbije u periodu 2013-2019, u korelaciji je sa trendom standardizovane stope mortaliteta ASR-E na teritoriji cele Republike Srbije u pomenutom periodu (Grafikon 13.).

Analizirani su zatim dostupni podaci o hospitalnoj zaštiti – broj koronarnih jedinica na teritoriji Republike Srbije u periodu 2005-2019 (Grafikon 14.), potom indikatori kvaliteta koji se tiču pPCI-a - broj centara sa angio-salom, broj angio-sala, broj centara sa radnim vremenom 24h-7d, broj bolnica koje rade primarni PCI, broj pPCI procedura na milion stanovnika, u periodu 2005-2019 (Tabela 16.), zatim broj interventnih radiologa/kardiologa, broj DES stentova u odnosu na BMS stentove,% angio-sala koje rade >400 procedura u godini,% pacijenata Kojima je PCI rađen radijalnim pristupom (Tabela 17.).

Broj koronarnih jedinica je rastao u posmatranom periodu sve do 2014. godine. Standardizovana stopa AKS mortaliteta je u istom periodu opadala, do 2016. godine, od kada postoji blago povećanje (Grafikon 14.).

Broj pPCI procedura na milion stanovnika u 2019. godini bio je 3 puta veći nego 2008. godine (Tabela 16.), a u isto vreme standardizovana stopa AKS mortaliteta, ASR-E, linearno se smanjivala od 2005. do 2016. (Grafikon 15.). I svi ostali indikatori kvaliteta zdravstvene zaštite AKS pacijenata, koji se odnose na pPCI, u ovom periodu kada je nađeno veliko i statistički značajno smanjenje AKS mortaliteta pokazali su poboljšanje, poput: broj centara koji rade više od 400 PCI godišnje, broj treniranih interventnih kardiologa/radiologa, broj bolnica sa angio-salom na milion stanovnika, broj angio-sala na milion stanovnika, broj ugrađenih stentova obloženih lekom u odnosu na broj ugrađenih metalnih stentova, broj pPCI radijalnim pristupom (Tabela 17.).

Metod koji je uz *joinpoint* analizu primenjen je *age-period-cohort* analiza, koja procenjuje

povezanost uzrasta, perioda, i kohorte sa trendom AKS mortaliteta. Ovaj model identifikuje obrasce stope mortaliteta na osnovu broja umrlih u uzrasnoj grupi (brojilac) i populacije te uzrasne grupe (imenilac), u određenim vremenskim periodima, i opisuje ih sledećim matematičkim funkcijama: longitudinalna kriva uzrasta (*Age effect*), relativni rizik perioda (*Period effect*), relativni rizik kohorte (*Cohort effect*) i godišnja procentualna promena stope AKS mortaliteta za svaku starosnu grupu (*Local drift*) u odnosu na ukupnu godišnju procentualnu promenu tokom celog studijskog perioda (Net drift). Posmatrana su 3 perioda: 2005-2009, 2010-2014 i 2015-2019 i starosne grupe muškog i ženskog pola starije od 20 godina (20-24, 25-39, ... 80-84, 85+).

Age-period-cohort analiza pokazuje da AKS mortalitet u Srbiji značajno raste sa godinama kod oba pola: kod muškaraca, od oko 40. godine pa sve do 55. godine starosti, potom se ne menja sve do 65. godine starosti, i opada do uzrasta od 75 godina, a zatim naglo raste posle 75. godine. Kod žena se stopa mortaliteta povećava nakon 40. godine, pa dalje raste na sličan način od 40. do 70. godine starosti, a u najvišem je porastu posle ranih 70-ih godina (Grafikon 6.).

Efekte perioda pokazuju pad AKS mortaliteta i za muškarce i za žene, više kod žena, gde se mortalitet se više smanjio u prva dva analizirana perioda nego u poslednjem analiziranom (2015–2019) (Grafikon 7.).

Efekte kohorte otkrivaju progresivna poboljšanja kod onih rođenih od 1925. pa nadalje. Poboljšanja imaju sličan trend kod muškog i ženskog pola, sa višim relativnim rizikom kod žena (do 8,4) nego kod muškaraca (do 6,7) (Grafikon 8.).

Net drift pokazuje značajno smanjenje mortaliteta kod oba pola, sa ukupnom godišnjom promenom većom kod žena, -7,7% [IP95%: -9,4%, -6,1%] u poređenju sa -5,6% [IP95%: -6,6%, -4,6%] kod muškaraca. Lokalni driftovi su slični kod muškaraca i žena (Grafikon 9.).

Trend smanjenja mortaliteta od AKS sa stabilnim ili rastućim trendom incidencije pokazatelj je efikasnog lečenja i sekundarne **prevencije** (60,232,244). Da je došlo do smanjenja incidencije, to bi ukazivalo na efikasnu primarnu prevenciju. Takođe, pokazatelj implementiranih mera prevencije je pomeranje krive incidencije ka starijoj populaciji. Brojne studije našle su da je primarna prevencija zaslužna za oko 50% smanjenja mortaliteta kod koronarne bolesti srca, a MONICA studija da je to čak 66% (182,183,187,202,232,245). U Srbiji, istraživanja zdravlja stanovništva u periodu na koji se odnosi ova studija nisu pokazale poboljšanja kod kardiovaskularnih faktora rizika; hipertenzija, dislipidemija, dijabetes melitus, pušenje i prevalencija gojaznosti bili su veći u 2019. u odnosu na 2006. (234,235). Primarna prevencija KVB u Srbiji nije organizovana već se sprovodi u domovima zdravlja, individualno, a zasniva se na različitim oblicima savetovanja pacijenata za promenu životnog stila i identifikaciji visokorizičnih pacijenata pomoću SCORE tablica. Bilo je nekoliko inicijativa od strane kardiološkog društva: Od 2002. godine Srbija aktivno učestvuje u *Heart Failure Awareness Day*, svetskoj kampanji „25 by 25“ čiji je cilj smanjenje smrtnosti od KVB-a za 25% do 2025. godine i kampanji „*Pace for heart*“ koja promoviše fizičku aktivnost u prevenciju kardiovaskularnih bolesti (11). Ovo bi moglo objasniti pad sirovih stopa incidencije (crude rates) u poslednjih 15 godina u starosnim grupama 50–54, 60–64 i 65–69 godina. Ovaj rezultat govori da postoji neka vrsta prevencije u Srbiji, verovatno ta individualna. Kampanje za prevenciju faktora rizika za IBS bile su istorijski popularne u zemljama sa visokim dohotkom. Primeri uključuju veće opozivanje cigareta, zdravstvena upozorenja na duvanske proizvode, zabranu pušenja na javnim mestima, organizovano testiranje krvnog pritiska u velikim gradovima i masovne medijske kampanje koje promovišu zdravo ponašanje (191,246,247). Analiza

prevalencije faktora rizika za IBS u globalnom opterećenju bolestima (Slika 5.) našla je da je u periodu 1990. do 2019. došlo do povećanja prevalencije faktora rizika za IBS, gde su vrednosti mnogo veće u Zapadnoj Evropi nego u Južnoj Aziji i globalno. Kada se prevalencija standardizuje na uzrast, uočava se da nije bilo promene u prevalenciji faktora rizika za IBS, tj. da se ova prevalencija nije bitno menjala u Zapadnoj Evropi, kao i da je prevalencija gotovo jednaka u Zapadnoj Evropi, Južnoj Aziji i na globalnom nivou (191).

Podaci o AKS mortalitetu, analizirani *joinpoint analizom*, zabeležili su od 2005. pa do 2019. godine kod oba pola pad apsolutnog broja umrlih – ukupno kod oba pola apsolutni broj umrlih smanjen je za 40,9%. U isto vreme, standardizovana stopa AKS mortaliteta kod oba pola smanjila se za 47,5%. Od 2016. godine kod oba pola postoji malo povećanje i apsolutnog broja umrlih (+3,5%) i standardizovane stope AKS mortaliteta (+1,7%) (Tabela 10.). Pad i apsolutnog broja umrlih i standardizovane stope AKS mortaliteta beleži se i u Francuskoj, Japanu, Španiji, Norveškoj, Italiji, Poljskoj, Nemačkoj, s tim da su stope AKS mortaliteta u Srbiji približnih vrednosti kao u prve tri pomenute zemlje (191). Nešto je drugačija situacija u Brazilu (koji je kao i Srbija u grupi zemalja sa niskim AKS mortalitetom), zatim u Češkoj Republici, Rumuniji i Madjarskoj (koje imaju 5 do 7 puta veću stopu AKS mortaliteta od Srbije), gde standardizovana stopa AKS mortaliteta opada, ali apsolutni brojevi umrlih rastu. Razlog za ovu naizgled kontradiktornost je starenje populacije (Slika 6.). U slučaju gotovo svih pomenutih zemalja, trend se objašnjava napredkom u lečenju i boljom organizacijom prehospitalne zaštite - radom službe hitne pomoći, tj. organizacijom STEMI mreže i radom centara za pPCI. U Norveškoj se smanjenje AKS mortaliteta pripisuje kontroli faktora rizika (248).

Joinpoint analiza AKS mortaliteta u Srbiji pokazuje pad mortaliteta kod oba pola, više kod žena, gde u ženskoj populaciji nije zabeležena *joinpoint* tačka. U muškoj populaciji postoje 3 tačke u vremenu kada se mortalitet menjao: 2005-2007, kada je opadao (statistički nije značajan pad), druga, u periodu 2007-2016, kada je mortalitet statistički značajno opao za skoro 7%, i treća, od 2016. godine kada mortalitet raste. Period 2005-2007 vremenski se poklapa se periodom kada je upotreba reperfuzione terapije kod AIM bolesnika sa STEMI porasla sa 36,4% u 2005. na 50,6% u 2007. Takodje, u ovom periodu broj pPCI procedura porastao je sa 90 (2006.) na 175 (2007) pPCI procedura na milion stanovnika. To je u 2007. godini značilo da 11,3% STEMI pacijenata dobija pPCI, 39,3% trombolitičku terapiju. *Joinpoint* analiza prema polu i prema uzrastu otkriva da je porast mortaliteta od 2016. godine u stvari značajan porast mortaliteta u muškoj populaciji uzrasta 75+ u periodu 2017-2019. Kada se trend analizira prema polu i prema uzrastu, tokom petnaestogodišnjeg perioda kao statistički značajan, beleži se samo ovaj porast mortaliteta. U 2015. godini zabeležena je najviša stopa incidencija AKSa u Srbiji, kod oba pola, što može biti razlog za rast stopa AKS mortaliteta od 2015. godine. Takodje, postojao je i manji porast mortaliteta u muškoj populaciji u periodu 2005-2008 u grupi 45-49 (nije značajan), kada se posmatra cela teritorija Srbije. U periodu 2005-2008 u uzrasnoj grupi 45-49 standardizovana stopa AKS incidencije je konstantno rasla kod muškog pola, pa to može biti razlog ovog povećanja mortaliteta (Prilog 1. "Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva i standardizovane stope incidencije na 100,000 stanovnika (ASR-E), ukupno i prema polu, 2006-2019"). Stratifikacija trenda mortaliteta prema uzrastu je koristan metod da se identifikuju uzrasne grupe u kojima postoji nepovoljan trend, a potom, uz analizu prevalencije faktora rizika prema uzrasnim grupama odrede ciljane javno-zdravstvene intervencije (184,202).

Stope mortaliteta od AKS značajno opadaju već dve decenije svuda u svetu. Razlog su

dramatična poboljšanja u dijagnostici i terapiji pacijenata, kao i organizaciji zdravstvene službe za zbrinjavanje AKS pacijenata (54,133,249,250). U Srbiji uspeh je još veći kada se uzme u obzir da i broj umrlih opada, i pored toga što postoji starenje populacije. Stopa mortaliteta AKS u 2019. u svetu bila je 118/100.000 stanovnika, 144,6 kod muškog pola i 95,1 kod ženskog pola, gde je ovo vrednost standardizovana na populaciju sveta (251). U Srbiji je standardizovana stopa AKS mortaliteta, standardizovana na populaciju Evrope, ASR-E, u 2019. godini bila 77,9/100000 kod muškog pola i 36,5/100.000 kod ženskog pola (252). U Evropi, najniža stopa smrtnosti od IBS na 100.000 stanovnika, sa najnižom i opadajućom stopom standardizovanom po uzrastu prema standardnoj populaciji sveta (ASR-W), zabeležena je u Francuskoj i Španiji (ASR-W oko 20 na 100.000 u 2015.), zatim Norveškoj (oko 30 na 100.000 u 2015.) i Italiji (oko 40 na 100.000 u 2015. u poređenju sa 27,9 na 100.000 u Srbiji te godine.) (191).

Francuska je bila jedna od prvih zemalja koja je koristila farmakokinetičku terapiju. Pored toga, Francuska ima treći najveći broj PCI bolnica u Evropi, gde sve pružaju uslugu 24h/7d. Italija ima drugi najveći broj PCI bolnica, sa povoljnim srednjim brojem stanovnika po PCI centru, u režimu rada 24h/7d usluga. Španija je zemlja sa jednom od najnižih stopa mortaliteta od IHD u svetu, a ova stopa je uprkos značajnom starenju stanovništva opadala, uglavnom zbog smanjenja smrtnih slučajeva među pacijentima koji dolaze u bolnicu na lečenje (248,253). U Norveškoj, pad smrtnosti od KBS pripisuje se padu vanbolničkih smrtnih slučajeva i smanjenoj incidenciji zbog poboljšanja nekih faktora rizika od KVB. Takođe, smanjen je broj slučajeva STEMI, dok su revaskularizacija i procenat pacijenata koji su primali beta-blokatore, acetil-salicilnu kiselinu i statine tokom vremena rasli (248,254). U Nemačkoj, zemlji sa najvećim brojem PCI bolnica u Evropi, zabeleženo je da je pad mortaliteta od AKS rezultat povećanog broja urađenih koronarnih angiografija i pPCI (80,248). Švajcarska, Nemačka i Poljska su imale najveći broj pPCI na 100.000 stanovnika u 2010/2011. U Švajcarskoj je veliki pad stope smrtnosti od AKS-a pripisan većem korišćenju neposredne medicinske terapije, aspirina, P2I12 i statina; primena koronarne angiografije i pPCI se povećala i označena je kao najznačajniji nezavisni prediktor preživljavanja (80,255). U Poljskoj je došlo do značajnog povećanja pPCI, bolničke upotrebe heparina i aspirina niske molekularne težine, klopidogrela, beta-blokatora, ACEI/ARB i statina, što je bilo praćeno značajnim smanjenjem mortaliteta u prvih 30 dana i jednogodišnjeg mortaliteta (256). Impresivan pad smrtnosti od IBS u Austriji pripisan je kampanji podizanja svesti o hipertenziji i regulisanom pristupu svim nivoima zdravstvene zaštite i slobodnom izboru pružaoca usluga koji je sprovela austrijska zdravstvena služba (222,248,257). Veliko smanjenje relativnog rizika za smrtnost od AKS i veliko smanjenje stope mortaliteta od AKS u Kataru zabeleženo je kada je upotreba aspirina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima i beta-blokatora značajno povećana (258).

U nekim razvijenim zemljama sveta, uključujući delove Sjedinjenih Američkih Država (SAD) i Ujedinjenog Kraljevstva (UK), ASR-W stope smrtnosti od IBS rastu, što sugerise da se na ovim lokacijama više ne dešavaju dugoročni padovi IBS mortaliteta zbog poboljšane zdravstvene zaštite i prevencije (81,259,260). Naši rezultati da smanjenja mortaliteta od 2016. godine nije bilo, slažu se sa ovim podacima. Postoji i mišljenje da je razlog za stagnaciju i na nekim mestima povećanje mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, to što je KVB mortalitet dostigao tako nizak nivo (što je rezultat uspešnih javno-zdravstvenih intervencija u proteklih 50 godina), da je dalje opadanje mortaliteta veoma teško postići bez ciljanih i strateških javno-zdravstvenih mera, i značajnim napretkom u medicinskom zbrinjavanju i tretmanu (187).

Kada se posmatra trend stopa mortaliteta **prema uzrastu**, korišćenjem **joinpoint analize**, najveći pad u Srbiji zabeležen je u starosnim grupama ispod 75 godina, verovatno jer su to pacijenti koji ispunjavaju uslove za pPCI: žene starosti 65–69 godina (GPP = 8,5%), potom žene starosti 50–54 i 70–74 godine (GPP = 7,6%). Kod muškaraca, najbolja poboljšanja su primećena u starosnim grupama 50–54 (GPP = 6,7%), 30-34 (GPP = 6,5%) i 55–59 (GPP = 5,7%). U slučaju muškog pola razlozi se verovatno tiču smanjenja incidencije u ove dve uzrasne grupe: naime, 2006. godine incidencija u grupi 50-54 bila je veća nego u 60-64 i 65-69, a u grupi 55-59, čak veća od sve tri pomenute uzrasne grupe, što se kasnijih godina promenilo (Prilog 1. "Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva i standardizovane stope incidencije na 100,000 stanovnika (ASR-E), ukupno i prema polu, 2006-2019") (261).

Tabela 3. pokazuje da statistički značajne *joinpoint* tačke promene trenda mortaliteta u uzrasnim grupama odgovaraju periodu kada je počela široka upotreba trombolitičke terapije i Stent for Life inicijativa: kod muškaraca 2007–2012 u uzrasnoj grupi 60–64 (-10,4% [-13,8,-6,9]), 2009–2015 u grupi 65–69 (-9,6% [-13,4,-5,7]), 2009–2012 kod pacijenata starosti 70–74 (-11,5% [-24,3 do 3,4]); kod žena u periodu 2007–2011 u uzrasnoj grupi 60–64 (-13,5% [-22,1,-4]). U svim pomenutim grupama se incidencija u ovom periodu povećavala, pa je tako kod muškaraca starosti 65-69 godina u 2006. godini bila 1953 novih slučajeva, a 2019. čak 2662 slučaja, što govori da je najverovatniji razlog smanjenja mortaliteta poboljšanje u lečenju. U mnogim drugim zemljama, kada se posmatra stopa incidencije i broj smrtnih slučajeva prema uzrasnim grupama, doprinos ova dva faktora trenda mortaliteta je različit (182,184,202). Tako je npr. u Engleskoj, studija na više od 800,000 AKS slučajeva u periodu 2002-2010 našla da je smanjenje incidencije najviše uticalo na smanjenje mortaliteta kod pacijenata srednjih godina, a smanjenje broja smrtnih slučajeva na smanjenje mortaliteta u najmlađim i najstarijim uzrasnim grupama (232). Studija na skoro 2,000,000 AKS slučajeva u Kanadi, Australiji, Novom Zelandu i UK u periodu 2002-2015 našla je da je u osnovi trenda smanjenja mortaliteta smanjenje mortaliteta kod starijih od 65 godina, a da je najmanja redukcija bila u uzrastu 30-54. Na Novom Zelandu i u Kanadi oko 70% od pada mortaliteta objašnjeno je smanjenjem incidencije, a u Engleskoj, sa oko 60%, smanjenjem broja smrtnih slučajeva. Godišnje procentualne promene bile su veće nego u Srbiji (oko -7%) (202). Trend mortaliteta i trend mortaliteta prema uzrasnim grupama kombinacija je incidencije, na koju utiče prevalencija faktora rizika, broja smrtnih slučajeva, koji zavise od težine bolesti i lečenja (16,284).

Age-period-cohort analiza pruža dodatno razumevanje trenda mortaliteta i uticaja faktora uzrasta, tj. bioloških i fizioloških promena tokom života. Rezultati za muški i za ženski pol pojedinačno ilustrovani su na Grafikonu 6. Rizik od smrti usled AKSa u Srbiji raste sa godinama (Grafikon 6.). Kod žena ova zavisnost ima eksponencijalni oblik, gde postoji dramatičan porast mortaliteta nakon 75. godine života, nagib je strmiji nego u muškoj populaciji. Kod muškog pola ova kriva ne prati eksponencijalnu zavisnost u potpunosti: od 75. godine života rizik od smrti zbog AKSa naglo raste; rizik se već posle 45. godine života naglo povećava sve do 60. godine; od 60. godine života do 70. se gotovo ne menja, veći je nego u grupi uzrasta 70-74 u kojoj je sličan mortalitetu u uzrastu 55-59 godina. U Srbiji kada se posmatra period 2005-2019 muškarci srednjih godina oboleli od AKSa imali su veći mortalitet nego što bi se očekivalo. Ovakva zavisnost kod muškog pola može biti posledica dugogodišnje visoke incidencije AKSa u populaciji muškaraca srednjih godina. Slična analiza IBS mortaliteta *age-period-cohort* metodom za zemlje BRICSa – Brazil, Rusiju, Indiju, Kinu i Južnu Afriku našla je eksponencijalnu zavisnost rizika od smrti usled

IBSa sa uzrastom, ali je analiza bila primenjena na oba pola ukupno, a ne pojedinačno kao u slučaju ove studije (197). Do sada su dve studije analizirale *age-period-cohort* efekte pojedinačno kod polova. Jedna je studija u Francuskoj, za AIM mortalitet u periodu 1975-2010 (262). Francuska studija našla je linearnu zavisnost mortaliteta u odnosu na uzrast kod žena, i kod muškaraca nakon 55 godine života (dok je u Srbiji kod žena eksponencijalna a kod muškaraca sa neočekivano velikim mortalitetom u srednjim godinama). I u Francuskoj studiji nađena je prevelika smrtnost muškaraca mlađih od 55 godina (odstupanje od linearne zavisnosti u odnosu na uzrast). Kao i u Srbiji, nađeno je da kod žena mortalitet mnogo brže raste sa godinama nego kod muškaraca. *Age-period-cohort* studija prema polu u Španiji primenjena na IBS mortalitet u periodu 1981-2008 otkrila je sličnu linearnu zavisnost (oštrog nagiba) između uzrasta i IBS mortaliteta kod muškaraca i žena nakon 30. godine života, gde je stopa mortaliteta bila mnogo veća kod muškog pola, kao i u svim drugim zemljama. Zavisnost je objašnjena povećanjem prevalencije hipertenzije i dijabetes melitusa sa uzrastom u populaciji Španije, naročito nakon 65. godine života (263).

Efekte perioda koji mogu da procene uticaj izlaganja faktorima životne sredine, životnom stilu u okruženju i progresu u medicini, pokazuju smanjenje AKS mortaliteta u sva tri posmatrana perioda: 2005-2009, 2010-2014 i 2015-2019, više u prva dva nego u trećem (Grafikon 7.). Kada se za referentnu godinu u *age-period-cohort* analizi uzme sredina posmatranog perioda, relativni rizik (RR) prvog dela perioda prema referentnoj godini bio je 1.48 kod muškog pola, 1,67 kod ženskog pola, a poslednjeg dela perioda manji, 0.83 kod muškaraca, a 0.74 kod žena. Pomenuta studija u zemljama BRICSa posmatrala je period 1992-2016 i našla sličan rezultat efekata perioda – konstantan pad rizika u svim periodima - samo za Brazil, čak sličnog RR kao u Srbiji. Već je pomenuto uz sliku 6. da Brazil pripada zemljama sa nižim AKS mortalitetom, apsolutnim brojem umrlih koji se u periodu 2005-2015 nije menjao, i standardizovanom stopom koja je ipak opadala (u pomenutom periodu sa oko 60 na 50 na 100,000 stanovnika). Brazil je zemlja sa populacijom koja stari, prevalencija gojaznosti raste, a zdrava ishrana i fizička aktivnost se smanjuju. Opadajući efekat perioda vezan je najverovatnije za investicije u zdravstvo, kao i za smanjenje pušenja sa 35% u 1989. na 17% u 2009. godini. Uz to, doprinos je sigurno dala reforma primarne zdravstvene zaštite koja je imala akcenat na programu porodičnog zdravlja, prevenciji i integrativnoj nezi u menadžmenta nezaraznih bolesti (197,264,265). Francuska *age-period-cohort* studija, i pored velikog pada mortaliteta u periodu 1975-2010 (-70%), nije našla očigledne efekte perioda, pa ovaj deo u studiji nije diskutovan. Pad mortaliteta u Francuskoj pripisan je godišnjim procentualnim promenama (net driftom) i efektom kohorte (262). *Age-period-cohort* studija u Španiji zabeležila je promenljive efekte perioda – prvo stabilan mortalitet u periodu 1981-1990, zatim porast tokom 1990-2000, pa pad sve do kraja posmatranog perioda 2008. godine. Porast mortaliteta pre 1990. godine objašnjen je kumulativnim efektom pušenja, efektima faktora životne sredine i izlaganjima na radnom mestu, zatim nedovoljno efikasnim dijagnostičkim procedurama i zdravstvenoj zaštiti, nedostatkom preventivnih i terapijskih procedura u tom periodu. 90ih godina je u Španiji porasla prevalencija gojaznosti, hipertenzije i hiperholesterolemije. Nakon reforme zdravstva 90ih godina, uvedene su mere za promociju zdravlja i prevenciju bolesti, a medicinske tehnologije su unapređene. Tako je u 1980. godini 5% ljudi dobijalo terapiju za hipertenziju, a u 2002. to je bilo 20%. 1994. je počeo da radi urgentni centar koji je 1995. godine lečio 17500 ljudi, a čak 60000 u 2008. godini. Publikovano je i da je primena FT terapije, čak prehospitalno, porasla sa 18% u 2000. godini na 30% u 2005. godini, i da je bolnički mortalitet smanjen. Sa programom

rehabilitacije je započeto 1997. godine, a 1998. godine standardizovana je angioplastika, što je 2000. godine ispraćeno nacionalnim programom kvaliteta. 2005. godine je implementiran *Comprehensive Care Plan for Heart Disease* sa ciljem da poveća znanje o bolestima srca i promoviše zdrav stil života (263).

Efekti kohorte koji kombinuju karakteristike svake generacije u pogledu životnog stila, faktora životne sredine i napretka u medicini tokom prvih godina života, pokazuju poboljšanja – rizik od smrti usled AKSa opada počev od kohorte rođene 1925. godine, i kontinualno do mlađih kohorti, gde je poboljšanje mnogo brže u starijim kohortama (Grafikon 8.). U istraživanju koje je ispitalo ove efekte u zemljama BRICSa, Brazil je imao slične povoljne rezultate, čak i Rusija, s tim što je RR u Srbiji mnogo veći nego kod dve pomenute zemlje (197). U Francuskoj je ova analiza prema polu pokazala da povoljan efekat kohorte usporava kod kohorti rođenih nakon 1945. godine, naročito kod žena. U Srbiji efekat kohorte usporava u kohortama muškog pola rođenim nakon 1955. godine i ženskog pola rođenim nakon 1960. godine.

Age-period-cohort analiza pokazuje i lokalni drift - godišnju procentualnu promenu stope AKS mortaliteta za svaku uzrasnu grupu (uz uračunatu prosečnu promenu za sve uzraste ukupno). U Srbiji, najveće smanjenje mortaliteta imale su žene uzrasta 65-69 godina, zatim 40-44, 70-74, pa 60-64. Kod muškaraca najveće poboljšanje je bilo u grupama 60-64, 30-34 i 65-69, pa 50-54 i 55-59. Lokalni driftovi za mortalitet od KVB u studiji zemalja BRICSa, našli su slična brza poboljšanja u populaciji Brazila starijoj od 50 godina (197). U studiji u Francuskoj navode se i rezultati MONICA studije iz nacionalnog AKS registra, koji nisu našli jasno smanjenje mortaliteta kod žena mlađih od 54 godine u periodu 2000-2007. To se poklapa sa nalazima u Holandiji – vrlo malo smanjenje mortaliteta kod žena uzrasta 35-64, u periodu 1972-2007 (262). Period koji se u Srbiji posmatra počinje od 2005. od kada u svim uzrasnim grupama započinje smanjenje AKS mortaliteta koje se nastavilo sve do 2016. godine (Grafikoni 5. i 9., Tabela 10.).

Net drift, ukupna godišnja procentualna promena zabeležena u Srbiji tokom celog perioda posmatranja, je kod muškog pola -5,6%, a kod ženskog -7,7% (Grafikon 9.). U Francuskoj studiji zabeležena je godišnja promena od oko -4%, kod oba pola slično, što je nešto manji pad mortaliteta nego u Srbiji. Smanjenje mortaliteta u Francuskoj objašnjeno je, uz primarnu i sekundarnu prevenciju, boljim menadžmentom AIM – Francuska je 80ih godina počela sa fibrinolitičkom terapijom kod STEMI, zatim pPCI intervencijama i nakon toga lečenjem baziranim na dokazima. U *age-period-cohort* studiji u Španiji zabeležena je GPP od oko -2% u muškoj i oko -3% u ženskoj populaciji (263).

Za **joinpoint analizu prema okruzima**, apsolutni broj umrlih, prosečna sirova stopa AKS mortaliteta i prosečna standardizovana stopa AKS mortaliteta na 100.000 stanovnika (za standardnu populaciju Evrope, ASR-E) u 25 okruga Republike Srbije prikazani su u Tabeli 13. U Raškom okrugu beleži se najveća sirova i ASR-E stopa AKS mortaliteta i u muškoj i u ženskoj populaciji, u poređenju sa teritorijom cele Srbije – oko dva puta veća. Loše rezultate imaju i Borski, Severnobanatski i Braničevski okrug. Beogradski i Severnobanatski okrug imaju za oko 50% veću stopu AKS mortaliteta nego što je prosek u Srbiji. Najmanju prosečnu vrednost AKS mortaliteta ima Moravički okrug, oko 2 puta manju od prosečne vrednosti u Srbiji, ali je u 2019. godini, kako pokazuje Slika 7. iz Uvoda ovog istraživanja, Moravički okrug bio među prva tri sa najvećim stopama AKS mortaliteta. Tabela 13. pokazuje i da Pomoravski okrug ima najniže pročne stope AKS mortaliteta za posmatrani 15godišnji period, ali je u 2019. godini ovde zabeležena druga po veličini stopa AKS mortaliteta. Tabela 13. i Slika 6. pokazuju da je Rasinski okrug zadržao niske stope

AKS mortaliteta, i niske prosečne stope u 15godišnjem periodu i u 2019. godini.

Jointpoint analiza (Tabela 12.) prikazuje godišnje procentualne promene AKS mortaliteta u 25 okruga Republike Srbije. Kao što je više puta pomenuto, tokom celog posmatranog perioda, na teritoriji Republike Srbije zabeleženo je značajno smanjenje stope AKS stope mortaliteta kod muškaraca, koje otkriva *joinpoint* tačka (nije značajna), i slično povećanje kod žena, bez *joinpoint* tačaka. *Joinpoint* analiza prema okruzima otkriva da je pomenuto povećanje u Pomoravskom, Topličkom, Kolubarskom i Zlatiborskom okrugu kod oba pola, i Šumadijskom kod muškog pola (Tabela 12.).

U Borskom, Kolubarskom, Zlatiborskom i Pomoravskom okrugu nije bilo smanjenja mortaliteta kod oba pola, kada se posmatra ceo period. U Zlatiborskom okrugu u periodu 2015-2019 u muškoj populaciji beleži se značajno povećanje, a u ženskoj povećanje u periodu 2016-2019. U Kolubarskom okrugu postoji značajno povećanje AKS mortaliteta, u muškoj populaciji u periodu 2015-2019, a u ženskoj u periodu 2011-2019. Kako je u ženskoj populaciji Kolubarskog okruga pre 2011. bilo značajnog smanjenja, to je, kada se posmatra ceo period, AKS mortalitet u ovoj populaciji ostao približno isti. Mortalitet je tokom celog perioda ostao skoro isti kod ženskog pola u Topličkom okrugu, gde je kod oba pola bilo i perioda smanjenja i perioda rasta mortaliteta kod oba pola. U Pomoravskom okrugu je u periodu 2016-2019 došlo do značajnog povećanja u muškoj populaciji, a još više u ženskoj. U muškoj populaciji povećanje se beleži i u Šumadijskom okrugu tokom 2016-2019. U Braničevskom okrugu na početku posmatranog perioda bilo je povećanja AKS mortaliteta u muškoj populaciji, tokom 2005-2009, a u ženskoj tokom 2005-2008. U muškoj populaciji je još u Nišavskom bilo značajnog povećanja tokom 2005-2010, a u istom periodu i u Severnobačkom okrugu.

Najveće povećanje mortaliteta pronadjeno *joinpoint* tačkom bilo je u Pomoravskom okrugu: u muškoj populaciji u periodu 2016-2019, značajno povećanje od 63,3%, a u ženskoj značajno povećanje od 105,7%. Kako je ovo usledilo nakon značajnog velikog opadanja mortaliteta kod oba pola u periodu 2012-2016, i takodje značajnog opadanja mortaliteta kod oba pola u periodu 2005-2012, posmatrajući ceo period – porast nije značajan ni kod jednog pola, i iznosio je +0,4% u muškoj i 3% u ženskoj populaciji. Pomoravski okrug vezan je za rad angio sale u Kragujevcu, koja radi u jednoj smeni. Objašnjenje za porast mortaliteta od 2016. godine može biti i značajno povećanje incidencije AKSa u Pomoravskom okrugu. Značajno smanjenje AKS mortaliteta u Pomoravskom okrugu u periodu 2012-2016 kod oba pola može se pripisati implementaciji Stent for life inicijative i postojanju angio sale u Kragujevcu, baš kao i u Šumadijskom okrugu značajan pad AKS mortaliteta kod muškog pola u periodu 2011-2016 i kod ženskog u periodu 2009-2013. To je slučaj i u Beogradskom okrugu gde je nakon implementacije Stent for life inicijative zabeleženo značajno smanjenje mortaliteta u ženskoj populaciji u periodu 2009-2012.

Najveći napredak u smanjenju AKS mortaliteta zabeležen je tokom 2012-2016 u Pomoravskom okrugu kod oba pola. Takođe, u Šumadijskom okrugu u muškoj populaciji tokom 2011-2016 i u ženskoj populaciji u periodu 2009-2013. Potom, beleži se značajno smanjenje u Južnobačkom okrugu kod muškog pola u periodu 2012-2017. U Južnobačkom okrugu je i tokom celog perioda došlo do značajnog smanjenja mortaliteta kod oba pola. Značajno smanjenja AKS mortaliteta tokom celog perioda, kod oba pola, a bez *joinpoint* tačaka, beleži se u Srednjebanatskom okrugu, u Sremskom, Južnobačkom, Zapadnobačkom. Nešto južnije, u Mačvanskom okrugu smanjio se AKS mortalitet tokom celog perioda kod oba pola. U celom posmatranom periodu veliko značajno smanjenje bilo

je i u Podunavskom okrugu, u Moravičkom i u Pčinjskom kod oba pola (Tabela 12.).

U Beogradskom okrugu tokom celog perioda smanjenje AKS mortaliteta je značajno i približno jednako kod oba pola, sa 3 *joinpoint* tačke kod žena, gde je kod žena posebno veliko smanjenje zabeleženo u periodu 2009-2012 (Tabela 12.).

Jedan od razloga za razlike u stopama mortaliteta mogla bi biti ozbiljnost bolesti - manja je verovatnoća da će pacijenti koji žive na selu stići u bolnicu u roku od dva sata od pojave simptoma.

Drugi problem na određenim lokacijama je što je pPCI dostupna samo radnim danima od 07 h do 13 h; van tih sati, pacijenti sa STEMI se leče trombolitičkom ili klasičnom terapijom prema aktuelnim preporukama (28,59). Pored toga, nedavne studije su pronašle ograničenu dostupnost pPCI u prvoj smeni, nedovoljan broj obučениh interventnih kardiologa/radiologa i veliko vreme zastoja angio-sala (25,28,33,68,69,248).

Povećane ili nepromenjene stope mortaliteta koje se vide na nekoliko lokacija mogu biti povezane sa organizacijom transporta, što zavisi od broja (opremljenih) vozila SHMP, odnosno od geografskog terena (što može da ograniči brzinu vožnje) i kvaliteta puteva. Ono što utiče na vreme do intervencije je ne samo udaljenost od najbliže koronarne jedinice do najbližeg PCI centra, već i pomenuti kvalitet puta i nepristupačnost geografskog terena. Ovo je slučaj na jugu Srbije, posebno u Topličkom okrugu.

Studija koja je obuhvatila sve pacijente iz AKS registra sa kompletnim podacima lečene tokom trogodišnjeg perioda, 2007–2009, otkrila je da je pPCI korišćen za 56,7% pacijenata u centrima koji rade 24 h/7 dana i 25,1% slučajeva u centrima koji rade 8h/5 dana (59). Ova studija je pokazala i da su pacijenti češće transportovani do najbližeg doma zdravlja SHMP-om nego samostalno. Ipak, studija je pronašla i da je veliki broj pacijenata poslat u centre u kojima nije dostupan pPCI (59).

U Srbiji su zabeležene i publikovane lokalne razlike u izvođenju reperfuzione terapije: u onim okruzima gde je pPCI bila zastupljenija, učestalost FT je bila niža i obrnuto. Studija iz 2014. godine koja se odnosila na pacijente iz AKS registra u period 2008-2011, pokazala je da je pPCI bila najdostupnija stanovnicima koji žive na teritoriji okruga gde se nalazi PCI centar (Nišavski, Južnobački i Beogradski), ili na teritoriji okruga koji je u blizini okruga sa PCI centrom (Toplički, Sremski i Južnobanatski). pPCI bila je izvedena kod skoro svakog drugog STEMI bolesnika sa mestom stalnog boravka u Nišavskom, Južnobačkom i Beogradskom okrugu. Zbog radnog vremena PCI sale u KC Kragujevac (od 7 do 13 časova), na teritoriji Šumadijskog i obližnjih okruga, pPCI procedura bila je izvedena u znatno nižem procentu (28).

Da bi se bolje razumele razlike u AKS mortalitetu i trendu AKS mortaliteta u 25 okruga Republike Srbije primenjena je *age-period-cohort* analiza za okruge sa vrednostima koje odstupaju od proseka u Srbiji.

Analizirani su **efekat uzrasta u Raškoj, Severnom Banatu, Srednjem Banatu, Pčinju i Boru u muškoj populaciji i efekat uzrasta u Raškoj, Srednjem Banatu, Pčinju, Boru i Braničevu u ženskoj populaciji**. Zavisnost mortaliteta od uzrasta u pet okruga sa najlošijim rezultatima – prosečnim stopama AKS mortaliteta u posmatranom periodu (izuzimajući Beograd koji je odvojeno analiziran) - prikazana je, uz *age effect* krivu za celu Srbiju, na Grafikonu 17. za muški pol i Grafikonu 18. za ženski. Kada se posmatraju okruzi sa najvišim stopama AKS mortaliteta, postoje velike razlike u efektu uzrasta u odnosu na prosek u Srbiji.

U muškoj populaciji (Grafikon 17.) u Srbiji i nekim od pet izabраниh okruga sa najvećim AKS mortalitetom kriva efekta uzrasta ima tipičan oblik eksponencijalne funkcije - što su pacijenti stariji to je veća verovatnoća za smrtni ishod po eksponencijalnom zakonu. Odstupanje od oblika eksponencijalne funkcije postoji u Pčinjskom, Srednjebanatskom i Severnobanatskom okrugu gde postoje mlađe uzrasne grupe sa većim mortalitetom od starijih. Najveću razliku u odnosu na prosek u Srbiji ima Raški okrug, sa dramatično većim rastućim gradijentom mortaliteta počev od starijih od 50 godina. I Borski okrug ima veće stope od proseka u Srbiji za sve uzrasne grupe. Kod ženskog pola (Grafikon 18.) najveće odstupanje od rezultata na nivou Srbije vidi se u Borskom i Raškom okrugu, naročito za starije od 55 godina. Borski okrug ima najveću stopu incidencije u Srbiji, u svim uzrastima. Bor tradicionalno ima mnogo veće stope incidencije nego što je slučaj na nivou Srbije. Do otvaranja PCI centra u Zaječaru 2013. godine Borski okrug bio je potpuno nepokriven okrug u 90minutnom dometu PCI bolnice, a 2014. godine zabeležen je zastoj angio sale od čak 180 dana. U Raškoj koja zahvata središnji deo Ibarske doline i delove planina Kopaonik i Golija, postoji problem nepristupačnosti geografskog terena, brzina vožnje je ograničena, pa ozbiljnost bolesti može biti razlog velike stope AKS mortaliteta u populaciji Raške, iako je incidencija na nivou incidencije u Beogradu. Verovatno je i da zbog vremena potrebnog da se stigne do zdravstvenog centra, postoji i odlaganje poseta internisti u ovoj populaciji. Odstupanje od zavisnosti oblika eksponencijalne funkcije postoji u Srednjebanatskom i Pčinjskom okrugu. Srednjebanatski okrug ima najveću stopu incidencije za populaciju srednjih godina (45-59 godina). U Pčinjskom okrugu se u posmatranom periodu i broj umrlih u mlađim uzrasnim grupama u odnosu na broj umrlih u starijim grupama dinamično menjao, baš kao i uzrasno-specifična populacija, pa je to uticalo i na sirove podatke i na dobijeni *age-period-cohort* model za ovaj okrug.

Za **Zlatiborski, Kolubarski, Pomoravski, Borski i Toplički okrug**, pet okruga sa najnepovoljnijim trendom AKS mortaliteta (povećanjem za ceo period ili povećanjem u delu perioda kod oba pola), prikazane su krive **lokalnog drifta (sa uračunatim net driftom)** na Grafikonu 16., ukupno za oba pola, uz krivu lokalnog drifta za celu teritoriju Srbije, zbog poređenja. Već je pomenuto da lokalni drift ukazuje na godišnju procentualnu promenu očekivanih uzrasno-specifičnih stopa tokom vremena, a net drift na ukupnu godišnju procentualnu promenu u očekivanim stopama mortaliteta tokom analiziranog perioda.

Vidi se da se povećanje mortaliteta beleži u Zlatiborskom okrugu u gotovo svim uzrasnim grupama. Prati ga Toplički okrug gde povećanje postoji u mlađim uzrastima (35-39, 40-44 godine), a u drugim uzrasnim grupama zabeleženo je manje smanjenje GPP nego na nivou Srbije. U Kolubarskom okrugu beleži se porast u najstarijoj populaciji, kod starijih od 65 godina, dok je u ostalim uzrasnim grupama AKS mortalitet smanjen. U Pomoravskom okrugu nađen je porast mortaliteta u grupama 40-44 i 45-49, i kod starijih od 75 godina. U Borskom okrugu postoji povećanje u najstarijoj populaciji, 75+, dok je u drugim uzrastima zabeležen pad AKS mortaliteta, sličan GPP na nivou Srbije. Za grafičko poredjenje, crvenom linijom predstavljen je Lokalni drift sa net driftom na nivou cele Srbije. Vidi se da postoji velika razlika u odnosu na Zlatiborski i Toplički okrug, a u nešto manjoj meri i u odnosu na Kolubarski.

Kada se lokalni drift (sa net driftom) u pet okruga sa najlošijom promenom AKS mortaliteta u periodu 2005-2019 uporedi sa rezultatom na nivou Srbije, uočava se da Zlatiborski i Toplički okrug znatno odstupaju od proseka u Srbiji. Kolubarski i Pomoravski okrug imaju lošiji rezultat od proseka u Srbiji za gotovo sve uzraste, a Bor za najstariju populaciju i za

populaciju uzrasta 45-49 i 50-54 godina.

Povećanje mortaliteta u Zlatiborskom okrugu zabeleženo je u gotovo svim uzrasnim grupama. U Topličkom okrugu povećanje postoji u najmlađim i najstarijim grupama, a u drugim uzrasnim grupama zabeleženo je vrlo malo smanjenje AKS mortaliteta. Zlatiborski okrug je sve do otvaranja angio sale u Užicu u drugoj polovini 2011. godine, kao i Borski okrug, bio potpuno nepokriven u 90-minutnom dometu PCI bolnica. Iako je publikovano u 2013. godini da u Zlatiborskom okrugu više od 85% STEMI bolesnika dobije reperfuzionu terapiju, pPCI u 75% slučajeva čak, 25% fibrinolitičku terapiju, navedeno je ograničeno radno vreme angio sale, samo radnim danima u režimu 7h-13h, kao prepreka za optimalno lečenje AKS pacijenata. Obzirom na ove podatke o reperfuziji, nije najjasniji razlog značajnog povećanja AKS mortaliteta u Zlatiborskom okrugu, od 2015. godine u muškoj i od 2016. godine u ženskoj populaciji, mogao bi se ticati težine bolesti. U ovom periodu su u Zlatiborskom okrugu čak i stopa incidencije i broj slučajeva značajno smanjeni u odnosu na stopu i broj obolelih u 2012. godine. 2011. godine počela je sa radom i angio sala u Valjevu, ali u 2013. godini nije radila 351 dan, u 2014. godini 102 dana, pa je to moglo da utiče na povećanje mortaliteta u Kolubarskom okrugu u muškoj populaciji u prirodu 2015-2019.

Borski okrug se našao među okruzima sa najlošijim rezultatima za sva tri kriterijuma – pet okruga (20%) sa najvećom standardizovanom stopom mortaliteta kod oba pola (prvi kriterijum), pet okruga (20%) sa najmanjom godišnjom procentualnom promenom za ceo posmatrani period kod muškog pola (drugi kriterijum) i pet okruga (20%) sa najmanjom godišnjom procentualnom promenom za ceo posmatrani period kod ženskog pola (treći kriterijum) (Grafikon 16., 17. i 18.). Studija u SAD u više od 3000 okruga našla je da okruzi sa najvećim stopama IBS mortaliteta imaju i najveća povećanja GPP (184). Kao što je pomenuto, u Borskom okrugu, stopa incidencije je visoka (najviša u Srbiji) za oba pola i sve uzraste, pa bi preventivne mere, nakon ispitivanja prevalencije faktora rizika u uzrasnim grupama ovog okruga, trebalo ciljano primeniti. Zabeleženi zastoj u radu angio-sale verovatno je doprineo većem broju smrtnih ishoda, i kao u ostalim okruzima zahteva intervenciju zdravstvenih vlasti (Ministarstva zdravlja) prema isporučiocima medicinske opreme.

Kada se posmatra **Beogradski okrug**, *joinpoint* analiza pokazala je da je u ženskoj populaciji u periodu 2005-2009 na teritoriji ovog okruga došlo do porasta mortaliteta, ali ne značajno. Uzrok može biti to što je u periodu 2005-2009 postojao trend porasta incidencije u gotovo svim uzrasnim grupama. Kada se trend mortaliteta u ženskoj populaciji Beograda prati na krivi efekta uzrasta, i poredi sa onom na nivou Srbije, stope AKS mortaliteta u Beogradskom okrugu niže su za sve uzrasne grupe (Grafikoni 19. i 20.). Kod muškog pola razlika u odnosu na Srbiju je još više izražena – stope su niže u Beogradskom okrugu za sve uzraste. Kada se trend mortaliteta prati na krivi lokalnog drifta, mortalitet se u muškoj populaciji Beogradskog okruga uzrasta od 40 do 60 godina manje smanjio nego kada se posmatra ova populacija na teritoriji cele Srbije. To je slučaj i sa ženskom populacijom Beogradskog okruga uzrasta 35-40 i 50-60, smanjenje je manje nego na nivou Srbije, u ovoj populaciji. Interesantno je da su krive efekta uzrasta u Beogradskom okrugu i u Srbiji, kod oba pola, identičnog oblika sa kvantitativnim skokom po y-osi. Razlog je verovatno taj što populacija Beogradskog okruga čini skoro četvrtinu ukupne populacije Srbije, pa najbolje opisuje stanje u Srbiji. Razlog je i taj što je u Beogradskom okrugu u većoj meri došlo do promena koje su imale za cilj poboljšanje prehospitalnog i hospitalnog zbrinjavanja AKS pacijenata, i kriva ih je zabeležila.

Rezultati ove studije pokazuju korelaciju **broja izvedenih pPCI procedura** i AKS mortaliteta (Grafikon 15., Tabela 16.). U odnosu na 2006. godinu, broj pPCI procedura se u 2019. povećao 8 puta, tj. 8,6 puta kada se posmatra broj pPCI na million stanovnika. Stopa mortaliteta se u te dve vremenske instance smanjila za više od 40% kod oba pola. Izračunata je vrednost Pirsonovog koeficijenta korelacije od 0.989, značajna na 0,01 nivou (u pitanju je dvosmerni test korelacije).

U Srbiji je do 2005. godine tromboliza bila jedina strategija reperfuzije, a nakon toga dominantna strategija reperfuzije. Primena pPCI počela je u 2006. godini. Nakon što se Srbija pridružila "*Stent for Life*" inicijativi 2009. godine, stopa pPCI tretmana je porasla 2,3 puta, sa 311 na milion stanovnika u 2009. na 717 na milion stanovnika u 2015. To je bilo povećanje od 4,9 puta odnosu na 2007. godinu. U isto vreme taj se broj kretao od 37 u Egiptu do preko 600/milion stanovnika u Sloveniji, Nemačkoj, Holandiji i Poljskoj (266). U istraživanju Evropskog društva kardiologa koje je pratilo reperfuzionu terapiju kod STEMI pacijenata u 2010/2011 broj pPCI procedura varirao je između zemalja - od 23 do 884 na milion stanovnika. Takođe, zabeležen je veliki porast pPCI/milion stanovnika u gotovo svim zemljama koje su se priključile *Stent For Life* inicijativi: Bugarska, Egipat, Francuska, Grčka, Italija, Portugalija, Rumunija, Španija i Turska, praćen smanjenjem mortaliteta kod STEMI pacijenata (224). Zemlje koje su u ove dve godine imale najveće povećanje broja pPCI procedura (na 100,000 stanovnika) bile su: Austrija, Bugarska, Hrvatska, Latvija, Portugalija, Srbija (sa 157 pPCI u 2010. na čak 481 pPCI u 2011.), Turska (sa 78 na 405 pPCI u 2010/2011) i Engleska (224). Studija je našla i da se broj pPCI u ove dve godine smanjio u Francuskoj, Švedskoj i Danskoj (266). U časopisu Lancet je 2003. godine analizirano 23 studije koj su poredile pPCI i sve dostupne vrste trombolitičke terapije u odnosu na nekoliko ishoda: kratkoročni mortalitet, mortalitet od bilo kog uzroka, šlog, ponovni infarkt i kombinaciju poslednja dva ishoda. pPCI se pokazao značajno boljim u smanjenju broja svih ovih ishoda, gde je bolnički mortalitet sa pPCI bio 7% u odnosu na 9% sa trombolitičkom terapijom (223). Studija iz globalnog registra AKSa (GRACE) pokazala je slično: pacijenti koji ne dobiju reperfuzionu terapiju imaju veći bolnički mortalitet (15,7%) od pacijenata lečenih fibrinolitičkom terapijom (10,5%) ili pPCI intervencijom (6,2%) (267). U istraživanju u Srbiji iz 2007. godine navodi se bolnički mortalitet kada se pacijent leči trombolizom od 11,8%, a 6% kada je primenjen i PTCA (*percutaneous transluminal coronary angiography*) i 4,1% ako je STEMI pacijent lečen sa pPCI (215). Jedna druga studija u Srbiji koja je analizirala podatke za STEMI pacijente u trogodišnjem periodu, od početka 2007. do kraja 2009. godine, našla je kod mlađih od 65 godina bolnički mortalitet od 8% kada nije primenjena reperfuzionna terapija (RT), 6% kada je primenjena tromboliza, a 3% kada je pacijent imao pPCI; za pacijente starije od 65 godina, odgovarajući mortalitet bio je 20,5%, 17,1% i 12% (59). U 2010/2011 godini Srbija je pripadala grupi zemalja u Evropi sa najvećom upotrebom trombolitičke terapije, uz Kipar, Grčku, Bosnu i Hercegovinu, i Španiju, pokazalo je istraživanje Evropskog društva kardiologa (224). Srbija je takođe pripadala i zemljama Evrope sa najvećim brojem pacijenata koji ne dobiju reperfuzionu terapiju, uz Ukrajinu, Bugarsku, Bosnu i Hercegovinu, Grčku, Azerbejdžan i Dansku (224).

Važni specifični pokazatelji kvaliteta zbrinjavanja AKS pacijenata, vezani za pPCI, jesu i broj centara sa angio salama na million stanovnika, i broj angio sala na million stanovnika (43,266). U 2019. godini u Srbiji interventna kardiološka praksa obavljena je u 28 sala za kateterizaciju srca koje se nalaze u 17 centara. To je u proseku 2,45 centara na million stanovnika. Ovaj prosek je lošiji nego prosek u multicentričnom istraživanju gde je to bilo 3,45 na million stanovnika (od 1/million stanovnika u Egiptu, do 4,9/million stanovnika u

Grčkoj) (266). U poredjenju sa 2008. godinom u Srbiji, postoji poboljšanje od oko 2 puta (Tabela 17.). U istom istraživanju broj angio sala na million stanovnika bio je 5/million stanovnika, gde je najveća vrednost ovog indikatora zabeležena u Nemačkoj, čak 11,8 (266). Ovaj indikator je u Srbiji u 2019. godini bio 4,03/million stanovnika. Kada se ovi indikatori uporede sa vrednostima za prethodne godine, vidi se poboljšanje (Tabela 17.)

Parametar koji se prati u vezi sa PCI jeste i broj bolnica sa angio salama koje rade u režimu 24h/7d na million stanovnika. U 2019. godine je u Srbiji bilo 1,58 bolnica sa angio salom koje rade 24/7 na milion stanovnika (Tabela 17.). Taj broj se u multicentričnom istraživanju kretao od 0,2 u Egiptu do >4 u Poljskoj i Belgiji, a prosek je bio 2/milion stanovnika). U odnosu na 2008. godinu u Srbiji, to je poboljšanje od oko 4 puta (266).

Osim pomenutih, značajan indikator kvaliteta lečenja AKS pacijenata je i broj procedura koje se izvode u individualnom centru sa angio salom, jer veći broj znači veće iskustvo u lečenju i poboljšava ishod lečenja. U 2019. godini u Srbiji je 29,3% centara obavilo manje od 400 i 17,6% manje od 200 procedura, što je uporedivo sa visokorazvijenim evropskim zemljama (Tabela 17.)(43,266).

U multicentričnom istraživanju koje je nekoliko puta spomenuto, praćen je prosečan broj interventnih kardiologa – utvrđeno je da je to 16,7 na milion stanovnika, od 4,3 u Rumuniji do 53,3 u Nemačkoj. U Srbiji ovaj broj, prikazan u Tabeli 18., niži je tog prosečnog broja - 13,8 (42). U Tabeli 18. prikazani su i podaci o broju korišćenih DES stentova u odnosu na metalne stentova – taj broj se u velikoj meri povećao. Uz to, poboljšanje je bilo i u procentu pacijenata kod kojih je primenjen radijalni pristup. Radijalni pristup se povezuje sa manje komplikacija nego femoralni, i kod rizičnih pacijenata pokazano je da se prevodi u bolje preživljavanje. Standard je da >75% pacijenata dobije PCI radijalnim pristupom. U Srbiji je taj broj tek oko 30% (43).

I pored dokaza o prednosti pPCI u odnosu na druge modalitete lečenja, u 2010/2011, pPCI je korišćen kod samo 40-45% STEMI pacijenata u Evropi (224). Pokazalo se da je jedan od najznačajnijih prediktora neizvodjenja pPCI (i primene bilo koje reperfuzione strategije) vreme do prvog medicinskog kontakta (>360 min) (59). U Srbiji je 2009. godine (koja je deo perioda u kom posmatramo trend AKS mortaliteta) većina PCI bolnica bila udaljena više od 50 km od najbliže koronarne jedinice, i ukupno ih je te godine bilo samo sedam koje rade u režimu 24/7.

U rezultatima ove populacione studije navodi se povećanje **broja koronarnih jedinica** na teritoriji Srbije sa 49 na 56, što prikazuje Grafikon 14. uz podatke o smanjenju stope AKS mortaliteta u posmatranom periodu. Treba napomenuti da koronarna jedinica u pogledu kadra zahteva sledeće osoblje: šef koronarne jedinice i poluintenzivne nege, 1 lekar na 3 bolesnika u intenzivnoj i 1 na 5 bolesnika u poluintenzivnoj nezi; od srednjeg kadra - 1 glavna sestra koronarne jedinice, 1 sestra na 2-3 bolesnika u smeni, 1 sestra na 4-5 bolesnika u poluintenzivnoj nezi u smeni, gde je 25% kadra sa višom medicinskom školom (241). Rezultati pokazuju da se trend povećanja broja koronarnih jedinica poklapa sa trendom smanjenja AKS mortaliteta.

Pre nego što su sprovedene studije TIMI 1, GISSI, ISIS 2 i SAVE neophodnost lečenja AKS pacijenata u koronarnim jedinicama nije bila dokazana (217–219). Novija istraživanja pokazala su da AIM pacijenti koji se leče u koronarnoj jedinici imaju manji mortalitet od AIM pacijenata koji se leče na drugim odeljenjima, kao i da je udeo otvaranja koronarnih jedinica u trendu smanjenju AIM mortaliteta oko 40%, i da je to smanjenje u vezi sa novim tehnologijama koje se koristi u koronarnim jedinicama (189,219). Studija u Švedskoj našla

je da je taj odnos za jednogodišnji mortalitet 26% prema 41% (189).

U ovom istraživanju analiziran je broj vozila **službe hitne pomoći** po okruzima (Tabela 14.) kao indeks koji predstavlja odnos populacije odraslog stanovništva i broja vozila SHMP prema zbirnom odnosu celokupne populacije odraslog stanovništva i ukupnog broja vozila. U Srbiji u poslednjih 10 godina nije bilo promene u broju vozila hitne pomoći. Kada se posmatra po okruzima, okruzi sa nedovoljnim brojem vozila su: Borski, Severnobački, Beogradski i Pčinjski. Indeks broja vozila SHMP je najlošiji u Pčinjskom okrugu, a potom u Beogradskom gde živi oko četvrtina odraslog stanovništva Republike Srbije, pa Severnobačkom i Borskom okrugu. U Borskom okrugu je ujedno i druga najlošija prosečna stopa AKS mortaliteta ASR-E u periodu za koji se beležio indeks SHMP, a incidencija najviša u zemlji. Pokrivenost vozilima SHMP najbolja je u Severnobanatskom, Pirotskom i Topličkom okrugu. Kada se posmatra pokrivenost vozilima SHMP na nivou cele Srbije, uočava se konstantno poboljšanje od 2013. ka 2019. godini. Trend AKS mortaliteta prati trend indeksa vozila SHMP, pa kada se posmatra teritorija cele Srbije, postoji paralelan pad i stope AKS mortaliteta i indeksa vozila SHMP. Pokrivenost SHMP vozilima nije rasla u Beogradskom, Raškom, Severnobačkom i Jablaničkom okrugu. U Pčinjskom okrugu jeste bilo poboljšanja u posmatranom periodu, ali je vrednost indeksa 2019. godine i dalje bila >180. Prethodna istraživanja pokazala su da nešto više od 50% AKS pacijenata koristi SHMP da stigne do zdravstvenog centra, tako da je pokrivenost SHMP svakako značajan faktor prehospitalne zaštite AKS pacijenata i ima uticaj na AKS mortalitet.

U ovom istraživanju posmatra se i u Tabeli 15. predstavlja Vreme odgovora službe hitne pomoći: zbir Aktivacionog vremena i Reakcionog vremena SHMP, u svakom okrugu, i na nivou cele Srbije, uz odgovarajuće prosečne standardizovane stope AKS mortaliteta ASR-E. Nije pronađena korelacija prosečne vrednosti Vremena odgovora službe hitne pomoći (Aktivaciono vreme+Reakciono vreme) u periodu 2013-2019 u okruzima Republike Srbije, sa odgovarajućom prosečnom standardizovanim stopom AKS mortaliteta u tom periodu (Tabela 15., Grafikon 12.). Trend prosečne vrednosti odziva SHMP (Aktivaciono+reakciono vreme), kada se posmatra cela teritorija Republike Srbije u periodu 2013-2019, u korelaciji je sa trendom standardizovane stope mortaliteta ASR-E na teritoriji cele Republike Srbije u pomenutom periodu (Grafikon 13.).

Vreme do prvog medicinskog kontakta jeste podatak koji bi trebao da se beleži u registru AKS. U ovoj populacionoj studiji korišćeni su podaci o aktivacionom i reakcionom vremenu SHMP, ali se oni ne mogu dovesti u neposrednu vezu sa AKS mortalitetom. Analiza trenda odziva SHMP tokom perioda za koji su podaci u ovom istraživanju dostupni, 2013-2019, nije pokazala konzistentno poboljšanje kao što je slučaj sa AKS mortalitetom. Ovi podaci morali bi da se odnose samo na aktivaciono i reakciono vreme kod zbrinjavanja AKS pacijenata. Važnost beleženja vremenskih indikatora kvaliteta pokazuju rezultati FITT STEMI studije gde svakih 10 minuta odlaganja pPCI kod STEMI pacijenata sa kardiogenim šokom znači za 3.3% veću smrtnost (42).

U cilju ispitivanja da li postoje **nejednakosti** u AKS mortalitetu **prema polu**, u Tabeli 18. prikazan je broj registrovanih AKS slučajeva i broj umrlih, u periodu 2005-2019, za muškarce i za žene. Vidi se da je ovaj odnos u muškoj populaciji $24,5 \pm 6,8$, a u ženskoj $26,0 \pm 7,5$. Kada se posmatra razlika proseka u periodu 2005-2019, odnos incidentnih i umrlih slučajeva u ženskoj populaciji veći je za 1,5%. Ovo populaciono istraživanje nije otkrilo razlike u mortalitetu u korist muškaraca, kada se posmatra cela teritorija Srbije. U Srbiji od AKSa umire 1,5 puta više muškaraca nego žena, što se poklapa sa podacima o incidenciji – oko 1,5 puta je više muškaraca nego žena sa registrovanom dijagnozom AKSa.

Kada se posmatra razlika odnosa incidentnih i umrlih slučajeva, i prosek u periodu 2005-2019, u ženskoj populaciji veći je za 1.5%, što je očekivani rezultat najverovatnije jer su AKS pacijenti ženskog pola stariji. U posmatranom periodu odnos incidentnih i umrlih slučajeva više se smanjio kod muškog pola.

Publikovano je da su u Srbiji među STEMI pacijentima žene starije od muškaraca, da se značajno manje žena javlja u okviru 2 sata od pojave simptoma, da je više žena sa Kilip klasom ≥ 2 , da značajno manji procenat žena dobije aspirin, klopidogrel, heparin i da se značajno manje žena leči primarnom perkutanom intervencijom, i konačno da je intrahospitalni mortalitet veći za žene nego za muškarce (86). Kliničke studije u Srbiji našle su da su AKS pacijenti ženskog pola u proseku stariji za oko 5 godina (28,59,67). Kao što je pomenuto, jedan od nezavisnih prediktora AKS mortaliteta jesu godine pacijenta. Takođe je poznato da je jedan od razloga veće smrtnosti starijih pacijenata, koji predstavljaju najbrojniju grupu AKS pacijenata, često nemogućnost da se prepoznaju simptomi (268) i rano postavi dijagnoza. Uz to, publikovano je da su simptomi kod žena često netipični, da je bol u grudima redji simptom kod AKS pacijenata ženskog pola, što se dovodi u vezu sa većom smrtnošću (86,269). Studije u svetu nalaze da je razlog za veći intrahospitalni mortalitet kod žena to što su starije i sa više komorbiditeta, a da je veći mortalitet kod žena tokom 28 dana i 6 meseci posle prvog AMI nezavisan od godina i komorbiditeta. Veća smrtnost kod žena u ovom period posle AIM objašnjava se veličinom infarkta, što ima veze sa kasnijim dolaskom do zdravstvenog centra i netipičnim ili izostankom simptoma (269). Studija u Engleskoj koja je uključila više od 800,000 AIM slučajeva u periodu 2002-2010, nije našla razlike u GPP prema polu. Najveće smanjenje mortaliteta bilo je u uzrastu 65-74, a najmanje u 30-54 i kod starijih od 85. Uočene su razlike u odnosu na udeo incidencije i smrtnosti u opadanju mortaliteta. Incidencija je imala više uticaja kod žena starosti 65-84, a smanjenje smrtnosti kod žena mlađih od 55 i starijih od 85. Kada su posmatrali sve uzraste, otprilike je bio jednak udeo incidencije i smrtnosti u smanjenju mortaliteta (232).

Razlika prema polu, u Srbiji postoji u efektu uzrasta (*age effect*). Kriva kod žena eksponencijalno raste od 65. godine života, uz još veći nagib od 75. godine života, i sveukupno ima oblik eksponencijalne funkcije, kao što navode i druge *age-period-cohort* studije u svetu – eksponencijalnu zavisnost ili linearno rastuću sa većim nagibom u ženskoj nego u muškoj populaciji (262,263,270–273). Kod muškaraca nagib ove krive raste već posle 50. godine, uz još jedan strmi nagib nakon 75. godine. Kriva efekta uzrasta kod muškaraca približno je ravna od 60. do 75. godine. To znači da u poredjenju sa drugim delovima sveta, u Srbiji umire više muškaraca mlađih i srednjih godina, što može da ima veze sa većom incidencijom u ovoj populaciji, ili sa težinom bolesti (koja može biti posledica i dugog vremena od simptoma do stizanja u zdravstvenu ustanovu). Slično je pokazano za muškarce srednjih godina u Francuskoj (262). Francuska studija je jedina *age-period-cohort* studija rađena prema polu, a čak je i razlike u trendu mortaliteta među polovima analizirala kombinujući dobijene grafikone za muški i za ženski pol – kroz odnos AIM mortaliteta kod žena prema AIM mortalitetu kod muškaraca za sva tri efekta (uzrast, period, kohorta).

Postoji ukupno 6 studija koje su koristile *age-period-cohort* analizu kod akutnog koronarnog sindroma, ishemijske bolesti srca ili kod akutnog infarkta miokarda: u Francuskoj za AIM, u Španiji za IBS, Japanu za IBS, Brazilu za AIM, Koreji za AIM i jedna *age-period-cohort* studija zemalja BRICSa (Brazil, Rusija, Indija, Kina, Južnoafrička Republika) za IBS (262,263,270–273). Sve ove studije koristile su populacioni mortalitet i *age-period-cohort* analizu da grafički i kvantitativno opišu trend mortaliteta kao rezultate

istraživanja. Za Diskusiju rezultata sve pomenute studije kombinovale su raznolike dostupne podatke poput perioda zvaničnih reformi zdravstvene zaštite, informacije o intervencijama usmerenim na faktore rizika za IBS, istraživanja zdravlja stanovništva, politički kontekst, informacije o investicijama u zdravstvo, populacione podatke o incidenciji IBS/AKS/AIM, pa je prezentovano istraživanje u Srbiji, uz sve nedostatke, najtemeljnija *age-period-cohort* analiza AKS mortaliteta u literaturi.

Postoje **ograničenja** ove studije. Nedostaci ovog istraživanja tiču se prvo same prirode opservacione studije: ono što se odnosi na celu populaciju Republike Srbije, ne mora da se odnosi i na AKS pacijente (npr. činjenica da se faktori rizika u posmatranom periodu nisu menjali za populaciji Srbije, ne znači da su bili nepromenjeni i kod AKS pacijenata, to što opšta populacija Srbije stari ne znači nužno i da se prosečan uzrast AKS pacijenata povećavao, itd.) Zatim, drugo ograničenje vezano je za izvore podataka koji su služili da se dokažu određene asocijacije. Podaci o Vremenu odgovora službe hitne pomoći (Aktivaciono + Reakciono vreme) odnose se na sve bolesnike koji su pozivali službu hitne pomoći, a ne samo na AKS slučajeve, pa je to moglo da utiče da se ne pokaže povezanost AKS mortaliteta i vremena od pojave simptoma do stizanja u zdravstvenu ustanovu. Vreme od početka pojave simptoma do kontakta sa zdravstvenom službom je podatak koji bi trebao da se beleži u RAKSS u Prijavi lica obolelog od akutnog koronarnog sindroma. Treće, podaci o broju primarnih perkutanih intervencije prema okruzima nisu bili dostupni, a verovatno bi pomogli da se objasne nejednakosti u mortalitetu prema okruzima. Zatim, podaci o zastoju rada angio-sala bili su poznati samo za jednu godinu, pa je propušteno da ovaj važan podatak doprinese preciznijem objašnjenju trenda AKS mortaliteta i nejednakostima među okruzima.

U vezi **preporuka za buduća istraživanja i druge aktivnosti**, da bi se razumele uzročno-posledične veze između svih segmenata prehospitalnog i hospitalnog lečenja AKS pacijenata i AKS mortaliteta, potreban je unificiran pristup beleženju indikatora kvaliteta prehospitalne i hospitalne zaštite, kao i dostupnost ovih podataka istraživačima koji se bave temom AKS-a i KVB-a u Srbiji. Dosadašnji vredni podaci o prehospitalnoj i hospitalnoj zaštiti mogli bi se, udruženim radom, dopuniti iz različitih izvora na način da budu kompletni za period od kada postoji RAAKS.

Bilo bi informativno pretražiti onlajn medijske sadržaje koji su imali za temu edukaciju građana o simptomima AKSa, da se proceni koliko je bila zastupljena neplanirana preventivna medijska kampanja.

Istraživanje na temu prepreka za sprovođenje pPCI identifikovalo bi segmente u organizaciji STEMI mreže koji su možda lako rešivi, a značajno mnogo bi doprineli smanjenju mortaliteta pacijenata.

Najvažnije, potrebno je, nakon identifikacije slabih karika u prehospitalnom i hospitalnom zbrinjavanju AKS pacijenata, razmotriti moguće digitalne zdravstvene intervencije koje bi ih potpuno ili delimično otklonile.

Daje se pregled mogućih digitalnih zdravstvenih intervencija u optimizaciji zdravstvene zaštite AKS pacijenata na teritoriji Srbije. U menadžmentu akutnog koronarnog sindroma, veliki je izazov pružiti optimalnu i jednaku zdravstvenu zaštitu svim pacijenatima. Kliničke studije ukazuju na probleme u prehospitalnom i hospitalnom zbrinjavanju. U Srbiji se ti problemi tiču blagovremenog prepoznavanja AKS simptoma, vremena do prvog medicinskog kontakta, preciznosti dijagnostičkih testova, rehabilitacije. Digitalno zdravlje (DZ) je novi pristup koji može pomoći u njihovom rešavanju.

DZ rešenja uključuju Smartphone uređaje kao strategiju sekundarne prevencije. Tehnologije pametnih telefona kao što su AliveCor, Apple i Verili satovi beleže podatke poput metrika vežbanja, brzina disanja, telesna masa, bioimpedansa, lekovi, krvni pritisak, glikemija. Kod pacijenata sa bolešću koronarne arterije (CAD) ili (prethodnim) AKS, podaci se mogu kombinovati sa merenjima dinamike ST segmenta tokom vremena. Ovaj inovativni pristup praćenju i prevenciji može poboljšati lečenje ateroskleroze ili predvideti dalje događaje pre pojave kliničkih simptoma (274).

Multicentrično randomizovano kontrolisano istraživanje CONNECT uključilo je 934 pacijenta iz primarnog zdravstvenog centra sa KVB ili sa rizikom od KVB. Postojale su dve grupe pacijenata – jedna je primila tradicionalnu CR rehabilitaciju, a druga grupa digitalnu zdravstvenu intervenciju (DHI). Učesnici interventne grupe dobili su interaktivnu aplikaciju sa elektronskim zdravstvenim kartonom, podacima o faktorima rizika, dijagnozama i lekovima, zajedno sa interaktivnim kalkulatorima rizika, motivacionim porukama i praćenjem ciljnih parametara. Kao primarni ishod u ovom ispitivanju posmatrano je pridržavanje pacijenata terapiji ($\geq 80\%$ dana pokrivenih lekovima za krvni pritisak i statinima). Sekundarni ishodi uključivali su postizanje željenih faktora rizika i zdravstvenu pismenost (275). Poboljšanja u interventnoj grupi primećena su kod fizičke aktivnosti. U pogledu krvnog pritiska i LDL ciljeva, nije bilo značajne razlike. Ovo je slično nalazima u sistematskom pregledu upotrebe pametnih telefona kod pacijenata sa CAD, gde se veći kapacitet vežbanja u interventnoj grupi pokazao kao jedno poboljšanje (nije primećena razlika u smanjenju BMI, sistolnom krvnom pritisku ili nivoima LDL holesterola) (276). Pridržavanje medikamentoznoj terapiji nakon 12 meseci bilo je malo i nije bilo razlike između DHI i kontrolne grupe. Slična studija u Australiji je otkrila poboljšano pridržavanje terapiji lekovima, a pored toga povećao se procenat pacijenata koji su završili rehabilitaciju i smanjenji su šestomesečni ponovni prijemi (277). Studija koja je procenjivala razvoj, prihvatljivost i korišćenje mobilnih tekstualnih poruka od strane korisnika sa ciljem pružanja saveta, motivacije i podrške za smanjenje kardiovaskularnih faktora rizika, istakla je važnost bihevioralnih tehnika u promeni ponašanja kada se kreira (polupersonalizovani) sadržaj. To uključuje pružanje informacija o posledicama, identifikaciju prepreka za željeno ponašanje i plan za njihovo prevazilaženje, nagrade za pravi trud ili učinak, savete kako da se izvede željeno ponašanje i kako se pripremiti, pomoć osobi u upravljanju vremenom, postavljanje lakih zadataka pa povećanje težine zadataka, slanje poruka prema unapred definisanom rasporedu itd. Četvorogodišnje nerandomizovano kontrolisano ispitivanje u 4 američke bolnice uključivalo je 1064 pacijenta sa akutnim infarktomiokarda. DHI je bila aplikacija za pametne telefone, pametni sat i uređaj za merenje krvnog pritiska, dizajnirani da pomognu u nezi pacijenata kako tokom njihovog boravka u bolnici tako i 30 dana nakon otpusta. Uključeni su i koordinacija vanbolničke nege, edukacija, praćenje vitalnih znakova i aktivnosti, i podsetnici za medikamentoznu terapiju. Izmereni su kao ishodi znanja, veštine i samopouzdanje pacijenata u upravljanju sopstvenom zdravstvenom zaštitom, kao i 30-dnevni ponovni prijem usled svih uzroka. 30-dnevni ponovni prijem za sve uzroke bio je 52% manji u DHI grupi. Pored toga, ova grupa je imala najviši nivo aktivacije pacijenata za sposobnost da brinu o svom zdravlju (278).

Jedan od najperspektivnijih DHI koji se koristi u oporavku od AMI je „Corrie“, deo studije o infarktu miokarda Johns Hopkins-a, *Combined device Recovery Enhancement (MiCORE)*, koja ima za cilj da ispita i smanji 30-dnevni ponovni prijem. U „Corrie“ DHI, aplikacija za pametni telefon, Apple pametni sat i iHealth bežični monitor krvnog pritiska koriste se za praćenje uzimanja lekova, edukaciju, praćenje vitalnih znakova i koordinaciju nege.

Učesnici su u mogućnosti da upravljaju svojom medikamentoznom terapijom (prate svakodnevno pridržavanje, indikacije i neželjene efekte), prate vitalne znake (otkucaje srca, krvni pritisak, težinu, raspoloženje i predjene korake), saznaju o faktorima rizika za KVB i modifikuju način života kroz edukativne članke i video materijal, zakazuju preglede, povežu se sa svojim lekarima i čuvaju zdravstvene informacije. Utvrđeno je da je ovaj DHI smanjio troškove sa bolničke strane kroz smanjenje rizika za ponovni prijem od svih uzroka nakon AMI. Dok DHI košta 2750 dolara po pacijentu, korišćenje DHI dovodi do uštede od 7274 dolara po pacijentu u poređenju sa standardnom negom (278).

DZ rešenjima pripadaju i uređaji za detekciju akutnog koronarnog sindroma. Oni zahtevaju strogu procenu tehničke i kliničke validnosti, kao i praktičnosti upotrebe. Mora se definisati rizična populacija koja može imati koristi od uređaja, uz procenu odnosa rizika i koristi (274).

Najpoznatiji uređaji za otkrivanje AKS-a su ručni uređaj sa posebno razvijenim algoritmom - RELF algoritmom za rano otkrivanje akutne koronarne 60 s okluzije, i implantabilni uređaj - AngelMed Guardian Sistem za rano otkrivanje STEMI. RELF algoritam i uređaj (koji ima ugrađen sistem detekcije sa 3 elektrode) povezani su sa pametnim telefonom u svrhu samosnimanja i detekcije okluzije od 60 s. Studija objavljena u The Lancet Digital navodi da se algoritam može koristiti kod 91% pacijenata. Otkrivanje akutne koronarne okluzije je 87%, ako je bilo promena na EKG-u, pokazalo se da je 95% i 100% za akutnu okluziju koronarne arterije sa EKG promenama i elevacijom ST segmenta (279). ALERT ispitivanje je istraživalo upotrebu AngelMed Guardian sistema za rano otkrivanje STEMI; obuhvatio je 907 visokorizičnih pacijenata sa AKS-om koji su svi imali ugrađene uređaje, pri čemu je u kontrolnoj grupi alarm bio deaktiviran. Ispitivanje je pokazalo da uređaj smanjuje vreme od detekcije AKS-a do dolaska pacijenta u medicinsku ustanovu u periodu od 90 dana (51 min naspram 30,6 h). Važno je da je pacijent upozoren na asimptomatsku srčanu ishemiju. Kada se posmatrala detekcija događaja u roku od 7 dana, nije bilo razlike između grupa. Dodatnom analizom korišćenjem podataka nakon perioda istraživanja utvrđena je veća pozitivna prediktivna vrednost (25,8% prema 18,2%) i značajno niža stopa lažno pozitivnih u grupi sa uključenim alarmima. Ovaj uređaj je odobrila FDA za „pacijente koji su imali AKS i koji ostaju pod visokim rizikom od ponavljenih AKS događaja“ (280).

Kada se govori o modernim EKG uređajima, postoje dve glavne novine u upotrebi EKG-a u vreme DH. Jedan se odnosi na mobilne EKG (mECG) uređaje. Drugi je upotreba AI algoritma za analizu EKG-a.

mECG monitore pacijenti sve više koriste za samokontrolisanje ritma i otkrivanje devijacija ST segmenta koje mogu otkriti koronarnu ishemiju (pre nego što pacijent ima stvarne simptome). To može dovesti do smanjenja prevremenih smrti ili godina izgubljenih zbog invaliditeta/bolesti. U poređenju sa tradicionalnim ambulantnim EKG uređajima, novi uređaji imaju poboljšan dizajn u smislu veličine i težine i beleže više podataka. Jedan komercijalno dostupan mECG uređaj, relativno jeftin, je KardiaMobile (iz AliveCor). Koristeći senzore elektroda za desni i levi prst, uređaj obezbeđuje praćenje od 30 sekundi ili duže koje odgovara elektrodi I standardnog elektrokardiograma sa 12 odvoda (EKG) (281).

Kompanija AliveCore je razvila mECG kao iPhone aplikaciju koja koristi senzor ugrađen u telefon da obezbedi jednokanalni EKG. FDA je odobrila ovaj uređaj kao ambulantni monitor srčanog ritma. Kada ga koristi obučeni medicinski stručnjak, uređaj je pokazao razliku između normalnog sinusnog ritma i atrijalne fibrilacije. Štaviše, uređaj precizno procenjuje

QTC intervale, u poređenju sa standardnim EKG-om sa 12 odvoda. Kada su najnoviji AliveCor monitori srčanog ritma Kardia 12L (snimaju EKG uzastopno) i Kardia 6L (snimaju EKG 6 odvoda uzastopno) upoređeni sa standardnim EKG-om sa 12 odvoda, pokazali su visoku korelaciju (282).

Upotreba AI algoritama u EKG interpretaciji ima svetlu budućnost jer je ovaj format podataka jednostavan za prikupljanje podataka (u poređenju sa podacima koji se koriste u radiološkoj AI), za razliku od drugih elektronskih medicinskih zapisa, EKG podaci su standardizovani, uvek se dobijaju u istom formatu i uvek se izveštavaju na isti način. EKG se mogu lako skladištiti u Cloud-u ili centralizovanoj bazi podataka z abilo koju veličinu podataka (283). EKG podaci se mogu dalje kombinovati sa drugim modalitetima kao što su EZK, podaci iz registara bolesti (troponin, starost, pol, bol u grudima, komorbiditeti, itd.), ehokardiogram, CT ili MRI srca, itd. i otkrivaju obrasce, predlažu terapiju ili predviđaju ishode (284–287). Brže interpretacije EKG-a mogu smanjiti vreme od pojave simptoma do medicinske ustanove, potencijalno povećati šanse za pPCI, što znači veće preživljavanje i bolji kvalitet života za pacijenta. Postavljanje AI EKG-a u svako vozilo hitne medicinske pomoći obezbedilo bi jednak tretman za sve pacijente. Poboljšana tačnost EKG-a i više podataka iz EKG tumačenja štedi novac od nepotrebnih prijema, a uz odgovarajuću obuku osoblja ovaj softver bi mogao biti deo trijaže.

Kod pacijenata sa AKSom, kao alternativa individualnim fizičkim posetama bolnici, **telemedicina** se može koristiti za virtuelne posete (288). Druga primena telemedicine je virtuelna umesto tradicionalne rehabilitacije (289). Uprkos tome što se smatra najisplativijom intervencijom za obezbeđivanje povoljnih ishoda nakon AKS, CR se ne nudi većini pacijenata i učešće pacijenata je vrlo malo, čak i pre pandemije covid-19 (289). U Srbiji je jedna studija objavila da je tokom pandemije CR završilo samo 1% pacijenata (290). U Cochrane sistematskom pregledu na temu kliničke koristi od virtuelne rehabilitacije, uključujući hibridni model (kombinovana virtuelna i tradicionalna rehabilitacija) u AKS, pokazale su se slične i sa ekvivalentnim troškovima (289) Meta-analiza 11 studija pokazala je da su telemedicinske intervencije bile podjednako efikasne kao i tradicionalni programi u smanjenju promenljivih faktora kardiovaskularnog rizika i kapaciteta vežbanja. U pogledu pridržavanja rehabilitaciji, kućni programi su bili uporedivi sa tradicionalnim programima, pri čemu su neke studije pokazale bolje pridržavanje kućnoj rehabilitacije (289,291). Evropske smernice preporučuju rehabilitaciju kod kuće, jer dokazi pokazuju da ona povećava učešće i podržava promene ponašanja (292).

Telemedicinska platforma se može koristiti za pružanje praktične obuke zdravstvenim radnicima (70,293). Jedna oblast u kojoj bi ovo bilo od koristi je interventna kardiologija/radiologija; nedavne studije u Srbiji su pokazale da ograničen broj obučanih interventnih kardiologa predstavlja prepreku za pPCI (248,294).

6. ZAKLJUČCI

Da bi se odgovorilo na ciljeve ove studije, na osnovu dobijenih rezultata istraživanja doneti su sledeći zaključci:

1. U periodu 2005-2019 u Republici Srbiji došlo je do statistički značajnog smanjenja mortaliteta od akutnog koronarnog sindroma, i u muškoj i u ženskoj populaciji, više u ženskoj. Smanjeni su i apsolutni broj umrlih i standardizovana stopa AKS mortaliteta (ASR-E).
2. Najveći pad AKS mortaliteta u Srbiji zabeležen je u starosnim grupama mlađim od 75 godina: žene starosti 65–69 godina, potom žene starosti 50–54 i 70–74 godine. Kod muškaraca, najbolja poboljšanja su primećena u starosnim grupama 50–54, 30–34 i 55–59.
3. U posmatranom 15godišnjem periodu zabeleženo je od 2016. godine blago povećanje AKS mortaliteta, i apsolutnog broja umrlih i ASR-E. *Joinpoint* analiza prema uzrastu otkrila je da od 2016. godine postoji povećanje u muškoj populaciji starijoj od 75 godina. *Joinpoint* analiza prema okruzima našla je da je AKS mortalitet u poslednje 3 godine posmatranog perioda rastao u Pomoravskom, Topličkom, Zlatiborskom, Kolubarskom i Šumadijskom okrugu kod muškog pola; kod ženskog pola, porast mortaliteta u istom periodu zabeležen je u Pomoravskom, Topličkom, Kolubarskom i Zlatiborskom okrugu.
4. Razlike u trendu mortaliteta prema polu nisu nađene, iako je kod ženskog pola opadanje AKS mortaliteta veće - u 15godišnjem periodu prosečna godišnja procentualna promena (smanjenje) je kod žena za oko 30% veća. Ipak, odnos broja incidentnih slučajeva prema broju umrlih je u 2005-2019 ostao približno isti kod oba pola.
5. Zabeležene su razlike u trendu AKS mortaliteta prema okruzima. Veća stopa mortaliteta beleži se u okruzima sa ograničavajućom lokalnom infrastrukturom (u Raškoj, Severnom Banatu, Srednjem Banatu, Pčinju i Boru u muškoj populaciji; u Raškoj, Srednjem Banatu, Pčinju, Boru i Braničevu u ženskoj populaciji), što je verovatno u vezi sa kasnijim stizanjem do zdravstvenom centra i manjom učestalošću izvođenja pPCI. (U okruzima sa nepristupačnim geografskim terenom beleži se i veća incidencija, što je u odredjenim periodima mogao biti razlog za trend povećanja mortaliteta.)
6. Borski okrug se izdvaja kao okrug u kom su i godišnje procentualne promene kod oba pola u 20% najlošijih GPP u Srbiji, a takođe je i okrug koji spada u 20% okruga sa najvećom prosečnom stopom AKS mortaliteta u poslednjih 15 godina. Zabeleženi zastoji u radu angio-sale verovatno su doprineli većem broju smrtnih ishoda. Ovaj problem, kao i u ostalim okruzima, zahteva intervenciju zdravstvenih vlasti (Ministarstva zdravlja) prema isporučiocima medicinske opreme. Kako se u Borskom okrugu beleži najveća incidencija akutnog koronarnog sindroma na nivou Srbije, situacija zahteva evaluaciju uzrasno-specifične prevalencije faktora rizika, i u skladu sa tim ciljane javno-zdravstvene intervencije.
7. U okruzima vezanim za bolnicu sa angio salom koja radi u jednoj smeni radnim danima beleži se veća stopa mortaliteta. Rezultati pokazuju da se u posmatranom periodu povećao broj bolnica sa angio salom koje rade 24h/7d, ali je taj broj ispod proseka koji pokazuju multicentrična istraživanja koja su uključila druge zemlje.
8. Potvrđena je očekivana korelacija broja izvedenih pPCI procedura i AKS mortaliteta - povećanje broja pPCI na million stanovnika od 8,6 puta u 2005-2019 bilo je praćeno smanjenjem stopa mortaliteta za više od 40% kod oba pola.

9. Vrednosti specifične metrike kvaliteta koja se odnosi na pPCI uporedive su sa visokorazvijenim evropskim zemljama. Izuzetak je procenat pacijenata kojima je pPCI rađen radijalnim pristupom, uz optimističan podatak da se od 2010. do 2019. godine ovaj broj povećao za 50%. U posmatranom periodu viđena su poboljšanja u svim parametrima osim procentu PCI centara koji rade više od 400 procedura godišnje.
10. Iako postoje okruzi u kojima nije bilo promene u broju vozila SHMP, kada se posmatra cela teritorija Srbije, trend AKS mortaliteta prati trend indeksa vozila SHMP - postoji paralelan pad i stope AKS mortaliteta i indeksa vozila SHMP.
11. Nije uočena povezanost vrednosti vremena odziva SHMP i stope AKS mortaliteta, kada se posmatraju okruzi. Razlog može biti što se ovo vreme u korišćenim podacima ne odnosi samo na AKS pacijente. Ipak, uočen je paralelan trend prosečne vrednosti odziva SHMP i prosečne vrednosti stope AKS mortaliteta kada se posmatra cela teritorija Republike Srbije.
12. Digitalno zdravlje moglo bi rešiti neke od problema u zbrinjavanju AKS pacijenata. Primer su mobilne aplikacije za rano prepoznavanje simptoma infarkta miokarda, zatim automatizovani EKG aparati u vozilima SHMP koji daju brzu i preciznu dijagnozu korišćenjem veštačke inteligencije, telemedicinska edukacija interventnog osoblja.

7. LITERATURA

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul;12(7):e9349.
2. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct;396(10258):1204–22.
3. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct;388(10053):1459–544.
4. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012 Jan;366(1):54–63.
5. Julian DG. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischaemia and infarction. *Lancet*. 1961 Oct;2(7207):840–4.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992 Sep;327(10):669–77.
7. Lloyd-Jones DM. Slowing Progress in Cardiovascular Mortality Rates: You Reap What You Sow. *JAMA Cardiol*. 2016 Aug 1;1(5):599–600.
8. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). *Prev Cardiol*. 2006;9(4):228–34.
9. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, et al. Coronary care unit and primary percutaneous coronary intervention networks improve the standard of care: reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. Vol. 12, *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. United States; 2011. p. 300–2.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep;364(9438):937–52.
11. Giga V. Country Report Serbia - April 2017, Prepared for EAPC "Country of the Month " Initiative. Available online: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Subspecialty/EAPC/Country%20of%20the%20month/Documents/serbia-country-of-the-month-full-report.pdf>
12. Gupta R, Wood DA. Primary prevention of ischaemic heart disease: populations, individuals, and health professionals. *Lancet*. 2019 Aug;394(10199):685–96.
13. Ilona Kickbusch, Luke Allen, Christian Franz. The commercial determinants of health, *The Lancet* Vol. 4, Issue 12, e895-e896, December 2016
14. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: A policy statement from the American Heart Association. Vol. 124, *Circulation*. 2011. p. 967–90.
15. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. Vol. 76, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 2980–1.
16. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1916–26.

17. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkel MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality From Ischemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016 May;133(20):1916–26.
18. Institut of Public Health of Serbia. Incidence and mortality from acute coronary syndrome in Serbia in 2019. 2020;
19. Institute for Public Health of Serbia. Incidence and mortality from acute coronary syndrome in Serbia in 2006. 2006;
20. Mickovski-Katalina N. The health system characteristics and timely therapy research in the management of patients with acute coronary syndrome in Serbia. University of Belgrade, Medical Faculty; 2016.
21. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LBH, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26(1):18–26.
22. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute myocardial infarction: Changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French registry of acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908–19.
23. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Sep;40(7):1366–74.
24. Facebook stranica Medupdate, Najnovije medicinske vesti [Internet]. 2018. Available from: <https://www.facebook.com/medupdatenajnovijemedicinskevesti/videos/nova-univerzalna-definicija-akutnog-infarkta-miokada-i-stemi-mreža-u-srbiji-prep/248172202553759/>
25. Cvetanović G, Stojiljković M, Dimitrijević N. Clinical and epidemiological characteristics of acute coronary syndrome and treatment outcome in the Jablanica district. *Acta Mediana*. 2017;56(1):9–16.
26. Ostojić M, Ašanin M, Pokrajčić ZV, Peruničić J, Nedeljković M, Stanković G, et al. Akutni koronarni sindrom. *Srce i krvni sudovi*. 2011;30(3):161–72.
27. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Incidence and Mortality from Acute Coronary Syndrome in Serbia in 2020. Belgrade, Serbia; 2021.
28. Dharma S. Comparison of Real-Life Systems of Care for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Global Heart*. 2020; 15(1): 66. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.343>
29. Abubakar I, Kanka D, Arch B, Porter J, Weissberg P. Outcome after acute myocardial infarction: A comparison of patients seen by cardiologists and general physicians. *BMC Cardiovasc Disord*. 2004;4.
30. Allison JJ, Kiefe CI, Weissman NW, Person SD, Rousculp M, Canto JG, et al. Relationship of Hospital Teaching Status With Quality of Care and Mortality for Medicare Patients With Acute MI [Internet]. Available from: <https://jamanetwork.com/>
31. Ayanian JZ, Weissman JS. Teaching Hospitals and Quality of Care: A Review of the Literature.
32. Jollis JG, Peterson ED, DeLong ER, Mark DB, Collins R, Muhlbaier LH, et al. Volume of PTCA Procedures and Short-term Mortality: The relation between the volume of coronary angioplasty procedures at hospitals treating Medicare beneficiaries and short-term mortality. *N Engl J Med*. 331(24).
33. Wang TY. Association of Door-In to Door-Out Time With Reperfusion Delays and Outcomes Among Patients Transferred for Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*. 2011;305(24):2540.

34. Dammann P, Woudstra P, Kuijt WJ, Kikkert WJ, Hoef Timpvande, Grundeken MJ, et al. Short- and Long-Term Prognostic Value of the TIMI Risk Score after Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol.* 2013 Sep;26(1):8–13.
35. Koonsiripaiboon E, Tungsubutra W. Validation of the GRACE risk score to predict in-hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2013 Sep;96 Suppl 2:S139-45.
36. Kozieradzka A, Kamiński K, Dobrzycki S, Nowak K, Musiał W. TIMI Risk Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Kardiol Pol.* 2007 Sep;65(7):788–95; discussion 796-7.
37. Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT, Sonel AF, et al. Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2009 Sep;32(9):E22-8.
38. Yousufuddin M, Zhu Y, Ward R Al, Peters J, Doyle T, Jensen KL, et al. Association of hyperlipidaemia with 5-year survival after hospitalisation for acute myocardial infarction: a propensity score matched analysis. *Open Heart.* 2020 Sep;7(1):e001163.
39. Jin J, Shi Z, Pang X. Association between low-density lipoprotein cholesterol level and mortality in patients with cardiogenic shock: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021 Sep;11(7):e044668.
40. Niedziela J, Hudzik B, Niedziela N, Gąsior M, Gierlotka M, Wasilewski J, et al. The obesity paradox in acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2014 Sep;29(11):801–12.
41. Pitsavos C, Kavouras SA, Panagiotakos DB, Arapi S, Anastasiou CA, Zombolos S, et al. Physical Activity Status and Acute Coronary Syndromes Survival. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep;51(21):2034–9.
42. Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, Lengenfelder B, Jacobshagen C, Jung J, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial. *Eur Heart J.* 2018 Sep;39(13):1065–74.
43. NATIONAL AUDIT OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (NAPCI) 2021 Summary The National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR) [Internet]. 2021. Available from: www.hqip.org.uk
44. Steg PhG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(20):2569–619.
45. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, et al. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2018 Sep;138(24):2741–50.
46. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Vol. 39, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2018. p. 119–77.
47. Jneid H, Addison D, Bhatt DL, Fonarow GC, Gokak S, Grady KL, et al. 2017 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Adults with ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. Vol. 10, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017.

48. Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Milasinovic D, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, et al. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-STEMI Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Sep;9(6):541–9.
49. Iantorno M, Shlofmitz E, Rogers T, Torguson R, Kolm P, Gajanana D, et al. Should Non-ST-Elevation Myocardial Infarction be Treated like ST-Elevation Myocardial Infarction With Shorter Door-to-Balloon Time? *Am J Cardiol.* 2020;125(2):165–8.
50. Nallamothu BK, Normand SLT, Wang Y, Hofer TP, Brush JE, Messenger JC, et al. Relation between door-to-balloon times and mortality after primary percutaneous coronary intervention over time: a retrospective study. *Lancet.* 2015;385(9973):1114–22.
51. O’Keefe JH, Sayed-Taha K, Gibson W, Christian TF, Bateman TM, Gibbons RJ. Do patients with left circumflex coronary artery-related acute myocardial infarction without ST-segment elevation benefit from reperfusion therapy? *Am J Cardiol.* 1995 Sep;75(10):718–20.
52. for Health NI, (NICE) CE. Acute coronary syndromes in adults – Quality statement 6: Primary PCI for acute STEMI [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2014. Available from: www.nice.org.uk/guidance/qs68
53. Schiele F, Gale CP, Bonnefoy E, Capuano F, Claeys MJ, Danchin N, et al. Quality indicators for acute myocardial infarction: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017 Sep;6(1):34–59.
54. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2012 Sep;366(1):54–63.
55. Tešić M, Stanković D. Is there enough evidence for routine use of drug-eluting stents in acute myocardial infarction with ST segment elevation? *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(9):870–4.
56. Banning AP, Baumbach A, Blackman D, Curzen N, Devadathan S, Fraser D, et al. Percutaneous coronary intervention in the UK: recommendations for good practice 2015. *Heart.* 2015;101(Suppl 3):1–13.
57. O’Neill D, Nicholas O, Gale CP, Ludman P, de Belder MA, Timmis A, et al. Total Center Percutaneous Coronary Intervention Volume and 30-Day Mortality. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(3).
58. MacCarthy PA, Blackman D, Hildick-Smith D, Banning A. BCIS position statement (2016) for treatment of STEMI [Internet]. 2016. Available from: https://www.bcis.org.uk/wp-content/uploads/2021/02/MacCarthy_PA_072016_BCIS-2.pdf
59. Krljanac G. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Analiza primene reperfuzione terapije u odnosu na procenjeni stepen rizika bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa elevacijom ST segmenta u Srbiji, Doktorska disertacija. 2014.
60. Vujčić IS. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Faktori rizika za nastanak primarnog nefatalnog infarkta miokarda u Beogradskoj populaciji, Doktorska disertacija. 2014.
61. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, Kikkert WJ, van de Hoef TP, Grundeken MJ, et al. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol.* 2013 Feb;26(1):8–13.
62. Koonsiripaiboon E, Tungsubutra W. Validation of the GRACE risk score to predict in-hospital mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2013 Feb;96 Suppl 2:S139-45.
63. Kozieradzka A, Kamiński K, Dobrzycki S, Nowak K, Musiał W. TIMI Risk Score accurately predicts risk of death in 30-day and one-year follow-up in STEMI patients treated with primary percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Pol.* 2007 Jul;65(7):787–8.
64. Yanqiao L, Shen L, Yutong M, Linghong S, Ben H. Comparison of GRACE and TIMI risk scores in the prediction of in-hospital and long-term outcomes among East Asian non-ST-elevation myocardial infarction patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):4.

65. Agrawal S, Van Eyk J, Sobhani K, Wei J, Bairey Merz CN. Sex, Myocardial Infarction, and the Failure of Risk Scores in Women. *J Womens Health*. 2015;24(11):859–61.
66. Wang JY, Goodman SG, Saltzman I, Wong GC, Huynh T, Dery JP, et al. Cardiovascular Risk Factors and In-hospital Mortality in Acute Coronary Syndromes: Insights From the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015;31(12):1455–61.
67. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Krljanac G, Panic G, Putnikovic B, Ostojic M, et al. Coronary care unit and primary percutaneous coronary intervention networks improve the standard of care: Reperfusion therapy in ST elevation myocardial infarction in Serbia from 2002 to 2008. Vol. 12, *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2011. p. 300–2.
68. Ružičić D, Stanković M, Obradović I. Eleven-years experience and results from the Cath Lab in General hospital Valjevo. *Heart and Blood Vessel*. 2021;40(3).
69. Mijailović V, Mičić O, Mraković K. First decade of cardiac catheterization laboratory at the Health Center Užice. *Heart and Blood Vessel*. 2021;40(3).
70. Jolić A, Mitov V, Adamović D, Dimitrijević M, Nikolić M, Beleslin B, et al. Invasive cardiology department of Zajecar health center during the period of 2014 to 2020.
71. Ratkov I, Sipetic S, Vlajinac H, Sekeres B. Mortality from heart attack in Belgrade population during the period 1990-2004. *Srp Arh Celok Lek*. 2008;136(11–12):598–602.
72. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-Specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(18):1342–9.
73. Hess NR, Sultan I, Wang Y, Thoma FW, Kilic A. Preoperative troponin levels and outcomes of coronary surgery following myocardial infarction. *J Card Surg*. 2021 Sep;36(7):2429–39.
74. Morrow DA. Ability of Minor Elevations of Troponins I and T to Predict Benefit From an Early Invasive Strategy in Patients With Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction<SUBTITLE>Results From a Randomized Trial</SUBTITLE>; *JAMA*. 2001 Sep;286(19):2405.
75. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(4):979–86.
76. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac Troponin T at 96 Hours After Acute Myocardial Infarction Correlates With Infarct Size and Cardiac Function. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Sep;48(11):2192–4.
77. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kourlaba G, Mantas Y, Zombolos S, Kogias Y, et al. Sex-related characteristics in hospitalized patients with acute coronary syndromes – the Greek Study of Acute Coronary Syndromes (GREECS). *Heart Vessels*. 2007;22(1):9–15.
78. Perugini E, Maggioni AP, Boccanelli A, Pasquale G Di. [Epidemiology of acute coronary syndromes in Italy]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2010 Sep;11(10):718–29.
79. Rochemont DR, Lemenager P, Franck Y, Farhasmane A, Sabbah N, Nacher M. The epidemiology of acute coronary syndromes in French Guiana. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2021;70(1):7–12.
80. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(9):1186–92.
81. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10).
82. André R, Bongard V, Elosua R, Kirchberger I, Farmakis D, Häkkinen U, et al. International differences in acute coronary syndrome patients' baseline characteristics, clinical

- management and outcomes in Western Europe: the EURHOBOP study. *Heart*. 2014;100(15):1201–7.
83. Sotorra-Figuerola G, Ouchi D, García-Sangenís A, Giner-Soriano M, Morros R. Pharmacological treatment after acute coronary syndrome: Baseline clinical characteristics and gender differences in a population-based cohort study. *Aten Primaria*. 2022;54(1):102157.
 84. Steg PG. Anticoagulation With Otamixaban and Ischemic Events in Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2013;310(11):1145.
 85. Papakonstantinou NA, Stamou MI, Baikoussis NG, Goudevenos J, Apostolakis E. Sex differentiation with regard to coronary artery disease. Vol. 62, *Journal of Cardiology*. 2013. p. 4–11.
 86. Vasiljevic Z, Krljanac G, Davidovic G, Panic G, Radovanovic S, Mickovski N, et al. Gender differences in case fatality rates of acute myocardial infarction in Serbia. *European Heart Journal, Supplement*. 2014 Sep;16(SUPPL.A).
 87. D’Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, et al. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2015;131(15):1324–32.
 88. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-Specific Considerations in the Presentation, Diagnosis, and Management of Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(14):1398–406.
 89. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438):937–52.
 90. Naderi S. Microvascular Coronary Dysfunction—an Overview. *Curr Atheroscler Rep*. 2018 Sep;20(2):7.
 91. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2022 Sep;327(7):662.
 92. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update. *Circulation*. 2012 Sep;125(1).
 93. Pokrajcic ZV, Mickovski N, Davidovic G, Asanin M, Stefanovic B, Krljanac G, et al. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2016;217:S27–31.
 94. Krotin M, Vasiljevic Z, Zdravkovic M, Milovanovic B. Gender Differences in Acute Coronary Syndrome in Serbia before Organized Primary PCI Network Service. *MED ARH* 2010; 64(2) .
 95. Alabas OA, Gale CP, Hall M, Rutherford MJ, Szummer K, Lawesson SS, et al. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12).
 96. Kristić I, Matetic A, Crnčević N, Runjić F, Polašek O, Vrsalovic M. Sex Differences in Characteristics and Outcomes among Low-Risk Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients during Long Term Follow-Up. *J Clin Med*. 2021;10(13):2802.
 97. Ezekowitz JA, Savu A, Welsh RC, McAlister FA, Goodman SG, Kaul P. Is There a Sex Gap in Surviving an Acute Coronary Syndrome or Subsequent Development of Heart Failure? *Circulation*. 2020;142(23):2231–9.
 98. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*. 2009;157(1):141–8.

99. Epps KC, Holper EM, Selzer F, Vlachos HA, Gualano SK, Abbott JD, et al. Sex differences in outcomes following percutaneous coronary intervention according to age. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Sep;9(2_suppl_1):S16–25.
100. Freisinger E, Sehner S, Malyar NM, Suling A, Reinecke H, Wegscheider K. Nationwide Routine-Data Analysis of Sex Differences in Outcome of Acute Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1013–21.
101. Dillinger JG, Ducrocq G, Elbez Y, Cohen M, Bode C, Pollack C, et al. Sex Differences in Ischemic and Bleeding Outcomes in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the TAO Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2021;14(1):e009759.
102. Gauthier V, Montaye M, Ferrières J, Kai SHY, Biasch K, Moitry M, et al. Sex differences in time trends in acute coronary syndrome management and in 12-month lethality: Data from the French MONICA registries. *Int J Cardiol*. 2022;361:103–8.
103. Rossello X, Mas-Lladó C, Pocock S, Vicent L, van de Werf F, Chin CT, et al. Sex differences in mortality after an acute coronary syndrome increase with lower country wealth and higher income inequality. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):392–400.
104. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Sex-specific outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Clin Med*. 2020 Sep;9(7):1–13.
105. Berger JS. Sex Differences in Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 2009;302(8):874.
106. Kytö V, Sipilä J, Rautava P, Gunn J. Sex Differences in Outcomes Following Acute Coronary Syndrome Treated With Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Lung Circ*. 2021;30(1):100–7.
107. Haaf MEME Ten, Bax M, Berg JMJM Ten, Brouwer J, Hof AWAVV, der Schaaf RJRJ Van, et al. Sex differences in characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients in the Netherlands. *Netherlands Heart Journal*. 2019 Sep;27(5):263–71.
108. Haider A, Bengs S, Luu J, Osto E, Siller-Matula JM, Muka T, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: Presentation and outcomes of acute coronary syndrome. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 1328–36.
109. Marmot M. The health gap: the challenge of an unequal world. *The Lancet*. 2015;386(10011):2442–4.
110. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes. *Circulation*. 2018 Sep;137(20):2166–78.
111. Nick Banatvala, Svetlana Akselrod, Pascal Bovet, Shanthi Mendis. The WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013–2030, WHO, 2023
112. Yuan S, Huang X, Ma W, Yang R, Xu F, Han D, et al. Associations of HDL-C/LDL-C with myocardial infarction, all-cause mortality, haemorrhagic stroke and ischaemic stroke: a longitudinal study based on 384 093 participants from the UK Biobank. *Stroke Vasc Neurol*. 2023;8(2):119–26.
113. Abbasi S, Leon A De, Kassaian S, Karimi A, Jalali A, Macassa G, et al. Socioeconomic status and in-hospital mortality of acute coronary syndrome: Can education and occupation serve as preventive measures? *Int J Prev Med*. 2015;6(1):36.
114. Kelly MJ, Weitzen S. The Association of Lifetime Education with the Prevalence of Myocardial Infarction: An Analysis of the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *J Community Health*. 2010 Sep;35(1):76–80.
115. Rosengren A, Subramanian S V, Islam S, Chow CK, Avezum A, Kazmi K, et al. Education and risk for acute myocardial infarction in 52 high, middle and low-income countries: INTERHEART case-control study. *Heart*. 2009 Sep;95(24):2014–22.

116. Hu B, Li W, Wang X, Liu L, Teo K, Yusuf S. Marital Status, Education, and Risk of Acute Myocardial Infarction in Mainland China: The INTER-HEART Study. *J Epidemiol.* 2012;22(2):123–9.
117. Alter DA. Socioeconomic Status, Service Patterns, and Perceptions of Care Among Survivors of Acute Myocardial Infarction in Canada. *JAMA.* 2004 Sep;291(9):1100.
118. Peng Y, Du X, Li X, Ji J, Wu Y, Gao R, et al. Associations Between Education Level and In-hospital Treatment and Outcomes Among Acute Coronary Syndrome in China. *Am J Med Sci.* 2021 Sep;361(2):253–60.
119. Abbasi SH, De Leon AP, Kassaian SE, Karimi A, Sundin Ö, Jalali A, et al. Socioeconomic Status and in-hospital Mortality of Acute Coronary Syndrome: Can Education and Occupation Serve as Preventive Measures? *Int J Prev Med.* 2015;6:36.
120. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10226):795–808.
121. Gerber Y, Weston SA, Killian JM, Therneau TM, Jacobsen SJ, Roger VL. Neighborhood Income and Individual Education: Effect on Survival After Myocardial Infarction. *Mayo Clin Proc.* 2008 Sep;83(6):663–9.
122. Mehta RH, O’Shea JC, Stebbins AL, Granger CB, Armstrong PW, White HD, et al. Association of Mortality With Years of Education in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Fibrinolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep;57(2):138–46.
123. Gerber Y, Goldbourt U, Drory Y. Interaction between income and education in predicting long-term survival after acute myocardial infarction. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* 2008;15(5):526–32.
124. Kim JH, Jeong MH, Park IH, Choi JS, Rhee JA, Lee DH, et al. The Association of Socioeconomic Status with Three-Year Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *J Korean Med Sci.* 2014;29(4):536.
125. Méjean C, Droomers M, van der Schouw YT, Sluijs I, Czernichow S, Grobbee DE, et al. The contribution of diet and lifestyle to socioeconomic inequalities in cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5190–5.
126. Dupre ME, George LK, Liu G, Peterson ED. The Cumulative Effect of Unemployment on Risks for Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2012 Sep;172(22):1731.
127. Simoni AH, Valentin JB, Kragholm KH, Bøggild H, Jensen SE, Johnsen SP. Temporal trends in socioeconomic disparity in clinical outcomes for patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* 2023;
128. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, Varghese T, Shen J, Sandesara P, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation.* 2018 May;137(20):2166–78.
129. Gusmano MK, Weisz D, Rodwin VG, Lang J, Qian M, Bocquier A, et al. Disparities in access to health care in three French regions. *Health Policy (New York).* 2014 Sep;114(1):31–40.
130. Yu TH, Hou YC, Chung KP. Do low-income coronary artery bypass surgery patients have equal opportunity to access excellent quality of care and enjoy good outcome in Taiwan? *Int J Equity Health.* 2014 Sep;13(1):64.
131. Vaccarino V, Sullivan S, Hammadah M, Wilmot K, Mheid I Al, Ramadan R, et al. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction. *Circulation.* 2018 Sep;137(8):794–805.
132. Giannuzzi P. Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 2008 Sep;168(20):2194.

133. Malach M, Imperato PJ. Acute Myocardial Infarction and Acute Coronary Syndrome: Then and Now (1950-2005). *Prev Cardiol.* 2006 Sep;9(4):228–34.
134. Meisel SR, Dayan KI, Pauzner H, Chetboun I, Arbel Y, David D, et al. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *The Lancet.* 1991 Sep;338(8768):660–1.
135. Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden Cardiac Death Triggered by an Earthquake. *New England Journal of Medicine.* 1996 Sep;334(7):413–9.
136. Aladio JM, Costa D, Matsudo M, Pérez de la Hoz A, González D, Brignoli A, et al. Cortisol-Mediated Stress Response and Mortality in Acute Coronary Syndrome. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100623.
137. Arnold S V, Smolderen KG, Buchanan DM, Li Y, Spertus JA. Perceived Stress in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep;60(18):1756–63.
138. Edmondson D, Rieckmann N, Shaffer JA, Schwartz JE, Burg MM, Davidson KW, et al. Posttraumatic stress due to an acute coronary syndrome increases risk of 42-month major adverse cardiac events and all-cause mortality. *J Psychiatr Res.* 2011 Sep;45(12):1621–6.
139. Ashburn NP, Snavely AC, Angi RM, Scheidler JF, Crowe RP, McGinnis HD, et al. Prehospital time for patients with acute cardiac complaints: A rural health disparity. *Am J Emerg Med.* 2022 Sep;52:64–8.
140. Cui ER, Beja-Glasser A, Fernandez AR, Grover JM, Mann NC, Patel MD. Emergency Medical Services Time Intervals for Acute Chest Pain in the United States, 2015–2016. *Prehospital Emergency Care.* 2020;24(4):557–65.
141. Cui ER, Fernandez AR, Zegre-Hemsey JK, Grover JM, Honvoh G, Brice JH, et al. Disparities in Emergency Medical Services Time Intervals for Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome: Findings from the North Carolina Prehospital Medical Information System. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15).
142. Abbasi SH, Sundin Ö, Jalali A, Soares J, Macassa G. Mortality from Acute Coronary Syndrome: Does Place of Residence Matter? *The Journal of Tehran University Heart Center.* 2022;
143. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(1):80–90.
144. Khafaji HARH, Habib K Al, Asaad N, Singh R, Hersi A, Falaeh H Al, et al. Marital Status and Outcome of Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome: An Observational Report. *Clin Cardiol.* 2012;35(12):741–8.
145. Hayes RM, Carter PR, Gollop ND, Uppal H, Sarma J, Chandran S, et al. The impact of marital status on mortality and length of stay in patients admitted with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;212:142–4.
146. Gerward S, Tydén P, Engström G, Hedblad B. Marital status and occupation in relation to short-term case fatality after a first coronary event - a population based cohort. *BMC Public Health.* 2010;10(1):235.
147. Consuegra-Sánchez L, Melgarejo-Moreno A, Jaulent-Huertas L, Díaz-Pastor Á, Escudero-García G, Vicente-Gilabert M, et al. Unraveling the relation between marital status and prognosis among myocardial infarction survivors: Impact of being widowed on mortality. *Int J Cardiol.* 2015;185:141–3.
148. Vujcic IS, Sipetic SB, Dubljanin ES, Vlajinac HD. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990-2010: A joinpoint regression analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13.

149. KANNEL WB, DAWBER TR, KAGAN A, REVOTSKIE N, STOKES J 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961 Jul;55:33–50.
150. Figtree GA, Vernon ST, Hadziosmanovic N, Sundström J, Alfredsson J, Arnott C, et al. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDHEART registry data. *The Lancet.* 2021 Sep;397(10279):1085–94.
151. Vernon ST, Sci M, Coffey S, D'souza M, Chow CK, Kilian J, et al. ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) Patients Without Standard Modifiable Cardiovascular Risk Factors-How Common Are They, and What Are Their Outcomes? Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.119.013296>
152. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003 Oct;163(19):2345–53.
153. Roth D, Tulder R Van, Heidinger B, Herkner H, Schreiber W, Havel C. Admission blood pressure and 1-year mortality in acute myocardial infarction. *Int J Clin Pract.* 2015 Sep;69(8):812–9.
154. Shlomai G, Kopel E, Goldenberg I, Grossman E. The association between elevated admission systolic blood pressure in patients with acute coronary syndrome and favorable early and late outcomes. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2015 Sep;9(2):97–103.
155. Konstantinou K, Tsioufis C, Koumelli A, Mantzouranis M, Kasiakogias A, Doumas M, et al. Hypertension and patients with acute coronary syndrome: Putting blood pressure levels into perspective. Vol. 21, *Journal of Clinical Hypertension.* Blackwell Publishing Inc.; 2019. p. 1135–43.
156. Jr WJT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco M V. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2103–16.
157. Kostis JB. Blood pressure levels for patients with acute coronary syndromes. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2019;21(8):1144.
158. Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Panić G, Krotin M, Putinković B, Miljus D, et al. Clinical characteristics, management and mortality in patients with acute coronary syndrome from 2002 to 2005: report from the National Registry of Acute Coronary Syndrome in Serbia. *Serbian archive of medicine.* 2007;135 11-12:645–54.
159. Foussas SGr. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic Journal of Cardiology.* 2016;57(5):375–7.
160. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao S V, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009 Sep;119(14):1873–82.
161. Angiolillo DJ. Antiplatelet Therapy in Diabetes: Efficacy and Limitations of Current Treatment Strategies and Future Directions. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(4):531–40.
162. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine.* 2013 Sep;369(14):1317–26.
163. Attar R, Wu A, Wojdyla D, Jensen SE, Andell P, Mahaffey KW, et al. Outcomes After Acute Coronary Syndrome in Patients With Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease (from the TRACER, TRILOGY-ACS, APPRAISE-2, and PLATO Clinical Trials). *Am J Cardiol.* 2022;178:11–7.

164. Shehab A, Bhagavathula AS, Al-Rasadi K, Alshamsi F, Al Kaab J, Thani K Bin, et al. Diabetes and Mortality in Acute Coronary Syndrome: Findings from the Gulf COAST Registry. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;18(1):68–76.
165. Wang TY, Newby LK, Chen AY, Mulgund J, Roe MT, Sonel AF, et al. Hypercholesterolemia paradox in relation to mortality in acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2009 Sep;32(9):E22-8.
166. Yousufuddin M, Zhu Y, Al Ward R, Peters J, Doyle T, Jensen KL, et al. Association of hyperlipidaemia with 5-year survival after hospitalisation for acute myocardial infarction: a propensity score matched analysis. *Open Heart*. 2020;7(1):e001163.
167. Jin J, Shi Z, Pang X. Association between low-density lipoprotein cholesterol level and mortality in patients with cardiogenic shock: A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021;11(7):1–5.
168. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):243–52.
169. Nilsson G, Leppert J, Ohrvik J. Enigma of the cholesterol paradox in acute myocardial infarction: lessons from an 8-year follow-up of all-cause mortality in an age-matched and sex-matched case-control study with controls from the patients' recruitment area. *BMJ Open*. 2022;12(7):e057562.
170. Lee YB, Koo M, Noh E, Hwang SY, Kim JA, Roh E, et al. Myocardial Infarction, Stroke, and All-Cause Mortality according to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level in the Elderly, a Nationwide Study. *Diabetes Metab J*. 2022 Sep;46(5):722–32.
171. Aune E, Røislien J, Mathisen M, Thelle DS, Otterstad JE. The “smoker’s paradox” in patients with acute coronary syndrome: a systematic review. *BMC Med*. 2011 Aug;9:97.
172. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP. Meta-analysis of the effect of comprehensive smoke-free legislation on acute coronary events. *Heart*. 2010 Sep;96(19):1525–30.
173. Notara V, Panagiotakos DB, Kouroupi S, Stergiouli I, Kogias Y, Stravopodis P, et al. Smoking determines the 10-year (2004–2014) prognosis in patients with Acute Coronary Syndrome: the GREECS observational study. *Tob Induc Dis*. 2015;13(1):38.
174. Cruz MC, Moreira RI, Abreu A, Timóteo AT, Carvalho RS, Ferreira L, et al. The smoker’s paradox in acute coronary syndrome: Is it real? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2018;37(10):847–55.
175. Correia J, Neto V, Santos J, Pires I, Goncalves L, Costa A, et al. The effects of smoking and alcoholism in acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(Supplement_1).
176. Robertson JO, Ebrahimi R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW, Lincoff AM. Impact of Cigarette Smoking on Extent of Coronary Artery Disease and Prognosis of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):372–9.
177. Mearns BM. Cigarettes associated with increased mortality in NSTEMI-ACS. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(5):250.
178. Williams MJA, Lee M, Alfadhel M, Kerr AJ. Obesity and All Cause Mortality Following Acute Coronary Syndrome (ANZACS-QI 53). *Heart Lung Circ*. 2021;30(12):1854–62.
179. Balayah Z, Alsheikh-Ali AA, Rashed W, Almahmeed W, Mulla A Al, Alrawahi N, et al. Association of obesity indices with in-hospital and 1-year mortality following acute coronary syndrome. *Int J Obes*. 2021;45(2):358–68.
180. Şaylık F, Çınar T, Hayiroğlu Mİ. Effect of the Obesity Paradox on Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-analysis of the Literature. *Balkan Med J*. 2023;40(2):93–103.

181. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on Acute Coronary Syndrome: A Burden on the Young and Poor. *Circ Res.* 2014;114(12):1959–75.
182. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E. Contribution of trends in survival and coronary y-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *The Lancet.* 1999;353(9164):1547–57.
183. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine.* 2007 Sep;356(23):2388–98.
184. Vaughan AS, Ritchey MD, Hannan J, Kramer MR, Casper M. Widespread recent increases in county-level heart disease mortality across age groups. *Ann Epidemiol.* 2017 Sep;27(12):796–800.
185. Dégano IR, Salomaa V, Veronesi G, Ferrières J, Kirchberger I, Laks T, et al. Twenty-five-year trends in myocardial infarction attack and mortality rates, and case-fatality, in six European populations. *Heart.* 2015;101(17):1413–21.
186. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet [Internet].* 2018;392(10159):1736–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322037>
187. Lopez AD, Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics net. *Int J Epidemiol.* 2019 Sep;48(6):1815–23.
188. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global Perspective on Acute Coronary Syndrome. *Circ Res.* 2014 Sep;114(12):1959–75.
189. Ting P, Chua TSJ, Wong A, Sim LL, Tan VWD, Koh TH. Trends in mortality from acute myocardial infarction in the coronary care unit. *Ann Acad Med Singap.* 2007 Sep;36(12):974–9.
190. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2285–93.
191. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the world health organization and coronary artery disease risk factors from NCD risk factor collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Sep;12(6).
192. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V, Go AS. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine.* 2010;362(23):2155–65.
193. Uddin M, Mir T, Khalil A, Mehar A, Gomez-Pineiro E, Babu MA, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction Outcomes: A United States Nationwide Emergency Departments Cohort Study. *J Emerg Med.* 2022 Sep;62(3):306–15.
194. Puymirat E. Association of Changes in Clinical Characteristics and Management With Improvement in Survival Among Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA.* 2012 Sep;308(10):998.
195. Rosamond WD, Chambless LE, Heiss G, Mosley TH, Coresh J, Whitsel E, et al. Twenty-Two-Year Trends in Incidence of Myocardial Infarction, Coronary Heart Disease Mortality, and Case Fatality in 4 US Communities, 1987–2008. *Circulation.* 2012 Sep;125(15):1848–57.

196. Schmidt M, Jacobsen JB, Lash TL, Botker HE, Sorensen HT. 25 year trends in first time hospitalisation for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: a Danish nationwide cohort study. *BMJ*. 2012 Sep;344(jan25 2):e356–e356.
197. Zou Z, Cini K, Dong B, Ma Y, Ma J, Burgner DP, et al. Time Trends in Cardiovascular Disease Mortality Across the BRICS. *Circulation*. 2020 Sep;141(10):790–9.
198. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A. Trends in Out-of-Hospital Deaths Due to Coronary Heart Disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation*. 2011 Sep;123(1):46–52.
199. Mokdad AH, Ballestros K, Echko M, Glenn S, Olsen HE, Mullany E, et al. The State of US Health, 1990-2016. *JAMA*. 2018 Apr 10;319(14):1444.
200. Thrane PG, Olesen KKW, Thim T, Gyldenkerne C, Mortensen MB, Kristensen SD, et al. Mortality Trends After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Sep;82(10):999–1010.
201. Ioacara S, Popescu AC, Tenenbaum J, Dimulescu DR, Popescu MR, Sirbu A, et al. Acute Myocardial Infarction Mortality Rates and Trends in Romania between 1994 and 2017. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep;17(1):285.
202. Camacho X, Nedkoff L, Wright FL, Nghiem N, Buajitti E, Goldacre R, et al. Relative contribution of trends in myocardial infarction event rates and case fatality to declines in mortality: an international comparative study of 1.95 million events in 80.4 million people in four countries. *Lancet Public Health*. 2022 Sep;7(3):e229–39.
203. Institute for Public Health of Serbia. Incidence and mortality of acute coronary syndrome in Serbia. 2012.
204. Karanović N, Milosavljević T. Management of organizational changes: A systemic approach to coronary artery disease control in Serbia. *Heart and blood vessels*. 2014;33(2):170–5.
205. Lavery T, Greenslade JH, Parsonage WA, Hawkins T, Dalton E, Hammett C, et al. Factors influencing choice of pre-hospital transportation of patients with potential acute coronary syndrome: An observational study. *Emergency Medicine Australasia*. 2017;29(2):210–6.
206. UREDBA O PLANU MREŽE ZDRAVSTVENIH USTANOVA, “Službeni glasnik Republike Srbije”, br. 42/2006 i 119/2007). Dostupno na: https://zdravstvo.rs/FileUpload/Regulativa/uredba_mreza_ustanova.pdf [Internet]. Available from: https://zdravstvo.rs/FileUpload/Regulativa/uredba_mreza_ustanova.pdf
207. ZAKON O ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI Republike Srbije (“Sl. glasnik RS”, br. 25/2019).
208. Dobrić M, Ostojić M, Nedeljković M, Vukčević V, Stanković G, Stojković S, et al. Treatment of acute ST elevation myocardial infarction with primary percutaneous coronary intervention in Department of cardiology. Clinical center of Serbia, Belgrade: movement and treatment of patients from the onset of chest pain till the attempt of reopening the infarct-related artery. *Srp Arh Celok Lek*. 1992;120(3):521–9.
209. Mooney M, McKee G, Fealy G, O’Brien F, O’Donnell S, Moser D. A review of interventions aimed at reducing pre-hospital delay time in acute coronary syndrome: what has worked and why? Vol. 11, *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2012. p. 445–53.
210. Tan LL, Wong HB, Poh CL, Chan MY, Seow SC, Yeo TC, et al. Utilisation of emergency medical service among Singapore patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: prevalence and impact on ischaemic time. *Intern Med J*. 2011 Sep;41(12):809–14.
211. Blohm M, Hartford M, Karlson BW, Karlsson T, Herlitz J. A media campaign aiming at reducing delay times and increasing the use of ambulance in AMI. *Am J Emerg Med*. 1994 Sep;12(3):315–8.

212. Gaspoz JM, Unger PF, Urban P, Chevrolet JC, Rutishauser W, Lovis C, et al. Impact of a public campaign on pre-hospital delay in patients reporting chest pain. *Heart*. 1996 Sep;76(2):150–5.
213. Alrawashdeh A, Nehme Z, Williams B, Stub D. Emergency medical service delays in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart*. 2020 Sep;106(5):365–73.
214. Cha JJ, Bae S, Park DW, Park JH, Hong SJ, Park SM, et al. Clinical Outcomes in Patients With Delayed Hospitalization for Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep;79(4):311–23.
215. Vasiljević Z. Podgrupa za hospitalnu negu bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji se leče neinvazivno (u KJ) (i prehospitalno). In SANU; 2009.
216. Karanović N, Milosavljević T. UDRUŽENJE KARDIOLOGA SRBIJE CARDIOLOGY SOCIETY OF SERBIA Upravljanje organizacionim promenama: Sistemski pristup kontroli koronarne bolesti u Srbiji. Vol. 33, Srce i krvni sudovi. 2014. p. 170–5.
217. Bernard R. Acute myocardial infarction: coronary care unit, hospital ward or home management? *Acta Cardiol*. 1979;34(4):269–78.
218. Sawers JSA, Borseley DQ, Lawson AAH. Effect of a Coronary Care Unit on Mortality from Acute Myocardial Infarction. *Scott Med J*. 1979 Sep;24(2):121–6.
219. Loughran J, Puthawala T, Sutton BS, Brown LE, Pronovost PJ, DeFilippis AP. The Cardiovascular Intensive Care Unit—An Evolving Model for Health Care Delivery. *J Intensive Care Med*. 2017 Sep;32(2):116–23.
220. Stojkovic S, Milasinovic D, Bozinovic N, Davidovic A, Debeljacki D, Djenic N, et al. Serbia: Coronary and structural heart interventions from 2010 to 2015. Vol. 13, *EuroIntervention*. EuroPCR; 2017. p. Z59–63.
221. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):943–57.
222. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkil MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. Vol. 133, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 1916–26.
223. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. 2003 Sep;361(9351):13–20.
224. Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Mario C Di, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: Current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J*. 2014 Sep;35(29):1957–70.
225. Grønborg Laut K., Becic Pedersen A., Lash T., Dalby Kristensen S. Barriers to implementation of primary percutaneous coronary intervention in Europe. *Eur Cardiol*. 2011;7:108–12.
226. Keeley EC, Grines CL. Primary Percutaneous Coronary Intervention for Every Patient with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: What Stands in the Way? *Ann Intern Med*. 2004 Sep;141(4):298.
227. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. *Circulation*. 2000;102(17):2031–7.
228. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961 Sep;55:33–50.
229. Marmot M. *The health gap: the challenge of an unequal world*. Bloomsbury; 2015.
230. Gabet A, Danchin N, Juillière Y, Olié V. Acute coronary syndrome in women: rising hospitalizations in middle-aged French women, 2004–14. *Eur Heart J*. 2017;38(14):1060–5.

231. Ribeiro KRA. Incidence of Acute Coronary Syndrome Between Men and Women: Integrative Review. *Iris Journal of Nursing & Care*. 2020;2(3).
232. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MJ. Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: Linked national database study. *BMJ (Online)*. 2012 Sep;344(7842).
233. Vasiljevic Z, Mickovski-Katalina N, Panic G, Krotin M, Putnikovic B, Miljus D, et al. Clinical characteristics, management and mortality in patients with acute coronary syndrome from 2002 to 2005: Report from the National registry of acute coronary syndrome in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*. 2007;135(11–12):645–54.
234. Ministry of Health of The Republic of Serbia. National Health Survey Serbia 2006, 2007
235. Ministry of Health of The Republic of Serbia. National Health Survey Serbia 2019, 2020
236. Daitch V, Turjeman A, Poran I, Tau N, Ayalon-Dangur I, Nashashibi J, et al. Underrepresentation of women in randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Trials*. 2022;23(1).
237. Tobb K, Kocher M, Bullock-Palmer RP. Underrepresentation of women in cardiovascular trials- it is time to shatter this glass ceiling. Vol. 13, *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. Elsevier Inc.; 2022.
238. Laut KG, Gale CP, Lash TL, Kristensen SD. Determinants and patterns of utilization of primary percutaneous coronary intervention across 12 European countries: 2003–2008. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(3):2745–53.
239. National Cancer Institute, Sciences D of CC and P. Joinpoint Regression Program. USA: Surveillance Research Program. National Cancer Institute; 2020.
240. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository [Internet]. Vol. 39. 2011. Available from: apps.who.int/gho/data/node.main.1?lang=en
241. Vasiljević Z. Podgrupa za hospitalnu negu bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom koji se leče neinvazivno (u KJ) (i prehospitalno). In 2009.
242. Roger VL. Epidemiology of Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. 2007 Sep;91(4):537–52.
243. Roger VL. Myocardial Infarction Outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):568–70.
244. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. Vol. 120, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 366–80.
245. Galea S. Healthier: fifty thoughts on the foundations of population health. 2018. 231–233 p.
246. Wakefield MA, Loken B, Hornik RC. Use of mass media campaigns to change health behaviour. *The Lancet*. 2010 Sep;376(9748):1261–71.
247. Golechha M. Health promotion methods for smoking prevention and cessation: A comprehensive review of effectiveness and the way forward. *Int J Prev Med*. 2016;7(1):7.
248. Vasić A, Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N, Mandić-Rajčević S, Soldatović I. Temporal Trends in Acute Coronary Syndrome Mortality in Serbia in 2005–2019: An Age–Period–Cohort Analysis Using Data from the Serbian Acute Coronary Syndrome Registry (RAACS). *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14457.
249. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1992 Sep;327(10):669–77.
250. Lloyd-Jones DM. Slowing Progress in Cardiovascular Mortality Rates. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):599.
251. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD

- 2019 Study. Vol. 76, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2020. p. 2982–3021.
252. Incidence and mortality from acute coronary syndrome in Serbia 2019.
 253. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of Acute Coronary Syndromes in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends From 2005 to 2049. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2013;66(6):472–81.
 254. Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen ML, Rasmussen K, Thelle DS, et al. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation*. 2016 Sep;133(1):74–81.
 255. Hunziker L, Radovanovic D, Jeger R, Pedrazzini G, Cuculi F, Urban P, et al. Twenty-Year Trends in the Incidence and Outcome of Cardiogenic Shock in AMIS Plus Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Sep;12(4).
 256. Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G, Głównczyńska R, Gawałko M, Balsam P, et al. Long-term prognosis following acute coronary syndromes: a prospective observational study of an unselected group treated in the 24/7 cardiac catheterisation laboratory at a university hospital. *Kardiol Pol*. 2018 Sep;76(4):755–63.
 257. Pichlhofer O, Maier M. Unregulated access to health-care services is associated with overutilization—lessons from Austria. *The European Journal of Public Health*. 2015 Sep;25(3):401–3.
 258. El-Menyar A, Ahmed E, Albinali H, Al-Thani H, Gehani A, Singh R, et al. Mortality Trends in Women and Men Presenting with Acute Coronary Syndrome: Insights from a 20-Year Registry. *PLoS One*. 2013;8(7):e70066.
 259. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Sep;396(10258):1204–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620309259>
 260. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016 Sep;388(10053):1459–544.
 261. Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Incidence and Mortality from Acute Coronary Syndrome in Serbia in 2006. Belgrade, Serbia; 2007.
 262. Gabet A, Chatignoux E, Ducimetière P, Danchin N, Olié V. Differential trends in myocardial infarction mortality over 1975–2010 in France according to gender: An age-period-cohort analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Sep;223:660–4.
 263. Ocaña-Riola R, Mayoral-Cortés JM, Fernández-Ajuria A, Sánchez-Cantalejo C, Martín-Olmedo P, Blanco-Reina E. Age, Period, and Cohort Effects on Mortality From Ischemic Heart Disease in Southern Spain. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2015;68(5):373–81.
 264. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011 Sep;377(9781):1949–61.
 265. Ministerio da Saude, Instituto Nacional de Cancer (INC), Pan American Health Organization (PAHO). Global Adult Tobacco Survey, Brazil Report. Rio de Janeiro, 2010; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/global_tobacco_survey_relatorio_gats.pdf

266. Nedeljković MA, Mitov V, Nikolić M, Jolić A, Adamović D, Dimitrijević M, et al. Interventional cardiology in Serbia during COVID-19 pandemic for the period of 2019-2022, Case report, Cardiology Society of Serbia . Vol. 41, Srce i krvni sudovi. 2022. p. 52–5.
267. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003 Sep;163(19):2345–53.
268. Julian D. Treatment of cardiac arrest in acute myocardial ischemia and infarction. *The Lancet.* 1961 Sep;278(7207):840–4.
269. Marrugat J, Sala J, Masiá R, Pavesi M, Giné S Sanz ;, Valle V, et al. Mortality Differences Between Men and Women Following First Myocardial Infarction. Vol. 280, *JAMA.* 1998. Available from: <https://jamanetwork.com/>
270. Jhun HJ, Kim H, Cho S Il. Time trend and age-period-cohort effects on acute myocardial infarction mortality in Korean adults from 1988 to 2007. *J Korean Med Sci.* 2011 Sep;26(5):637–41.
271. Dos Santos J, Meira KC, Camacho AR, De Oliveira Salvador PTC, Guimarães RM, Pierin ÂMG, et al. Mortality due to acute myocardial infarction in Brazil and its geographical regions: Analyzing the effect of age-period-cohort. *Ciencia e Saude Coletiva.* 2018;23(5):1621–34.
272. Chang J, Liu X, Sun Y. Mortality due to acute myocardial infarction in China from 1987 to 2014: Secular trends and age-period-cohort effects. *Int J Cardiol.* 2017 Sep;227:229–38.
273. Ma E, Iso H, Takahashi H, Yamagishi K, Tanigawa T. Age-Period-Cohort Analysis of Mortality due to Ischemic Heart Disease in Japan, 1955 to 2000. *Circulation Journal.* 2008;72(6):966–72.
274. Landmesser U, MacRae CA. Digital technology to support self-management in patients with coronary disease. Vol. 1, *The Lancet Digital Health.* Elsevier Ltd; 2019. p. e50–1.
275. Redfern J, Coorey G, Mulley J, Scaria A, Neubeck L, Hafiz N, et al. A digital health intervention for cardiovascular disease management in primary care (CONNECT) randomized controlled trial. *NPJ Digit Med.* 2020 Sep;3(1).
276. Indraratna P, Biswas U, McVeigh J, Mamo A, Magdy J, Briggs N, et al. Research Methodology- e-Cardiology / Digital Health. Remote Patient Monitoring and Telehealth [Internet]. 2021;3083. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/Supplement_1/ehab724.3083/6391774
277. Murphy AC, Meehan G, Koshy AN, Kunniandy P, Farouque O, Yudi MB. Efficacy of Smartphone-Based Secondary Preventive Strategies in Coronary Artery Disease. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020;14.
278. Marvel FA, Spaulding EM, Lee MA, Yang WE, Demo R, Ding J, et al. Digital Health Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021 Sep;14(7):E007741.
279. Van Heuverswyn F, De Buyzere M, Coeman M, De Pooter J, Drieghe B, Duytschaever M, et al. Feasibility and performance of a device for automatic self-detection of symptomatic acute coronary artery occlusion in outpatients with coronary artery disease: a multicentre observational study. *Lancet Digit Health.* 2019 Jun 1;1(2):e90–9.
280. Gibson CM, Holmes D, Mikdadi G, Presser D, Wohns D, Yee MK, et al. Implantable Cardiac Alert System for Early Recognition of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 23;73(15):1919–27.
281. Nair A, Vishnevsky A, Frisch DR. Atrial fibrillation or unstable angina? Utilization of a mobile electrocardiographic device to diagnose acute coronary syndrome. *Cardiovasc Digit Health J.* 2020 Sep;1(1):52–4.
282. Stavrakis S, Whyte S, Sample K, Barber R, Albert D, Po SS. CLINICAL VALIDATION OF A NOVEL, SMARTPHONE-BASED 12-LEAD ECG DEVICE. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mar;79(9):2034.

283. What Is the Diagnostic Value of ECG Database Mining? GE Healthcare [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://www.gehealthcare.com/>.
284. Smith SW, Walsh B, Grauer K, Wang K, Rapin J, Li J, et al. A deep neural network learning algorithm outperforms a conventional algorithm for emergency department electrocardiogram interpretation. *J Electrocardiol.* 2019 Jan;52:88–95.
285. Ribeiro AH, Ribeiro MH, Paixão GMM, Oliveira DM, Gomes PR, Canazart JA, et al. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network. *Nat Commun.* 2020 Apr 9;11(1):1760.
286. Hannun AY, Rajpurkar P, Haghpanahi M, Tison GH, Bourn C, Turakhia MP, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection and classification in ambulatory electrocardiograms using a deep neural network. *Nat Med.* 2019 Jan 7;25(1):65–9.
287. Siontis KC, Noseworthy PA, Attia ZI, Friedman PA. Artificial intelligence-enhanced electrocardiography in cardiovascular disease management. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jul 1;18(7):465–78.
288. Sierra J, Rojo Grajales L, Matute-Martinez C, Al-Ayyubi R, Ernest P, Herrera-Ramos A, et al. Abstract 10049: Outcome of Telemedicine Compared With Traditional In-Person Follow-Up Visits in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Virtual Heart Study. Circulation* [Internet]. 2022 Nov 8;146(Suppl_1). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.146.suppl_1.10049
289. Dalal HM, Doherty P, McDonagh ST, Paul K, Taylor RS. Virtual and in-person cardiac rehabilitation. *BMJ.* 2021 Jun 3;n1270.
290. Burazor I, Spiroski D, Terzic J, Otasevic P, Babic R, Nikolic A, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention in COVID-19 times: Single center experience. *Eur J Prev Cardiol.* 2021 May 11;28(Supplement_1).
291. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul;74(1):133–53.
292. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Jul 27;23(11):NP1–96.
293. Kotta PA, Corso B, Brailovsky Y, Oliveros E. The Impact of 2020 and the Future of Cardiology Training. *JACC Case Rep.* 2021 Apr;3(4):697–700.
294. Stojković G, Stoilković G, Djokić D, Kocić N, Stojanović J, Stanković A, et al. Eight years of cardiac catheterisation laboratory at the General Hospital Leskovac.

Publikovani radovi iz teze:

1. Vasić A, Vasiljević Z, Mickovski-Katalina N; Mandić-Rajčević S, Soldatović I. Temporal Trends in Acute Coronary Syndrome Mortality in Serbia in 2005–2019: An Age–Period–Cohort Analysis Using Data from the Serbian Acute Coronary Syndrome Registry (RAACS). *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, DOI 103390/ijerph192114457

2. Vasić A, Mandić-Rajčević S, Soldatović I. Digital health for improving management of acute coronary syndrome, *Medical youth* Vol. 74 No.6 (2023), DOI 10.5937/mp74-44394

PRILOG

Prilog 1. Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva i standardizovane stope incidencije na 100,000 stanovnika (ASR-E), ukupno i prema polu, 2006-2019

Godina	Ukupno		Muškarci		Žene	
	Broj slučajeva	ASR-E	Broj slučajeva	ASR-E	Broj slučajeva	ASR-E
2006	21422	219.9	13206	305.7	8216	145.4
2007	21821	223.5	13350	307.9	8471	146.9
2008	22058	222.5	13546	310.2	8512	146
2009	23036	230	14017	318.3	9019	153.1
2010	17857	219.3	11063	303.4	6794	145.9
2011	22409	224.8	13856	314.7	8553	146.4
2012	20981	203.1	12796	281	8185	134.4
2013	18252	177.2	11271	248.4	6981	114.7
2014	20774	197.8	12544	273.2	8230	131
2015	23882	226.6	14158	306.3	9724	156.6
2016	19387	184.1	11476	248	7911	127.8
2017	19664	187.8	12077	261.5	7587	123.1
2018	21422	219.9	13206	305.7	8216	145.4
2019	23216	220.4	14447	310.3	8769	141.4
Ukupno	360800	211.4	220920	293.1	139880	139.6

Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva u muškoj populaciji, 2006-2019

M Godina	Uzrasna grupa											
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
2006	18	32	68	166	439	828	1607	1926	1516	1953	2024	2626
2007	10	21	58	168	395	852	1502	2140	1678	1807	2005	2710
2008	8	30	71	194	423	850	1396	2049	1702	1853	2003	2960
2009	11	25	63	166	412	875	1351	2159	1857	1800	2009	3288
2010	9	21	86	189	449	770	1278	1958	1975	1546	1828	3295
2011	12	26	76	196	442	812	1346	2086	2238	1579	1813	3222
2012	10	26	66	197	394	689	1275	1789	2083	1527	1578	3162
2013	13	19	50	177	364	679	1051	1500	1798	1511	1476	2631
2014	11	19	59	190	389	707	1076	1620	2064	1738	1461	3210
2015	21	18	61	188	451	782	1146	1668	2351	2168	1592	3710
2016	5	20	56	133	363	588	940	1358	1866	1997	1283	2857
2017	10	21	56	154	325	653	1014	1490	1971	2101	1445	2837
2018	12	23	82	176	434	795	1225	1687	2157	2383	1615	3138
2019	10	22	68	167	417	801	1132	1644	2213	2662	2018	3293

Incidencija akutnog koronarnog sindroma, broj slučajeva u ženskoj populaciji, 2006-2019

Ž	Uzrasna grupa											
Godina	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
2005	7	11	15	46	93	291	574	772	830	1258	1602	2716
2006	7	11	15	46	93	291	574	772	830	1258	1602	2716
2007	4	9	11	55	127	252	540	832	758	1176	1567	3137
2008	8	5	23	39	110	263	485	804	843	1091	1610	3227
2009	4	8	26	46	154	246	478	819	918	1092	1625	3602
2010	7	15	26	56	104	245	410	794	960	987	1493	3576
2011	8	8	20	45	113	248	481	836	1060	994	1415	3321
2012	3	7	19	38	90	232	443	693	987	943	1256	3471
2013	0	5	12	34	73	207	377	596	912	882	1076	2807
2014	2	7	14	35	91	207	391	617	1071	1028	1088	3679
2015	7	8	17	51	121	243	454	756	1181	1395	1333	4155
2016	4	19	47	55	108	215	348	556	989	1202	1018	3346
2017	7	4	14	50	89	219	349	572	975	1190	1084	3034
2018	3	6	17	39	100	233	339	640	941	1349	1204	3536
2019	1	5	19	49	120	220	428	663	1019	1468	1369	3408

Biografija

Ana Vasić diplomirala je 2006. godine na Elektrotehničkom fakultetu Univerziteta u Beogradu, na Smeru za Biomedicinski i ekološki inženjering.

Od 2009. do 2014. radila je kao Klinički Medicinski fizičar u radioterapiji u Srbiji i inostranstvu. U februaru 2013. položila je specijalistički ispit iz Medicinske fizike.

Od 2014. do 2018. bila je zaposlena u National Centre for Cancer Care and Research u Kataru, kao Senior Medicinski fizičar odgovoran za odeljenja Brahiterapije i Medicinske slike. Bila je predavač u školi za Radijacionu onkologiju u Kataru.

Od 2018. godine pohađala je brojne edukacije u vezi sa primenom veštačke inteligencije i statistike u medicini.

Doktorske studije iz oblasti Javnog zdravlja na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2019. godine, sa željom da se bavi epidemiologijom nezaraznih bolesti, i istraživanjem uticaja socijalnih i komercijalnih determinanti zdravlja na pokazatelje zdravlja stanovništva.

Radila je na projektu Qatar National Breast Cancer Screening Program, i drugim projektima u radiologiji u Kataru, uključujući uvođenje telemedicinske dijagnostike i dijagnostike veštačkom inteligencijom u programu skrininga raka dojke u primarnim zdravstvenim centrima.

Od 2024. godine karijeru nastavlja u Ministarstvu Javnog zdravlja u Kataru, u odeljenju za prevenciju nezaraznih bolesti.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора ANA VASIĆ

Број индекса 2019/5052

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji
u periodu od 2005. do 2019. godine"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 04.12.2023.

Ana Vasić

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора ANA VASIĆ

Број индекса 2019/5052

Студијски програм Javno zdravlje

"Analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji u
Наслов рада periodu od 2005. do 2019. godine"

Ментор DOCENT DR IVAN SOLDATOVIĆ;

ASISTENT DR. MED. SC. STEFAN MANDIĆ - RAJČEVIĆ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 04.12.2023.

Ana Vasić

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"Analiza mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom u Srbiji u periodu od 2005. do 2019. godine"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 04.12.2023.

Ana Vasić